

ББК 54.11
В 75
УДК 616.15 (035)

616.15

Авторы: А. И. Воробьев, М. Д. Бриллиант, Н. Е. Андреева, М. Г. Абрамов, З. С. Баркаган, М. И. Бронштейн, Ю. Е. Виноградова, И. А. Воробьев, В. М. Городец-кий, И. А. Грибова, Л. Д. Гриншпун, А. В. Демидова, Л. И. Идельсон, М. М. Каверзне-ва, А. И. Колесникова, Н. С. Потекаев, Е. К. Пяткин, Я. Д. Сахибов, А. Н. Смирнов, С. К. Терновой.

Рецензенты: И. М. Менделеев, проф., зав. кафедрой госпитальной терапии медицинского факультета Петрозаводского университета; В. А. Алмазов, проф., зав. кафедрой госпитальной терапии I Ленинградского медицинского института им. И. П. Пав-лова.

**Руководство по гематологии: В 2 т. Т. 1/Под ред. А. И. Во-
В75 робьева. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1985. —
448 с., ил.**

В пер.: 2 р. 70 к. 50 000 экз.

В первом томе представлена общая гематология: строение клетки, характеристика клеток крови, нормальное кроветворение и его регуляция, культивирование клеток крови, методы исследования в гематологии, обмен железа, структура гемоглобина, система гемостаза. Из частной гематологии описаны гемобласты, цитостатическая и острая лучевая болезни, лейкоидные реакции. Во втором издании (первое вышло в 1979 г.) представлены некоторые вопросы синдро-мо-логии, отражено новое в понимании, диагностике и лечении болезней крови. Книга предназначена для терапевтов, в том числе гематологов, а также онкологов.

Р 411202000—319
039(01)—85

91—85

ББК 54.11

© Издательство «Медицина» 1979
© Издательство «Медицина» 1985

7-1211-4

ЛЕВЕНКО Т. П. ПОСРЕДНИК
ИЗДАТЕЛЬСТВО «МЕДИЦИНА»

И. А. НЕКРАСОВА

Памяти учителя
ИОСИФА АБРАМОВИЧА КАССИРСКОГО
посвящается

ПРЕДИСЛОВИЕ КО ВТОРОМУ ИЗДАНИЮ

Второе издание «Руководства по гематологии» выходит через 6 лет после предыдущего. За эти годы существенно увеличился объем научных фактов в области гематологии, но основные теоретические ее положения остались пока непоколебимыми. Сегодня в значительной степени расшифровывается этиология гемобластозов на уровне конкретных генных повреждений, все более детализируется в отделе клеток-предшественниц схема кроветворения, становится доступным для терапевтического контроля синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Лечебные возможности гематолога непрерывно и быстро расширяются. Уже не вызывает иронической улыбки недоверия утверждение о возможности выздоровления от острого лимфобластного лейкоза (детского), от лимфогранулематоза. Настала пора организационных решений, которые позволили бы реализовать эти возможности повсеместно, а не в отдельных центрах.

Руководство по-прежнему носит преимущественно клинический характер и адресовано в первую очередь терапевтам, в том числе гематологам, так как представить себе хорошего гематолога, плохо знающего внутренние болезни, я не могу.

В подготовке руководства приняли участие сотрудники кафедры гематологии Центрального ордена Ленина института усовершенствования врачей проф. Михаил Гукасович Абрамов, д-р мед. наук Наталья Евгеньевна Андреева, канд. мед. наук Марина Давыдовна Бриллиант, канд. мед. наук Лия Давыдовна Гриншпун, проф. Александра Васильевна Демидова, д-р мед. наук Лев Иосифович Идельсон, канд. мед. наук Александр Николаевич Смирнов и автор этих строк; врач ЦКБ № 2 МПС канд. мед. наук Владимир Матвеевич Городецкий; зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней Алтайского медицинского института проф. Зиновий Соломонович Баркаган; сотрудник кафедры цитологии МГУ канд. биол. наук Иван Андреевич Воробьев; сотрудник Института медицинской радиологии АМН СССР канд. мед. наук Антонина Ивановна Колесникова; сотрудник Центрального НИИ травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова МЗ СССР канд. мед. наук Ирина Алексеевна Грибова; сотрудник МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского канд. мед. наук Яшен Даменович Сахибов; сотрудник Всесоюзного онколо-

кислоты, полисахариды до мономеров, а они через мембрану фагосомы попадают в цитоплазму.

В лизосомах отсутствуют липазы, и поэтому в фагосоме не происходит распада мембран. В результате переваривания образуется небольшое так называемое остаточное тельце, которое или остается в клетке, или выводится наружу. Накапливающиеся во II лизосомах мембраны могут давать так называемые миелиновые фигуры. Накопление миелиновых фигур считается одним из признаков старения клетки; оно характерно для некоторых заболеваний. Общий цикл превращений лизосом представлен на рис. 9.

Кроме перечисленных выше органоидов, в клетках присутствуют и другие образованные мембранами структуры. Наиболее распространенные среди них — мультивезикулярные тельца, микротельца (пероксисомы) и окаймленные пузырьки.

Мультивезикулярные тельца представляют собой, по-видимому, одно из производных II лизосом, а свое название они получили из-за множества мелких пузырьков, ограниченных мембраной внутри одного большого пузырька.

Микротельца содержат в основном один фермент — каталазу, с помощью которого они окисляют перекись водорода до воды. Этот фермент может до некоторой степени замещать работу нескольких митохондриальных ферментов, а главное, он препятствует накоплению в клетке перекисных соединений, что могло бы приводить к нежелательному окислению различных органических веществ.

Окаймленные пузырьки стали выделять в отдельный класс цитоплазматических структур совсем недавно. Их отличительной особенностью является специфический интегральный мембранный белок — клатрин. Молекулы клатрина выступают из мембраны наружу и придают ей на срезах «опушенный» вид. Возможно, что окаймленные пузырьки имеют различное происхождение — образуются в результате эндоцитоза из внешней мембраны, могут отшнуровываться от аппарата Гольджи и, возможно, от эндоплазматической сети.

В отличие от большинства клеточных органоидов центриоли не имеют в своем составе мембран. Их форма и размеры удивительно постоянны (рис. 10). Они представляют собой цилиндр длиной 0,4—0,5 мкм и диаметром 0,2 мкм. В состав центриолей входят белки и небольшое количество РНК. Число центриолей в клетке постоянно — их 2 (в полиплоидных клетках центриолей может быть больше — 4, 8, 16). В процессе подготовки клетки к делению центриоли удваиваются, образуя 2 пары. Удвоение центриолей происходит в интерфазе и совпадает по времени с периодом синтеза ДНК. Рост дочерних центриолей в длину заканчивается к середине митоза, но созревание продолжается еще в течение всего следующего клеточного цикла. Таким образом, в результате митоза в клетку попадает одна зрелая и одна незрелая центриоль.

Основная функция центриолей как в митозе, так и в интерфазе состоит в организации системы микротрубочек. Расходящиеся пары центриолей определяют в митозе расположение полюсов веретена деления. Вокруг материнских центриолей располагается облако электронно-плотного материала, который является местом образования микротрубочек веретена. После деления вокруг материнской центриоли скапливаются электронно-плотные стустки диаметром 40—80 нм. Частично они не могут прикрепляться к центриоли (перичентриольные сателлиты).

Стустки служат центрами организации микротрубочек в интерфазе. Предполагается, что сформированные микротрубочки отрываются от центров и образуют в цитоплазме сеть, которая постепенно разрушается и пополняется вновь за счет работы центров.

Цитоскелет — это система пронизывающих цитоплазму нитчатых структур, обеспечивающая опорно-двигательные функции в клетке. Все внутриклеточные фибриллы более или менее лабильны, они постоянно

обновляются. Цитоскелет обеспечивает как сохранение, так и изменение формы клетки.

Основными элементами цитоскелета в клетках позвоночных животных и человека являются микротрубочки, промежуточные (толщиной 10 нм) филаменты и микрофиламенты (рис. 11, см. на цвет. вкл.). По-видимому, все слагающие цитоскелет структуры связаны в клетке в единую общую сеть.

Микротрубочки представляют собой полые внутри цилиндрические образования диаметром 22—24 нм и длиной до нескольких десятков микрометров. Основным компонент микротрубочек белок тубулин. Кроме тубулина, составляющего около 80% массы микротрубочек, в них много других белков. В клетке микротрубочки, по-видимому, определяют направление движения внутриклеточных структур (митохондрий, секреторных гранул и т. п.); они обеспечивают, в частности, поддержание асимметричной формы фибробластов, участвуют в процессе секрета и всасывания. Во время деления микротрубочки формируют митотический аппарат, обеспечивающий расхождение хромосом. При подготовке клетки к делению вся система ее цитоплазматических микротрубочек деполимеризуется до отдельных молекул, а после окончания деления «собирается» вновь.

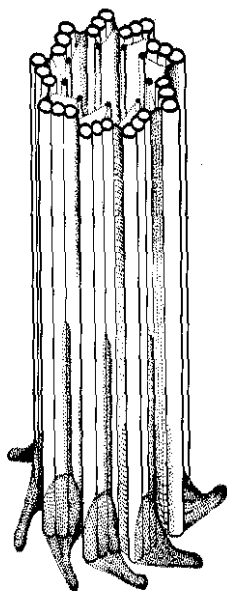


Рис. 10. Трехмерная модель строения centrioli (из Vorobjev, Chentsov, 1980).

Деполимеризация микротрубочек возможна и под воздействием ряда внешних и внутренних факторов: понижения температуры до 0—4°C, при добавлении к клеткам колхицина, винбластина (винкристина), при повышении концентрации внутриклеточного кальция. Все перечисленные агенты вызывают остановку клеточного деления.

Промежуточные филаменты получили свое название из-за толщины (8—11 нм), которая ставит их между микротрубочками (22—24 нм) и микрофиламентами (5—6 нм). В отличие от микротрубочек и микрофиламентов, промежуточные филаменты представляют сборную группу, так как в клетках разных типов они состоят из разных белков, и выполняют, по-видимому, различные функции. Наиболее распространены филаменты, состоящие из белка виментина. Они встречаются во всех эмбриональных клетках, во взрослом организме — в клетках соединительной ткани, крови, в небольшом количестве в эпителиальных и мышечных клетках. По расположению виментиновых филаментов сходны с микротрубочками. При разрушении микротрубочек они образуют мощный пучок, окружающий ядро. Все агенты, разрушающие микротрубочки, не влияют на промежуточные филаменты.

Из тканеспецифических филаментов наиболее распространены прекератиновые филаменты. Они встречаются в большинстве эпителиальных клеток. Прекератиновые филаменты входят в состав десмосом — специальных структур, скрепляющих эпителиальные клетки между собой. В клетках ороговевающего эпителия из прекератиновых филаментов образуется кератин. В соединительнотканых клетках прекератина нет.

Микрофиламенты состоят в основном из сократительного белка — актина. В клетке они собраны в пучки либо организованы в трехмерную сеть — активный гель. Кроме актина, в состав микрофиламентов входят и другие мышечные белки, а также особый класс актинсвязывающих белков. Микрофиламенты выполняют две основные функции: актин в комплексе с миозином и другими мышечными белками вызывает сокращение, подобно тому, как это происходит в мышце; актин в комплексе с актинсвязывающими белками обеспечивает переход цитоплазмы из жидкого состояния (золь) в твердое (гель). Помимо этого, актин через актинсвязывающие белки связывается с некоторыми интегральными белками плазмолеммы и контролирует их подвижность.

Со времени образования центральной пластинки — метафазы, хромосомы прикреплены в веретене, причем местом прикрепления является кинетохор. В следующей фазе хромосомы расщепляются в области перетяжки и расходятся к полюсам — анафаза. Процесс расхождения хромосом включает в себя 2 стадии — движение самих хромосом к полюсам (анафаза А) и расхождение полюсов друг от друга (анафаза В). Оба этих процесса обеспечиваются микротрубочками веретена, хотя в деталях их механизмы несколько отличаются друг от друга.

После расхождения хромосом начинается их деконденсация — они окружаются мембранными мешочками, из которых вновь образуется ядерная оболочка. Веретено деления распадается, входившие в него микротрубочки деполимеризуются с тем, чтобы затем вновь образовать сеть микротрубочек в интерфазной клетке. Последний этап митоза получил название телофазы.

Во время телофазы происходит событие, завершающее деление клетки — образование перетяжки и деление цитоплазмы (цитотомия). В основе цитотомии лежит образование во время деления сократительного кольца из актиновых микрофиламентов. После расхождения хромосом кольцо начинает сокращаться, перетягивая клетку пополам. Некоторое время после этого клетки еще остаются соединенными тонким мостиком с утолщением посередине — остаточным тельцем. В состав остаточного тельца входят микротрубочки веретена, сохраняющиеся в телофазе. В дальнейшем остаточное тельце отрывается и дочерние клетки получают самостоятельность.

По соотношению делящихся и специализированных клеток все ткани организма можно разделить на 3 категории клеточных популяций. К первой относятся ткани, клетки которых, достигнув высокоспециализированного состояния, полностью утрачивают способность размножаться; классическим примером такой популяции являются нейроны. Ко второй категории относятся клеточные популяции, где высокоспециализированные клетки имеют сравнительно небольшой срок жизни и постоянно должны замещаться новыми (например, в крови). В тканях млекопитающих источником новых клеток являются специальные недифференцированные или малодифференцированные клетки, не утратившие способности к размножению. Как правило, в популяциях этого типа присутствует ряд клеток, постепенно специализирующихся и одновременно утрачивающих способность к делению (по мере созревания такие клетки могут разделиться все меньшее число раз). Родоначальными клетками обновляющихся популяций служат так называемые стволовые клетки. Они способны делиться, но при этом из их потомков могут образоваться лишь определенные типы зрелых клеток.

Третий тип клеточных популяций образуют клетки, срок жизни которых в организме достаточно велик, но меньше продолжительности жизни всего организма. В результате эти клетки изредка делятся, но в основном выполняют свои специфические функции. Деление клеток можно стимулировать внешними воздействиями, но при этом обнаружить специальные стволовые клетки не удастся — делятся сами специализированные клетки. К популяциям третьего типа относятся клетки печени, надпочечников и, вероятно, фибробласты.

КРОВЕТВОРЕНИЕ

Кроветворение представляет собой многостадийный процесс клеточных дифференцировок, в результате которых в кровь выходят лейкоциты, эритроциты и тромбоциты.

В крови взрослого человека в каждый момент времени находится приблизительно $25 \cdot 10^{12}$ эритроцитов, около $3 \cdot 10^9$ лейкоцитов, около $15 \cdot 10^{11}$ тромбоцитов. Клеточные элементы составляют около 40% объема крови, 60% приходится на ее жидкую часть — плазму. В нормальных условиях эритроцит живет в кровяном русле около 100—120 дней. Продолжительность циркуляции нейтрофила, выражаемая временем полувыведения радиоактивной метки — $T_{1/2}$ около 4—10 ч (6,3—7,6; 5,7—1,2 ч в среднем, по данным Flidner с соавт., 1959; Dancey с соавт., 1976, соответственно), затем он мигрирует в ткани, где его жизнь также исчисляется часами. $T_{1/2}$ моноцита около 72 ч [van Furth et al., 1979], затем он переходит в ткани, где может превратиться в блуждающий или фиксированный макрофаг, сохраняющий способность к делению (в отличие от зрелых гранулоцитов, не способных к делению); срок его жизни в тканях не совсем ясен. Эозинофилы находятся в крови около 5 ч [Herian et al., 1970]; они также мигрируют в ткани. Срок пребывания в крови базофилов не установлен [Алмазов В. А., Афанасьев Б. В., 1979]. Лимфоциты представляют собой весьма неоднородную группу клеток: среди Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов одни клетки живут часы, другие — годы. Тромбоциты находятся в кровяном русле около 8—9 дней [Флиднер М., 1974].

Зрелость этих клеточных элементов может быть различной, так как в зависимости от потребности из кроветворных органов могут выходить и вполне зрелые, и только еще созревающие клетки, но уже выполняющие свою основную задачу: фагоцитирующие инородные частицы, транспортирующие кислород, образующие первичный тромб. Более того, в крови могут находиться и совсем незрелые клеточные элементы, например, предшественники эритропоэза [Papaioannou et al., 1976], которые морфологически ничем не отличаются от лимфоцитов. Вообще следует учесть, что предшественники всех ростков кроветворения имеют внешние признаки, соответствующие таковым лимфоцита. Различать эти клетки по внешним морфологическим признакам невозможно.

В какой-то мере созревание в каждом ростке кроветворения повторяет филогенез кроветворения; если безъядерные эритроциты появились лишь у млекопитающих, а у птиц, рыб они еще содержат ядра, то созревание клеток красного ряда у человека проходит через стадии ядродержащих эритрокариоцитов в костном мозге, а в кровь поступают обезъядренные — зрелые — эритроциты. Первичные фагоцитирующие элементы не имели дифференцированных ядер и специфической зернистости; гранулоциты в своей дифференцировке проходят эту стадию в костном мозге. Таким образом, своеобразный эмбриогенез крови, в отличие от других органов и систем, совершается непрерывно на протяжении всей жизни человека.

Схема кроветворения описывает последовательность дифференцировок в кроветворной ткани, начиная от исходных клеточных звеньев и кончая не способными к пролиферации формами. Современная схема кроветворения была опубликована в 1973 г. [Чертков И. Л., Воробьев А. И., 1973]. Через 6 лет схема была повторена в деталях Cline и Golde с единственным добавлением специальной предшественницы для эозинофилов. В 1981 г. схема вновь была пересмотрена в связи с появившимися новыми фактами, хотя ее принципиальная структура оставалась прежней [Воробьев А. И., Чертков И. Л., Бриллиант М. Д. 1981]. Современная схема кроветворения соответствует гипотезе А. А. Максимова об унитарном (из клеток одного типа) происхождении всех клеток крови.

В настоящее время получены серьезные подтверждения гистогенетической независимости системы кроветворной стромы и кроветворных клеток. Ретикулярные клетки — фибробласты, эндотелиальные, жировые клетки, остеобласты, т. е. все элементы, составляющие кроветворное микро-

окружение, имеют самостоятельные стволовые клетки, способные дифференцироваться во все элементы микроокружения [Фриденштейн А. Я., Лылыкина К. С., 1973; Chertkov et al., 1980; Чертков И. Л., Гуревич О. А., 1984]. Гистогенетическая независимость стромы и кроветворных клеток была подтверждена и у человека. По половому тельцу было установлено, что у сестры, при трансплантации получившей костный мозг брата, кроветворные клетки (в том числе макрофаги и остеокласты) несли донорский маркер, тогда как стромальные клетки (остеобласты, фибробласты) принадлежали реципиенту [Coccia et al., 1980].

На рис. 13 (см. на цвет. вкл.) изображена схема кроветворения в соответствии с современными представлениями о гемопоэзе. В классе дифференцированных клеток она принципиально не изменилась по сравнению с 1973 г., внесены лишь некоторые дополнения, однако в классах клеток — предшественниц гемопоэза произошли значительные перемены (появились тучно-базофильная, эозинофильно-эритроцитарная, макрофагальная клетки — предшественницы). Иным стало представление о стволовой клетке, сегодня ее заменяет класс стволовых клеток, но на схеме кроветворения это отражено частично.

КЛАСС СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Изучение процесса кроветворения проходило постепенно, от дифференцированных элементов к их прародителям — предшественникам. Для морфологически различных клеток последовательность клеточных дифференцировок, приводящую к рождению зрелых элементов крови, можно проследить на регенерирующем кроветворении после его опустошения (цитостатическое воздействие, иммунный агранулоцитоз и т. п.). Однако расшифровать более ранние стадии созревания клеток крови морфологически нельзя. До работ Till и McCulloch предполагалось, что клетки крови происходят из единого зачатка — гемоцитобласта, который в свою очередь рождается из недифференцированной тканевой клетки, несущей одновременно и опорную функцию гемогистобласта.

В 1961 г. Till, McCulloch разработали метод селезеночных колоний, основанный на том, что после введения смертельно облученным мышам донорского костного мозга в их селезенке развиваются макроскопически видимые очаги кроветворных клеток. С помощью хромосомных маркеров (хромосом, стабильно измененных после облучения) было показано, что каждая такая колония представляет собой клон — потомство одной клетки — колониеобразующей единицы в селезенке — КОЕ_с [Becker et al., 1963, и др.]. При образовании колонии КОЕ_с продуцирует несколько миллионов дифференцированных клеток-потомков.

Используя метод селезеночных колоний в сочетании с техникой радиационных маркеров, удалось показать, что лимфоциты несут те же маркеры, что и кроветворные клетки селезеночных колоний [Wu et al., 1968; Nowell et al., 1970; Abramson et al., 1977].

Таким образом, было подтверждено существование полипотентной клетки, общей для всех ростков кроветворения, в том числе и для лимфоцитов, которая получила название стволовой.

На рис. 14 представлена схема суммарного эксперимента, демонстрирующая происхождение всех клеток крови из одной клетки. При трансплантации костного мозга от здоровой к смертельно облученной мышши (см. рис.) такая клетка может дать все элементы крови. От этой мышши-реципиента кроветворные клетки вновь можно трансплантировать другим смертельно облученным мышам. Итак, предполагалось, что КОЕ_с является

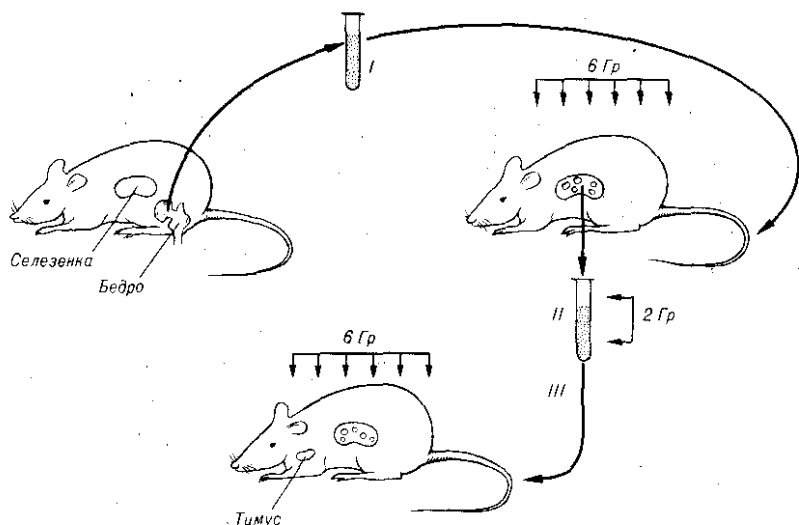


Рис. 14. Схема суммарного эксперимента, демонстрирующего происхождение всех клеток крови из одной клетки.

I — трансплантация облученной мыши нормальных кроветворных клеток; II — облучение кроветворных клеток, полученных из одной селезеночной колонии; III — трансплантация облученной мыши кроветворных клеток с маркерными хромосомами.

такой родоначальной — стволовой клеткой, имеющей морфологию большого лимфоцита, которая способна к почти неограниченному самоподдержанию, с одной стороны, и к дифференцировкам по всем направлениям гемопоэза — с другой.

Однако из описанных экспериментов не вытекала идентичность трансплантируемой КОЕ_с и КОЕ_к из колоний селезенки, появившихся у мышци-реципиента. Исследования последних лет [Чертков И. Л., Фриденштейн А. Я., 1976; Mauch et al., 1982; Botnick et al., 1982] показали, что КОЕ_с теряют пролиферативный потенциал по мере серийных трансплантаций и через 2—3 пассажа в составе колоний уже не обнаруживаются полипотентные КОЕ_с.

Во многих системах удастся установить потерю пролиферативного потенциала КОЕ_с, утрату их способности к продуцированию дочерних КОЕ_с, к восстановлению кроветворения облученных животных. Более того, не только при трансплантации, но и в нормальном организме КОЕ_с отличаются по пролиферативному потенциалу, в частности, КОЕ_с из периферической крови продуцирует значительно меньше дочерних КОЕ_с, чем КОЕ_с из костного мозга. При конкурентной репопуляции, т. е. при введении облученным животным одинакового числа КОЕ_с из костного мозга и периферической крови, очень быстро костномозговые предшественники вытесняют циркулирующие, т. е. происходящие из периферической крови.

Из этих данных видно, что КОЕ_с представляют собой гетерогенную клеточную популяцию, в которую входят разные по пролиферативному потенциалу клетки-предшественники.

Данные о существовании предшественников с очень высоким пролиферативным потенциалом, как и данные о постепенном его снижении у клеток стволового класса, требуют пересмотра некоторых ранее существовавших представлений об этих клетках. Во-первых, нескольких десятков

тысяч пролиферативно высокоактивных клеток достаточно, чтобы сохранять кроветворение, даже если эти клетки не самоподдерживаются. Во-вторых, такое число стволовых клеток может быть заложено в эмбриогенезе. Дифференцировка этих клеток до определенного этапа проявляется лишь в снижении пролиферативного потенциала и только на более поздних стадиях происходит коммитирование, т. е. направленная дифференцировка в сторону того или иного ростка гемопоэза. Возможно, коммитация в разные направления гемопоэза происходит не одновременно, а постепенно: сначала в одном, затем в следующем и далее до тех пор, пока не сохранится только одно.

В связи с этим возникают сомнения в существовании самоподдерживающихся клеток в системе кроветворения. От первичного термина «стволовая клетка» вряд ли стоит отказываться, но сейчас в него следует вкладывать только один смысл: способность к клеточным дифференцировкам по всем направлениям кроветворения.

Биологический смысл существования конечных, а не самоподдерживающихся клонов родоначальных клеток крови — той самой системы, где непрерывно воспроизводится огромное количество элементов, достаточно важен. Эта система обеспечивает широкое вмешательство регулирующих механизмов на уровне предшественников, которые еще не выбрали направления дифференцировки: большая «заготовка» таких предшественников, произведенных, вероятно, в основной части на всякий случай, позволяет быстро переключать кроветворение преимущественно на одно из направлений, нужных в данный момент.

КЛАСС ПОЛИПОТЕНТНЫХ КЛЕТОК-ПРЕДШЕСТВЕННИЦ

Наряду с колониеобразующими клетками селезенки в культуре получено несколько клеток с высокой пролиферативной активностью, способных к дифференцировке в направлении миелопоэза и лимфопоэза. Иерархия клеток из класса стволовых еще окончательно не определена. Появились сведения о клетках, располагающихся в классе стволовых выше, чем колониеобразующие клетки селезенки. Так, Nakahata, Ogawa в 1982 г., используя очень активные стимулирующие факторы, обнаружили у мышей клетки, дающие колонии из недифференцирующихся бластных элементов. Последние при пересадке дают более дифференцированное потомство, в которое входят и КОЕ_с, и клетки, способные дифференцироваться в направлении 4 ростков миелопоэза и в Т-лимфопоэз. Эти полипотентные клетки с пятиростковой дифференцировкой были названы колониеобразующими единицами гранулоцитарно-эритроцитарно-макрофагально-мегакариоцитарными (КОЕ-ГЭММ). Вероятно, точнее их следовало бы назвать КОЕ-ГЭММ(Т), так как они могут давать и Т-лимфопоэз. Они были найдены и у мыши, и при культивировании костного мозга человека [Fauser, Messner, 1979; Messner et al., 1982; Fauser et al., 1982]. Потомки разных ростков кроветворения, полученные из смешанной колонии, образованной такой клеткой-предшественницей, содержат один и тот же тип фермента Г-6-ФД у женщин гетерозигот по этому ферменту, что доказывает происхождение такой колонии из одной клетки полипотентной природы [Lim et al., 1984].

Границы класса стволовых клеток пока точно не определены, хотя теоретически все клетки после первой, начавшей дифференцировку, уже следует считать коммитированными, так как их путь уже избран: дифференцироваться в конечном счете в один из рядов гемопоэза. Сегодня первой клеткой, которую можно отнести к классу полипотентных клеток-предшественниц, следует считать КОЕ-ГЭММ.

При нормальном или реактивном кроветворении и при лейкозах найдено несколько ранних клеток-предшественниц, имеющих маркеры как миелоидные, так и лимфатические, но дифференцирующихся, как правило, в одном направлении. В норме немного таких клеток найдено в печени плода человека и в регенерирующем костном мозге (при трансплантации костного мозга, после цитостатического воздействия) [Greaves, Janossy, 1978; Greaves et al., 1980].

При патологии такие клетки были обнаружены в терминальной стадии хронического миелолейкоза. Возможно, небольшой процент лейкозов возникает именно на уровне кроветворения: из ранних клеток-предшественниц, имеющих общие маркеры для миелопоэза и лимфопоэза.

Вообще смешанные лейкозы из клеток миелопоэза и лимфопоэза — исключительная редкость. Встречаются эритремия вместе с хроническим лимфолейкозом, хронический миелолейкоз вместе с миеломной болезнью или хроническим лимфолейкозом. Описанные редкие сочетания лейкозов не позволяют исключить мысль об их возникновении из одного очень раннего предшественника класса стволовых клеток, хотя, конечно, возможны и случайные совпадения двух болезней. Специальные наблюдения за подобными сочетаниями с кариологическим исследованием помогут ответить на поставленный вопрос об уровне лейкогенеза в данных случаях.

На основании изучения хронического миелолейкоза, при котором Ph¹-хромосома была найдена и в гранулоцитарном, и в эритроцитарном, и в мегакариоцитарном, и в макрофагальном ростках, в схему 1973 г. была внесена общая клетка — предшественница миелопоэза. Позже ее существование подтверждено в эксперименте на мышах [Abramson et al., 1977].

К настоящему времени хорошо изучена гранулоцитарно-моноцитарная бипотенциальная клетка-предшественница — КОЕ-ГМ, раньше других клеток полученная в культуре [Chervenick, Boggs, 1971]. Она способна дифференцироваться как в моноциты-макрофаги, так и в нейтрофилы. Fauser, Messner в 1978 г. получили гранулоцитарно-эритроцитарные смешанные колонии и доказали их происхождение из одной клетки, которая дифференцируется в направлении гранулопоэза и эритропоэза. Эта клетка получила название гранулоцитарно-эритроцитарной клетки-предшественницы — КОЕ-ГЭ.

У мышей были обнаружены мегакариоцитарно-эритроцитарные колонии [McLeod et al., 1980]. У человека известен эритроцитарно-мегакариоцитарный лейкоз, описанный Ди Гульельмо. Эти факты позволяют выделять клетку-предшественницу мегакариоцитарно-эритроцитарную (КОЕ-МЭ).

Nakahata с соавт. (1982) получили в культуре смешанные эритроцитарно-эозинофильные колонии и доказали их происхождение из одной клетки-предшественницы.

В культуре удалось получить еще один тип смешанных колоний — содержащие гепариноциты и образованные общей клеткой — предшественницей базофила и тучной клетки [Denberg et al., 1983]. Эти колонии были получены при культивировании костного мозга больных с генерализованным мастоцитозом, и хроническим миелолейкозом.

Таким образом, оказалось, что базофил и тучная клетка имеют общее происхождение.

До сих пор не подтверждено существование общей клетки — предшественницы лимфопоэза — предшественницы Т- и В-лимфоцитов, оно лишь предполагается, и в схеме кроветворения она дается условно (под знаком «?»).

Вероятно, класс полипотентных клеток-предшественниц включает больше клеток, чем перечислено. Это позволяет предполагать и изучение клеток, которыми представлены лейкозы.

КЛАСС УНИПОТЕНТНЫХ КЛЕТОК-ПРЕДШЕСТВЕННИЦ МИЕЛОПОЭЗА

К унипотентным клеткам-предшественницам относятся те клетки, которые дифференцируются только в направлении одного определенного роста кроветворения.

В качестве предшественницы нейтрофилов сегодня, кроме гранулоцитарно-моноцитарной клетки-предшественницы и ее гранулоцитарного потомства, известна самостоятельная гранулоцитарная клетка-предшественница (КОЕ-Г). В культуре получена и клетка-предшественница эозинофилов [Nicola et al., 1979]. Существование отдельной предшественницы для базофилов допускалось лишь по аналогии с эозинофилами, пока не было метода ее выявления. Уже доказано, что у базофила есть общая клетка-предшественница с тучной клеткой (КОЕ-ТБ). Однако это не означает, что у каждой из этих клеток нет самостоятельной клетки-предшественницы.

По мере дифференцировки снижается пролиферативная активность и унипотентных клеток-предшественниц, что проявляется в уменьшении размеров даваемых ими колоний. Небольшие скопления клеток (менее 50) называют кластерами, а образующие их клетки — кластеробразующими клетками [Meiself, 1977]. По-видимому, собственно гранулоцитарные унипотентные клетки-предшественницы проходят несколько этапов дифференцировки от колониеобразующей клетки до кластеробразующей, так же как это было показано для эритропоэза в эксперименте Burton с соавт. Может быть, наиболее дифференцированные из гранулоцитарных клеток-предшественниц, еще имеющие морфологию лимфоцитоподобных элементов, обнаруживают положительную реакцию на хлорацетатэстеразу, как это можно наблюдать в процессе выхода из агранулоцитоза (Тихонова Л. Ю., неопубликованные данные) и при бластном кризе хронического миелоидного лейкоза [Тихонова Л. Ю., 1980].

Унипотентная клетка — предшественница моноцитов (КОЕ-М) может исходить не только из гранулоцитарно-моноцитарной клетки-предшественницы, но и быть потомством других полипотентных клеток в качестве самостоятельной клетки-предшественницы. Такая КОЕ-М получена у мышей.

В схеме кроветворения 1973 г. макрофаги даны только как потомство моноцита. Однако такой путь образования макрофагов, по-видимому, не единственный. С одной стороны, так позволяют предполагать данные клиники, где подробно описаны макрофагальные опухоли, представленные разнообразными по морфологии макрофагами, но не моноцитами, и дающие исход в бластный криз из макрофагальных бластов, но не из монобластов [Воробьев А. И., Бриллиант М. Д., 1983]. С другой стороны, в эксперименте на мышах выделена ранняя макрофагальная клетка-предшественница, значительно менее дифференцированная, чем гранулоцитарно-моноцитарная колониеобразующая клетка (КОЕ-ГМ) и ее потомство КОЕ-Г и КОЕ-М [Bradley, Hodgson, 1979; Bradley et al., 1980]. Эта клетка относится к одному из самых ранних потомков полипотентной клетки [Nicola, Johnson, 1982]. Возможно, у человека тоже есть макрофагальная клетка-предшественница, имеющая, как и все клетки-предшественницы, морфологию лимфоидной клетки (при макрофагальных опухолях можно иногда наблюдать скопления лимфоидных клеток, имеющих цитохимическую характеристику макрофагов). Учитывая все это, мы вносим в схему кроветворения предполагаемую клетку-предшественницу макрофага (КП-макрофага).

У человека известно несколько унипотентных клеток-предшественниц красного ряда: БОЕ-Э незрелая и БОЕ-Э зрелая, так называемые бурстобразующие единицы (burst — англ. — взрыв). Для них характерны

большие колонии, кроме того, есть и КОЕ-Э — эритроцитарная колониеобразующая единица. Клетки-предшественницы красного ряда отличаются друг от друга местом размещения в кроветворных органах и циркуляции, размерами колоний, которые они дают при культивировании на метилцеллюлозе или в плазменном сгустке, временем гемоглобинизации клеток в таких колониях, чувствительностью к эритропоэтину и другим регулирующим факторам, типом продуцируемого этими клетками гемоглобина, преобладанием в том или ином возрасте человека (животного). Отдельные свойства клеток-предшественниц красного ряда приведены в схеме.

Некоторые особенности клеток-предшественниц эритропоэза человека (схема)

Название клетки-предшественницы	БОЕ-Э незрелая		БОЕ-Э зрелая	КОЕ-Э
	I	II		
Преимущественная локализация	В периферической крови взрослого человека		В печени плода, в периферической крови плода, в вене пупочного канатика; в костном мозге взрослого человека	В вене пупочного канатика, в костном мозге взрослого человека
Время пика гемоглобинизации колоний клетки-предшественницы в культуре	18—21-й день	14—16-й день	8—12-й (в среднем 10-й) день	5—9-й (в среднем 7—8-й) день
Продукция	НВФ	НВФ и НВА	НВФ у плода НВА у взрослого человека	НВА
Состав колоний клетки-предшественницы в культуре	Молодые, крупные клетки, мегалобласты		Компактные клетки	Компактные, зрелые клетки, эритробласты
Чувствительность к эритропоэтину	Низкая		Высокая	Высокая
Чувствительность к буст-промоторной активности	Высокая		Низкая	Низкая

БОЕ-Э незрелая (примитивная) относится к наиболее ранним клеткам-предшественницам, дифференцирующимся только в направлении красного ростка. Эта клетка гетерогенна и у человека, и у мыши. Есть очень ранняя БОЕ-Э незрелая (I — см. схему), которая в культуре дает колонию с пиком гемоглобинизации на 18—21-й день. Эта примитивная эритроидная предшественница выделена у мыши [Humphries et al., 1979]. Однако основную массу БОЕ-Э незрелых составляют клетки (II — см. схему), продуцирующие большие колонии — скопления кластеров (более 16 кластеров). Если число клеток, входящих в состав колоний первых БОЕ-Э незрелых, достигает десятков тысяч, то вторых — тысячи. Эти колонии БОЕ-Э незрелой имеют пик гемоглобинизации на 14-й день (даты пика гемоглобинизации колоний при-

ведены из результатов культивирования красных клеток человека). Клетки БОЕ-Э незрелой имеют крупные молодые ядра.

БОЕ-Э зрелая дает значительно более мелкие колонии [Gregory, Eaves, 1977]. Пик гемоглобинизации этих колоний в культуре обнаруживается на 10—12-й день культивирования с разбросом от 8-го до 12-го дня, т. е. раньше, чем колоний БОЕ-Э незрелой, так как это более зрелая клетка-предшественница. Клетки, составляющие колонии БОЕ-Э зрелых клеток-предшественниц, имеют меньшие размеры и более компактное ядро, чем клетки колоний БОЕ-Э незрелой.

КОЕ-Э — колониеобразующая эритроцитарная единица — относится к наиболее зрелым клеткам-предшественницам красного ряда. Ее колонии состоят из 50—100 клеток. Пик гемоглобинизации этих колоний в культуре определяется на 7-й день с разбросом от 5-го до 9-го дня. Клетки в колониях из КОЕ-Э — эритрокарициты — по сравнению с клетками бурст имеют более компактное ядро и небольшие размеры.

В цикле деления находится минимальное число ранних клеток-предшественниц красного ряда — и КОЕ-ГЭММ, и БОЕ-Э незрелая, а содержание лежащихся КОЕ-Э высокое [Iscoe, 1977; Fauser, Messner, 1981].

Клетки-предшественницы красного ряда отличаются по типу продуцируемого ими гемоглобина. Зрелые клетки-предшественницы: БОЕ-Э зрелая и КОЕ-Э — продуцируют гемоглобин взрослого (HbA) и лишь 1—2% гемоглобина фетального (HbF). В то же время оказалось, что ранние клетки-предшественницы красного ряда — БОЕ-Э незрелые (I — см. схему) продуцируют колонии, содержащие в основном HbF. Большая часть БОЕ-Э незрелые (II — см. схему) дает менее 20% колоний, содержащих HbF, причем одни колонии содержат только HbF, другие — только HbA, отдельные колонии (каждая происходит из одной клетки) содержат и HbF, и HbA [Papaioannopoulos et al., 1977]. КОЕ-ГЭ и КОЕ-ГЭММ дают большее число колоний с HbF [Fauser, Messner, 1979]. В условиях культивирования костного мозга в среде, кондиционированной лейкоцитами и содержащей ФГА, возрастает продукция HbF, по-видимому, в связи с повышением продукции ранних клеток-предшественниц красного ряда. Связь продукции HbF с дифференцировкой ранних клеток-предшественниц (БОЕ-Э незрелой) обнаружена Papaioannopoulos с соавт. (1977, 1978) при изучении культуры костного мозга и крови человека.

У взрослого человека в костном мозге преобладают зрелые бурсты и колониеобразующие эритроцитарные единицы — КОЕ-Э, они же преимущественно пролиферируют и дают зрелое потомство — эритроциты, содержащие гемоглобин взрослого — HbA. В то же время, как показали Papaioannopoulos и соавт. (1978), в крови взрослого человека циркулируют БОЕ-Э незрелые. При культивировании эти клетки образуют колонии, содержащие HbF. Из этих фактов родилось представление о том, что повышенное содержание HbF у взрослого человека и животных, наблюдаемое в условиях напряженного эритропоэза, связано с тем, что ранние клетки-предшественницы красного ряда, циркулирующие в крови БОЕ-Э незрелые, а в костном мозге, по-видимому, КОЕ-ГЭММ и КОЕ-ГЭ, способны к дифференцировке до гемоглобинсодержащих клеток — эритробластов. Изучая в эксперименте эритропоэз, Stamatouannopoulos с соавт. (1983) показали, что переключение синтеза гемоглобина с фетального на взрослый происходит на уровне бурстобразующих клеток-предшественниц и в нем играет роль сывороточный фактор, названный авторами гемоглобинпереклюкающей активностью, найденной, например, в сыворотке плода барана. В зависимости от присутствия или отсутствия этого фактора при культивировании одна и та же бурстобразующая клетка новорожденного, взрослого человека (но не плода) дает потомство с низким или высоким содержанием HbF.

КЛАСС МОРФОЛОГИЧЕСКИ РАСПОЗНАВАЕМЫХ КЛЕТОК

Вслед за классом унипотентных клеток, характеризующихся, как и более ранние предшественники, морфологическим однообразием, морфологической недифференцируемостью, в схеме кроветворения располагается класс делящихся и морфологически вполне дифференцируемых клеток. Именно из этих клеток состояла в основном схема кроветворения прошлых десятилетий (схема И. А. Кассирского и Г. А. Алексеева, в частности).

В гранулоцитарном ряду от миелобласта до миелоцита включительно все клетки находятся в митотическом цикле, их созревание связано с делением. Последняя делящаяся клетка гранулоцитов — миелоцит — после митоза превращается в метамиелоцит (прежнее название «юный гранулоцит»), который без деления в результате конденсации ядерного хроматина превращается в палочкоядерный и сегментоядерный гранулоциты.

Моноцитопоз проходит хорошо определяемые при обычной окраске стадии дифференцировки: монобласт, промоноцит, моноцит. Однако, в отличие от гранулоцитов, где зрелые — палочкоядерные и сегментоядерные — элементы к дальнейшему делению не способны, зрелые моноциты делятся и могут превращаться в макрофаги. В макрофагальном ряду кроветворения можно выделить макрофагальный бласт, промакрофаг, макрофаг [Воробьев А. И., Бриллиант М. Д., 1983].

Различаемые при обычной окраске эритрокарициты представлены эритробластом, пронормоцитом (пронормобластом по И. А. Кассирскому и Г. А. Алексееву, 1948), нормоцитами: базофильным, полихроматофильным и оксифильным. Во многих зарубежных классификациях опущена стадия пронормобласта [Cazal, 1957]. За исключением оксифильного нормоцита, все эритрокарициты делятся, дифференцируясь. Следовательно, каждой последующей генерации клеток должно быть вдвое больше предыдущей. Это правило нарушается на уровне полихроматофильных и оксифильных эритрокарицитов: оксифильных в нормальной миелограмме мало, с одной стороны, из-за их быстрого превращения в эритроцит в результате обезьядривания (ядро выталкивается из клетки), с другой — за счет отнесения к полихроматофильным элементам клеток, хотя и обладающих плотным маленьким ядром оксифильного элемента, но имеющих полихроматофильную цитоплазму. Строго говоря дифференцировать эти клетки надо по структуре и размерам ядра, поскольку полихроматофилия цитоплазмы — нормальное свойство последней стадии созревания эритрокариоцита, из которого получается ретикулоцит, содержащий остатки базофильной субстанции — РНК.

В схеме кроветворения, предложенной И. А. Кассирским и Г. А. Алексеевым, параллельно ряду нормальных эритрокарицитов располагался мегалобластический ряд. Мегалобласты, имеющиеся в костном мозге плода, после рождения встречаются лишь при дефиците в организме витамина B_{12} или фолиевой кислоты. При этом кроветворение, как полагают, бывает патологическим — дефицит этих витаминов ведет к нарушению синтеза ДНК и РНК в эритрокариоцитах. При нарушении синтеза ДНК и РНК, вызванном приемом метотрексата или цитозара, эритрокарициты приобретают уродливую мегалобластическую морфологию. В схему нормального кроветворения мегалобластический ряд теперь не входит. Между тем мегалобластический характер обнаруживают эритрокарициты при некоторых анемиях, не связанных с дефицитом витамина B_{12} , например, при аутоиммунной гемолитической анемии. При некоторых формах миелоидных лейкозов — остром малопроцентном лейкозе, эритромиелозе (остром и хроническом) — клетки красного ряда тоже имеют мегалобластическую морфологию. Наконец, мегалобластический эритропоз описан при алкоголизме [Шапиро Ю. Л., Гофман А. Г., 1971, 1972]. Следовательно, кроветворение при B_{12} - или фолие-

водефицитных анемиях, как и при всех перечисленных состояниях, совершается не по беспорядочноанархическому варианту, как можно было бы ожидать при нарушениях синтеза ДНК и РНК в клетках, а по морфологически и функционально однотипному образцу с выраженной гиперхромией клеток, иногда с высоким процентом клеток с HbF [Kelemen, 1982]. Вместе с тем оказалось, что БОЕ-Э незрелая под влиянием моноцитарных клеток дает колонии, имеющие мегалобластическую морфологию при отсутствии дефицита витамина В₁₂ и каких бы то ни было повреждающих влияний, ведущих обычно к мегалобластозу [Reid et al., 1981]. Все это позволяет предполагать, что мегалобластический эритропоэз запрограммирован на уровне бурстобразующих клеток-предшественниц. Дефицит витамина В₁₂ может быть одним из условий, разрешающих дифференцировку мегалобластического типа у этой клетки.

Хотя при мегалобластическом кроветворении специфическую морфологию имеют все распознаваемые элементы красного ряда, начиная от эритробласта и кончая эритроцитом, мы не вносим эти клетки в схему кроветворения, чтобы не усложнять ее. Изображение клеток разных стадий дифференцировки мегалобластического гемопоэза: мегалобласта, промегалочита, базофильного, полихроматофильного и ортохромного мегалочита дано на рис. 31, II.

Морфология лимфоцитов изложена в главах «Костный мозг» и «Лимфоциты».

ШУНТОВОЕ КРОВЕТВОРЕНИЕ (ГИПОТЕЗА)

В условиях напряжения, возникающего в кроветворной ткани, при разрушении составляющих ее клеток (гемолиз, цитостатическое воздействие), появляются зрелые элементы, не свойственные этой ткани в нормальных условиях. Необычные клеточные элементы удается выявить по их высокой устойчивости *in vivo* и *in vitro* к разным воздействиям, по функциональным особенностям, иногда сближающим эти клетки с клетками плода.

В 1961 г. мы описали подобный феномен под названием «вторая популяция» [Воробьев А. И., Бриллиант М. Д., 1961], обнаружив появление при разных формах гемолитических анемий, наследственных и приобретенных, эритроцитов, повышенно устойчивых *in vitro* к действию хлористоводородной кислоты. После прекращения действия гемолитического фактора (после спленэктомии при наследственном микросфероцитозе, назначения стероидных гормонов при аутоиммунной гемолитической анемии и т. д.) вторая популяция эритроцитов через 1—1½ мес исчезала, и кислотная стойкость эритроцитов, регистрируемая с помощью кислотной эритрограммы, становилась почти нормальной (рис. 15). Известно, что при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД) гемолиз, вызванный у пациента каким-либо фактором, спустя некоторое время стихает, даже если не прекращается прием препарата, спровоцировавшего гемолиз [Dacie, 1960].

К таким явлениям относятся и феномены, наблюдаемые у пациентов, длительно получающих цитостатическую терапию. Например, введение адриабластина 1 раз в месяц в дозе 60—90 мг вызывает через 1½—2 мес эпизодическое выпадение волос на голове; через 2—3 мес при продолжавшемся введении препарата волосы вновь начинали расти, некоторое время могут быть более темными, выходящими.

Феномен появления иной популяции клеток в ответ на повреждение получал разное толкование. Прекращение гемолиза при дефиците Г-6-ФД на фоне приема сульфаниламидов объясняли появлением ретикулоцитоза, т. е. молодых клеток, имеющих меньший дефицит Г-6-ФД и потому более устой-

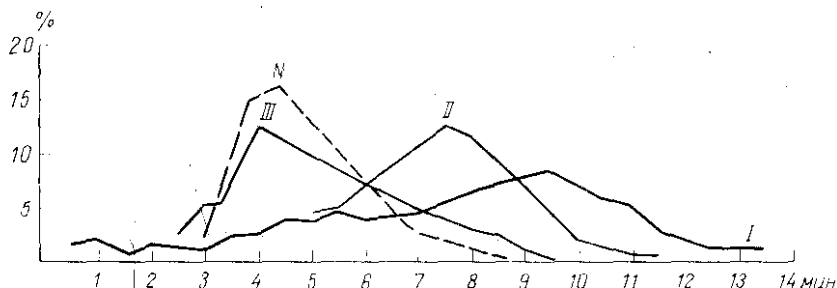


Рис. 15. Исчезновение второй — шунтовой популяции высокостойких к действию хлористоводородной кислоты эритроцитов из крови больного наследственным микросфероцитозом после спленэктомии.

По оси абсцисс — длительность действия 0,002 н. раствора хлористоводородной кислоты; по оси ординат — процент лизированных клеток.

I — кривая распределения эритроцитов (эритрограмма) по стойкости к кислоте у больного наследственным микросфероцитозом до спленэктомии; II, III — кислотные эритрограммы этого же больного через 6 дней (II) и через 4 мес (III) после спленэктомии; N — кислотная эритрограмма здорового человека (средняя).

чивых к действию повреждающих факторов. Предполагалось, что при разных анемиях созревание эритроцитов ускорено в результате раннего обезьядривания эритрокариоцитов и эритроцит дольше живет в крови на стадии ретикулоцита. Ускоренное созревание предполагалось и у тромбоцитов, когда при напряженном тромбоцитопоезе в крови находят так называемые голубые пластинки, появившиеся как будто бы на стадии еще незрелых мегакариоцитов.

Методы культивирования кроветворной ткани позволили увидеть, что отдельным росткам гемопоэза соответствует несколько клеток-предшественниц, что функционально одни и те же зрелые клетки крови, как это следует из закономерностей эритропоэза, могут быть результатом дифференцировки различных клеток-предшественниц, что в условиях напряженного гемопоэза в костном мозге начинают дифференцироваться ранние клетки-предшественницы разных ростков гемопоэза. При напряженном эритропоэзе с воздействием гипоксии повышается дифференцировка ранних бурстообразующих эритроидных клеток, вместе с тем именно с ними, как показала Парауаппоролу, связана повышенная продукция фетального гемоглобина *in vitro* у взрослого человека.

Как установлено в эксперименте в регенерирующем костном мозге после цитостатического воздействия (5-фторурацил) и, вероятно, после облучения, некоторое время кроветворение осуществляется за счет пролиферации очень ранних клеток-предшественниц, обладающих высокой пролиферативной активностью, сохраняющихся после действия цитостатиков и обнаруживаемых в костном мозге в количестве, значительно превосходящем нормальное [Humphries, 1979; Bradley, Hodgson, 1980].

Итак, сейчас можно считать доказанным, что в определенных условиях (повышенная потребность в клетках) наряду с основным фоновым кроветворением может существовать и параллельное — шунтовое, образующее дополнительную популяцию клеток. Представление о шунтовом кроветворении было сформулировано в работах А. И. Воробьева, М. Д. Бриллиант (1977, 1980, 1981). Именно с этим шунтовым кроветворением связано появление популяций «устойчивых» клеток; в отдельных ситуациях шунтовое кроветворение становится преобладающим (наследственный микросфероцитоз), в других — в крови одновременно оказывается зрелое потомство разных

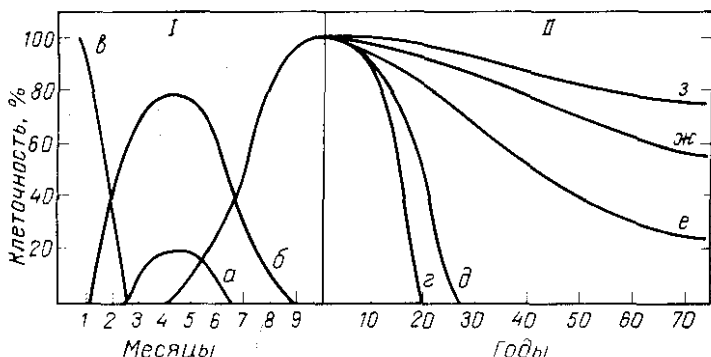


Рис. 16. Участие отдельных органов в кроветворении в разные периоды жизни плода и новорожденного (по Erslev, Weiss, 1940).

I — пренатальный; II — постнатальный период; а — селезенка; б — печень; в — желточный мешок; г — голень; д — бедро; е — ребро; ж — грудина; з — позвонки.

клеток — предшественниц одного роста кроветворения. Давно известны разные популяции клеток, одновременно существующие в кроветворении плода: одни клетки печеночного кроветворения, другие — селезеночного, третьи — костномозгового, на каком-то этапе перекрещивающиеся между собой (рис. 16). Эритроидные клетки, в частности, отличаются на этих этапах кроветворения размерами эритрокариоцитов и зрелых эритроцитов и характером продуцируемого гемоглобина. Кислотная стойкость эритроцитов новорожденного значительно превосходит стойкость эритроцитов взрослого.

Какой биологический смысл заложен в этих странных, отчасти параллельных дифференцировках, конечным этапом которых является все тот же эритроцит? Прямого ответа на этот вопрос пока нет, но можно предположить, что в процессе эволюции примитивный первоначальный эритропоэз с короткой жизнью эритроцитов под влиянием факторов отбора сменился иным эритропоэзом, почти нацело лишенным фетального гемоглобина, с большей продолжительностью жизни эритроцитов, хотя и менее устойчивых к ряду повреждающих факторов (гемолитических, паразитарных). Для компенсации массивного гемолиза или кровопотерь способность к ускоренной регенерации биологически безусловно оправдана, так как на смену шунтовому быстрому, но менее полноценному гемопоэзу приходит более медленный стабильный эритропоэз.

Все эти факты чрезвычайно усложнили ранее довольно простую схему кроветворения, которую можно было изобразить на плоскости; теперь схему кроветворения с шунтовыми путями клеточной дифференцировки нужно представлять объемной моделью. Хотя порядок клеточных дифференцировок для морфологически различных клеток остался в основном неизменным, т. е. на смену миелобласту по-прежнему приходит промиелоцит, а на смену эритробласту — пронормоцит, сами по себе миелобласты, эритробласты или монобласты могут оказаться потомством разных, хотя и строго ограниченных, клеток-предшественниц. Эта разница в происхождении определяется напряженностью кроветворения в том или ином ряду.

Неясно, постоянно ли пролиферируют клетки шунтовых путей кроветворения или их некоторая часть может долго оставаться в покое. Возможно, шунтовая ситуация заложена и в опухолевых клетках: может быть ускоре-

ние роста опухоли после курса цитостатической терапии при миеломе, иногда и при остром лейкозе связано с сохранением быстро пролиферирующей фракции родоначальных клеток.

ВОЗРАСТНАЯ СМЕНА ПЛАСТОВ КРОВЕТВОРЕНИЯ (ГИПОТЕЗА)

С представлением о нормальном кроветворении непосредственно связана выдвинутая в 1977 г. гипотеза о возрастных пластах стволовых клеток [Воробьев А. И., Бриллиант М. Д., 1977], существо которой сводится к предположению о качественном различии стволового класса клеток в разные периоды жизни человека. В то время, естественно, ничего не было известно о клональности потомства стволовых клеток, об их конечной дифференцировке и отсутствии самоподдержания. В основе гипотезы лежали клинические наблюдения над лейкозами, неоднородными по форме в разные возрастные периоды или обнаруживающими качественные различия одной и той же формы в зависимости от возраста пациента (рис. 17). Некоторые лейкозы, например, острый миелобластный лейкоз, хронический миелолейкоз, возникшие в Японии у лиц, облученных при взрыве атомной бомбы, имели разный срок развития, разный латентный период от облучения до появления опухоли в зависимости от того, облучен был взрослый человек или ребенок (см. главу «Этиология гемобластозов человека»). Острый миелобластный лейкоз обнаруживает различия в клинических особенностях, ответе на терапию, прогнозе и, как показала Rowly (1981), кариологические особенности (см. рис. 17) у лиц моложе и старше 50 лет. Некоторые лейкозы наблюдались почти исключительно в каком-то определенном возрасте (в периоде новорожденности — так называемый врожденный острый миелобластный лейкоз, у пожилых людей — хронический лимфолейкоз, в первые годы жизни и после 50 лет — хронический моноцитарный лейкоз и т. п.). Поскольку лейкоз — опухоль, т. е. клональный процесс, возникающий из одной измененной клетки, следует искать объяснение описываемым явлениям в особенностях самой первичной клетки лейкоза.

Все это позволяло предположить, что известная возрастная смена мест основного кроветворения, наблюдаемая в эмбриогенезе (см. рис. 16), представляет собой не перемещение одинаковых стволовых клеток из одной области в другую, а пролиферацию на новом месте иной стволовой группы клеток, что этот эмбриональный феномен продолжается и далее, что в онтогенезе в целом и в другие периоды жизни, а не только при переходе от антенатального состояния в постнатальное меняются кроветворение и порождающие его клетки. При этом предполагалось, что стволовые клетки ранних периодов развития организма могли сохраняться на всю жизнь и становиться источником лейкозогенеза в другой возрастной период. Например, у взрослого, у которого кроветворит иная стволовая клетка. Например, при остром эритромиелозе наблюдается мегалобластоидность лейкозных клеток, даже у взрослого, хотя мегалобластоидное кроветворение свойственно плоду; при эритремии БОЕ-Э незрелая повышенно чувствительна к эритропозину, подобно этой клетке-предшественнице у плода, в то время как у здоровых взрослых она к эритропозину не чувствительна; при хроническом миелолейкозе лейкозные клетки имеют высокий удельный вес, как миелоидные клетки у плода.

Строго говоря, возникновение опухоли из эмбриональных тканей, клеток не представляет собой ничего нового в онкологии.

Обнаружение окончательной дифференцировки стволовых клеток подкрепляет предположение о существовании возрастных пластов: речь идет

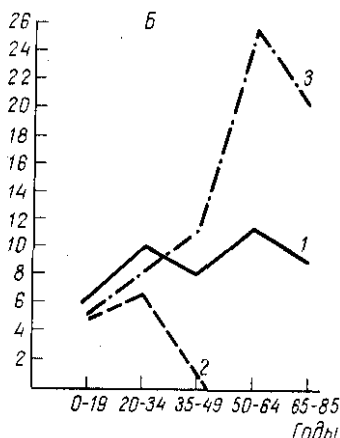
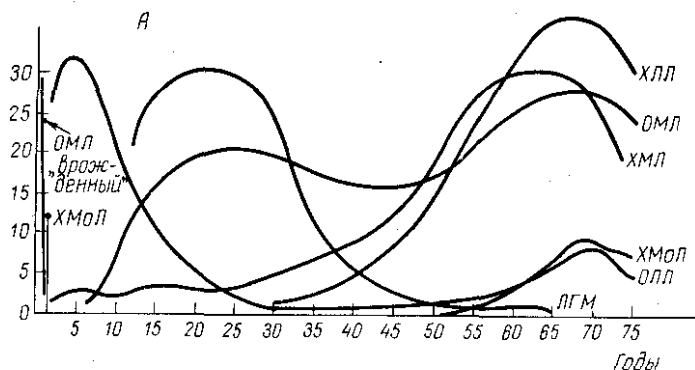


Рис. 17. Возрастная характеристика гемобластозов и лимфогранулематоза, по собственным и литературным данным (А), и возрастная смена вариантов (кариологических) острого миелобластного лейкоза, по данным Rowley (1981) (Б).

По оси абсцисс — возраст больных; по оси ординат — число больных. ХЛЛ — хронический лимфолейкоз; ОМЛ — острый миелобластный лейкоз; ХМЛ — хронический миелолейкоз; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ХМоЛ — хронический моноцитарный лейкоз; ЛГМ — лимфогранулематоз. 1 — нормальный кариотип; 2 — транслокации (8; 21); 3 — другие изменения кариотипа.

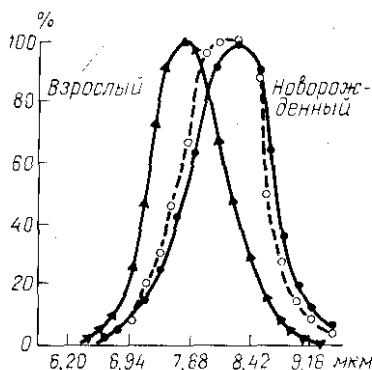
о нормальном процессе кроветворения, но качественном различии стволовых клеток, пускающихся в дифференцировку в разные периоды жизни организма. Биологического парадокса здесь нет: вся динамика развития демонстрирует смену дифференцирующих тканей, хотя это хорошо изучено преимущественно для систем, связанных с железами внутренней секреции.

Во всяком случае, ранее совершенно необъяснимое грубейшее различие морфологической и функциональной характеристики эритроцитов новорожденного и плода, новорожденного и взрослого (рис. 18) теперь становится понятным: эти качественно неодинаковые клетки — потомство разных стволовых клеток.

Вместе с тем описываемая гипотеза не исключает роли клеток кроветвор-

Рис. 18. Различия размеров эритроцитов новорожденного, содержащих HbF (сплошная линия с темными кружочками) и HbA (пунктир со светлыми кружочками), и эритроцитов взрослого, содержащих HbA (сплошная линия с треугольниками) (по Uve, 1970).

По оси абсцисс — диаметр эритроцитов (средний диаметр эритроцитов новорожденного — 8,2 мкм; средний диаметр эритроцитов взрослого — 7,4 мкм); по оси ординат — процент клеток.



ного микроокружения в реализации качественных различий кроветворения разных периодов жизни; возможно, что именно клетки стромы выступают как индукторы и определяют выбор стволовых элементов, направляющихся в дифференцировку.

ВОПРОСЫ РЕГУЛЯЦИИ КРОВЕТВОРЕНИЯ

Регуляция гемопоэза неоднозначна на разных его ступенях. Сегодняшнее представление о ней складывается в основном из экспериментальных данных.

Регуляция полипотентных клеток-предшественниц. Стволовые клетки и ранние клетки-предшественницы гемопоэза подчиняются близкодействующей регуляции, обеспечиваемой их взаимодействием с соседними кроветворными клетками и клетками стромы. Поздние клетки-предшественницы относятся к постинчувствительным и регулируются гуморальными факторами.

Пролиферация и дифференцировка стволовых клеток находятся под влиянием не только стромальных клеток, но и кроветворных клеток — ближайшего потомства стволовой клетки — и клеток лимфатической и макрофагальной природы. Наблюдение за показателями периферической крови после облучения костного мозга человека и животных в разных дозах, анализ клоногенных клеток, появляющихся в костном мозге, поврежденном цитостатиками (экспериментальные данные), позволяют увидеть ингибирующее действие ранних клеток-предшественниц гемопоэза на стволовые клетки.

При облучении костного мозга в дозах ниже 5Гр в крови наблюдается абортный подъем лейкоцитов, тромбоцитов, ретикулоцитов, который отодвигает окончательное восстановление состава периферической крови на более поздний срок по сравнению со сроками восстановления после облучения костного мозга в более высоких дозах (см. рис. 134) [Воробьев А. И., Бриллиант М. Д., 1972; Бриллиант М. Д. и др., 1974]. Вместе с тем в эксперименте в поврежденном облучением и цитостатиками (5-фторурацил, гидроксимочевина, миелосан) костном мозге удается некоторое время наблюдать ранние клетки-предшественницы с высокой активностью пролиферации и их потомство, как правило, не обнаруживаемое в неповрежденном костном мозге; затем они замещаются клетками-предшественницами с обычными

пролиферативными потенциями [Udupa et al., 1972; Bradley et al., 1980]. По-видимому, именно уцелевшие после облучения ранние клетки-предшественницы создают abortивный подъем показателей периферической крови, временно обеспечивают кроветворение и своим существованием задерживают появление кроветворения из стволовой клетки, которое приходит на смену abortивному. Вместе с тем селезеночные колонии, получаемые из костного мозга мыши, подвергшейся цитостатическому воздействию, какое-то время после этого воздействия оказываются значительно более крупными, чем до него, — так называемые экстраколонии [Rosendaal et al., 1981], что свидетельствует о происходящей в условиях напряженного гемопоэза смене клетки-предшественницы, обеспечивающей кроветворение.

В эксперименте получено много данных о влиянии отдельных популяций Т-лимфоцитов на пролиферацию и дифференцировку полипотентных стволовых клеток. Goodman (1971) показал, что тимоциты, вводимые субтотально облученным мышам вместе с костным мозгом, вызывают увеличение числа селезеночных колоний. Т-лимфоциты стимулируют дифференцировку клеток в гранулоцитарном направлении [Петров Р. В. и др., 1979].

В регуляции размножения ранних полипотентных и унипотентных клеток-предшественниц имеет значение их взаимодействие с Т-лимфоцитами и макрофагами. Эти клетки действуют на клетки-предшественницы с помощью продуцируемых ими факторов — веществ, содержащихся в мембране и отделяющихся от нее в виде «пузырьков» при тесном контакте с клетками-мишенями (см. «Функциональные особенности нейтрофилов»).

Регуляция эритропоэза. Из регуляторов ранних клеток-предшественниц красного ряда сегодня интенсивно изучается бурс-промоторная активность (БПА). Это название предложено Iscove для фактора, который вырабатывали стимулированные растительным белком лектином клетки мышинной селезенки, он способствовал пролиферации БОЕ-Э незрелых в культуре. Источником БПА являются клетки и лимфатической, и моноцитарно-макрофагальной природы, взаимодействующие с клетками красного ряда. БПА обнаруживается уже при печеночном кроветворении у плода, но в основном ее роль проявляется в эритропоэзе взрослого. От КОЕ-ГЭММ, КОЕ-ГЭ к БОЕ-Э незрелой чувствительность к БПА убывает [Fausser, Messner, 1978, 1979; Terasawa et al., 1980].

Уже ранние работы с культурой красных клеток-предшественниц показали, что в пролиферации БОЕ-Э незрелых играет роль фракция прилипающих кроветворных клеток [Eaves, Eaves, 1978], к которым относятся элементы моноцитарно-макрофагального ряда. Позже оказалось, что стимулирующим действием на БОЕ-Э незрелые обладают преимущественно костномозговые макрофагальные элементы, используемые в культуре в низкой концентрации, тогда как высокая концентрация этих клеток ведет к ингибции размножения бурсобразующих единиц.

Влияние моноцитарно-макрофагальных элементов на клетки красного ряда многогранно. Так, макрофаги являются одним из основных экстра-ренальных источников эритропоэтина [Rich et al., 1982]. У плода эритропоэтин выделяют купферовские клетки печени. У взрослого купферовская клетка вновь начинает продуцировать эритропоэтин в условиях регенерирующей печени [Naughton et al., 1979]. В печени взрослого найден профактор эритропоэтина [Ярошевский А. Я., 1963]. И сегодня остается не ясным до конца, продуцируется ли в почках эритропоэтин или фактор эритрогенин, активирующий предшественник эритропоэтина, существующего в печени, плазме [Fyhrquist et al., 1984]. У взрослой мыши способны продуцировать эритропоэтин макрофаги и костного мозга, и селезенки [Rich et al., 1982].

Макрофаг является той самой «ретикулярной» (как считали раньше) клеткой, которая находится в центре эритропоэтического островка, от него мембраны красных клеток принимают ферритин.

Для красного ряда характерно постепенное нарастание чувствительности к эритропоэтину, основному гуморальному регулятору эритропоэза, от ранних клеток-предшественниц к поздним. Даже такие ранние клетки-предшественницы красного ряда, как КОЕ-ГЭММ и КОЕ-ГЭ, дающие смешанные колонии, включающие компонент красных клеток, и БОЕ-Э незрелая отвечают на воздействие эритропоэтина увеличением числа и размеров колоний и гемоглобинизацией клеток [Eaves, Eaves, 1978; Fauser, Messner, 1982], но только при значительном его содержании в среде. Axelrad (1974) впервые описал образование эритроцитарных бурс в культурах при постоянном поддержании высокого уровня эритропоэтина. В то же время КОЕ-Э высокочувствительна к эритропоэтину и пролиферирует при его минимальном количестве.

Гипоксия — падение напряжения кислорода в тканях — стимулирует выработку эритропоэтина. Постоянная или кратковременная гипоксия в эксперименте на мышах с имплантированной диффузионной камерой вела к повышенной пролиферации БОЕ-Э незрелых [Harigaya et al., 1981]. В то же время опыты с гипоксией у обезьян в гипобарической камере показали значительное повышение у них HbF-содержащих эритроцитов в крови [Desimone, Neller, 1982].

Гипоксия может быть следствием снижения уровня кислорода во внешней среде (подъем на большую высоту), дыхательной недостаточности при поражении легочной ткани, повышенного потребления кислорода, например, при тиреотоксикозе.

Увеличенная потребность в кислороде, ведущая к повышению уровня эритропоэтина, наблюдается при разных формах анемий. Однако продукция эритропоэтина и ответ на него эритропоэза неоднозначны при разных формах анемии и зависят от множества факторов. Например, значительное повышение эритропоэтина (как и БПА) при апластической анемии в сыноворотке и моче больных, возможно, обусловлено не только потребностью в нем, но и его пониженным потреблением. Вместе с тем потребность в кислороде может быть и сниженной. Например, при белковом голодании, ведущем к снижению метаболизма и потребности в кислороде и в связи с этим к уменьшению продукции эритропоэтина и эритропоэза, что проявляется в первую очередь в резком уменьшении ретикулоцитов в крови [Шапиро Ю. Л., 1969; Федоров Н. А., Шапиро Ю. Л., 1969]. Другим состоянием со снижением эритропоэза, очевидно, вследствие уменьшения потребности в кислороде и снижения продукции эритропоэтина, является длительная неподвижность, например, постельный режим, особенно с опущенной головой. Такое изменение эритропоэза можно наблюдать при эритремии, например, когда инфаркт миокарда или инсульт, требующий длительного постельного режима, приводят к нормализации показателей красной крови. Возможно, именно это обстоятельство играет роль в развитии анемии, описываемой у космонавтов Tavassoli (1982). Эти факторы снижают пролиферацию поздних клеток-предшественниц эритропоэза (их потомство), ведут к ретикулоцитопении [Балаховский И. С. и др., 1983].

Вместе с тем опыты Harigaya с соавт. (1981) показали, что в условиях плеторы, получаемой в эксперименте с помощью повторных многократных переливаний крови мышам, эритропоэз останавливается только на уровне дифференцированных кроветворных клеток — КОЕ-Э и эритрокариоцитов, тогда как БОЕ-Э незрелая клетка-предшественница, включая самую раннюю БОЕ-Э незрелую, активно пролиферирует. БОЕ-Э не отвечает и на кровопотерю [Iscove, 1977].

Регуляция миелопоэза. Развитие и широкое распространение метода культивирования костного мозга и крови в агаровой культуре [Алмазов В. А. и др., 1979, 1981] позволили более детально изучить регуляцию растущей в этой культуре бипотенциальной колониеобразующей гранулоцитарно-моноцитарной клетки-предшественницы (КОЕ-ГМ). Для роста колоний этой клетки-предшественницы в культуре и ее дифференцировки нужен особый колониестимулирующий фактор — КСФ или колониестимулирующая активность — КСА [Burgess, Metcalf, 1980]. Только лейкозные гранулоцитарно-моноцитарные клетки-предшественницы, в частности клетки миелоидного лейкоза мыши, могут расти без этого фактора [Sachs, 1978]. КСФ вырабатывается у человека моноцитарно-макрофагальными клетками крови и костного мозга, клетками плаценты, лимфоцитами, стимулированными митогеном, эндостальными клетками. У мыши КСФ вырабатывают и фибробласты.

КСФ представляет собой гликопротеин, он гетерогенен по составу. Этот фактор состоит по крайней мере из двух частей: ЕО-КСФ (стимулирующий продукцию эозинофилов в агаровой культуре) и ГМ-КСФ (необходимый для продукции нейтрофилов и моноцитов). От концентрации КСФ зависит, продуцируются ли под его влиянием из одной клетки КОЕ-ГМ нейтрофилы или моноциты: для нейтрофилов необходима высокая концентрация КСФ, для моноцитов достаточно низкой концентрации [Metcalf, 1980].

Продукция КСФ зависит от стимулирующих или ингибирующих влияний клеток, моноцитарно-макрофагальной и лимфоцитарной природы. Оптимальная активность КСФ наблюдается в результате совместной инкубации Т-лимфоцитов и моноцитарно-макрофагальных клеток человека [Verma et al., 1979].

Моноцитарно-макрофагальные элементы продуцируют факторы, подавляющие активность этого стимулятора. К таким факторам-ингибиторам относятся, как показал Врохтмейер, лактоферрин, содержащийся в мембране макрофагов, и кислый изоферритин. Подавление продукции изоферритина с помощью индометацина, применение антиизоферритиновой антисыворотки повышают продукцию и активность КСФ. Сначала Врохтмейер (1981) открыл кислые изоферритины на лейкозных клетках костного мозга, селезенки и периферической крови при остром миелобластном лейкозе, хроническом миелолейкозе, хроническом миелолейкозе, а позже обнаружил их продукцию и в норме [Врохтмейер, 1981; Врохтмейер et al., 1982]. Макрофаги синтезируют простагландины Е, которые прямо ингибируют КОЕ-ГМ.

Т-лимфоциты также неоднородны в своем действии на КСФ и на КОЕ-ГМ. При истощении всех фракций Т-лимфоцитов в костном мозге и крови продукция КОЕ-ГМ повышается, как показали Spitzer, Verma (1982). При добавлении к такому костному мозгу лимфоцитов, но не Т-супрессоров, пролиферация КОЕ-ГМ повышается. Т-супрессоры костного мозга подавляют пролиферацию КОЕ-ГМ.

Таким образом, в норме продукция КСФ, КОЕ-ГМ и ее потомства регулируется по системе обратной связи: одни и те же клетки являются и стимуляторами, и ингибиторами своей продукции.

Описанная схема кроветворения демонстрирует, казалось бы, бессмысленную гиперпродукцию огромного количества клеток-предшественниц, способных к разнообразным дифференцировкам, в то время как организму при отклонениях от нормы необходимо восполнять какой-то один из рядов гемопоэза: при кровопотерях — эритроциты, при воспалении — гранулоциты и т. п. Действительно, основная масса клеток-предшественниц (которые тем не менее составляют ничтожный процент от общего количества миелокариоцитов) производится «на всякий случай» и, вероятно, погибает неис-

пользованной. Однако само по себе постепенное повышение чувствительности к поэтинам (минимальное у КОЕ-ГЭММТ, максимальное у КОЕ-Э) позволяет отвечать дозированным увеличением необходимой в данный момент продукции: если кровопотеря (аноксия) невелика, то в кровь выбрасывается дополнительно немного эритропоэтина, концентрация которого достаточна лишь для стимуляции КОЕ-Э. При тяжелой аноксии выброс эритропоэтина будет увеличен и его концентрации хватит для стимулирования уже и более ранних предшественников эритропоэза, что позволит увеличить конечную продукцию эритроцитов на 1—2 порядка (как это бывает при остром гемолизе).

Сходная картина наблюдается в гранулопоэзе. Содержание нейтрофилов и моноцитов в крови регулируется в основном колонienstимулирующим фактором, большое количество которого ведет к повышению продукции нейтрофилов, а малое — к моноцитозу. Накопление моноцитов, в свою очередь способствуя выработке простагландинов, изоферритина, подавляет продукцию колонienstимулирующего фактора и уровень нейтрофилов в крови снижается. Обратное соотношение между уровнем нейтрофилов и моноцитов в крови можно наблюдать в ряде клинических ситуаций, например, при туберкулезе, который может протекать с гранулоцитопенией и моноцитозом в крови.

Регулирование необходимого в данный момент количества определенных клеток. Изменение ситуации в самом организме или вне его (но предположительно требующее от организма определенных действий) должно сопровождаться немедленными реакциями крови, изменениями количества определенных форменных элементов в ней. Подобные быстрые ответы не могут быть связаны с медленными процессами, клеточного деления, они обеспечиваются существованием клеточных резервов, мобилизуемых по мере необходимости [Козинец Г. И. и др., 1982].

Хорошо известны два типа гранулоцитарных резервов: сосудистый и костномозговой. Сосудистый гранулоцитарный резерв представляет собой относительно высокую концентрацию гранулоцитов вдоль стенки кровеносных сосудов, откуда они мобилизуются под влиянием адреналина в результате даже небольших воздействий (нервное возбуждение, прием пищи и т. п.). Обнаруживаемый при этом лейкоцитоз обычно невелик, он гранулоцитарный без омоложения формулы.

Значительно большим по объему выбрасываемых в русло гранулоцитов является костномозговой резерв. Количество клеток этого гранулоцитарного резерва в 30—50 раз превышает их количество в кровяном русле. В связи с этим изъятие из кровяного русла даже 30 млрд. лейкоцитов (практически всего лейкоцитарного содержимого крови) сопровождается лишь очень кратковременной лейкопенией, сменяющейся секторным лейкоцитозом. Костномозговой резерв меньше связан с адреналиновым эффектом, он истощается либо постепенно, например, после цитостатической остановки кроветворения, либо быстро — при инфекции. Мобилизация костномозгового гранулоцитарного резерва в связи с инфекцией в значительной мере связана с воздействием эндотоксинов.

При тотальном облучении в сверхлетальных дозах, когда в костном мозге не обнаруживается ни одного неповрежденного митоза и кроветворение полностью уничтожено, в периферической крови в течение минимум 5 дней сохраняется достаточное количество гранулоцитов за счет костномозгового резерва.

Вне депрессий кроветворения действие эндотоксинов не ограничивается выбросом резерва, они стимулируют гранулоцитопоэз, обуславливают выход в кровь менее зрелых элементов — палочкоядерный сдвиг, появление в крови метамиелоцитов, миелоцитов. Истощение костномозгового гранулоци-

тарного резерва при воздействии эндотоксинов характеризуется развитием лейкопении при очень высоком проценте палочкоядерных клеток. Так бывает при тяжелом остром сепсисе, массивной крупозной пневмонии и т. п.

Для эритроцитов специального костномозгового резерва нет, но они депонируются в сосудах кожи, селезенке. В депо происходит и некоторое деплазмирование крови. В селезенке соотношение плазма:эритроциты вместо 6:4 в норме становится равным 2:8. Сходные процессы некоторой концентрации эритроцитов наблюдаются и в кожных депо. Резервы эритроцитов относительно меньше, чем лейкоцитов.

Тромбоциты также не имеют специального резерва, хотя их концентрация в пристеночном сосудистом пространстве существенно выше. В отличие от лейкоцитов, изъятие из кровяного русла половины содержащегося в нем количества тромбоцитов уже может сказаться в виде некоторого (хотя и не всегда, и очень незначительного) падения их уровня.

ЛИМФОПЭЗ

Представление о миелопоэзе сегодня складывается главным образом на основании получения клеток-предшественниц миелопоэза и их потомства в культуре, но для лимфопоэза дело обстоит иначе. Хотя в культуре можно видеть колонии как из В-, так и из Т-лимфоцитов, образующие их предшественники являются клетками поздних стадий дифференцировки для каждого из рядов лимфопоэза, а для ранних предшественников лимфопоэза создать адекватную систему клонирования еще не удалось.

В отличие от миелопоэза, сведения о лимфопоэзе удается получить в основном из анализа антигенных маркеров поверхности и цитоплазмы лимфатических клеток (см. главу «Лимфоцит»). Для Т- и В-лимфоцитов и для разных стадий их дифференцировки маркеры оказались неодинаковыми, причем одни маркеры есть только у лимфоцитов ранних стадий дифференцировки, у их предшественников, другие появляются только у более зрелых элементов. Зная этапы появления или исчезновения отдельных антигенных маркеров у лимфатических клеток (сведения о них получены при изучении этих клеток в норме и при лейкозах), можно условно представить последовательность дифференцировки Т- и В-лимфоцитов так, как показано на схеме (см. рис. 46, 48).

По антигенным характеристикам можно идентифицировать у человека клетки — предшественницы Т-лимфоцитов — пре-Т-клетки или претимоциты и следующий этап их созревания — раннюю Т-клетку — тимоцит. Известна характеристика зрелых Т-лимфоцитов-хелперов и Т-лимфоцитов-супрессоров, для этих клеток установлены не только антигенные маркеры, но и некоторые цитологические и цитохимические признаки; это позволяет распознавать их в мазках периферической крови, костного мозга, в отпечатках тканей. Пока не ясно, какую антигенную характеристику имеют Т-лимфоциты-киллеры, поэтому на схеме они даны условно. У человека идентифицированы и клетки — предшественницы В-лимфоцитов.

Поскольку В-лимфоциты играют основную роль в гуморальном иммунитете, так как их зрелое потомство синтезирует антитела — иммуноглобулины, основная часть антигенных маркеров В-лимфоцитов определяется подготовкой этой клетки к синтезу иммуноглобулинов. Этот процесс контролируется генетически, причем, как показано в ряде работ [Hozumi, Tonegawa, 1976, и др.], синтез иммуноглобулина сопряжен с реаранжировкой генов. Реаранжировка или перестройка генов предполагает «вырезание» — утрату части генома и сближение генов, ранее разделенных утрачиваемой частью генома. Реаранжировка генома сегодня рассматривается как специфический

признак клетки В-лимфатической природы. Кроветворные клетки, в которых обнаруживается реаранжировка генома, относят к клеткам В-лимфатического ряда, даже если у них не обнаруживают других характерных для этого ряда маркеров. Возможно, в будущем такой подход к природе клетки изменится.

В схеме лимфопоэза, уточненной в 1980 г., В-лимфопоэз начинался с пре-В-лимфоцита. Сегодня получена линия клеток, отнесенных к пре-пре-В-лимфатическим клеткам-предшественницам (линия Klm2). Хотя у этих клеток иммуноглобулин не обнаружен ни на поверхности, что свойственно В-лимфоцитам, ни в цитоплазме, что характеризует пре-В-лимфоциты, в их геноме выявлена перестройка, предполагающая синтез иммуноглобулина [Hiraoka et al., 1982]. На поверхности этих клеток с помощью моноклонального антитела j_5 выявлено присутствие антигена CAII — так называемого общего антигена, открываемого на поверхности клетки обычно с помощью антисыворотки к ни Т- ни В-острому лимфобластному лейкозу. Этот антиген есть у ранних клеток — предшественниц Т-лимфоцитов (пре-Т) и у ранних клеток — предшественниц В-лимфоцитов (пре-пре-В-лимфоцитов и пре-В-лимфоцитов). Именно ранняя пре-пре-В клетка-предшественница лимфоцитов оказалась способной под действием форболового эфира (тетрадеканойлфорбол-13-ацетат) без деления дифференцироваться в макрофаг. Возможно, речь идет об одной из полипептидных клеток-предшественниц, а не о предшественнице только лимфопоэза. Следующие после пре-пре-В- и пре-В-лимфоцитов стадии дифференцировки В-лимфоцита даны (см. рис. 48) в соответствии с антигенными маркерами, выявляемыми на поверхности клеток с помощью моноклональных антител BA-1; B1; B2, и иммуноглобулинами на мембране.

Однако антигенная, а не клonalная основа схемы лимфопоэза, приведенной на рис. 46, 48, не позволяет убедиться в действительной последовательности дифференцировок элементов лимфатического ряда и в том, что клетки с одними антигенными маркерами являются предшественниками клеток с другими наборами антигенов и нет параллельных линий лимфопоэза. В схеме кроветворения (см. рис. 13) приведена картина только морфологической дифференцировки Т- и В- лимфоцитов; лимфобласт и иммунобласт даны раздельно, так как иммунобласты — активированные, бласттрансформированные лимфоциты — являются не морфологическими предшественниками лимфоцитов, а лишь морфологическим выражением лимфоцита (см. рис. 26, в), находящегося в процессе синтеза ДНК. Именно отсутствие соответствия между последовательностью изменения антигенных маркеров лимфоцитов и их морфологическими изменениями, точного знания этапов дифференцировки лимфоцитов создает трудности в клинике при определении зрелости лимфоцитов в случаях гемобластоза.

КОСТНЫЙ МОЗГ

У эмбриона человека костный мозг закладывается к концу III мес; в это время он не участвует в кроветворении. В глубь обызвествленного хряща со стороны перихондрия проникает эмбриональная мезенхима, богатая сосудами. Эндотелий сосуда участвует в резорбции хрящевой субстанции. Образуются полости, являющиеся первичными костномозговыми пространствами. Клеточные элементы мезенхимы дифференцируются в ретикулярные клетки, остеобласты и жировые клетки. К 4-му месяцу внутриутробного периода в костном мозге появляются лимфоидные элементы и родоначальные кровяные клетки, с 5-го месяца возникает дифференцированное костномозговое кроветворение с элементами гранулоцитарного,

эритроцитарного и мегакариоцитарного ряда. В первой половине внутриутробного периода кроветворение осуществляется не только костным мозгом, но и печенью, селезенкой.

КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ КОСТНОГО МОЗГА

В костном мозге имеются 2 неравновеликие группы клеток: клетки ретикулярной стромы, составляющие меньшинство, и клетки кроветворной ткани (паренхимы) костного мозга с их производными — зрелыми клетками крови.

К клеточным элементам ретикулярной стромы относят фибробласты, остеобласты, жировые клетки, эндотелиальные клетки (рис. 19, см. на цвет. вкл.).

Фибробласты в гистологическом препарате имеют круглое или вытянутое ядро с плотной или разреженной структурой хроматина, отростчатую цитоплазму. В цитологическом препарате — мазке костного мозга фибробласт невозможно точно определить среди разнообразных костномозговых клеток, хотя, судя по морфологии фибробластов, полученных в культуре, эти клетки могут напоминать лимфоидные элементы. В мазке фибробласты теряют отростчатую цитоплазму. В культуре фибробласты имеют обычно круглое ядро с правильной грубоватой структурой хроматина и ядрышком. Фибробласты с компактными ядрами без нуклеол называют фиброцитами.

Жировые клетки в мазке костного мозга обычно разрушаются при его приготовлении, их цитоплазма растворяется при фиксации препарата в спирте. В гистологическом препарате жировые клетки видны хорошо. Обычно они имеют эксцентрично расположенное небольшое ядро (как у малого лимфоцита) и большую «пустую» бесцветную цитоплазму. Присутствие жира в ней определяется при специальной окраске, например, суданом.

Эндотелиальные клетки в мазке костного мозга также неопределимы. Они могут соответствовать большому лимфоциту. В гистологическом препарате эндотелиальные клетки образуют внутреннюю выстилку сосудов, имеют вытянутое ядро и широкую беззернистую цитоплазму.

Остеобласты участвуют в костеобразовании. Диаметр клетки достигает 20—25 мкм, форма удлинённая или неправильная. Ядро круглое или овальное, обычно расположено эксцентрично, имеет маленькое ядрышко. Цитоплазма окрашена в базофильные тона от серо-голубого до нежно-синего с фиолетовым оттенком. Остеобласты несколько напоминают плазматические клетки. Остеобласты выстилают костномозговые полости, образуя эндостальную поверхность и разграничивая костный мозг и кость. Образуя вокруг себя кость, остеобласт оказывается внутри нее и превращается в остеонит.

Все описанные клетки относятся к собирательному понятию ретикулярных. Однако в недалеком прошлом к ретикулярным клеткам относили и плазматические клетки, и макрофаги, и крупные с грубой, но правильной структурой хроматина и синими нуклеолами клетки эритробластических островков, которые обычно имеют необильную азурофильную зернистость; эти клетки относятся к макрофагальным элементам, но собственного названия не имеют. Они участвуют в транспорте железа в эритрокариоциты. При подсчете миелогранулы обычно выделяют ретикулярные клетки, к которым относятся все клеточные элементы без места в рядах кроветворения. В ретикулярные клетки попадают упомянутые клетки — донаторы железа (их процент может быть достаточно высоким при гемолитических анемиях), трудно

идентифицируемые клетки стромы, редкие в костном мозге иммунобласты и другие неопределяемые клеточные элементы.

Таким образом, в традиционной миелограмме понятие «ретикулярные клетки» (к которым иногда относят и лимфоидные элементы с пикнотичными ядрами, и полуразрушенные промиелоциты — «клетки Феррата») означает смесь кроветворных и стромальных элементов, лишенных точной морфологической определенности. Для нормальной миелограммы, где процент этих клеток не превышает 2, их идентификация не имеет принципиального значения. В патологии, прежде всего при острых лейкозах, в миелограмме может присутствовать очень большой процент клеток, которые в силу опухолевого атипизма идентифицировать не удастся. Однако именно эти клетки имеют диагностическое значение. Такие атипичные «ретикулярные» клетки, когда их процент превышает норму (более 2), нуждаются в точном морфологическом описании, и их следует относить не к ретикулярным, а к атипичным. Их важнейшей особенностью является структурная однородность ядра и цитоплазмы.

Клетки паренхимы костного мозга. М и е л о б л а с т ы — родоначальные клетки соответствующего зернистого ряда: нейтрофильного, эозинофильного или базофильного. В нормальном костном мозге эозинофильные и базофильные миелобласты обычно не видны. Базофильные миелобласты встречаются при хроническом миелолейкозе в случаях большого содержания зрелых базофилов в крови. Эозинофильный миелобласт изредка можно встретить при высоких реактивных эозинофилиях.

Структура ядра миелобластов всех 3 типов одинакова. Цитоплазма базофильного миелобласта содержит обильную крупную, почти черную зернистость, зерна очень полиморфны. Напротив, у эозинофильного миелобласта зернистость цитоплазмы, заполняя ее полностью, располагаясь и на ядре, представлена одинаковыми элементами, напоминающими кетовую икру, хотя цвет этих зерен в отличие от зрелых эозинофилов не красный, а фиолетовый, коричневатый. У всех миелобластов соотношение ядра и цитоплазмы существенно в пользу ядра, цитоплазма обычно лишь узким ободком окружает ядро (рис. 20, см. на цвет. вкл.). Размеры клетки достигают 15—20 мкм. Ядро округлое, имеет нежнотчатую структуру хроматина с равномерными окраской и калибром нитей [Крюков А. Н., 1932]. В ядре отчетливо видны 2—5 ядрышек. Цитоплазма базофильная. В нейтрофильном миелобласте цитоплазма содержит небольшую мелкую зернистость. Миелобласт дает положительную реакцию на пероксидазу.

Пр о м и е л о ц и т нейтрофильный отличается от миелобласта более крупными размерами — достигает 25 мкм, а иногда и более (рис. 20). Ядро промиелоцита сохраняет остатки нежной структуры, но без равномерности окраски и калибра нитей хроматина; в нем можно видеть ядрышки. Цитоплазма промиелоцита базофильная, но с богатой зернистостью (самая зернистая клетка среди всех гранулоцитов). Этой клетке свойственна некоторая вариабельность, но она самая крупная среди гранулоцитов. Ядра лишены нежной хроматиновой сети. Часто она грубовата. Форма ядра, как правило, овальная, бобовидная; ядро обычно расположено эксцентрично. Цитоплазма охватывает ядро значительно более широким поясом, чем у миелобласта. У промиелоцита ядро больше цитоплазмы. Различна степень базофилии цитоплазмы, иногда приближающейся к розовой, что свойственно уже миелоциту. Зернистость нейтрофильного промиелоцита весьма разнообразна. Обычно богатая, она имеет красно-фиолетовый, фиолетово-синий, темно-синие-красный и синий цвет.

М и е л о ц и т ы нейтрофильные принято делить на крупные материнские (незрелые) миелоциты, достигающие в диаметре 14—16 мкм, и дочерние — зрелые, меньших размеров, которые возникают из материнских.

В зернистом ряду миелоцит является последней клеткой, способной к делению и переходу в следующую по зрелости — метамиелоцит. Начиная с метамиелоцита, клетки утрачивают способность к делению и, дифференцируясь, переходят в следующую, более зрелую клетку. Считают, что в нормальных условиях только дочерние миелоциты в результате дальнейшей дифференцировки и пролиферации дают следующую генерацию гранулоцитов — палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы (через метамиелоцит).

Ядро материнского миелоцита чаще овальное, у дочернего может быть бобовидным с бухтообразным вдавливанием, реже круглым. Хроматин более грубой структуры с чередованием светлых и темных участков, сетчатое строение утрачено полностью. Структура ядра зависит от степени зрелости клетки; материнскому миелоциту свойственно более рыхлое строение, дочерние миелоциты имеют ядра более глыбчатые (см. рис. 20). Ядрышки в миелоцитах неразличимы, их можно обнаружить только при специальной окраске. Цитоплазма миелоцита оксифильная — светло-розовая или светло-фиолетовая. Однако молодые формы миелоцитов — материнские — могут быть светло-синими, что обусловлено базофильной субстанцией. Специфическая зернистость миелоцита (нейтрофильная, эозинофильная, базофильная) хорошо различима. Зернистость нейтрофильного миелоцита мелкая, с розовым или коричневым оттенком; у материнского миелоцита преобладает базофильный компонент, что придает зернистости фиолетовый оттенок. Зернистость миелоцита более скудная, чем у промиелоцита.

При подсчете миелограммы материнский и дочерний миелоциты объединяют, так как для нормы и патологии их разделение не имеет значения.

М е т а м и е л о ц и т нейтрофильный. За ним сохранилось название «юный нейтрофил». Эта клетка, так же как палочкоядерный и сегментоядерный нейтрофил, достигает в диаметре 12—13 мкм. В патологии все они могут быть значительно крупнее — до 20—22 мкм. Ядро метамиелоцита имеет бухтообразное вдавление, придающее ему изогнутую форму (см. рис. 20). Хроматин ядра метамиелоцита весьма огрубевший. Чередование темных и светлых участков придает ему глыбчатую структуру. Цитоплазма метамиелоцита широкая, окрашена в нежно-розовый цвет, заполнена мелкой, более скудной, чем у миелоцита, специфической зернистостью. Зернистость нейтрофильного метамиелоцита красится в коричневато-розовые оттенки, поскольку воспринимает как основные, так и кислые краски.

П а л о ч к о я д е р н ы й н е й т р о ф и л — следующая ступень развития клетки нейтрофильного ряда. Его ядро имеет различную форму, часто вытянуто в виде палочки или изогнуто, напоминает подкову (рис. 21, см. на цвет. вкл.). От ядра метамиелоцита оно отличается вдвое меньшей толщиной. Палочкоядерный нейтрофил дифференцируется в сегментоядерный путем расчленения ядра на несколько сегментов, которые связаны между собой тонкими нитями. Сегментация ядра хорошо видна и на рис. 22 (см. на цвет. вкл.) при электронно-микроскопическом изображении зрелого нейтрофила.

П р о м и е л о ц и т э о з и н о ф и л ь н ы й. В нормальном костном мозге эозинофильный промиелоцит не всегда можно отличить от нейтрофильного промиелоцита (рис. 23, а). При полном сходстве ядерной структуры и том же соотношении ядра и цитоплазмы лишь по особенностям ее зернистости можно определить эозинофильную принадлежность промиелоцита. Для эозинофильного промиелоцита характерна плотно заполняющая цитоплазму крупная равномерная базофильная зернистость, в которой можно обнаружить отдельные зерна с эозинофильной окраской.

М и е л о ц и т э о з и н о ф и л ь н ы й. Его ядро неотличимо по структуре от ядра нейтрофильного миелоцита. Специфична зернистость: она густо

заполняет цитоплазму и имеет желто-красноватый цвет (рис. 23, б). Часть зерен, оставаясь недозревшими, имеют базофильный компонент, и это придает им коричневатый оттенок. Нередко так выглядит вся зернистость эозинофильной клетки, особенно часто при лейкозах.

Метамиелоцит эозинофильный. По очертаниям ядра, подобного ядру нейтрофильного метамиелоцита, и специфической эозинофильной зернистости легко определить эту клетку (см. рис. 23, в). Затруднения возникают тогда, когда густая зернистость перекрывает также и ядро, очертания которого ступенчатые; при этом клетку можно принять за палочкоядерный эозинофил.

Палочкоядерный эозинофил, подобно нейтрофильному, имеет ядро, изогнутое подковообразно или в виде иной фигуры (см. рис. 23, г). Ядро сегментоядерного эозинофила обычно имеет только 2 сегмента, как видно на электронограмме (рис. 24, см. на цвет. вкл.), их число увеличивается при высоких эозинофилиях.

Промиелоцит базофильный может быть дифференцирован, если удастся определить зернистость, присущую базофильному ряду гранулоцитов. Преобладание крупной полиморфной базофильной зернистости среди других цветовых оттенков помогает отнести промиелоцит к базофильному ряду (рис. 25, см. на цвет. вкл.).

Миелоцит базофильный. Эта клетка, как и той же зрелости другие клетки гранулоцитарного ростка, первой приобретает специфическую зернистость. Крупная базофильная зернистость, как правило, негусто заполняет цитоплазму. По структурным чертам ядра, характерным для миелоцитов всех 3 гранулоцитарных рядов, легко распознать базофильный миелоцит. По тому же признаку — особенностям структуры ядра — определяются метамиелоцит, палочкоядерный и сегментоядерный базофилы. Структурные черты ядер базофилов обычно бывают неразличимы из-за крупной зернистости, если она сравнительно густо заполняет цитоплазму и накладывается на ядро (см. рис. 25). Ядра зрелых базофилов имеют несколько расплывчатые контуры, 3-, 4-лопастное строение. Как и у всех клеток гранулоцитарного ряда, диаметр базофила в норме не превышает 12—13 мкм.

Тучные тканевые клетки встречаются в костном мозге, но чаще в пунктатах лимфатических узлов и селезенки. Тучные тканевые клетки имеют характерную красно-фиолетовую зернистость в отличие от темносиней зернистости базофилов. Кроме того, зернистость тучных клеток отличается обильным и густым расположением в цитоплазме. Они имеют округлое или овальное ядро с довольно широкой цитоплазмой (хотя и незаметной из-за зернистости). Ядро базофила лапчатое, окружено более узкой цитоплазмой. Функцию тучных клеток в последние годы уточнили. Им приписывают выработку гепарина — (гепариноциты) и образование гистамина.

Родоначальной клеткой лимфатического ряда является лимфобласт, достигающий в диаметре 15 мкм и больше. Его ядро округлое, реже слегка овальное; хроматин в ядре образует нужную сетчатость (рис. 26, а). В ядре обычно содержится 1—2 ядрышка. Цитоплазма нежно-базофильная, с перинуклеарной зоной просветления. Лимфобласт можно верифицировать цитохимически.

Пролимфоцит. Грубыхлая структура ядра, меньшие размеры, относительное увеличение цитоплазмы позволяют легко отличать эту клетку от лимфобласта. Иногда в ядре отчетливо видно ядрышко (рис. 26, б). Пролимфоцит, как и зрелый лимфоцит, в нежно-базофильной цитоплазме может содержать скудную азурофильную зернистость — Т-пролимфоцит.

Лимфоцит. Ядро лимфоцита округлое в световом микроскопе, иногда с бобовидным вдавливанием, имеет на электронограммах неправильные

контуры; его структура грубоглыбчатая. Цитоплазма окружает ядро неравномерно и иногда едва заметна (рис. 26, в, г). Встречаются лимфоциты с более широкой цитоплазмой. Диаметр лимфоцита обычно 8—9 мкм. Широкоплазменные лимфоциты достигают 12—15 мкм в диаметре (рис. 27, см. на цвет. вкл.).

Плазматические клетки в стерильном пунктате встречаются всегда, они развиваются из В-лимфоцитов через молодую предстадию — плазмобласт. В костном мозге плазмобласт обнаруживают лишь изредка. Его диаметр достигает 16—20 мкм. Ядро занимает большую часть клетки, ему свойственны все признаки молодости — нежная структура, ядрышки (рис. 28, см. на цвет. вкл.). Цитоплазма интенсивно базофильная с перинуклеарной зоной просветления. Через стадию проплазмocyта плазмобласт развивается в зрелую плазматическую клетку — плазмocит.

Проплазмocyт характеризуется эксцентрично расположенным ядром, в котором не всегда можно обнаружить ядрышко; его хроматиновая сеть имеет рыхлую структуру и может приобретать характерное колесовидное расположение (рис. 28, б). Цитоплазма не всегда имеет черты клеток этого ряда; перинуклеарная зона просветления может отсутствовать, окраска цитоплазмы может быть не интенсивно синей, а с сероватым оттенком.

Плазмocит — зрелая плазматическая клетка со специфическими чертами. Ядро пикнотическое, колесовидной структуры, как правило, расположено эксцентрично. Цитоплазма интенсивно базофильная с просветлением вокруг ядра, часто ячеистая, возможен клазматоз (процесс отделения частиц цитоплазмы в периферических ее отделах) (см. рис. 28, в).

Монобласт является первой клеткой моноцитарного ряда. Его не всегда можно отличить от миелобласта и лимфобласта. Как и они, монобласт имеет ядро нежной структуры, содержащее 2—4 ядрышка; цитоплазма нежно-голубая. Если ядро монобласта бобовидное или имеет неправильные волнистые очертания, то определить природу клетки нетрудно (рис. 29, а).

Промоноцит. Через стадию промоноцита развивается зрелая клетка этого ряда. Его ядро отличается более грубой структурой хроматина, ядрышек не видно (см. рис. 29, на цвет. вкл.). В нежно-базофильной цитоплазме можно видеть мелкую пылевидную азурофильную зернистость.

Моноцит. В процессе дифференцировки промоноцита в моноцит ядро приобретает бухтообразное вдавливание и волнистые очертания цитоплазмы, видимые и в световом, и в электронном микроскопе (рис. 29, 30, см. на цвет. вкл.). Оно может принять самые причудливые формы вплоть до сегментации. Цитоплазма, обогащенная пылевидной ауорофильной зернистостью, имеет своеобразный оттенок базофилии. Размеры клеток моноцитарного ряда колеблются от 12 до 20 мкм.

Макрофаги отличаются большими размерами. Ядро сравнительно небольшое, округлое или слегка овальное, имеет сетчато-петлистую структуру. В нем различимо одно, реже два ядрышка. Широкая цитоплазма имеет неправильные границы, красится в светло-голубые, серо-голубые тона. Макрофаги содержат включения в виде клеточных обломков, эритроцитов, пигмента, жировых капель, иногда бактерий (см. рис. 29, б).

Липофаги встречаются при ксантоматозах, диабете, липидемии. Диаметр достигает 40 мкм, строение цитоплазмы ячеистое, обусловленное содержанием липидной основы. При обычной окраске с фиксацией в спирте ячеистость представляется в виде округлых пустот («соты») различных размеров. Липидная основа хорошо красится суданом. Ядро липофага часто оттеснено и деформировано.

Остеокласты относятся к макрофагам. Во взрослом организме их появление связано с процессами рассасывания костной ткани. Они

обнаруживаются при опухолевых процессах, на местах переломов костей и т. д. Остеокласты — гигантские клетки, их диаметр достигает 40—80 мкм, с большим числом ядер (см. рис. 29, б). Число ядер, как и размеры клетки, подвержено большим колебаниям. По морфологическим признакам остеокласт трудно спутать с иной гигантской клеткой; они похожи на гигантские клетки инородных тел, с которыми имеют генетическое родство. Ядра остеокласта группируются в виде скоплений или располагаются равномерно в цитоплазме. Диаметр ядер достигает 10—12 мкм, хроматиновая сеть образует нежное сплетение. В ядрах можно видеть одиночное маленькое ядрышко. Цитоплазма окрашивается в нежные базофильные тона, иногда имеет пылевидную азурофильную зернистость.

Эритробласт является первой морфологически определяемой клеткой эритроидного ростка. Ядро эритробласта округлое и, как все материнские клетки, имеет нежную сетчатую структуру и 2—4 ядрышка (рис. 31, а, б, см. на цвет. вкл.). Цитоплазма ярко-базофильная без просветления вокруг ядра. По морфологическим признакам эритробласт легко распознать. Его диаметр 16—20 мкм. По мере созревания эритрокариоцитов, начиная от эритробласта, размеры ядра и клетки в целом уменьшаются.

Пронормоцит. Подобно эритробласту, эта клетка имеет четко очерченное округлое ядро и резко базофильную цитоплазму с легким перинуклеарным просветлением (см. рис. 31, а, б). Чуть более грубая структура ядра, меньше, чем у эритробласта, размеры и отсутствие ядрышек обычно позволяют отличить пронормоцит от эритробласта. Для патологии эти отличия не имеют значения.

Следующим клеточным звеном в эритроидном ряду являются нормоциты. В зависимости от насыщения гемоглобином нормоциты делятся на базофильные, полихроматофильные и оксифильные, или ортохромные (см. рис. 31). Гемоглобин накапливается в цитоплазме при участии ядра. Об этом свидетельствует и то, что вначале гемоглобин появляется вокруг ядра в перинуклеарной зоне. Постоянное накопление гемоглобина в цитоплазме определяет полихроматофильный нормоцит, воспринимающий и кислые, и основные краски. При полном насыщении клетки гемоглобином цитоплазма при окраске становится оксифильной и окрашивается в розовый тон; такую клетку называют оксифильным нормоцитом (см. рис. 31).

С началом гемоглобинизации цитоплазмы происходит инволюция ядра. Уже в стадии пронормоцита вследствие перегруппировки хроматиновых нитей ядрышко перестает быть видимым. У нормоцитов ядро приобретает грубую радиарную (колесовидную) структуру. У оксифильного нормоцита ядро уже грубое, пикнотическое («вишневая косточка»). В этой стадии клетка лишается ядра и превращается в эритроцит.

При многих формах анемий в кровь поступают незрелые полихроматофильные эритроциты, содержащие базофильную субстанцию. Она является при окраске бриллиантовым крезиловым синим в только что вышедших из костного мозга зрелых эритроцитах — ретикулоцитах. До выхода в периферию эритроциты 2—4 дня задерживаются в костном мозге; после циркуляции в крови до 2 сут они окончательно теряют ретикулум и превращаются в зрелый эритроцит. Весь цикл развития от эритробласта до ортохромного нормоцита и эритроцита занимает более 100 ч.

Мегакариоциты — гигантские клетки костного мозга, достигают 60—120 мкм. Ядро полиморфное, состоит из фрагментов причудливой формы (рис. 32, см. на цвет. вкл.). Большая цитоплазма богата азурофильной зернистостью, исходной для развития тромбоцитов. В нормальном костном мозге можно видеть образование и отхождение тромбоцитов от цитоплазмы

мегакариоцита. Выделяют незернистые, зернистые и обильнозернистые мегакариоциты.

Для мегакариоцита материнской клеткой служит мегакариобласт. Его ядро около 8—10 мкм в диаметре; отличается чертами молодости, но хроматиновая сеть имеет хотя и правильную, но более грубую структуру, чем у других бластных клеток. В ядре видны ядрышки (см. рис. 32). Цитоплазма очень базофильная, оторстчатая, окружает ядро небольшим пояском и не содержит зернистости. Мегакариобласт через стадию промегакариоцита переходит в мегакариоцит.

Промегакариоцит значительно больше мегакариобласта. Размеры цитоплазмы могут заметно преобладать над ядром. Ядро более грубой структуры, его очертания неровные (см. рис. 32). Ядрышек в ядре нет. Выделение этой клетки условно; в патологии она может давать тромбоциты.

Тромбоциты, или кровяные пластинки, не являются истинными клеточными образованиями. Только у низших позвоночных они имеют отчетливо организованные элементы — ядра и цитоплазму. Их диаметр 2—4 мкм, они имеют центральную зону — грануломер, окрашивающуюся в фиолетово-красные тона, и периферическую часть — гиаломер, имеющую, как и цитоплазма, базофильный цвет. Различают юные, зрелые и старые тромбоциты. В отличие от юных, имеющих расплывчатые контуры, зрелые тромбоциты округлой формы с отчетливыми границами гиаломера и хорошо выраженным грануломером. Старые формы меньших размеров, как бы сморщены.

Цитологическое исследование костного мозга играет большую роль в диагностике различных заболеваний кроветворной системы. Изучению костного мозга в микроскопе с иммерсионной системой должен предшествовать просмотр препарата при малом увеличении. Это позволяет установить, в какой мере пунктат богат клеточными элементами, определить состояние мегакариоцитарного аппарата, хорошо различного при малом увеличении, обнаружить скопление клеток, подозрительных на опухолевые, и пр.

Определение процентного клеточного состава костного мозга требует подсчета не менее 400 клеток. Состав костного мозга подвержен колебаниям (см. главу «Гематологическая норма»). Для подсчета мегакариоцитов и определения клеточности костного мозга необходимо считать пунктат в камере, как считают лейкоциты.

Лейкоэритробластическое соотношение определяет отношение элементов белого и эритробластического ряда. У здоровых лиц оно равно 4(3):1. У функционально полноценного костного мозга бывает тем больше увеличение клеток эритроидного ряда, чем больше выражена анемия по показателям периферической крови [Гольдберг и др., 1973].

Костномозговым индексом созревания нейтрофилов обозначают отношение молодых гранулоцитарных элементов к зрелым нейтрофилам:

$$\frac{\text{промиелоциты} + \text{миелоциты} + \text{метамиелоциты}}{\text{палочкоядерные} + \text{сегментоядерные}}$$

Это соотношение называют индексом созревания нейтрофилов, оно в норме равно 0,6—0,8.

Индекс созревания эритробластов (из-за малой информативности его почти не используют) выражает отношение числа гемоглобинизированных форм эритрокариоцитов к числу всех клеток эритроидного роста:

$$\frac{\text{полихроматофильные} + \text{оксифильные нормоциты}}{\text{эритробласты} + \text{пронормоциты} + \text{нормоциты}} \\ (\text{базофильные} + \text{полихроматофильные} + \text{оксифильные})$$

Это соотношение называют индексом созревания эритробластов — оно в норме составляет 0,8—0,9. Оба описанных «индекса» в последнее время практически не используются.

При оценке функционального состояния костного мозга важное значение имеет его «барьерная» функция. В условиях патологии, кроме «вымывания» ретикулоцитов, в периферическую кровь поступают и незрелые формы — нормоциты, эритроциты с остатками ядерных образований, полихроматофилы. При реактивных состояниях эритропоэза (вслед за кровопотерей, в ответ на повышенный гемолиз) в периферическую кровь поступает много ретикулоцитов.

ПУНКЦИОННАЯ ДИАГНОСТИКА

Пункция органов требует соблюдения правил асептики. Пункционные иглы и шприцы с хорошо притертыми поршнями стерилизуют сухим методом или кипячением в течение не менее 40 мин. В последнем случае горячий шприц с насаженной пункционной иглой тщательно обезвоживают промыванием 96° спиртом, а затем эфиром. Место прокола смазывают раствором йода и протирают спиртом.

Пункция костного мозга относится к амбулаторным процедурам. Описаны различные способы получения костного мозга, но все они уступают методу, предложенному в 1927 г. М. И. Аринкиным. Сравнительно сложные методы были заменены технически простой и легкодоступной пункцией грудины. Грудину прокалывают иглой Кассирского. Вместо грудины можно прокалывать гребень подвздошной кости (лучше бугристость подвздошной кости).

Пункцию грудины делают на уровне третьего — четвертого межреберья или пунктируют рукоятку грудины. Иглу вводят быстрым движением строго по средней линии в костномозговой канал. После извлечения мандрена на иглу насаживают 10—20-миллилитровый шприц. При аспирации, даже после анестезии 2% раствором новокаина, пациент испытывает кратковременную боль (косвенный признак удачного прокола). Во избежание большой примеси крови к костному мозгу в шприц необходимо набирать как можно меньше материала (несколько капель). Соблюдение этих правил обеспечивает полную безопасность пункции грудины (табл. 1).

Таблица 1. Ориентировочные данные для выполнения стеральной пункции (по М. Г. Абрамову)

Возраст, годы	Длина иглы для установки штифта ограничителя, мм		
	истощенные больные	больные со средней упитанностью	больные с хорошей упитанностью
До 3	2—3	3—4	4—5
От 4 до 5	3—4	4—5	5—6
» 6 » 10	5—6	6—7	7—8
» 11 » 14	7—8	8—9	9—10
» 15 » 17	9—10	10—11	11—12
Старше 17	10—11	11—12	12—13

Наряду с наиболее распространенным у нас способом приготовления мазка из пунктата костного мозга (капелька, нанесенная на предметное стекло, растягивается по нему, увлекаемая шлифованным стеклом, как это делается при приготовлении мазка крови) существуют и другие способы, дающие несколько иную информацию о составе пунктата. Можно делать

мазок костного мозга с помощью тонкой деревянной палочки, которая размазывает по предметному стеклу только крошки пунктата, содержащие больше клеток, чем пунктат в целом, значительно разбавленный кровью. Однако такой мазок из крошки, имея большую клеточность имеет и большую толщину, что мешает хорошей оценке клеточной структуры. При апластических анемиях такой мазок может быть удобен.

Другой способ заключается в нанесении небольшой капли костного мозга на шлифованное стекло, которое покрывается также шлифованным стеклом. Костный мозг между стеклами равномерно растекается, после чего стекла растягиваются в разные стороны. В результате получаются равномерные тонкие мазки костного мозга, существенно лучше сохраняющие исходную структуру, чем обычный мазок (можно видеть эритробластические островки, крупные лимфоидные скопления и др.). Целесообразно использовать разные способы приготовления мазков в одном и том же случае.

Пункция лимфатических узлов производится с помощью 10-миллилитрового шприца. Перед пункцией необходимо проверить плотность прилегания поршня и проходимость иглы. Проколу предшествует тщательное пальпаторное исследование лимфатического узла, намеченного для прокола. При подкожном расположении небольшого лимфатического узла его иногда должен фиксировать ассистент (например, при пункции легко узкользящих из-под пальцев лимфатических узлов в подмышечной впадине).

Диаметр и длина иглы зависят от величины узла и глубины его залегания в тканях. Опыт показывает, что для исследования достаточно минимального объема пунктата в просвете иглы, поэтому часто используют тонкие иглы. При проколах мелких лимфатических или иных (метастатических) узлов производят несколько колебательных и вращательных движений иглой, надетой на шприц. При этом пальцами левой руки, фиксирующими узел, исследователь ощущает смещение узла при движении кончика иглы. Эта манипуляция — легкое разминание паренхимы узла — одновременно обеспечивает и получение необходимого количества пунктата. После нескольких насаживательных движений иглу извлекают; предварительно ее следует разъединить со шприцем. В противном случае возможно насаживание пунктата из просвета иглы в шприц, что исключает перенесение материала на предметное стекло для приготовления мазков.

Пункция селезенки. Используют 2—5-миллилитровые шприцы и хорошо заточенные (без зазубрин) иглы. Пункцию производят в палате с предвзвешенным тщательным пальпаторным, а при необходимости и инструментальным исследованием селезенки. Нередко за селезенку принимают опухоль левой почки, желудка и даже кисту поджелудочной железы. Описаны случаи, когда за селезенку принимали ретроперитонеальную саркому, а также пораженную патологическим процессом левую долю печени.

Больного следует проинструктировать о спокойном поведении в момент прокола, предупредить о необходимости задержать на несколько секунд дыхание на высоте вдоха.

После обработки кожи спиртом и йодом, нащупав левой рукой край увеличенной селезенки, правой рукой производят через брюшную стенку прокол в заранее намеченное место. Иглу вводят на глубину 4—6 см в зависимости от толщины брюшной стенки. Сделав 1—2 насаживающих движения, иглу, быстро разъединив со шприцем, извлекают из органа. При небольшом увеличении селезенки лучше производить межреберную пункцию, т. е. сделать прокол в десятом межреберье по левой средней подмышечной линии, предварительно тщательно проверив в этой области зону притупления перкуторного звука.

При пункции селезенки и других внутренних органов необходимо соблюдение следующих правил: 1) игла должна быть возможно более тонкой и острой; 2) процедура должна быть быстрой — не более нескольких секунд; 3) иглу вводят под кожу, а затем — при задержке дыхания — в селезенку; 4) после пункции больной должен находиться в постели несколько часов (до суток). После прокола необходимо положить на живот пузырь со льдом. Пункция не должна производиться при глубокой тромбоцитопении и нарушениях гуморального гемостаза, когда имеется опасность

кровотечения. Недопустима пункция селезенки в амбулаторных условиях и в стационарах без хирургического отделения.

Пункция печени технически сходна с пункцией селезенки. При диффузном процессе возможен прокол в любом месте органа, при очаговом — в пальпируемом узле. Тщательная пальпация необходима во избежание прокола желчного пузыря. Но если в шприце при аспирации показалась желчь, то ее надо отсосать полностью, а потом удалить иглу; больного в этом случае необходимо передать под наблюдение хирурга. Местом прокола печени должно быть девятое — десятое межреберье по средней подмышечной линии, особенно если печень незначительно выступает из подреберья или не пальпируется. Перед проколом необходимо тщательно проверить зону печеночной тупости.

Для получения гистологических препаратов печени используется чрескожная пункционная биопсия. Наиболее безопасным представляется использование метода и иглы Менгини, позволяющей произвести аспирацию кусочка ткани, органа, а не скусывание, как в других иглах для биопсии. Важной особенностью иглы Менгини является очень тонкая стенка (90 мкм) и сравнительно большой просвет. При длине 7 см иглы Менгини имеют диаметр от 1 до 1,6 мм. Они приспособлены к шприцу типа «Рекорд». В просвет иглы вставлен укороченный мандрен — стержень с фиксирующим сплюсненным концом, играющим роль клапана и обеспечивающим целостность полученного биоптата. Конец иглы скошен под тупым углом.

Аспирационную биопсию производят у больного, лежащего в постели на спине. Прокол производят в девятом или десятом межреберье ближе к задней аксиллярной линии (необходима предварительная тщательная перкуссия и определение перкуторной тупости на месте прокола). Кожу, подкожную клетчатку и мышцы по ходу предполагаемой пункции иглой Менгини обезболивают 1—2% раствором новокаина. После анестезии прокалывают кожу и подлежащие ткани специальным стилетом, приложенным к набору, доводя стилет до печени.

В приготовленный таким образом «проход» вводят пункционную иглу, насаженную на шприц со стерильным изотоническим раствором хлорида натрия. Нагнетанием раствора обеспечивают проходимость иглы, т.е. исключают попадание в ее просвет элементов кожи и подкожной клетчатки. Когда игла достигает (на ощупь) печени, больного просят задержать дыхание. Иглу быстрым движением вводят в печень с одновременной аспирацией поршнем. В следующую секунду, сохраняя вакуум в шприце, иглу извлекают. Вся манипуляция должна быть тщательно отработана.

По извлечении иглы из органа движением поршня и оставшимся в шприце раствором из просвета иглы выталкивают цилиндрический столбик печени длиной 0,5—3 см и погружают его в фиксирующую жидкость. Методика обработки материала зависит от целей и задач исследования.

ПРИЖИЗНЕННОЕ ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОСТНОГО МОЗГА

В настоящее время биопсия костного мозга стала обязательным методом диагностики в гематологии, так как она позволяет оценивать тканевые взаимоотношения в костном мозге, в частности, выявлять гипоплазию или гиперплазию тех или иных клеточных серий, организацию атипичных структур, в том числе лейкозные инфильтраты и раковые метастазы [Шардаков В. И., Мачульский Л. М., 1981; Капланская И. Б., Хохлова Р. Н., 1982], фиброз [Duhamel et al., 1981] и другую патологию, которую нельзя выявить иным путем. Весьма значительный опыт изучения структур костного мозга накоплен в СССР.

Прижизненное гистологическое изучение костного мозга началось работами Rustizki (1872), Chedini (1908) и Seyfarth (1923), описавших общую картину костного мозга в норме и при некоторых лейкозах. Авторы использовали методы открытого (оперативного) доступа к костям, что усложняло процедуру биопсии. Чрескожная трепанобиопсия грудины впервые выполнена И. Л. Фаерманом в 1928 г. в СССР.

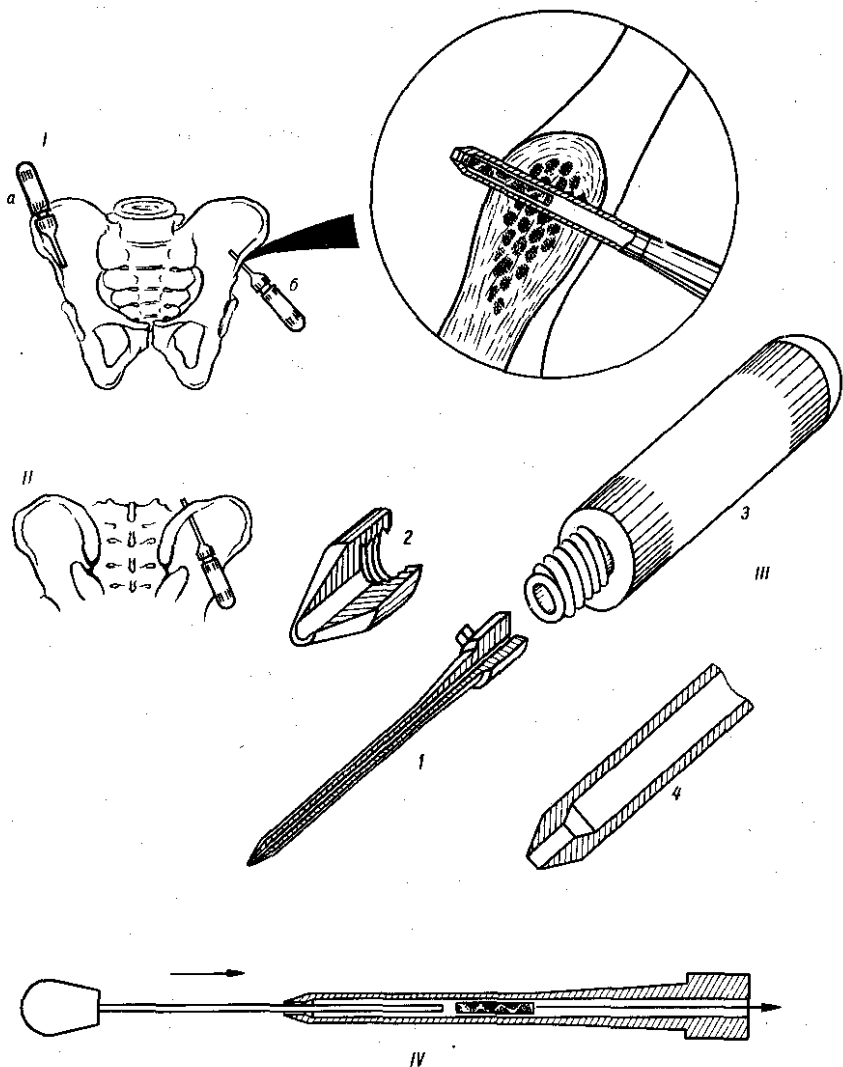


Рис. 33. Схема трепанобиопсии.

I — продольная (а) и поперечная (б) трепанобиопсии из передней ости подвздошной кости; II — трепанобиопсия из бугристости подвздошной кости; III — детали трепана; 1 — режущая часть, 2 — гайка, 3 — рукоятка, 4 — сечение режущей части; IV — схема извлечения трепаната из иглы.

В 1954 г. Л. М. Мачульский предложил полую цилиндрическую фрезу-троакар для биопсии костного мозга. В 1955 г. М. Г. Абрамов модифицировал этот инструмент и детально описал методику биопсии костного мозга подвздошной кости, названную И. А. Кассирским «трепанобиопсией». Троакар со стилетом вводили через верхнюю часть передней зоны гребня подвздошной кости, в плоскости ее крыла. Предложенная методика была сравнительно простой, но не свободной от недостатков: нередко трепанат

костного мозга оказывался поврежденным при извлечении из инструмента (особенно при остеомиелосклерозе); как правило, при этом терялась значительная часть жидкого содержимого костного мозга; иногда трепан после извлечения из кости вообще оказывался пустым.

В трепанатах, взятых этим способом, был массивный кортикальный слой. В суженных костномозговых полостях, прилежащих к компактному слою, костный мозг гипопластичен, особенно у пожилых; нередко жировая ткань составляет 80—90%. При поверхностном взятии материала могло сложиться ложное впечатление о гипоплазии костного мозга.

Применение мандрена для выталкивания костного биоптата из иглы могло приводить к значительному повреждению — сплющиванию и механическому разрушению его структур. При этом неизбежно появлялись артефакты, нарушалось исходное состояние костной и кроветворной тканей, а в гистологическом препарате могли наблюдаться обломки костных балок, окруженные волокнами выпавшего фибрина, выпоты фибрина, пропитывающие паренхиму костного мозга как в виде волокон, так и в виде бесструктурных белковых масс, имитирующих отек или плазморагию; искусственно созданные зоны опустошения или гиперплазии.

При недостаточном опыте эти артефакты можно принять за грубоволокнистую костную ткань, миелофиброз, очаги ложной гипоплазии и гиперплазии костного мозга. Нередко трепанобиопсию приходилось повторять из-за невозможности достаточно объективно оценить состояние костной и кроветворной ткани.

Предлагались многочисленные модификации инструментов и методики биопсии костного мозга [Ершов В. И., Климов Н. П., 1966; Лаврик С. С. и др., 1971; Светличный И. С., 1981; Notter, Labhart, 1953; Bartelheimer, Schmitt-Rohde, 1957; Stieglitz, Stobbe, 1967; Duhamel, 1973], которые, однако, не позволяли полностью исключить указанные недостатки метода.

Применяемая с 1969 г. методика поперечной трепанобиопсии гребня (или бургистости) подвздошной кости и трепаны с переменным внутренним диаметром (внутренний диаметр режущей части: на 0,1 мм меньше диаметр основной полости) (рис. 33) позволили исключить технический брак и уменьшить болезненность трепанобиопсии [Smirnov, Baranov, 1971; Колесникова А. И., Смирнов А. Н., Баранов А. Е., 1974; Byers, Smith, 1967]. Внутренний диаметр используемого трепана 2,1—2,2 мм, что обеспечивает получение неповрежденных костномозговых ячеек; внешний диаметр равен 3,0—3,2 мм, длина режущей части составляет 65—80 мм. Трепан не имеет мандрена.

Методика. Режущую часть стерилизуют кипячением и фиксируют в зажиме рукоятки гайкой. Затем в области передневерхней ости подвздошной кости (несколько кзади от нее) выполняют местную инфильтрационную и поднадкостничную анестезию 2% раствором новокаина (8—10 мл) циркулярно по гребню в зоне предполагаемой биопсии, затем глазным скальпелем делают кожный надрез длиной около 3 мм. После этого к гребню подвздошной кости подводят режущую часть трепана, ее продольную ось устанавливают перпендикулярно плоскости крыла и вращательно-поступательными движениями последовательно проводят режущую часть через надкостницу, наружный компактный слой, губчатое вещество, внутренний компактный слой и надкостницу, тупо отодвигая при этом тазовую фасцию кнутри. Затем инструмент извлекают, режущую часть освобождают из зажима и извлекают из нее трепанат легким выталкиванием с помощью мандрена, вводимого со стороны режущего конца. Делают отпечатки костного мозга.

Затем отодвигают складку, и через тот же надрез пунктируют иглой Кассирского сверху гребень подвздошной кости в зоне новокаиновой инфильтрации и приоткрывают цитологические препараты костного мозга. Не рекомендуется делать аспирацию костного мозга раньше трепанобиопсии (чтобы исключить искусственные геморагии в трепанате).

Опыт более 3000 трепанобиопсий показывает достаточную информативность и безопасность данной методики. При глубокой тромбоцитопении может возникнуть гематома в области биопсии, в этом случае показаны давящая повязка и местно холод.

Полученный при поперечной биопсии трепанат обычно имеет вид ровного столбика с кортикальными слоями на концах и губчатой частью в средней зоне, которая в норме имеет красноватый цвет. При гиперплазии спонгиозная часть биоптата костного мозга сочно-красного цвета, при аплазии она желтовато-беловатая, при остеомиелофиброзе может выглядеть суховатой. Во всех случаях делают мазки-отпечатки с губчатой части для цитологического (а при необходимости и гистохимического) исследования.

Затем костный мозг фиксируют 1—2 ч в 10% нейтральном формалине, декальцинируют 2 сут в 25—28% хелатоне (при 37°C), заливают, как правило, в парафин по обычной методике. Полученные срезы окрашивают гематоксилином и эозином, при необходимости — азокармином, суданом, по Ван-Гизону и т. д.

По мере снижения концентрации используемого хелатона время декальцинации увеличивается. Использование кислоты для декальцинации не рекомендуется, так как влечет за собой деформацию структур костного мозга.

Соотношение паренхима—жир оценивают при микроскопии с окулярной сеткой (ув. 50). Компактный слой на трепанатах, полученных методом поперечной биопсии, относительно нетолст; костный мозг в центральной его части достаточно клеточен.

Паренхима костного мозга обладает большей клеточностью в центральной зоне столбика и значительно меньшей клеточностью в субкортикальных областях. По-видимому, это следует учитывать при интерпретации гистологической картины в препаратах, полученных способом Мачульского — Абрамова, где длина кусочка костномозговой ткани получается произвольной и материал может содержать только кортикальный и субкортикальный слои губчатой части кости.

В губчатой части «поперечного» трепаната видны многочисленные неповрежденные костные балки извитой формы с заключенными в их ячейках костномозговыми клетками. В тонких срезах удается четко различать клетки гранулоцитарного ростка. Эритрокарициты иногда трудно отличимы от лимфоцитарных элементов. Однако в гистологическом препарате мы не считаем возможным сосчитать миелограмму по трепанату, как предлагают П. Д. Османлиев (1961), А. Ф. Томилов (1970), главным образом из-за трудности дифференцировки нормоцитов, лимфоцитов и миелоцитов. Заливка в полиакриламид [Lambert et al., 1969; Burkhardt, 1966] и приготовление срезов толщиной 1 мкм и менее позволяют подсчитать гистомиелограмму.

В норме соотношение кроветворных клеток и жира приблизительно 1:1. В трепанате хорошо различимы мегакарициты, эозинофилы, плазматические клетки (рис. 34). С меньшим успехом делают трепанобиопсию бугристости подвздошной кости [Clarke, 1966] в зоне задневерхней ости.

Методика. У больного, лежащего на животе, послеодно анестезируют 2% раствором новокаина кожу, подкожную клетчатку и надкостницу в зоне подвздошной бугристости (см. рис. 33). После кожного надреза к кости подводят режущую часть трепана и вращательно-поступательными движениями проводят ее через спонгиозную часть кости, несколько отклоняя при этом рукоятку инструмента к срединной линии тела, чтобы не повредить крестцово-подвздошное сочленение. После извлечения трепана рядом с биопсийным отверстием выполняют пункцию костного мозга удлиненной иглой Кассирского без щитка.



Рис. 34. Трепанат костного мозга. Нормальное соотношение жировой и миелоидной ткани. Ув. 300.

В подвздошной бугристости, как правило, костный мозг богаче клетками, чем в передней ости гребня подвздошной кости.

При необходимости выполняют трепанобиопсию тела грудины, бугристости большеберцовой кости (у детей младшего возраста).

Хорошее представление о гистологических структурах костного мозга можно получить, исследуя фиксированный формалином и залитый в парафин костномозговой аспират, полученный с помощью иглы Кассирского. Аспират помещают на фильтровальную бумагу, лучше — в кусочек ситца, который погружают в узкий флакон с нейтральным формалином для фиксации.

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ НОРМА

На состав крови влияют пол и возраст организма. Так, картина крови имеет особенности у детей и стариков, а с 16—18 до 60 лет стабильна [Давыдовский И. В., 1967; Тур А. Ф., 1957; Тодоров Й., 1961, и др.].

Половые различия в морфологическом составе крови касаются лишь показателей красной крови и СОЭ. Так, число эритроцитов приблизительно на $5 \cdot 10^5$ в 1 мкл, а гемоглобин на 20 г/л (2 г%) выше у мужчин, чем у женщин. СОЭ у женщин приблизительно в 2 раза выше, чем у мужчин.

Определенные трудности вызывают нормативы для отдельных географических и климатических районов и соответствующие прочим условиям внешней среды. Однако лишь в некоторых географических зонах со своеобразными природными условиями ряд показателей системы крови может отличаться от общепринятых норм, и данные местности должны иметь свою регионарную норму.

При углубленном анализе [Соколов В. В., Грибова И. А., 1972] не подтвердилось мнение о постепенном уменьшении числа лейкоцитов и

увеличении относительного содержания лимфоцитов в лейкоцитарной формуле здоровых людей.

Наиболее обоснован математический путь установления нормы с использованием теории вероятности и математической статистики после обследования больших групп здоровых людей.

Вариационное распределение гематологических показателей близко к нормальному. Лишь в распределении эозинофилов, палочкоядерных нейтрофилов, ретикулоцитов и СОЭ имеется некоторая асимметрия [Николаева Л. К. и др., 1969; Соколов В. В., Грибова И. А., 1972].

Для гематологических показателей наиболее приемлемой оказалась норма, ограниченная отклонениями $\pm 1,5\sigma$ от средней величины. При этом удачно сочетаются два момента: границы нерезко расширены, что клинически оправдано, и в то же время она охватывает показатели, свойственные большинству здоровых людей (86,6%). Естественно, при установлении нормы математическим путем на ее точность сильно влияет численность обследованных контингентов.

После изучения картины крови у 18 000 здоровых людей [Соколов В. В., Грибова И. А., 1972] за норму приняты колебания показателей в пределах отклонений $\pm 1,5\sigma$ от средней величины и получены следующие нормативы для взрослого населения СССР (табл. 2).

Таблица 2. Показатели крови в норме

Показатели крови	Пол	Среднее значение	Пределы нормальных колебаний
Эритроциты в 1 мкл	М	$46 \cdot 10^5$	$40 \cdot 10^5 - 51 \cdot 10^5$
	Ж	$42 \cdot 10^5$	$37 \cdot 10^5 - 47 \cdot 10^5$
Гемоглобин, г/л (г%)	М	148 (14,8)	132—164 (13,2—16,4)
	Ж	(13,0)	11,5—14,5
Цветовой показатель		0,93	0,82—1,05
Ретикулоциты, %		7,0	2,0—12,0
СОЭ, мм/ч	М	5,0	1,0—10,0
	Ж	9,0	2,0—15,0
Тромбоциты в 1 мкл		$25 \cdot 10^4$	$18 \cdot 10^4 - 32 \cdot 10^4$
Лейкоциты в 1 мкл		6400	4000—8800
Нейтрофилы палочкоядерные, %		3,5	1—6
Нейтрофилы сегментоядерные, %		58,0	45—70
Эозинофилы, %		3,0	0—5
Базофилы, %		0,5	0—1
Лимфоциты, %		28,5	18—40
Моноциты, %		6,0	2—9

На основе тех же принципов предложены нормативы костного мозга (табл. 3). Они обобщают результаты обследования 112 здоровых взрослых людей. Во всех случаях костный мозг получали при проколе грудины.

Таблица 3. Клеточный состав костного мозга в норме (в процентах)

Показатели миелограммы	Среднее значение	Пределы нормальных колебаний
Ретикулярные клетки	0,9	0,1—1,6
Бласты	0,6	0,1—1,1
Миелобласты	1,0	0,2—1,7

Показатели миелограммы	Среднее значение	Пределы нормальных колебаний
Нейтрофильные клетки:		
промиелоциты	2,5	1,0— 4,1
миелоциты	9,6	7,0—12,2
метамиелоциты	11,5	8,0—15,0
палочкоядерные	18,2	12,8—23,7
сегментоядерные	18,6	13,1—24,1
Все нейтрофильные элементы	60,8	52,7—68,9
Эозинофилы (всех генераций)	3,2	0,5— 5,8
Базофилы	0,2	0 — 0,5
Эритробласты	0,6	0,2— 1,1
Пронормоциты	0,6	0,1— 1,2
Нормоциты		
базофильные	3,0	1,4— 4,6
полихроматофильные	12,9	8,9—16,9
оксифильные	3,2	0,8— 5,6
Все эритроидные элементы	20,5	14,5—26,5
Лимфоциты	9,0	4,3—13,7
Моноциты	1,9	0,7— 3,1
Плазматические клетки	0,9	0,1— 1,8
Количество мегакариоцитов (клеток в 1 мкл)		50 —150*
Лейко-эритробластическое отношение	3,3	2,1— 4,5
Индекс созревания:		
эритрокариоцитов	0,8	0,7— 0,9
нейтрофилов	0,7	0,5— 0,9
Количество миелокариоцитов в тыс. в 1 мкл	118,4	41,6—195,0

* В норме возможно более низкое содержание, если костный мозг разбавлен кровью.

Все предложенные нормативы основаны на отклонениях $\pm 1,5\sigma$ от средней величины и, следовательно, имеют 86,6% вероятность, т. е. в небольшом проценте случаев (13,4) у здоровых людей показатели могут выходить за их пределы.

КУЛЬТИВИРОВАНИЕ ТКАНЕЙ В ГЕМАТОЛОГИИ

В настоящее время стала очевидной недостаточность только морфологического изучения кроветворных клеток, так как оказалось, что внешне одинаковые клетки имеют совершенно различные функции, т. е. по существу относятся к разным классам. Это прежде всего лимфоидные клетки, среди которых оказываются предшественники различных ростков гемопоэза, иными словами, гистогенетически различные элементы. Кроме того, хорошо известны те трудности, которые возникают при прогнозировании течения острого лейкоза и выборе схемы терапии, если основываться только на морфологическом исследовании лейкозных клеток.

В последние годы с помощью культур костного мозга получен ряд новых данных, расширяющих представления о патогенезе гемобластозов.

Изоляция кроветворных клеток *in vitro* и *in vivo* (эксплантация и трансплантация) позволяет оценить их пролиферативные и дифференцировочные потенции, выявить межклеточные взаимодействия, эффект различных гуморальных агентов, радиации, лекарственных средств и т. д.

Культивирование взвеси кроветворных клеток *in vitro*, начатое в работах И. П. Скворцова (1885), Arnold (1887), Carrel, Burrows (1910), А. А. Максимова (1916—1928), позволяет в суспензионных культурах в течение 1—2 сут наблюдать затухающий гемопоэз, определять некоторые цитокинетические параметры — время генерации *in vitro*, включение меченых нуклеотидов, бласттрансформацию лимфоцитов в присутствии митогенов, фагоцитоз и т. д. Поддержать гемопоэз в таких культурах удастся добавлением к питательной среде плазмы больных хроническим лимфолейкозом или гемолитической анемией [Швелидзе Т. И., 1981]. В этих условиях можно выявить определенные особенности цитокинетики культур при различных гемобластозах.

Наиболее ценными в теоретическом и практическом плане оказались методы клонирования *in vitro* клеточных кроветворных популяций. Отличительная черта этих методов — высев разобщенных клеток исходной взвеси в такую культуральную систему, где потомки делящихся клеток оказываются локализованными и доступны визуальному наблюдению, идентификации, цитохимическому и кариологическому анализу, а также пересеву в следующую клонирующую систему. Именно агаровые и монослойные погружные культуры создали возможность клонировать клетки *in vitro*. Однотипность клеток, составляющих очаги таких культур, позволяет идентифицировать их как потомков одной клетки-предшественницы, т. е. клон.

Культуры гемопоэтических клеток в норме. С разработкой методов клонирования кроветворной ткани стало возможным количественное изучение клеток-предшественниц для различных ростков гемопоэза. В культуре получен рост колоний-клонов из унипотентных коммитированных стволовых клеток (клеток-предшественниц), способных к ограниченному самоподдержанию и к дифференцировке в направлении только одного ростка. Клональный рост обеспечивается иммобилизацией одноклеточной суспензии в полутвердых средах (агаре, метилцеллюлозе, плазменном сгустке) и включением в питательную среду КСФ. Концентрация колониеобразующих клеток в исходных кроветворных тканях очень мала и поэтому их трудно идентифицировать морфологически.

Гранулоцитарно-макрофагальные клетки-предшественницы (КОЕ-ГМ). Метод агаровых культур позволяет клонировать гранулоцитарно-макрофагальные клетки-предшественницы (колониеобразующие единицы в культуре, КОЕ-К или КОЕ-ГМ) у животных [Pluznik, Sachs, 1965; Bradley, Metcalf, 1966] и у человека [Pike, Robinson, 1970]. В нашей стране он впервые воспроизведен в лаборатории профессора И. Л. Черткова [Шерешков С. И., 1974]. Сущность данного метода заключается в том, что при эксплантации суспензии кроветворных клеток в строго определенных условиях и в присутствии КСФ на агаре в течение нескольких дней вырастают колонии-клоны, состоящие из большого числа гранулоцитов, макрофагов или смеси обоих клеточных типов (рис. 35). Скопления из 50 и менее клеток называют кластерами.

Метод Pike, Robinson обеспечивает наиболее высокую и стабильную эффективность клонирования кроветворных клеток человека. Iscove и соавт. (1971) вместо агара используют метилцеллюлозу.

В двухслойной системе Pike, Robinson в качестве источника КСФ используют лейкоциты периферической крови донора, помещенные в нижнем слое 0,5% агара, а тестируемые клетки эксплантируют в верхнем слое 0,3% агара.

Число КОЕ-ГМ в расчете на каждые $1 \cdot 10^5$ высаженных в культуру клеток костного мозга здоровых взрослых людей составляет от 10 до 150 [Забелина Т. С. и др., 1977; Афанасьев Б. В. и др., 1982; Entringer et al., 1977; Metcalf, 1979, и др.]. В периферической крови КОЕ-ГМ содержится

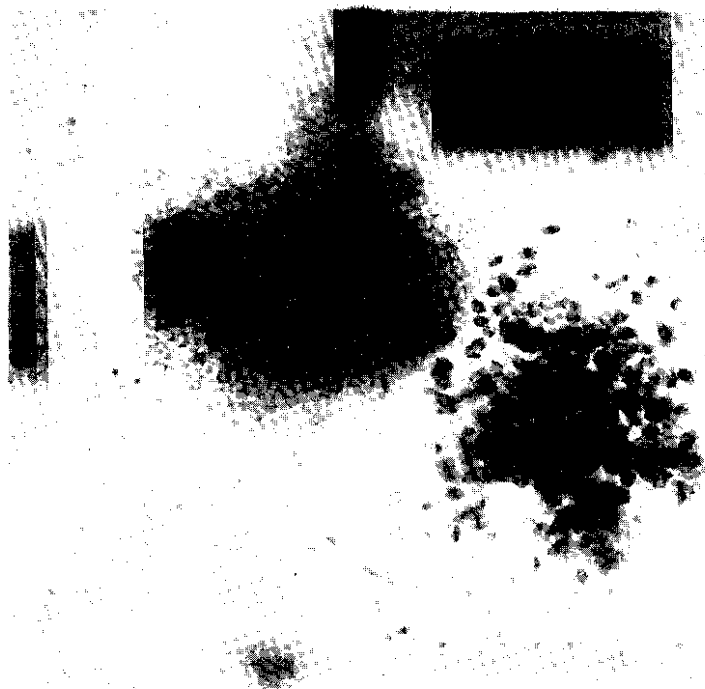


Рис. 35. Колонии, образуемые потомством костномозговых гранулоцитарно-макрофагальных клеток-предшественниц (КОЕ-ГМ) в агаре.

на порядок меньше, чем в костном мозге [Richman et al., 1976]. Селезенка по содержанию КОЕ-ГМ занимает промежуточное положение между костным мозгом и периферической кровью [Metcalf, 1979].

Содержание кластерообразующих клеток (КЛОК) в культурах нормального костного мозга человека обычно в 5—10 раз превышает содержание КОЕ-ГМ [Metcalf, 1979].

Опыты с пересевом единичных клеток показали, что КОЕ-ГМ — общая клетка-предшественница для нейтрофилов и моноцитов [Dao et al., 1977]. Изучены физические и пролиферативные характеристики КОЕ-ГМ. Показано, что 20—40% КОЕ-ГМ костного мозга взрослого человека быстро пролиферируют [Moore et al., 1973; Broxmeyer et al., 1976].

Эозинофилы являются потомками самостоятельной клетки-предшественницы [Dresh et al., 1977; Dao et al., 1977].

КОЕ-ГМ человека весьма радиочувствительны. Их число в костном мозге снижается после введения цитостатических химиопрепаратов [Richman et al., 1976]. Изменения уровня КОЕ-ГМ в кроветворных тканях человека при различных воздействиях более чувствительны, чем другие параметры гранулопоэза (клеточность, морфологический состав костного мозга). Так, при проведении химиотерапии миелосарком хронического миелолейкоза падение в крови числа КОЕ-ГМ более выраженное и наступает раньше, чем снижение числа лейкоцитов [Greenberg et al., 1974; Douglas, Pickering, 1976].

Эритроцитарные клетки-предшественницы (КОЕ-К, БОЕ-Э). В 1971 г. был разработан метод, позволяющий контролировать *in vitro* у мышей эрит-

роцитарные клетки-предшественницы [Stephenson и соавт.], а в 1974 г. эта методика была использована для изучения таких клеток у человека [Terperman и соавт., 1974].

В 1982 г. Konwalinka и соавт. разработали систему микроагаровых культур для клонирования эритроцитарных клеток-предшественниц костного мозга человека. Nishihira, Kigasava (1981) получили рост человеческих эритроцитарных и эритроцитарно-гранулоцитарных колоний в культуре фибринового сгустка без добавления эритропоэтина (ЭП). В состав питательной среды они включали 2% сыворотки больных апластической анемией и кондиционную среду (КС) из стимулированных ФГА человеческих лейкоцитов. Такая система обеспечивает высокую эффективность клонирования.

Клетки-предшественницы мегакариоцитопоза (КОЕ-Мег). Разработана система для клонирования мегакариоцитарных клеток-предшественниц у мышей [Metcalf et al., 1975; Nekeff, Damels-McQueen, 1976] и у человека [Vainchenker et al., 1979; Messner et al., 1982, и др.]. Рост колоний мегакариоцитов зависит от добавления в культуру КС из стимулированных селезеночных клеток. Williams и соавт. (1980) обнаружили фактор, стимулирующий рост мышинных мегакариоцитов и повышающий их плоидность, в супернатанте клеток костного мозга и перитонеальных макрофагов. Messner и соавт. (1982) улучшили культуральные условия и добились ряда больших, компактных мегакариоцитарных колоний. Таким образом, появилась возможность для изучения дифференцировки стволовых клеток и по пути мегакариоцитарного роста.

Клетки-предшественницы лимфопоза (КОЕ-Л). Наиболее трудными для клонирования в культуре *in vitro* оказались лимфоцитарные клетки-предшественницы. В 1975 г. Metcalf и соавт. разработали систему культивирования, которая обеспечила пролиферацию мышинных В-лимфоцитов (КОЕ-Л_в) в полутвердом агаре. В этой системе добавление 2-меркаптоэтанола необходимо для выживания и пролиферации лимфоцитов. Образование колоний В-лимфоцитов отличается тем, что оно не требует добавления специфического фактора, стимулирующего рост колоний.

Получен рост человеческих В-лимфоцитарных колоний *in vitro* [Radney et al., 1979]. Однако наиболее полные характеристики КОЕ-Л_в получены в мышинной системе.

В агаровой культуре получен рост колоний из мышинных [Sredni et al., 1976] и человеческих [Rosenzajan et al., 1975; Fibach et al., 1976, и др.] ФГА-стимулированных Т-лимфоцитов (КОЕ-Л_т). В начальных работах по клонированию Т-лимфоцитов не удалось получить линейной зависимости между числом высаженных клеток и числом образующихся колоний. Fancet, Testa (1982) показали, что человеческие Т-лимфоцитарные колонии, растущие на поверхности агара при стимуляции ФГА, возникают более чем из 1 предшественницы: они содержат оба типа фермента Г-6-ФД, когда донор был гетерозиготен по изoenзимам.

В 1979 г. Löwenberg, De Zeeuw разработали метод клонирования человеческих Т-лимфоцитов с линейной зависимостью между числом высаженных клеток и числом образующихся колоний. Авторы использовали двухслойную систему: в нижнем слое агара помещали лейкоциты периферической крови донора, облученные дозой 20 Гр, а тестируемые клетки костного мозга и ФГА помещали в верхнем слое без агара. Авторы установили, что большинство колониеобразующих клеток содержится во фракции стволовых клеток, доказывая тем самым, что колонии происходят из лимфоцитарных предшественниц.

Гемопозитические клетки-предшественницы, формирующие колонии в диффузионных камерах *in vivo* (КОЕ-ДК). Gordon в агаровой среде в диффузионных камерах, имплантированных внутрибрюшинно (предварительно

облученным) мышам, получила клональный рост гранулоцитарно макрофагальных клеток-предшественниц (КОЕ-ДК) из костного мозга мышей (1974) и человека (1975). Этот метод воспроизведен в нашей стране в лаборатории проф. И. Л. Черткова [Горбунова И. А., 1979]. По концентрации в различных кроветворных тканях мышей, а также по морфологическому составу образующихся в культуре колоний КОЕ-ДК аналогичны КОЕ-ГМ. Однако по физическим характеристикам [Jacobson et al., 1979], а также по радиочувствительности [Колесникова А. И. и др., 1980, 1982; Gordon, 1975] и способности инактивироваться кроличьей сывороткой против головного мозга мышей [Колесникова А. И. и др., 1982] КОЕ-ДК отличаются от КОЕ-ГМ, и по уровню дифференцировки они, по-видимому, стоят ближе к КОЕ-С — стволовым кроветворным клеткам. Для поддержания гранулопоэза в диффузионных камерах требуется иной, чем КСФ, фактор роста, который пока не идентифицирован. Этот фактор роста обеспечивает организм хозяина-реципиента.

Steinberg и др. (1976) в плазменном сгустке в диффузионных камерах получили клональный рост гранулоцитарных (КОЕ-ГМ) и эритроцитарных (КОЕ-Э, БОЕ-Э) клеток-предшественниц.

В плазменном сгустке диффузионных камер получен также рост мегакариоцитарных колоний, однако эффективность клонирования и клеточность колоний значительно меньше, чем в культурах *in vitro* [Paulus et al., 1980]. Таким образом, с использованием диффузионных камер появилась возможность изучать гемопоэтические клетки-предшественницы *in vivo*.

Полипотентные клетки-предшественницы в культуре (КОЕ-ГЭММ).

В полутвердой культуральной системе получен рост колоний, состоящих из 5 различных типов мышиных гемопоэтических клеток: эритроцитов, нейтрофилов, макрофагов, зоинофилов и мегакариоцитов [Johnson, Metcalf, 1977; Metcalf et al., 1979]. Такие клетки, образующие в культуре смешанные колонии, были названы КОЕ-ГЭММ. Клетки из таких колоний оказались способными к формированию типичных селезеночных колоний у сингенных летально облученных реципиентов, а также к образованию вторичных смешанных колоний в пересевных культурах, что свидетельствует об их способности к самоподдержанию в культуре. Анализ колоний показал, что каждая является клоном, развивающимся из одной полипотентной клетки [Metcalf et al., 1980].

В последующих работах рост смешанных гемопоэтических колоний получен и в культурах человеческого костного мозга, периферической крови и крови сердца при добавлении к культурам КС из стимулированных ФГА лейкоцитов периферической крови [Fauser, Messner, 1978, 1979]. Помимо такой кондиционированной среды или ФГА, в состав питательной среды входят культуральная среда, эмбриональная телячья сыворотка, эритропоэтин, метилцеллюлоза [Fauser, Messner, 1978] или агар [Messner et al., 1980]. Эритропоэтин требуется для созревания эритроцитарных предшественниц в смешанных колониях. Концентрация КОЕ-ГЭММ, БОЕ-Э и КОЕ-К, по данным Messner, Fauser (1980), составила в среднем соответственно $10, 120$ и 70 на $1 \cdot 10^5$ нормальных клеток костного мозга. Следовательно, смешанные колонии составляют приблизительно 5% всех образующихся в культуре колоний.

В опытах с H^3 -тимидином показано, что КОЕ-ГЭММ человека в отличие от КОЕ-К и БОЕ-Э являются покоящимися клетками, способными в период регенерации (после трансплантации) активно пролиферировать [Fauser, Messner, 1979].

Таким образом, по пролиферативной активности в нормальном состоянии и в условиях регенерации, а также по способности к самоподдержанию КОЕ-ГЭММ аналогичны КОЕ-С. Однако, анализируя отношение КОЕ-

ГЭММ и КОЕ-С, Metcalf (1981) приходит к выводу о том, что КОЕ-ГЭММ, вероятнее всего, представляют собой комбинацию более зрелых КОЕ-С.

Полипотентные клетки-предшественницы оказались гетерогенной популяцией клеток с различными дифференцировочными потенциями. К ним, помимо КОЕ-ГЭММ, можно отнести клетки, занимающие промежуточное положение между КОЕ-ГЭММ и унипотентными КОЕ: полипотентные КОЕ-ГЭМ и КОЕ-ГММ, образующие в культуре колонии из 3-х типов миелоидных клеток, а также бипотентные КОЕ-ГМ, КОЕ-ГЭ и КОЕ-ЭМ, образующие колонии из 2 типов миелоидных клеток.

Nakahata, Ogawa (1982) показали, что в культурах костного мозга и селезенки мышей на кондиционной среде из митогенстимулированных селезеночных клеток через 16 дней образуются колонии, содержащие по 40—1000 бластных клеток без признаков терминальной дифференцировки. Опыты с пересевными культурами показали способность клеток из таких колоний образовывать вторичные и третичные колонии из бластных клеток. Анализ индивидуальных колоний показал высокое содержание в них КОЕ-С и КОЕ-ГЭММ. Такие колонии, как считают авторы, образуются из стволовых клеток (КОЕ-С).

Таким образом, созданы методы культивирования *in vitro*, обеспечивающие возможность изучения пролиферации и дифференцировки гемопоэтических стволовых клеток у мышей без трудоемкой методики селезеночного колониеобразования и у человека, для которого подобная система *in vivo* невозможна.

Максимально стимулированные агаровые культуры нормального костного мозга и периферической крови человека являются полезным лабораторным методом, подтверждающим и расширяющим данные, полученные при морфологических исследованиях. Они особенно важны при изучении ряда заболеваний системы крови.

Стромальные клетки-предшественницы, формирующие колонии фибробластов в культуре (КОЕ-Ф). При посеве в плоскостонные сосуды с питательной средой, гепарином и плазмой относительно небольшого количества клеток костного мозга грызунов с 3—6-го дня в культурах формируются дискретные колонии — клоны фибробластоподобных клеток [Чайлахян Р. К., 1970] (рис. 36). Показано, что число колоний в этих условиях линейно зависит от количества эксплантированных ядросодержащих клеток костного мозга. Эти клетки являются стромальными предшественниками (т.е. механическими), гистогенетически обособленными от кроветворной паренхимы и сохраняющими способность переносить и строить гемопоэтическое микроокружение, пригодное для дальнейшей репопуляции кроветворными клетками [Панасюк А. Ф., Лурия Е. А., 1970; Кейлис-Борок И. В. и др., 1971; Фриденштейн А. Ф., Лалыкина К. А., 1973, и др.].

Затем было установлено [Панасюк А. Ф. и др., 1972; Смирнов А. Н., 1974], что концентрация стромальных клеток-предшественниц в костном мозге человека составляет около $1 \cdot 10^{-5}$ клеток, они относительно радиочувствительны, их потомки способны к длительному росту в монослойной культуре в виде диплоидного штамма. В интактном организме колониеобразующие клетки-предшественницы фибробластов (КОЕ-Ф) находятся вне митотического цикла. Применение ксенофидера из клеток костного мозга грызунов, облученного в дозе 40 Гр, позволяет стабилизировать эффективность колониеобразования [Кулагина Н. Н. и др., 1981]. Выявить в крови человека циркулирующие КОЕ-Ф не удается.

Предшественники фибробластоподобных клеток в костном мозге не идентифицированы, но, вероятнее всего, они относятся к преостеобlastам [Фриденштейн А. Я., Лалыкина К. А., 1973; Фриденштейн А. Я., Лурия Е. А.,

1980]. КОЕ-Ф не содержат Ia-антигена, секретируют фибронектин и коллаген I и III типов, т. е. являются механоцитами [Castro-Malaspina et al., 1980].

А. И. Колесникова, С. К. Хоптынская с соавт. обнаружили значительную вариабельность числа КОЕ-Ф в костном мозге у лиц разного возраста. Показано, что относительное и абсолютное содержание КОЕ-Ф в костном мозге грудины существенно выше, чем в костном мозге подвздошной кости [Колесникова А. И. и др., 1982]. Концентрация КОЕ-Ф в костном мозге с возрастом снижается.

Гемопозз в длительных культурах. Помимо клональных методов, разработаны методы культивирования, обеспечивающие взаимодействие стромальных и кроветворных клеток и вследствие этого длительное поддержание в них кроветворения. К таким методам относятся органные культуры и система Декстера.

Метод органичных культур разработали Е. А. Лурия, И. Е. Пьянченко в 1966 г. Сущность его заключается в том, что на миллипорные фильтры на разделе двух фаз (жидкой — питательной среды и газовой — воздуха или смеси воздуха с 5% CO_2) эксплантируются не разобщенные кроветворные клетки, как в клональных методах, а клетки вместе с окружающей их стромой. В таких культурах обеспечивается взаимодействие стромальных и кроветворных клеток, что приводит к длительному поддержанию в них кроветворения.

В органичных культурах костного мозга человека из фрагментов ребер [Смирнов А. Н., 1974] или из материала трепанатов [Колесникова А. И., 1974] в течение 2—3 нед поддерживается кроветворение. Происходит дифференцировка до сегментоядерных нейтрофилов [Воробьев А. И. и др., 1971]. Эритропоэз угасает к 3—5-м суткам, лимфопоэз не поддерживается. В отличие от других методов культивирования, продолжается мегакариопоэз без отщипывания тромбоцитов [Смирнов А. Н., 1974]. В органичных культурах кроветворной ткани в течение 2—3 нед пролиферируют стволовые кроветворные клетки [Лациник Н. В. и др., 1978, Харламова Л. А. и др., 1975].

В 1977 г. Dexter с соавт. разработали систему, обеспечивающую пролиферацию и дифференцировку стволовых кроветворных клеток на протяжении нескольких месяцев. В этих культурах вначале выращивается подложка из прилипающей популяции клеток костного мозга, состоящая из жировых, эндотелиальных клеток, макрофагов и фибробластов. Через 2—3 нед в культуру высаживают свежие костномозговые клетки, их взаимодействие с клетками подложки и обеспечивает длительное поддержание кроветво-



Рис. 36. Колонии монослойной культуры фибробластов нормального костного мозга человека, выращенные во флаконе Карреля.

рения. Такая система воспроизведена и для длительного культивирования костного мозга человека Moore и соавт. (1979).

В такой культуре возможно поддержание гранулопоэза до 10—12 нед [Dexter et al., 1977, 1978], наблюдаются многочисленные мегакариоциты [Гуревич О. А. и др., 1982]. В культурах костного мозга человека до 5-й недели определяются бурстобразующие клетки, а поздние эритропредшественницы — до 9-й недели; в 5-недельных культурах костного мозга человека доказано присутствие Т-лимфоцитов [Hocking, Golde, 1980].

Показательно, что очаги гранулопоэза во всех случаях ассоциированы с пролиферирующими клетками прилипающего полислоя — фагоцитирующими моноцитами, агрегатами «эпителиоидных» клеток и клеток, синтезирующих липиды [Фриденштейн А. Я., Лурия Е. А., 1980]. По-видимому, именно прилипающий слой в таких культурах достаточно хорошо имитирует кроветворное микроокружение, существующее *in vivo* в костном мозге, хотя бы для гранулопоэза. Следовательно, органы культуры и система Декстера позволяют изучать интимные механизмы взаимодействия между кроветворными и стромальными клетками, структуру стромального микроокружения и его роль в поддержании гемопоэза как у животных, так и у человека.

РАДИОНУКЛИДНЫЕ МЕТОДЫ В ГЕМАТОЛОГИИ

ИССЛЕДОВАНИЕ СИСТЕМЫ КРОВЕТВОРЕНИЯ

Масса циркулирующих эритроцитов. Радионуклидное определение массы циркулирующих эритроцитов основано на оценке разведения внутривенно вводимых эритроцитов. Метка клеток осуществляется *in vitro* с использованием радиоактивного хрома (^{51}Cr) в форме хромата натрия. Физические характеристики данного радионуклида, принципиальные обоснования метода метки эритроцитов и примеры расчетов подробно представлены в монографии А. З. Цфасмана. Объем циркулирующих эритроцитов выражается обычно в миллилитрах на килограмм массы тела. В норме она составляет в среднем 30,9 мл/кг. Тест используется для оценки тяжести анемий [Сидора В. Д., 1963], для диагностики и дифференциальной диагностики эритремии и эритроцитозов [Демидова А. В., 1970; Сахибов Я. Д., 1980].

Продолжительность жизни эритроцитов. Метод определения продолжительности жизни эритроцитов основан на метке эритроцитов радиоактивным хромом. Принципиальным обоснованием метода служит способность шестивалентного хрома прочно связываться с гемоглобиновым комплексом эритроцитов и не покидать последние вплоть до их гибели. Высвобождающийся после разрушения клеток метчик не реутилизируется, так как внутри эритроцита он переходит в двухвалентную форму. Наблюдая за интенсивностью снижения радиоактивности в эритроцитах, можно судить о скорости их разрушения [Цфасман А. З., Мешине Е. Н., 1963; Сахибов Я. Д., Арипов А. Я., 1967]. Продолжительность жизни эритроцитов по ^{51}Cr выражается временем биологического полувыведения радиоактивного хрома ($T_{1/2}^{51}\text{Cr}$) и составляет в норме 24,7±1,1 дня [Сахибов Я. Д. и др., 1980].

Выраженное сокращение периода биологического полувыведения ^{51}Cr наблюдается у больных гемолитическими анемиями. При наследственной микросфероцитарной гемолитической анемии $T_{1/2}^{51}\text{Cr}$ составляет 10,8—13,6 дня [Сахибов Я. Д. и др., 1980], при аутоиммунной гемолитической анемии — 9,3—11,7 дня [Сахибов Я. Д., 1978]. При болезни Маркиафавы — Микели в период гемолитических кризов продолжительность жизни эритро-

цитов по ^{51}Cr может составлять всего 4 дня [Сахибов Я. Д., Арипов А. Я., 1967].

Изучение $T_{1/2}$ ^{51}Cr у больных с железодефицитными состояниями показало нерезко выраженное укорочение продолжительности жизни эритроцитов, выявляемое лишь при статистическом анализе данных радионуклидного исследования, полученных у достаточно многочисленной группы обследованных [Сахибов Я. Д., 1981].

Секвестрация эритроцитов. Возможность использования ^{51}Cr для объективного определения секвестрации эритроцитов в селезенке и печени с последующим прогнозированием терапевтической эффективности спленэктомии при гемолитических состояниях показали Jandle и соавт. (1956), Lewis и соавт. (1960) и др. Так, если ускоренное разрушение меченных ^{51}Cr эритроцитов сопровождается прогрессивным увеличением радиоактивности над указанными органами, то селезенка и печень участвуют в чрезмерном разрушении красных кровяных клеток. Возможны следующие варианты секвестрации эритроцитов: при преимущественном внутриселезеночном механизме гемолиза радионуклид избыточно накапливается исключительно в селезенке, а при смешанном селезеночно-печеночном механизме в обоих органах. Преимущественная внутриселезеночная секвестрация эритроцитов характерна для наследственной микросфероцитарной гемолитической анемии. Секвестрация эритроцитов тем больше, чем выраженнее спленомегалия [Сахибов Я. Д. и др., 1980]. Смешанная селезеночно-печеночная секвестрация эритроцитов наблюдается при аутоиммунной гемолитической анемии. Ее выраженность не зависит от размеров селезенки и печени [Сахибов Я. Д., 1978]. Данный тест позволяет внести некоторую объективность в прогнозирование лечебного эффекта спленэктомии при гемолитических состояниях.

Диагностика скрытых желудочно-кишечных кровотечений. Метка эритроцитов ^{51}Cr позволяет выявлять и измерять скрытые желудочно-кишечные кровотечения. В отличие от известных качественных реакций, данный тест обладает высокой чувствительностью и специфичностью, кроме того, для него не нужна специальная подготовка больного.

В работах А. З. Цфасмана (1964), Г. А. Толкачевой (1969) показана особенно высокая информативность теста у больных раком желудка, а также кровоточащей язвой желудка и двенадцатиперстной кишки. При этих заболеваниях тест позволяет не только диагностировать скрытые желудочно-кишечные кровотечения, но и дифференцировать их природу. Этот тест имеет важное значение для выявления природы многих неясных анемий и в том числе анемий, осложняющих лейкозы [Сахибов Я. Д., 1975].

Интенсивность эритропоэза. Для радионуклидного определения продукции эритроцитов используют радиоактивное железо (^{59}Fe) в питратно-аскорбинатной среде. Наибольшее распространение получили модификации метода внутривенного введения ^{59}Fe , предложенного в 1951 г. Hoff et al. [Сахибов Я. Д., 1973; Лапченков В. И. и соавт., 1973]. Суть метода сводится к оценке ежесуточного оборота железа плазмы. С этой целью определяются $T_{1/2}$ радиоактивного железа плазмы (в минутах), содержание сывороточного железа (в мкг%), гематокрит (в мм). Используя ряд математических расчетов [Bothwell et al., 1957; Szur, Smit, 1961], определяют суточный оборот железа плазмы в миллиграммах на 100 мл плазмы в сутки. Установив фракцию радионуклида, утилизированного эритроцитами [Сахибов Я. Д., 1973; Канаев С. В. с соавт., 1975], вычисляют ежесуточный оборот железа эритроцитов, отражающий ежесуточный уровень эритроцитарной продукции.

Особенности эритропоэза. Радиометрия областей крестца (костный мозг), селезенки и печени в течение 10 дней после внутривенного введения ^{59}Fe позволяет по накоплению и выведению радионуклида судить об участии указанных органов в эритропоэзе [Сахибов Я. Д., Цфасман А. З., 1972].

Следует отметить, что тест с ^{59}Fe остается практически единственным функциональным тестом, позволяющим изучать *in vivo* экстрамедуллярный эритропоэз [Сахибов Я. Д., Демидова А. В., 1975, 1976].

Радионуклидное определение интенсивности и особенностей эритропоэза можно широко использовать при различных заболеваниях системы крови с целью как диагностики, так и изучения патогенеза некоторых анемических состояний [Сахибов Я. Д., Волкова М. А., 1974; Корытов С. П., 1973].

Продолжительность жизни тромбоцитов. Радионуклидным методом диагностики доступно исследование продолжительности жизни тромбоцитов и их секвестрации в селезенке и печени. С этой целью можно использовать метку кровяных пластинок ^{51}Cr и $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ [Uchido et al., 1974; Reis et al., 1975].

В норме средняя продолжительность жизни тромбоцитов составляет $6,9 \pm 0,3$ дня, при тромбоцитопенической пурпуре $0,7 \pm 0,1$ дня [Sohulz et al., 1972].

Всасывание витамина B_{12} . Для определения всасывания витамина B_{12} чаще всего используют пробу Шиллинга [Schilling et al., 1953]. Больной натощак принимает внутрь 20—40 кВк витамина B_{12} (кВк — килобеккерель; 37 кВк = 1 микроюри), меченного ^{58}Co , с содержанием 4 мкг основного вещества в 24 мл воды (1 мл сохраняют как стандарт) и через 2 ч делают инъекцию 1000 мкг стабильного витамина B_{12} . Инъекция нерадиоактивного витамина необходима для того, чтобы блокировать печень и ускорить выведение витамина с мочой. Затем в течение 24—48 ч собирают мочу больного, измеряют ее общий объем и определяют радиоактивность ее проб. Затем ведут перерасчет на весь объем мочи, выделенной за 24—48 ч, и по сравнению со стандартом рассчитывают процент ее радиоактивности [Ишмухаметов А. И., 1979]. В норме экскреция витамина B_{12} с мочой за 48 ч колеблется от 14,2 до 21,2% [Харатьян А. М., 1971; Трусова В. В., Гагарина Б. П., 1975; Schilling, 1953].

Всасывание железа. Известно 2 метода изучения всасывания железа с помощью радионуклидов: метод с использованием двойной метки — ^{55}Fe и ^{59}Fe [Finch et al., 1953] и прямой метод изучения всасывания железа [Duboch et al., 1948]. Второй тест проще, это облегчает его практическое использование. Обследуемые получают ^{59}Fe натощак в количестве 40—80 кВк с носителем $\text{FeO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. Тест — количество, растворенное в 100 мл дистиллированной воды, содержит 250 мкг элементарного железа. Фекалии собирают до прекращения выделения активности (в течение 5—6 сут). Радиоактивность в каждой суточной порции подсчитывают отдельно.

Количество ^{59}Fe , выведенного с фекалиями за сутки, высчитывают в процентах по следующей формуле:

$$X = \frac{\text{Активность 1 г кала (имп/мин)} \cdot \text{объем кала} \cdot 100}{\text{Активность стандарта (имп/мин)} \cdot 10 \text{ (фактор разведения)}}$$

[Ишмухаметов А. И., 1979].

Показатель абсорбции ^{59}Fe в норме составляет $19,1 \pm 1,2\%$ [Габуния Р. И., 1975].

Гамма-сцинтиграфия костного мозга. Радионуклидная или гамма-сцинтиграфия — это метод прижизненной визуализации внутренних органов с использованием радиофармпрепаратов, обладающих тропностью к тем или иным органам и системам, и специальных приборов — гамма-камер и сканеров. Принципиальное обоснование гамма-сцинтиграфии костного мозга дали Edwardsen и соавт. (1964), Knisely и соавт. (1966), которые показали возможность прижизненного изображения костного мозга на основе способности фагоцитирующих его клеток к инкорпорации серного коллоида, меченного $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

В последние годы установлено, что все фагоцитирующие клетки относятся к производным кроветворных клеток [Фриденштейн А. Я., Лалыкина К. С., 1973]. Следовательно, визуальная информация, полученная по ^{99m}Tc -серному коллоиду, прямо характеризует кроветворение по одному из его ростков — моноцитарно-макрофагальному. Однако гистогенетическое единство кроветворной системы позволяет по полученной гамма-сцинтиграфической картине в известной мере косвенно судить о топографии костного мозга в целом.

Исследование проводят через 60 мин после внутривенного введения указанного выше меченого соединения. Возможно исследование костного мозга практически всех костей скелета, за исключением ребер грудины, где визуализации кроветворной ткани препятствует чрезмерная инкорпорация радиофармпрепарата в печени и селезенке. Для практических целей вполне достаточно сцинтиграфии поясничного отдела позвоночника, костей таза и нижних конечностей.

В норме с серным коллоидом визуализируется костный мозг позвоночника, костей таза с максимальным накоплением меченого коллоида в области крестца и крестцово-подвздошных сочленений, а также на уровне верхних третей плечевых и бедренных костей. Весьма показательна сцинтиграфическая картина костного мозга при некоторых формах лейкозов, когда расширено его изображение. В частности, при бластном кризе хронического миелолейкоза костный мозг может визуализироваться на всем протяжении от поясничного отдела позвоночника до костей стоп [Сахибов Я. Д. и др., 1978]. Наблюдается определенная взаимосвязь между данными сцинтиграфии и клинико-гематологической картиной болезни при острых лейкозах [Сахибов Я. Д., 1981]. Весьма различна сцинтиграфическая картина костного мозга у больных остеомиелосклерозом и миелофиброзом, — от практически полного отсутствия включения радионуклида в кости до выраженного расширения плацдарма кроветворения по меченому серному коллоиду [Сахибов Я. Д., Демидова А. В., 1982].

Сцинтиграфия селезенки. Серный коллоид, меченный ^{99m}Tc , введенный больному с целью визуализации костного мозга, позволяет одновременно провести и сцинтиграфию селезенки. В норме инкорпорация коллоидных частиц фагоцитирующими клетками селезенки весьма невелика, в результате чего не всегда удается получить сцинтиграфическое изображение органа.

Наш опыт использования гамма-сцинтиграфии селезенки с ^{99m}Tc -серным коллоидом более чем у 250 больных с различными (преимущественно злокачественными) заболеваниями системы крови показывает возможность получения качественного изображения органа у большинства больных. Применение для обработки полученной информации современных гамма-камер, сопряженных с компьютерными системами, позволяет не только оценивать положение, форму и размеры органа, но и выявлять интенсивность фиброза в нем.

Сцинтиграфию селезенки можно проводить и с поврежденными эритроцитами, мечеными ^{51}Sr , ^{99m}Tc -пертехнетатом [Арипов А. Я., 1966; 1967; Klorper, 1971; Büll et al., 1972]. Данный тест может играть весьма важную роль в выяснении природы патологических образований в верхнем левом квадранте живота. Описано использование радионуклидной сцинтиграфии (сканирования) для диагностики абсцессов селезенки [Le Rage et al., 1972] и разрывов добавочной селезенки [Fink, 1972].

Сцинтиграфия лимфатических узлов. Радионуклидная сцинтиграфия лимфатических узлов (непрямая лимфография) проводится только мелкодисперсными коллоидными растворами ^{198}Au с частицами 20 мкм. Для сцинтиграфии (сканирования) лимфатических узлов ладонной и подвздошной областей радиофармпрепарат вводят подкожно в межпальцевые промежутки I и II пальцев со стороны тыла стопы. Из места введения препарат резорбируется лимфатическими сосудами и транспортируется в лимфатические узлы. Сцинтиграфическая картина различных групп лимфатических узлов весьма переменна, поэтому целесообразно исследовать узлы симметричных зон. Лимфосцинтиграфия является диагностической методикой исследования путей

регионарного лимфатического оттока при выраженных патологических формах. Ранние формы опухолевого поражения лимфатических узлов с помощью данной методики установить практически невозможно [Зубовский Г. А., 1978].

ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕЧЕНИ

Нарушение функции гепатобилиарной системы — весьма нередкое явление при заболеваниях системы крови. Так, например, при острых лейкозах оно может быть обусловлено токсическим действием цитостатических препаратов. Нередко развивается трансфузионный гепатит, иногда — механическая желтуха, связанные со сдавлением внутрипеченочных желчных ходов разрастаниями лейкозных клеток [Воробьев А. И., Бриллиант М. Д., 1979]. Дифференцировка этих состояний может встретить серьезные трудности. Современные радионуклидные методы исследования гепатобилиарной системы в комплексе с биохимическими исследованиями помогают установить последовательность поражений печени и их связанность с применением цитостатических препаратов, обострением лейкоза и т. д.

Радионуклидная гепатография. Метод основан на способности паренхиматозных клеток печени захватывать и в последующем выделять вместе с желчью внутривенно введенный меченный ^{131}I краситель — бенгальский розовый. Экспериментально установлено, что эта способность весьма четко зависит от функционального состояния органа. Тест можно использовать для дифференциальной диагностики паренхиматозной, механической или гемолитической желтухи [Каримова С. Б., 1964; Стручков В. И. и др., 1970, 1973]. Методика исследования и диапазон ее клинических возможностей подробно описаны в книге А. И. Ишмухаметова (1979).

Гепатобилисцинтиграфия. Метод радионуклидной гепатобилисцинтиграфии основан на использовании производного иминодиацетатной кислоты — $^{99\text{m}}\text{Tc}$ — ХИДА для динамической гамма-сцинтиграфии. Данный радиофармпрепарат отличается быстрым пассажем в желчевыводящих протоках и желчном пузыре, что обуславливает их хорошую визуализацию при незначительной лучевой нагрузке (Зубовский Г. А. и др., 1980; Weissman et al., 1979). Гепатосцинтиграммы изучают визуально (качественный анализ) и с помощью ЭВМ (количественный анализ). Метод позволяет определять клиренсовую функцию гепатоцитов, внутрипеченочный пассаж желчи, функциональные нарушения желчевыводящих путей, нарушения концентрационной способности желчного пузыря, а также его двигательной функции [Зубовский Г. А., Попов В. И., 1981; Миронов С. П., Касаткин Ю. Н. и др., 1980].

Радионуклидная спленопортосцинтиграфия. Данный метод основан на чрескожном внутриселезеночном введении $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетата и последующей регистрации информации на гамма-камере, сопряженной с компьютером (Сахибов Я. Д. и др., 1981). По сравнению с известными аналогами (рентгеноконтрастная спленопортграфия и радионуклидная спленопортграфия) этот тест обладает рядом преимуществ. Он одновременно показывает анатомо-топографическое состояние сосудов портальной системы (сцинтифотограмма) и позволяет измерять скорость кровотока в них. Кроме того, не нужно вводить много рентгеноконтрастных веществ; при использовании спленопортосцинтиграфии в несколько десятков раз снижается лучевая нагрузка на организм больного по сравнению с рентгеноконтрастной спленопортотграфией.

Статическая сцинтиграфия печени. Радионуклидная сцинтиграфия (сканирование) печени для изучения ее функционально-топографического состояния осуществляется обычно путем внутривенного введения меченых коллоидных частиц. Чаще всего в качестве метки используют ^{198}Au , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетат, ^{113}In (индий-113м). Коллоидные частицы захватываются Купферовскими клетками печени и задерживаются в них достаточно долго, что позволяет проводить исследование не только сразу после введения, но при необходимости и на следующие сутки (с ^{198}Au).

В норме сцинтиграфическое изображение печени чаще всего имеет форму, приближающуюся к треугольной. Нижний край печени располагается на уровне правой реберной дуги или чуть выше. Изображение меняется в зависимости от патологического процесса в органе. Наиболее демонстративны результаты сцинтиграфического исследования у больных с очаговыми поражениями печени. Опухоли и кисты печени, разрастания в ней лимфогранулематозной ткани проявляются на сцинтифотограмме (сканограмме) так называемыми холодными зонами или дефектами изображения [Зубовский Г. А., 1978].

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЧЕК

Поражения почек относятся к наиболее типичным очагам лейкоэмической инфильтрации при лейкозах вообще и при острых в частности. В почках могут быть как отдельные очаги опухолевого роста, так и диффузная инфильтрация, иногда приводящая к почечной недостаточности вплоть до анурии (Воробьев А. И., Бриллиант М. Д., 1979). В связи с этим своевременная диагностика существования и выраженности почечной патологии имеет несомненное клиническое значение. Радионуклидные исследования системы почек в последние годы получили особо широкое применение благодаря максимальной физиологичности методик и многогранности получаемой информации.

Радионуклидная реносцинтиграфия — динамическое исследование функционально-анатомо-топографического состояния почек после введения гиппурана, меченого ^{131}I или ^{125}I ; выполняется на современных скintiляционных камерах. Результаты реносцинтиграфии анализируют в 2 этапа. Сначала визуально изучают серию реносцинтиграмм, определяя топографию, размеры, форму почек, а также (ориентировочно) секреторную и экскреторную функцию каждой почки. Затем зарегистрированную информацию о пассаже радионуклида через почки обрабатывают на ЭВМ с построением компьютерной ренограммы и автоматическими расчетами параметров исследования. Методика исследования и ее диагностические возможности изложены в монографии Г. А. Zubовского (1978).

Статическая скintiграфия почек. Основной целью данного исследования является изучение анатомо-топографического состояния почек. Для визуализации используют неогидрин, меченный ^{197}Hg , а в последние годы новый радиофармпрепарат с $^{99\text{m}}\text{Tc}$. В норме на нефросцинтиграмме получается отчетливое изображение обеих почек, расположенных на одинаковом расстоянии от позвоночника на уровне Th_{11} и L_{1} .

Можно определить расположение, форму, размеры почек и участки неравномерного накопления РФП. Весьма убедительно диагностируется аплазия почек, а также массивные опухоли, вызывающие значительные нарушения функционирующей паренхимы (Зубовский Г. А., 1978).

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ГЕМАТОЛОГИИ

Томография с использованием ЭВМ (компьютерная томография) представляет собой восстановление с помощью ЭВМ томографической плоскости предмета, т. е. его слоя. Это восстановление основано на множественных измерениях поглощения рентгеновского излучения при его прохождении через объект. Точность конечного результата (изображения) зависит от источника излучения и детекторов, числа и скорости произведенных измерений, алгоритма восстановления, методов воспроизведения и толкования данных. В принципе восстановление внутренней структуры предмета по его проекциям не является чем-то новым, однако его совсем недавно стали применять для медицинских целей. Использовать подобный метод в медицине впервые пытались Oldendorf (1961), Cormach (1963), однако из-за отсутствия адекватной техники в то время изображение получалось некачественным, а лучевая нагрузка была огромной. В клинической практике метод стали применять с 1973 г. (США).

Компьютерные томографы (КТ) I поколения могли использоваться лишь для исследования головы, так как имели большое время получения томограммы (до 6 мин) и недостаточную разрешающую способность (3×3 мм). В 1977 г. появились КТ III поколения, на которых стало возможным обследование любых участков тела с хорошими результатами; время получения томограммы сократилось до 3—5 с, минимально видимая точка составляет $0,6 \times 0,6$ мм, а чувствительность по контрастности достигла 0,4% между соседними тканями.

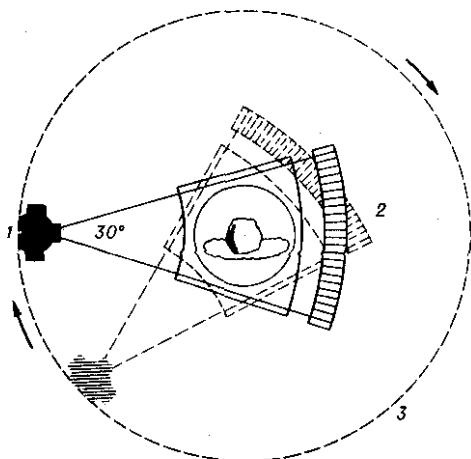


Рис. 37. Принципиальная схема компьютерного томографа III поколения.

1 — рентгеновская трубка; 2 — набор детекторов; 3 — траектория движения рентгеновской трубки.

но рентгеновскому: плотные ткани дают «затемнение», воздушные — «просветление». За ноль принята плотность воды, все ткани плотнее воды будут отмечаться знаком «плюс», все менее плотные — знаком «минус».

Память ЭВМ хранит информацию о томограмме в 2000 градаций серой шкалы (± 1000), поэтому для изучения различных по плотности тканей врач выбирает «уровень» и «ширину» окна просмотра специальными кнопками управления. Для детального изучения изображение можно увеличить, вызвать на экран серию томограмм и т. д.

В диагностике помогает возможность промера плотности и среднеквадратичного отклонения среднего арифметического в зоне любой конфигурации и размера, что позволяет судить о структуре образования. КТ могут выполнять обзорные снимки во фронтальной плоскости и в латеропозиции с большим количеством мягкотканых деталей.

Важной диагностической функцией компьютерных томографов является возможность из набора поперечных срезов реконструировать фронтальные, сагиттальные и косые изображения, позволяющие рассмотреть продольный слой любой заданной толщины без наложения выше и ниже расположенных структур. КТ позволяет визуализировать ткани с разницей по плотности 0,4%, благодаря чему можно видеть паренхиматозные органы и окружающие ткани без специального контрастирования.

В этом смысле применение компьютерной томографии для изучения состояния забрюшинного пространства и брюшной полости весьма перспективно, так как многие органы и ткани отличаются друг от друга по плотности. Не представляет собой исключения и выявление изменений в лимфатическом аппарате, поскольку есть хорошая естественная контрастность между лимфатическими узлами ($+32,0 \pm 1,02$) и жировой клетчаткой ($-115,60 \pm 1,46$). Следует подчеркнуть, что неизмененные лимфатические узлы столь малы, что денситометрия над ними неэффективна из-за «усреднения», поэтому можно изучить лимфатические узлы более 0,5 см. Скиалогически лимфатические узлы представляются в виде мелких круглых либо овальных образований, четко видимых на фоне окружающей клетчатки.

В КТ III поколения источник рентгеновского излучения жестко связан с набором детекторов (300—600 шт.) и системой сбора данных. Рентгеновская трубка и детекторы находятся в контрпозиции и за 3—5 с делают полный оборот вокруг тела пациента (рис. 37). При этом испускается импульсное рентгеновское излучение, которое, проходя через тело пациента, ослабляется и улавливается детекторами. Естественно, из-за неоднородности тканей организма на каждом детекторе регистрируется различное ослабление первичного рентгеновского луча. Если учесть, что за один оборот испускается 300—550 импульсов, то можно представить огромный массив информации, поступающей в ЭВМ. Первичная матрица ЭВМ, на которой строится изображение, состоит из десятков тысяч полей. Путем анализа зарегистрированных на каждом детекторе ослаблений, полученных со всех проекций, ЭВМ реконструирует поперечный срез. Изображение, подаваемое на врачебный пульт, идентич-

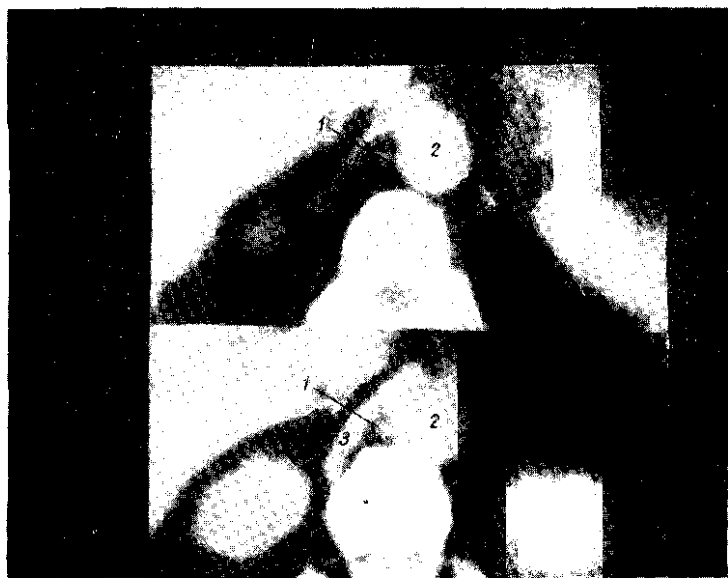


Рис. 38. Компьютерная томограмма (КТ) забрюшинного пространства. Уровни Th₁₂ — L₁. Нормальная анатомия.

1 — грудной проток; 2 — аорта; 3 — ножки диафрагмы

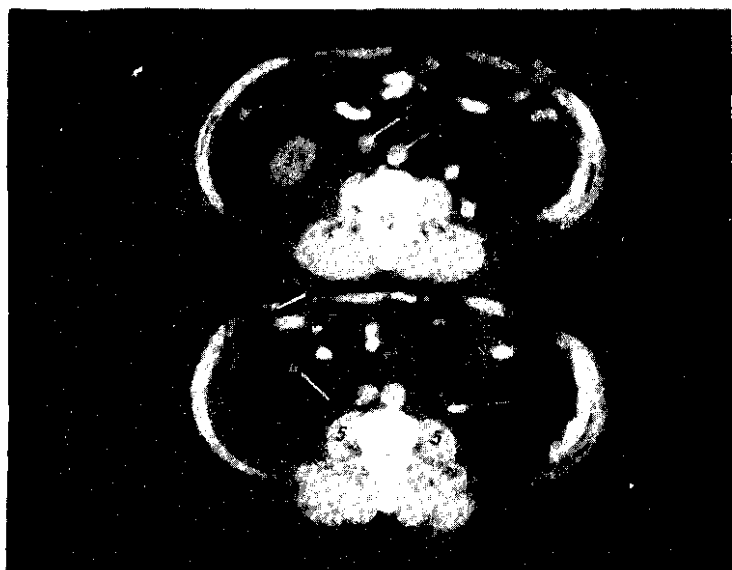


Рис. 39. Компьютерная томограмма забрюшинного пространства. Уровни L₃ и L₄. Нормальная анатомия.

1 — аорта; 2 — нижняя полая вена; 3 — нижний полюс правой почки; 4 — правый мочеточник; 5 — поясничные мышцы.



Рис. 40. Компьютерная томограмма забрюшинного пространства и малого таза. Уровни крестца и копчика. Нормальная анатомия.

1 — plexus lumbosacralis; 2 — левый мочеточник (контрастирован); 3 — прямая кишка; 4 — семенные пузырьки; 5 — мочевого пузырь (контрастирован); 6 — внутренняя запирающая мышца таза.

Лимфатические капилляры на компьютерных томограммах не видны. Удаётся увидеть лишь главные лимфатические протоки (рис. 38).

Структура жировой клетчатки на томограммах гомогенная, крупные сосуды и мочеточники выявляются в виде круглых или овальных образований (в зависимости от расположения). Из-за небольших размеров дифференцировать по плотности мочеточники от не увеличенных лимфатических узлов не удастся, как и крупные сосуды (кроме аорты и нижней полой вены), идущие в ортогональной проекции (рис. 39, 40).

Подготовка пациента к исследованию определяется необходимостью контрастирования желудочно-кишечного тракта. Особую важность это приобретает при изучении состояния околоподвздошных, мезентериальных лимфатических узлов и узлов ворот печени. Подготовка необременительна для больного и заключается в высокой очистительной клизме накануне исследования и хорошем заполнении всех петель кишечника рентгеноконтрастным веществом (гастрографии или 2,5% гипак). Мы даем пациенту накануне исследования 500 мл 2,5% гипака и такое же количество утром в день исследования; это обеспечивает надежное контрастирование всех отделов кишечника.

В настоящее время компьютерную томографию начинают широко применять для выявления метастазов злокачественных опухолей в лимфатические узлы, при заболеваниях системы крови (лимфоцитомы, лимфогранулематоз, лимфосаркома). Кроме того, метод приобретает ведущее значение в контроле за результатами лечения опухолей (лучевая и химиотерапия) и для оптимизации лучевого лечения.

Надежность КТ при диагностике патологических процессов в забрюшинном пространстве отмечают многие исследователи [Габуния Р. И., 1982; Терновой С. К., 1981; Redman et al., 1977; Jones et al., 1978]. При сравнении данных КТ, прямой рентгеновской лимфографии и гистологического ис-

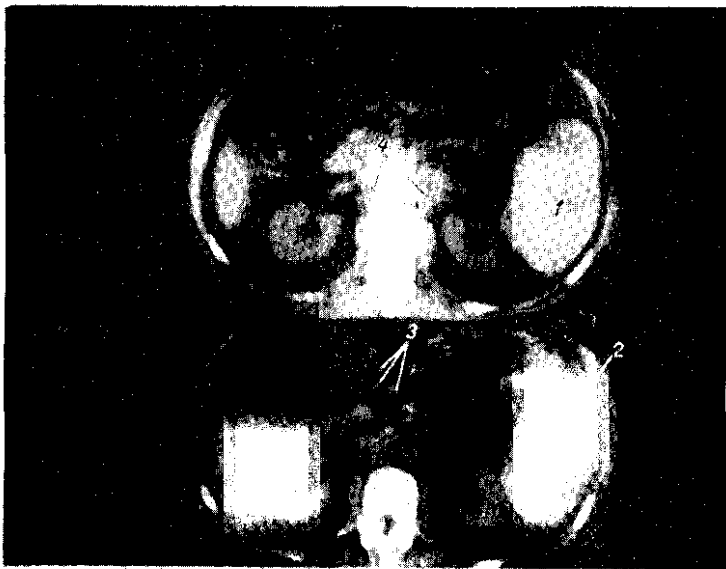


Рис. 41. Компьютерная томограмма брюшной полости больного лимфогранулематозом.

1 — селезенка; 2 — зона специфического поражения селезенки; 3 — увеличенные брыжеечные лимфатические узлы; 4 — увеличенные парааортальные лимфатические узлы.

следования отмечается высокая корреляция [Lackner et al., 1979]. КТ дает большую диагностическую информацию, чем прямая лимфография.

По нашим данным, основным рентгеномногографическим признаком поражения лимфатических узлов является увеличение нескольких узлов до 1 см и более. При этом теряется четкость контуров расположенных рядом органов и тканей. В отдельных случаях из конгломерата увеличенных лимфатических узлов не удается выделить крупные сосуды. Большим достоинством метода является то, что одновременно с забрюшинным пространством на томограммах визуализируются и паренхиматозные органы данного уровня, что существенно облегчает диагностику.

Например, обследуется пациент с субфебрильной температурой, причину которой установить не удалось. На компьютерных томограммах: почки не изменены, определяется увеличение парааортальных лимфатических узлов выше цистерны и лимфатических узлов корня брыжейки. Кроме того, выявлено значительное увеличение селезенки и участок поражения внутри нее с нечеткими, неровными контурами (рис. 41). Заподозрен лимфогранулематоз со специфическим поражением селезенки, что в дальнейшем гистологически подтверждено.

Не указывая на причину увеличения лимфатических узлов, КТ позволяет объективно оценить эффективность лечебных мероприятий.

Например, на томограмме пациента через $2\frac{1}{2}$ года после курса лучевой терапии по поводу лимфосаркомы (диагноз установлен при прямой лимфографии и гистологически верифицирован) лимфатические узлы не увеличены, признаки рецидива не определяются. При исследовании через 4 года после облучения отмечается увеличение группы парааортальных лимфатических узлов на уровне L_{III} — рецидив. Назначен повторный курс лучевой терапии с оптимизацией полей облучения по данным КТ.

Объективизация информации при определении распространенности процесса облегчает выбор наилучшей тактики химиотерапии.



Рис. 42. Компьютерная томограмма забрюшинного пространства при метастатическом поражении лимфатических узлов (рак толстого кишечника). На томограмме указаны максимальные размеры пораженных лимфатических узлов.

Мы неоднократно наблюдали пациентку с лимфосаркомой в процессе нескольких курсов лучевой терапии. При контрольной КТ выявлена отрицательная динамика в виде увеличения объема и количества пораженных лимфатических узлов. Это свидетельствовало о генерализации процесса и требовало изменения программы лечения.

Выявление пораженных метастазами лимфатических узлов при органических опухолях имеет большое значение как для прогноза, так и для выбора метода лечения. КТ дает исчерпывающую информацию и позволяет неинвазивно обследовать большое количество пациентов. Компьютерная томография выявляет небольшие метастатически измененные лимфатические узлы (10—12 мм) в труднодоступных для пальпации местах (рис. 42).

Трудно переоценить значение КТ для дифференциальной диагностики патологии верхнего средостения. Известно, что расчленить тень верхнего средостения обычными рентгенологическими методами практически невозможно. КТ благодаря отсутствию суммационного эффекта и высокой пространственной чувствительности позволяет дифференцировать все структуры.

Неизмененные лимфатические узлы при компьютерной томографии не видны. Пораженные лимфатические узлы увеличиваются в размерах и видны на снимках как дополнительные мягкотканые структуры.

В отдельных, особо сложных, случаях исследование проводится при введении в локтевую вену 100 мл 30% гипака, что позволяет дифференцировать увеличенные лимфатические узлы и сосудистые стволы благодаря возрастанию их денситометрических показателей.

Что касается подмышечных лимфатических узлов, то компьютерная томография не только документирует их наличие, но и выявляет узлы, прикрытые большой грудной мышцей и др.

На рис. 43 представлена серия томограмм с поражением как средостения (1), так и подмышечных (2) лимфатических узлов.



Рис. 43. Компьютерная томограмма больной с лимфосаркомой в лимфатических узлах средостения (1) и подмышечной области (2).

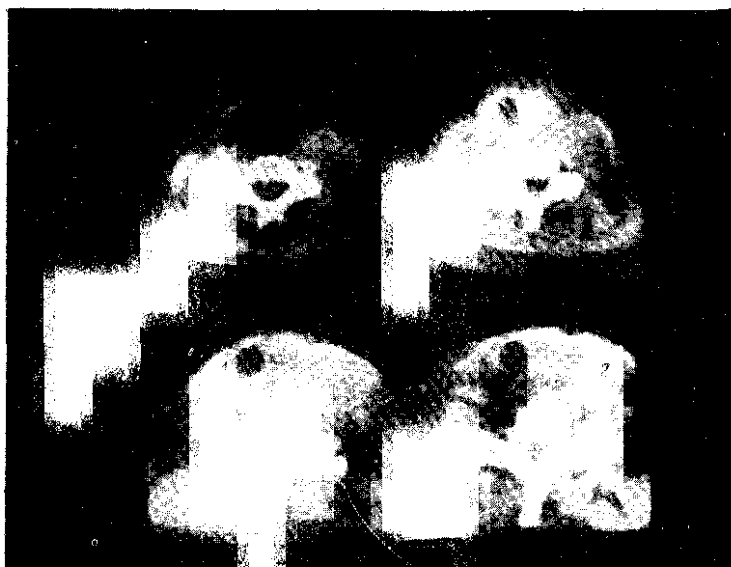


Рис. 44. Компьютерная томография шеи на уровне щитовидной железы.
1 — неизменная правая доля щитовидной железы; 2 — значительно увеличенная, бугристая, неомогенная левая доля при лимфосаркоме железы.

Системное поражение щитовидной железы при КТ не удается отличить от рака этого органа. Однако метод позволяет судить о размерах очага поражения и его взаимоотношениях с окружающими тканями. Кроме того, по компьютерной томограмме можно следить за динамикой процесса на фоне лечения, выбрать хирургическую тактику. На рис. 44 представлена серия компьютерных томограмм шеи на уровне щитовидной железы.

Компьютерная томография имеет большое значение как для диагностики, так и для контроля результатов лечения у больных с поражениями лимфатических узлов, может дать сведения о процессе в лимфатической системе при отрицательных результатах прямой рентгеновской лимфографии [Fenerbach et al., 1979]. Вместе с тем компьютерная томография не позволяет судить о природе патологического процесса.

К преимуществам метода следует отнести дополнительную информацию о других органах, неинвазивность и возможность применения в амбулаторных условиях.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ

Со времени П. Эрлиха принято объединять в группу гранулоцитов форменные элементы крови, имеющие выраженную зернистость в цитоплазме и однотипную эволюцию ядра. Однако в настоящее время такое объединение — скорее дань традиции, так как нейтрофилы, эозинофилы и базофилы имеют собственных предшественников и каждый из 3 ростков высоко специализирован.

Нейтрофильные лейкоциты составляют большую часть (43—60% или $2,2-4,2 \times 10^9/\text{л}$) всех ядросодержащих клеток периферической крови.

Средний диаметр нейтрофила 9—15 мкм; макрогенерации, наблюдаемые при сепсисе, цитостатическом воздействии и после облучения, достигают 20 мкм и более. Зрелый нейтрофил характеризуется умеренно компактным ядром палочковидной или полисегментированной формы; при полисегментации ядра обычно имеется 2—4 сегмента, соединенных перемычками ядерного вещества (см. рис. 68). В норме 95% нейтрофилов имеют индекс сегментации 2,44—3,49 на клетку [Кисляк Н. С., Ленская Р. В., 1978].

Цитоплазма, окрашиваемая в розоватый цвет, наполнена мелкой (пылевидной) зернистостью, слабо воспринимающей азури и эозин, т. е. нейтральной; иногда при окраске по Романовскому зернистость имеет голубоваторозовый цвет.

В 1—2% сегментоядерных нейтрофилов у женщин наблюдается дополнительный малый ядерный сегмент — тельце Барра или «барабанная палочка» (описан Davidson, Smith в 1954 г.), присутствие дополнительного сегмента обусловлено наличием второй X-хромосомы.

При интоксикации зернистость цитоплазмы становится более крупной и базофильной — токсогенная зернистость. Солитарные голубоватые включения в цитоплазме, наблюдаемые в нейтрофилах при скарлатине, дифтерии, тяжелой пневмонии, получили название телец Князькова — Деле (сейчас они наблюдаются редко). При септических процессах может возникать вакуолизация цитоплазмы нейтрофилов.

Наследственная аномалия нейтрофилов, внешне характеризующаяся асегментацией или бисегментацией ядер и уплотнением хроматина, описана впервые К. Пельгером (1928). В дальнейшем были выявлены цитохимические сдвиги в нейтрофилах при этой аномалии, а также описаны приобретенные формы асегментирования — так называемые пельгероиды. Гиперсегментация ядер нейтрофилов (до 10—12 сегментов) наблюдается при мегалобластных анемиях, сепсисе, после облучения.

Пул гранулоцитов и моноцитов (макрофагов) возникает из относительно небольшого числа клеток-предшественниц III класса — колониеобразующих в агаре клеток. Около 38% таких клеток-предшественниц [Maloney, Patt et al., 1971] или около 15—20%, по данным Cronkite (1979), пролиферируют без дифференцировки — неэффективный гранулопоэз.

Среднее время дифференцировки от миелобласта до зрелого нейтрофила составляет 8—10 сут, при этом происходит от 4 до 11 митозов; время дифференцировки от миелоцита до сегментированного нейтрофила *in vitro* и *in vivo* в норме составляет около 48—50 ч [Lajtha, 1959, 1963; Fliedner et al., 1964], это время при стрессовых воздействиях может значительно укорачиваться. В обычных условиях зрелые нейтрофилы задерживаются в синусах костного мозга до 3—5 сут, формируя костномозговой гранулоцитарный резерв. Выход в кровоток связан с протеолизом оболочки, окружающей островок гранулопоэза; но при септических состояниях и агранулоцитозах костномозговой ретенции нейтрофилов нет.

Длительность циркуляции нейтрофила варьирует от 2 до 34 ч, она зависит и от гуморальных воздействий, и в какой-то мере от метода определения [Boggs, 1975]. В физиологических условиях нейтрофилы распределяются приблизительно равномерно между краевым (пристеночным, маргинальным) и циркулирующим пулом [Cronkite, 1979]. Мобилизация гранулоцитов из краевого пула происходит при волнении, мышечной нагрузке, после приема пищи, после введения глюкокортикостероидов, катехоламинов, этиохлололона, эндотоксинов — перераспределительный лейкоцитоз. При сепсисе, агранулоцитозе краевой пул редуцируется за счет гибели клеток и миграции их в ткани; обнажающийся эндотелий (или даже коллаген стенки) запускает микросвертывание крови, резко повышает проницаемость капиллярной стенки для микроорганизмов, что влечет за собой септицемию.

Значительная часть нейтрофилов (более 30 циркулирующих объемов) депонируется в костном мозге, капиллярах легких, селезенки и печени [Graddock et al., 1960; Fieschi, Sacchetti, 1964]. Общее количество циркулирующих в организме нейтрофилов составляет около $0,6\text{--}1,8 \times 10^9$ клеток/кг массы тела [Graddock et al., 1960; Boggs, 1975], скорость продуцирования нейтрофилов составляет около $1,6 \times 10^9$ клеток/(кг · сут) [Rothstein et al., 1978]. Полупериод циркуляции гранулоцитов в крови при метке диизопропилфлюорофосфатом составляет в среднем 6,5 ч [Fliedner et al., 1964; Maloney, Patt et al., 1968, и др.]. После короткой циркуляции в сосудистом русле нейтрофилы мигрируют (в основном через посткапиллярные вены) в ткани, где осуществляют свои основные функции по фагоцитозу микробных тел и клеточного детрита. Показано, что острое воздействие алкоголем и некоторыми токсинами снижает способность нейтрофилов к миграции [Cronkite 1979]. Таким образом, общая продолжительность жизни нейтрофилов, включая время генерации, при метке ^{51}Cr составляет, по Lajtha (1963), около 13 сут, причем время жизни нейтрофила в тканях всего около 2 сут [Bainton et al., 1971]. В циркуляцию из тканей гранулоциты не возвращаются. Подсчитано, что в легких и желудочно-кишечном тракте разрушается около 66 нейтрофилов/ 10^{-6} кг массы тела в час [Потапова С. Г., 1976]. Небольшая часть пула нейтрофилов покидает организм через мочевыводящие пути.

У зрелых нейтрофилов, недавно мигрировавших из костного мозга, определяется отрицательный электрический потенциал на внешней стороне цитолеммы; этот потенциал снижается у долго циркулирующих нейтрофилов, а также у нейтрофилов пожилых людей [Marikowsky et al., 1966], что влечет за собой повышенную агрегатируемость гранулоцитов и сокращение сроков циркуляции.

В регуляции гранулоцитопоэза большую роль играет колониестимули-

рующий фактор (КСФ), вырабатываемый моноцитами и макрофагами, предварительно стимулированными Т-лимфоцитами. КСФ представляет собой гликопротеин с молекулярной массой около 45 000. Установлено, что карбонат лития *in vivo* и *in vitro* стимулирует выработку КСФ, увеличивает количество колониеобразующих клеток КОЕ-ГМ и общее число гранулоцитов в организме.

Гранулоцитарный кейлон, выделенный из зрелых и полужрелых нейтрофилов, способен обратимо подавлять синтез ДНК (действуя в фазе G₁) в ядрах гранулоцитарных клеток-предшественниц, осуществляя таким образом отрицательную обратную связь [Rytömaa, 1973]. Гранулоцитарный кейлон является водорастворимым пептидом с молекулярной массой около 4000 (по другим данным, значительно легче — Paikowitz и соавт., 1978), он найден в экстрактах гранулоцитов, сыворотке крови, моче и др. При лейкозах выявлены значительные сдвиги кейлонового спектра.

Антикейлон является стимулятором гранулопоэза, он представляет собой белок с молекулярной массой 35 000—50 000 и, действуя в физиологических концентрациях, усиливает синтез ДНК в гранулоцитарных предшественниках [Rytömaa, Kiviniemi, 1978].

Есть определенные данные, указывающие на стимуляцию гранулопоэза продуктами распада нейтрофилов [Курбанова Г. Н., 1979; Кахетелидзе М. Г. и др., 1980]. По-видимому, эффект на клетки-предшественницы опосредуется гуморальным путем (через гранулопоэтины?). Показана способность лейкоцитарного интерферона обратимо блокировать митотическую активность предшественников гранулоцитов [Verma et al., 1981].

В настоящее время в значительной мере расшифрованы сущность и формирование нейтрофильной зернистости. На стадии промиелоцита — первой морфологически распознаваемой нейтрофильной клетки — появляется азурофильная (лизосомальная) или так называемая первичная зернистость.

Ультрацитохимически установлено, что эта зернистость содержит миелопероксидазу (главный маркер), кислую фосфатазу, глюкоуронидазу, фосфолипазы, нейраминидазу, гиалуронидазу, галактоцереброзидазу, небольшое количество кислой неспецифической эстеразы [Rodzum et al., 1980] и катепсина, а также фагоцитин, около 50% внутриклеточного лизоцима, катионные антибактериальные белки [Брауде А. Н., 1966; Boggiolini, Bretz et al., 1974; Bainton, 1975], активаторы кининогена и плазминогена и др.

Электронно-микроскопически азурофильные гранулы представляются сферическими электронно-плотными образованиями диаметром 5—8 нм, прилежащими к внутренней поверхности пластинчатого комплекса.

Начиная со стадии миелоцита, появляются вторичные, или специфические, гранулы, причем их количество растет по мере созревания нейтрофила. Эти гранулы содержат коллагеназу, фагоцитин, лактоферрин, 50% лизоцима, гликоген и гликолитические ферменты; в непосредственной близости от них, в вакуолизированных органеллах, находится щелочная фосфатаза [Rustin et al., 1978]. Есть данные, что активность щелочной фосфатазы увеличивается пропорционально времени циркуляции нейтрофила [Bonde et al., 1980].

На электронограммах форма вторичных гранул различная, диаметр около 2—5 нм, плотность относительно небольшая.

В сегментоядерных нейтрофилах специфическая зернистость составляет 70—90%, азурофильная — 10—30% [Bainton, 1975; Souillet et al., 1975]. Показано, что в пожилом и старческом возрасте достоверно снижается активность внутриклеточной щелочной фосфатазы и гликогена нейтрофилов, а активность миелопероксидазы практически не меняется [Багреньская М. и др., 1980]. Миелопероксидаза, лизоцим, фагоцитин и катионные белки

составляют мощные антимикробные ферментные системы, активные против большинства представителей микрофлоры. Лактоферрин специфических гранул обладает бактериостатическим действием в отношении гемсодержащих бактерий, кроме того, установлено его ингибирующее действие на гранулоцитарные предшественники [Broxmeyer et al., 1980].

В цитоплазме нейтрофилов содержатся ионы многих металлов — цинка, меди, магния, кобальта, железа, значительное количество аминокислот, относительно велико содержание гликогена, найден глутатион [Williams et al., 1977]. Зрелые гранулоциты активно включают витамин B_{12} , в составе зернистости найден B_{12} -связывающий протеин [Corcino et al., 1970]. Имеются внутриклеточные рецепторы к глюкокортикостероидам, в частности, к дексаметазону [Murakami, Brandon, 1979]. На плазменной мембране, митохондриях и в цитозоле выявлены 3 формы магнийзависимой аденозинтрифосфатазы [Smith et al., 1980].

Некоторые исследователи описывают третичные гранулы (С), содержащие кислую фосфатазу, описана и микросомальная фракция (гранулы D) со слабой активностью щелочной фосфатазы.

Важнейшее свойство нейтрофилов — способность к фагоцитозу, она определяет их роль в деструкции микробных объектов, инородных тел и клеточного детрита. И. И. Мечников в 1892—1908 гг. выделил основные этапы фагоцитоза: сближение фагоцита с микробным объектом, прилипание (аттракцию), поглощение и переваривание. В дальнейших исследованиях вскрыты детали этих процессов. В частности, оказалось, что факторы хемотаксиса возникают при взаимодействии микробной поверхности с сывороточными системами иммуноглобулинов и комплемента. Так, описана своеобразная каскадная система деградации компонентов комплемента с генерацией хемотаксических факторов. Она начинается с реакции антиген — антитело и активации компонентов комплемента C_1 , C_4 и C_2 , в результате чего возникает хемотаксический активный комплекс C_{12} . Еще большую активность имеет комплекс C_{567} , фрагменты компонентов C_3 и C_5 , возникающие при реакции антиген — антитело [Ruddy et al., 1972], а также высвобождающийся эндотоксин, калликrein, активатор плазминогена, продукты окисления липидов и т. д.

Интимный механизм хемотаксического «наведения» нейтрофила во многом неясен, но, по-видимому, прежде всего имеют значение градиенты иммуноглобулинов и кальция [Williams et al., 1977], а также факторы, выделяемые сенсibilизированными Т-лимфоцитами.

Инкапсулированные микроорганизмы (стрептококки, золотистый стафилококк и др.) фагоцитируются после опсонизации, в которой участвуют фрагменты компонента C_3 и опсонизирующие антитела сыворотки (относящиеся к классу иммуноглобулинов G).

Бактериальные субстраты, прежде всего эндотоксин, активируют фактор Хагемана, который запускает процессы свертывания крови и фибринолиза.

После прилипания нейтрофила наблюдается образование псевдоподий, замыкающих микробное тело в фагосому. Сразу же после прикрепления нейтрофила отмечается выраженная амебoidalная активность, ее стимулируют глюкокортикостероиды [Рябов С. И., Величко А. Г., 1961].

В настоящее время установлено, что фагоцитоз — это активный биологический процесс, протекающий с многократно повышенным потреблением кислорода и глюкозы (за счет мобилизации внутриклеточного гликогена) и сопровождающийся усиленным синтезом фосфолипидов [Sbarra et al., 1969; Eschenbach et al., 1981]. В процессе фагоцитоза утилизируемый клеткой кислород превращается в супероксидный анион-радикал (O_2^-), в результате окисления НАДФ $\cdot H_2$ усиленно генерируется пероксид водорода, который обладает сильными окислительными свойствами. Выявлено универсаль-

ное свойство фагоцитирующих клеток — нейтрофилов, моноцитов, макрофагов, эозинофилов — высвободить супероксидные радикалы, прежде всего O_2^- [Babior et al., 1976; Weiss et al., 1977]. Установлено, что генерация O_2^- начинается при воздействии на поверхность нейтрофила иммуноглобулинов и комплемента, задолго до миграции клетки в зону воспаления [Goldstein et al., 1975; McCue et al., 1979].

Инактиватором этих весьма агрессивных радикалов служит супероксид-дисмутаза, она содержится в нейтрофилах в относительно малых количествах (по сравнению с эритроцитами и лимфоцитами), с чем и связывают малую длительность жизни нейтрофилов. Наиболее высокая активность супероксиддисмутазы наряду с неспособностью к экзогенной генерации O_2^- констатирована у лимфоцитов, что, возможно, объясняет относительно большую длительность жизни некоторых субпопуляций лимфоцитов [Kobayashi et al., 1979].

На микробный объект, заключенный в фагосому, изливается по системе микротрубочек содержимое гранул нейтрофила — дегрануляция), а также образовавшиеся активные метаболиты, перекисидные и гидроксидные соединения. Миелопероксидаза, активированная пероксидом водорода, выделяется в фагосому и окисляет микробные белки [Klebanoff et al., 1967; 1972]. Миелопероксидазная система нейтрофилов способна инактивировать грамположительные и грамотрицательные бактерии, вирусы, грибы, микоплазмы, но только в присутствии галогенов и пероксида водорода.

Под влиянием лизоцима (мурамидазы) происходит гидролиз гликопептидов бактериальной оболочки (в основном грамположительных бактерий), этот процесс усиливается в присутствии пероксида водорода и аскорбиновой кислоты. При острых лейкозах нередко наблюдается снижение активности внутриклеточного лизоцима [Яворковский Л. И. и др., 1977].

Фагоцитин — уникальная антибактериальная субстанция, он содержится только в гранулоцитах [Zeya et al., 1971] и обладает широким противомикробным спектром — в отношении и грамположительной, и грамотрицательной флоры.

Катионные белки гранулоцитов во многом определяют суммарную фагоцитарную активность клеток; лишенные катионных белков нейтрофилы найдены у больных острыми лейкозами и хроническим миелолейкозом, их фагоцитарная способность резко угнетена [Проценко В. А. и др., 1981].

В деструкции фагоцитированного материала участвуют и гидролазы, входящие в состав азурофильной зернистости (амилаза, α - и β -глюкозидазы, β -галактазидаза, глюкуронидаза), и полипептидазы (карбоксипептидаза, минопептидаза, аминопептидаза, катепсин, коллагеназа, эластаза и др.) [Baggiolini et al., 1972]. В гранулах нейтрофилов найдены ДНКазы, РНКазы.

Выяснилось, что важную роль в фагоцитозе играет фибронектин — высокомолекулярный (молекулярная масса около 440 000) гликопротеин, широко распространенный в соединительной ткани (нерастворимая форма) и имеющийся в α_2 -глобулиновой фракции плазмы (растворимая форма) [Mossesson, Amrani, 1980]. Молекула фибронектина состоит из 2 полипептидных цепей приблизительно равной массы, связанных дисульфидными группами. Вместе с коллагеном III типа фибронектин находится в ретикулиновых волокнах лимфоидных органов; он обнаружен и на поверхности эндотелия [Jaffe, Mosher, 1978]. Доказано, что он вырабатывается фибробластами и макрофагами [Pearlstein et al., 1980; Mossesson, Amrani, 1980].

Адсорбированные на поверхности макрофагов фибронектин и близкий ему гликопротеин ламинин и находящийся в плазме водорастворимый фибронектин (вместе с ионами Ca^{++} и Mg^{++}) активно участвуют в процессах адгезии клетка — клетка и клетка — субстрат, регулируют хемотаксическое наведение, повышают сродство фибрина и коллагена к макрофагам [Ruoslan-

thi et al., 1981; Vakeri, Keski-Oja et al., 1980]. В частности, мембранный фибронектин стимулирует поглощение макрофагами частиц желатина [Kleinmann et al., 1981]. Рецепторы к фибронектину найдены на поверхности нейтрофилов [Зинкевич О. Д. и др., 1982] и моноцитов [Bevilagua et al., 1981].

Плазменный фибронектин способен наряду с иммуноглобулинами и комплементом опсонизировать некоторые микроорганизмы, прежде всего *Staphylococcus aureus*, но не кишечную палочку и микобактерии [Mosher, Furcht, 1981]. В эксперименте доказано, что снижение фагоцитарной активности после повторного введения фагированного материала объясняется, в частности, снижением уровня плазменного фибронектина (его нормальная концентрация составляет около 300 мкг/мл по Moesher, Furcht). Известно, что введение криопреципитата при сепсисе или после больших операций уменьшает тяжесть инфекционных поражений.

Кроме того, фибронектин стимулирует адгезию тромбоцитов на коллагене, способен корригировать дисфункцию тромбоцитов при синдроме Элерса — Данлоса [Arneson et al., 1980] и, возможно, именно фибронектин определяет прилипание мононуклеаров к стенке культурального сосуда *in vitro*.

Есть данные, что фибронектин играет определенную роль в процессах клеточной дифференцировки; вместе со спектром коллагена он формирует лимфоидное микроокружение, определяющее «инстинкт дома» [Фриденштейн А. Я., Лурия Е. А., 1980]. Относительно сниженное содержание мембранного фибронектина в некоторых опухолевых клетках наряду с повышением выработки коллагеназ и других протеиназ, возможно, определяет характер и темп метастазирования [Kleinmann et al., 1981].

МОНОЦИТЫ И МАКРОФАГИ

Моноциты и макрофаги являются основными клетками системы фагоцитирующих мононуклеаров (термин комитета ВОЗ, 1973) или «макрофагальной системы» И. И. Мечникова.

Моноциты происходят из гранулоцитарно-моноцитарной клетки-предшественницы, макрофаги из моноцитов, поступающих из кровяного русла в ткани. У мышей выявлена самостоятельная клетка-предшественница макрофага. В главе «Кроветворение» обсуждалась вероятность существования макрофагальной клетки-предшественницы и у человека, и по экспериментальным данным обсуждалось превращение в макрофаг не только моноцита, но и гранулоцитарных, и лимфоцитарных элементов, происходящее без деления. Макрофаги обнаружены в разных тканях: в костном мозге, в соединительной ткани, в легких (альвеолярные макрофаги), в печени (купферовские клетки), в селезенке и лимфатических узлах, свободные и фиксированные, в серозных полостях, в костной ткани (остеокласты), в нервной ткани (микроглиальные клетки), в коже (клетки Лангерганса). Дендритические клетки, имеющиеся во всех тканях, также относятся к макрофагальным элементам. С помощью трансплантации костного мозга от донора иного пола у человека доказано кроветворное происхождение альвеолярных макрофагов, купферовских клеток, кожных макрофагов — клеток Лангерганса, остеокластов [Thomas et al., 1976; Gale et al., 1978; Ash et al., 1980; Sieff et al., 1982].

Появившийся в костном мозге моноцит находится здесь около 30 ч [van Furth et al., 1979] или 60 ч [Meuret et al., 1974], затем он делится, не образуя костно-мозгового резерва, в отличие от гранулоцитов, и выходит в кровь. $T^{1/2}$ циркуляции моноцита приблизительно 72 ч. В крови моноцит

созревает, его ядро становится из круглого сначала бобовидным, затем лапчатым, меняется структура хроматина, в незрелом моноците есть остатки нуклеол, меняются ферменты в цитоплазме. Цитоплазма моноцита имеет четкие контуры, хотя по мере созревания клетки у нее появляются микроворсинки. По цвету она может быть разной — от базофильной до сероголубой и даже розовой. В цитоплазме отдельных моноцитов есть немного азурофильных гранул; специфических гранул у моноцита нет. Моноцит имеет большие размеры: диаметр зрелой клетки 16—20 мкм. Выйдя из кровяного русла, моноцит больше не способен вернуться в циркуляцию.

Макрофаги разных тканей имеют общие особенности. На альвеолярных макрофагах с помощью меченного по тритию тимидина было показано, что тканевые макрофаги пополняются не только за счет костно-мозговых моноцитов, выходящих из кровяного русла, но и за счет собственной способности к делению и самоподдержанию, которая становится очевидной, когда с помощью облучения или цитостатиков подавляют моноцитопоз в костном мозге [Golde, Bayers, 1974; Bowden, Adamson, 1980].

Макрофаг имеет овальное ядро, иногда напоминающее структурное петлистостью хроматина и остатками нуклеол. Цитоплазма клетки очень большая, без четких границ, имеет много псевдоподий (микроворсинки?). Специфической или азурофильной зернистости у макрофага нет, но в цитоплазме содержится много включений из фагированных инородных частиц, детрита кровяных клеток и неорганических веществ. Диаметр макрофага — 15—80 мкм [Wintrobe, 1975].

Электронная микроскопия демонстрирует возрастающее от моноцита к макрофагу содержание митохондрий, лизосом, эндоцитоплазматических пузырьков в цитоплазме и развитие аппарата Гольджи. Цитоплазма зрелых моноцитов и макрофагов нередко содержит много вакуолей, придающих клетке пенистый вид. Определение «пенистая клетка» закреплено за макрофагами, вакуоли которых содержат липиды, в частности, холестерин или эфиры холестерина; такие клетки есть и в норме, и при патологии.

Специфическими функциональными особенностями макрофагов является прилипание к стеклу, пиноцитоз и фагоцитоз.

Фагоцитоз — «пожирание» инородных частиц макрофагами и нейтрофилами — открыл И. И. Мечников (1883); он же предложил этот термин. Способность к фагоцитозу появляется уже у кишечнополостных.

Фагоцитоз складывается из захвата клеткой инородной частицы, заключения ее в пузырек-фагосому, которая продвигается в глубь клетки и здесь переваривается с помощью ферментов, поступающих из лизосом.

Фагоцитоз представляет собой древнюю и важнейшую функцию макрофагов, благодаря которой они освобождают организм от чужеродных неорганических частиц, разрушенных старых клеток, бактерий и иммунных комплексов. Фагоцитоз является одной из важнейших систем защиты организма, одним из звеньев иммунитета. В макрофагах и продукция клетки, и ее ферменты, а также рецепторы и антигены поверхностной мембраны подчинены роли этих клеток в иммунитете и в первую очередь фагоцитарной функции.

Сегодня насчитывают более 40 веществ, продуцируемых макрофагом.

В табл. 4 приведены основные свойства человеческих моноцитов и макрофагов, суммированные в редакционной статье J. reticuloendot. Soc. (1980), посвященной этим клеткам.

Лизосомальными ферментами моноцитов и макрофагов, осуществляющими переваривание фагосом, являются пероксидаза и кислая фосфатаза. Пероксидаза содержится только в монобластах, промоноцитах и незрелых моноцитах (в клетках последних двух стадий дифференцировки — в малом количестве); в зрелых клетках и в макрофагах обнаружить этот фермент, как правило, не удается. В молодых круглых

моноцитах и в большей степени в промоноцитах можно выявить хлорацетатэстеразу, на следующих стадиях созревания клетки ее нет. Содержание кислой фосфатазы нарастает по мере созревания моноцитов, ее много в макрофагах.

Специфический фермент моноцитов и макрофагов, имеющий решающее значение в определении принадлежности клетки к моноцитарно-макрофагальным элементам, — α -нафтилацетатэстераза, чувствительная к действию фторида натрия. В световом микроскопе этот фермент представлен в моноцитах четкими, но не обильными и не крупными отдельными гранулами темно-серого цвета; в макрофагах его гранулами густо усыпана цитоплазма клетки. Этот фермент не относится к лизосомальным и его функция в макрофагах пока не уточнена. Электронно-микроскопическое изучение содержания в моноцитах и макрофагах данной неспецифической эстеразы показало, что фермент связан с разными структурами клеток. У моноцитов активность его выявляется главным образом на поверхности клетки — на внешней поверхности плазматической мембраны, тогда как у макрофагов преобладает цитоплазматическая активность фермента, связанная с внешней поверхностью своеобразных пузырьков, образующих скопления в цитоплазме клетки [Monahan et al., 1981]. Поверхностный фермент более чувствителен к действию фторида натрия. Вероятно, поэтому α -нафтилэстераза в макрофагах подавляется фторидом натрия, но иногда не полностью.

Из поверхностных маркеров моноцитов и макрофагов такие, как рецепторы к Fc-фрагменту иммуноглобулина G, к компоненту комплемента C3, способствуют так называемому иммунному фагоцитозу: с их помощью на поверхности моноцитарно-макрофагальных клеток фиксируются иммунные комплексы, антитела, разные клетки крови, покрытые антителами или антителами и комплементом, которые затем втягиваются внутрь фагирующей клетки и перевариваются ею или сохраняются в фагосомах [Newman et al., 1980].

Таблица 4. Свойства человеческих моноцитов (макрофагов) (по Douglas, 1979)

Свойства моноцитов-макрофагов	Периферической крови	Альвеолярных макрофагов	Клеточной линии И-937
I. Поверхностные маркеры			
А. Рецепторы:	+	+	+
Fc [IgG ₁ G ₁ , G ₃)			
C [C3b, C3d]	+		
гистамин	+		
инсулин	+		
глюкагон	+		
нейтрофильная эластаза	+	+	+
В. Антигены:			
HLA-DR [Ia-подобный]	+		—
HLA-D	+		—
С. Эктоэнзимы:			
5-нуклеотидаза	—		
амилоидрасщепляющий фермент	+		
II. Активности:			
А. Хемотаксис	+	+	+
В. Распластывание	+	+	
С. Пиноцитоз		+	
Д. Фагоцитоз:			
латекс/уголь	+	+	+
антителами опосредованный	+	+	+
комплемент опосредованный	+		
Е. Метаболизм, связанный с фагоцитозом:			
O ₂ -насыщение	+ / —	÷	
HMP-шунт	+ / —	+	
H ₂ O ₂ -генерация	+	+	
хемилюминесценция	+	+	
освобождение супероксиданионов	+	+	
Ф. Туморцидная	+	+	
Микробицидная	+	+	

Свойства моноцитов макрофагов	Периферической крови	Альвеолярных макрофагов	Клеточной линии И-937
Н. Антивирусная внутренняя	+	+	
И. АДСС	варьирует в зависимости от вируса		
эритроциты	+		+
ядерные клетки	+		+
И. Костная резорбция	+		
К. Колониеобразование	+	+	
Л. Карциногена метаболизм и активация		+	
М. Спонтанная цитотоксичность для эритроцитов	+		
III. Секреторные активности:			
А. Энзимы:			
лизосим	+	+	+
коллагеназа		+	+
эластаза	+/-	+/-	+/-
плазминоген-активатор	+	+	
нейтрофильная протеаза	+	+	
ангиотензин I конвертаза	+	+	
В. Факторы/продукты:			
простагландин Е	+	+	
колониестимулирующий фактор (КСФ)	+	+	
компоненты комплемента:			
C2	+		
C3	+		
проC4	+		
C5	+		
C6	+		
C7	+		
C9	+		
фактор В	+		
фактор D	+		
α_2 -макроглобулин	+		
интерферон	+	-	
LAF (лимфоциты активирующий фактор — интерлейкин I)	+		
хемотаксические факторы	+		
активность тканевого тромбопластина	+		
IV. Энзимы:			
А. Лизосомальные:			
пероксидаза	+	+	
β -глюкуронидаза	+	+	
N-ацетил-глюкозаминидаза	+	+	
катепсин-D	+	+	
кислая фосфатаза	+	+	
арилсульфатаза	+	+	
фугозидаза	+	+	
α -маннозидаза	+		
β -галактозидаза	+		
В. Цитоплазматические:			
неспецифическая эстераза	+	+	+
аденозиндезаминаза	+	+	+

Примечание: + означает наличие свойства;
± слабо выраженное свойство.

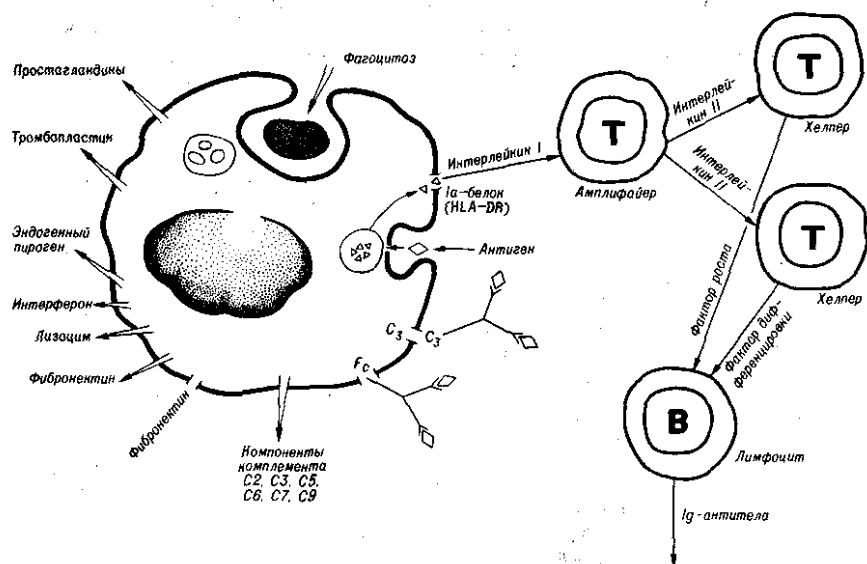


Рис. 45. Схематическое изображение отдельных функциональных свойств макрофага и его участия в иммунном ответе (правая половина схемы).

Стрелками указаны продуцируемые макрофагом вещества. Черточками на мембране клетки обозначены антигены и рецепторы.

Кроме фагоцитоза, моноциты и макрофаги способны к хемотаксису (движение в направлении разности содержания определенных веществ в клетках и вне клеток), перевариванию микробов и продукции нескольких компонентов комплемента (см. табл. 4), играющих роль в связывании антигена с антигеном и в активации лизиса антигена, к продукции интерферона, ингибирующего размножение вирусов, секретируют такого белка, как лизоцим, обладающего бактерицидным действием (рис. 45). Моноциты и макрофаги продуцируют и секретируют фибронектин — гликопротеид, связывающий продукты клеточного распада в крови, играющий роль во взаимодействии макрофага с другими клетками, в прилипании к макрофагу элементов, которые подлежат фагоцитозу (на мембране макрофага есть рецепторы к фибронектину), возможно, в прилипании самого макрофага, как и фибробластов, к стеклу, и гликопротеид тромбоспондин [Jaffe et al., 1985].

С защитной функцией макрофага связана его способность продуцировать эндогенный пироген [Bernheim et al., 1979]. Эндогенный пироген представляет собой специфический белок, который синтезируется макрофагами и нейтрофилами в ответ на фагоцитоз; выделяясь из клетки, этот белок действует на терморегуляторный центр, расположенный в преоптической зоне переднего гипоталамуса, и повышает установленную этим центром температуру тела. Обусловленная эндогенным пирогеном гипертермия способствует борьбе организма с инфекцией. Способность к выработке эндогенного пирогена повышается по мере созревания макрофагов.

В последнее время стало известно, что макрофаг не только организует систему неспецифического иммунитета, т. е. защиту организма от любого инородного вещества или клетки, чужой для данного организма, для данной ткани, но и непосредственно участвует в специфическом иммунном ответе, в «представлении» чужеродных антигенов. Эта функция макрофагов

связана с наличием на их поверхности особого антигена, получившего у мыши название Ia-белка, а у человека — Ia-подобного белка или HLA-DR. Эти белки являются продуктами основного комплекса гистосовместимости, причем у мыши — 1 района, а у человека — 3 районов данного комплекса, расположенного на коротком плече 6-й хромосомы. Ia-белок играет определяющую роль в специфическом иммунном ответе. У человека 5—6 вариантов молекулы Ia-подобного белка. Этот белок есть практически на всех кроветворных клетках, начиная от уровня полипотентных клеток-предшественниц, но отсутствует на зрелых элементах кроветворной природы. Ia-подобный белок есть и у эндотелиальных клеток, сперматозоидов и др. На поверхности незрелых макрофагов, имеющих преимущественно в тимусе и селезенке, также присутствует Ia-подобный белок. Самое большое содержание Ia-подобного белка найдено на дендритических клетках и на клетках Лангерганса кожи. Эти макрофагальные клетки и являются активными участниками иммунного ответа.

Молекула Ia-подобного белка состоит из цепей α и β , не ковалентно соединенных друг с другом; β -цепи разнообразны у данного вида, α -цепи более однообразны. Если β -цепь вся находится на поверхности клетки, то α -цепь проявляется лишь частично, в основном она встроена в мембрану. Антигенные детерминанты есть на обеих цепях, а при сочетании цепей возникают комбинаторные детерминанты. Множество детерминант Ia-подобного белка определяет индивидуальность его реакции на антиген. От этого белка зависит активность иммунного ответа индивидуума.

Чужеродный антиген, попадающий в организм человека или животного, адсорбируется поверхностью макрофага, поглощается им, оказывается на внутренней поверхности мембраны, затем расщепляется в лизосомах. Фрагменты расщепленного антигена выходят из клетки. Часть этих фрагментов антигена проявляется на мембране макрофага и взаимодействует с молекулой Ia-подобного белка.

В результате ассоциации части антигена с Ia-белком, механизм которой пока до конца не ясен, образуется комплекс на поверхности макрофага, выделяющий интерлейкин I — сигнал, поступающий к лимфоцитам. Этот сигнал воспринимается Т-лимфоцитами. У Т-лимфоцита-амплифайера появляется рецептор к Ia-подобному белку, ассоциированному с фрагментом чужеродного антигена. Активированный Т-амплифайер выделяет второе сигнальное вещество — интерлейкин II и ростовый фактор для лимфоцитов всех типов. Интерлейкин II активирует Т-лимфоциты-хелперы: два клона лимфоцитов этого типа отвечают на действие данного чужеродного антигена (его части, ассоциированной с Ia-подобным белком), продуцируя фактор роста В-лимфоцитов — один клон, фактор дифференцировки В-лимфоцитов — другой. Результатом активации В-лимфоцитов является продукция специфических к данному антигену иммуноглобулинов-антител.

Таким образом, хотя распознавание чужеродного антигена как отличного от своего является функцией лимфоцитов, без участия макрофага, переваривающего антиген и соединяющего часть его с Ia-подобным белком поверхности, невозможны «представление» антигена лимфоцитам и иммунный ответ на него.

Ряд продуктов самого макрофага влияют на иммунный ответ. Например, простагландин E_2 , продуцируемый зрелым макрофагом, подавляет синтез интерлейкина II; интерферон, наоборот, способствует проявлению Ia-белка на поверхности макрофага, тем самым стимулируя иммунный ответ.

Таким образом, прежнее представление о роли макрофагов в иммунитете получило в настоящее время серьезное подтверждение. Однако взаимодействие макрофагов с лимфоцитами в ответ на чужой антиген, по-видимому,

представляет собой более сложную и эволюционно более позднюю функцию, чем переваривание чужеродных клеток.

Макрофаги оказались способными переваривать не только бактериальные клетки, эритроциты и тромбоциты, на которых фиксирован комплемент, в том числе стареющие или патологически измененные, но и опухолевые клетки. Эта активность макрофагов получила название опухолюцидной. Из этого пока нельзя сделать вывод о действительной борьбе макрофагов с опухолью, т. е. «признании» ими ее как чужеродной ткани, так как в любой опухоли очень много стареющих клеток, подлежащих фагоцитозу подобно всем неопухолевым стареющим клеткам.

Роль клеток моноцитарно-макрофагальной природы в кроветворении, пролиферации и дифференцировке ранних полипотентных клеток-предшественниц, эритропоэзе и гранулопоэзе удастся пока анализировать лишь в условиях культуры, она обсуждается в главе «Кроветворение». Следует только отметить, что отдельные факторы, продуцируемые клетками моноцитарно-макрофагальной природы, например, простагландины Е, лизоцим, интерферон, участвуют и в иммунной функции, и в кроветворении. Кроме того, макрофаги помогают развитию эозинофильной реакции. С одной стороны, они активируют лимфоциты к выработке эозинофилстимулирующего фактора, с другой — продуцируют эозинофильный хемотаксический фактор для реакции немедленной гиперчувствительности.

Макрофагальная природа остеокластов доказана у мыши и получает первые подтверждения у человека [Sieff et al., 1982]. Макрофаги способны, во-первых, непосредственно лизировать костную ткань, во-вторых, стимулировать продукцию остеокластстимулирующего фактора Т-лимфоцитов. Эта функция макрофагов может оказаться ведущей в патологии, обусловленной опухолевой и реактивной пролиферацией макрофагов [Cline, Golde, 1973; Groopman, Golde, 1981].

Очень существенная роль макрофагов в гемостазе, прежде всего как единственных клеток-продуцентов активности тканевого тромбопластина (см. табл. 4), вещества, запускающего свертывание (подробно см. главу «Система гемостаза»). Однако, по-видимому, повышение тромбогенной активности в связи с жизнедеятельностью макрофагов может быть обусловлено также обилием секретируемых ими и внутриклеточных, выделяемых при распаде клеток, протеолитических ферментов, продукцией простагландинов, хотя вместе с тем макрофаги продуцируют активатор плазминогена — антисвертывающий фактор.

Участие макрофагов в гомеостазе холестерина связано с рецепторами к липопротеинам низкой плотности на мембране. Эти рецепторы активируются при существовании макрофагов в среде с низким содержанием липидов. При гиперлипидемии рецепторы не функционируют.

С помощью рецепторов к липопротеинам макрофаг присоединяет липопротеины плазмы, расщепляет их и использует освобождаемый при этом холестерин для хранения внутри клетки в виде эфиров холестерина, построения мембраны [Traber, Kayden, 1980]. Избыточное накопление холестерина внутри клетки ведет к образованию пенистых клеток; такие клетки обнаруживаются в атероматозных бляшках. Есть данные о способности макрофага синтезировать холестерин *de novo*.

Внутриклеточные фосфолипиды макрофагов с помощью фосфолипазы превращаются в арахидоновую кислоту, которая и является источником образования простагландинов, играющих роль в реакции центра терморегуляции на эндогенный пироген, подавлении пролиферации гранулоцитарно-моноцитарной клетки-предшественницы, стимуляции эритропоэза, активации остеокластического процесса и др.

ЭОЗИНОФИЛЫ

Эозинофилы представляют собой особый класс гранулоцитов, отличающийся своим происхождением, строением, спектром энзимов, кинетикой и своеобразной ролью в адаптационных реакциях.

Строение. Зрелый эозинофил имеет в диаметре 12—17 мкм, двухлопастное ядро и гранулы оранжево-красного цвета. При созревании эозинофил проходит те же стадии, что и нейтрофил. В цитоплазме эозинофилов по мере созревания появляются гранулы 2 типов. Большие овоидные эозинофильные гранулы (0,5—1,5 мкм в длину и 0,3—1 мкм в ширину) образуются на ранних стадиях развития, а на стадии миелоцита приобретают кристаллическую структуру и окрашиваются анилиновыми красителями. Малые гранулы эозинофилов (0,1—0,5 мкм), гомогенные по структуре, появляются на стадии метамиелоцита. В гранулах эозинофилов содержится вещество, от которого зависит их способность к аутофлюоресценции. Благодаря этому свойству эозинофилы можно отличать от других элементов крови в люминесцентном микроскопе [Weil, Chused, 1981].

Мембрана эозинофила несет специфические антигенные структуры, определяемые с помощью антиэозинофильных сывороток.

На поверхности эозинофилов обнаружены рецепторы для агрегированного IgG, количество которых значительно увеличивается при активации. Существование рецепторов для иммунных комплексов, содержащих IgE, показано с помощью стимуляции ферментной активности эозинофилов после взаимодействия с иммунной сывороткой [Takenaka et al., 1977].

Характерной особенностью мембраны эозинофилов являются рецепторы для C4 и C3b компонентов комплемента. Следует отметить, что на мембране нейтрофилов имеются рецепторы для C3 компонента комплемента. Количество рецепторов для комплемента на эозинофилах увеличивается в период их участия в иммунных реакциях, при этом параллельно возрастает цитотоксичность.

Энзимы. Пероксидаза эозинофилов отличается от пероксидазы нейтрофилов более низкой бактерицидной активностью и чувствительностью к действию азиды натрия. Противостафилококковая активность эозинофилов под действием азиды натрия увеличивается, а бактериолитическая активность нейтрофилов уменьшается [Bos et al., 1981].

Арилсульфатаза, содержащаяся главным образом в мелких гранулах эозинофилов, инактивирует субстанции анафилаксии, уменьшая выраженность реакции немедленной гиперчувствительности. Уровень этого фермента в эозинофилах в 15 раз выше, чем в нейтрофилах. Фосфолипаза D нейтрализует фактор активации тромбоцитов, уменьшает способность тромбоцитов к дегрануляции. Количество фосфолипазы D в эозинофилах человека в 10 раз больше, чем в нейтрофилах. Эозинофилы содержат также в 8 раз больше липофосфорилазы, в $2\frac{1}{2}$ раза больше пероксидазы, в 2 раза больше β -глюкуронидазы и в 2 раза больше кислой β -глицерофосфатазы, чем нейтрофилы.

Важнейшими в функциональном отношении белковыми структурами эозинофилов являются большой основной (щелочной) белок и катионный белок эозинофилов. Большой основной белок составляет около половины белков больших гранул, его молекулярная масса 9200. Он обладает сродством к анилиновым красителям, определяющим окраску этих гранул, способен нейтрализовать гепарин, повреждать личинки ряда паразитов и некоторые клетки организма (цитотоксичность) [Gleich et al., 1974]. В эксперименте показано участие катионных белков эозинофилов в воспалительных реакциях, влияние на плазменный гемостаз через калликреин-кининовую систему и XII фактор свертывания, повреждающее действие на эндотелий

сосудов. Предполагают, что от этих белков зависит повреждение эндокарда при длительных гиперэозинофилиях [Venge et al., 1979].

Происхождение и развитие эозинофилов. Впервые в филогенезе эозинофилы обнаруживаются у высших позвоночных. У человека они появляются на 8-й неделе эмбриогенеза одновременно с формированием лимфоцитарной системы.

Эозинофилы ведут свое происхождение от общей клетки — предшественницы миелопоэза. Этот факт подтвержден наличием Ph¹-хромосомы и одного варианта Г-6-ФДГ в эозинофилах и нейтрофилах при опухолевом росте [Koeffler et al., 1980]. Однако на ранних этапах дифференцировки эозинофильный росток обособляется. Существует отдельная клетка — предшественница эозинофилопоэза, в развитии которой особое значение имеют эозинофилопоэтины, вырабатываемые лимфоцитами селезенки. Иммунологический контроль четко прослеживается не только на первом, но и на всех остальных этапах развития эозинофилов. При культивировании костного мозга в присутствии лимфоцитов периферической крови в агаровых культурах эозинофилы образуют отдельные плотные колонии к 12-му дню культивирования. При отсутствии тимуса у больных не наблюдаются эозинофильные реакции. Повышение уровня IgE, напротив, приводит к ускоренному созреванию эозинофильного ростка, которое не касается других ростков миелопоэза [Basten, Beeson, 1970].

Обособленность эозинофильного ростка от нейтрофилопоэза подтверждается также тем, что дифференцировка эозинофилов происходит в своем особом ритме, эозинофилы не присутствуют в смешанных макрофагально-гранулоцитарных колониях при культивировании костного мозга [Metcalf et al., 1974]. При наследственной и иммунной нейтропении не снижается содержание эозинофилов. Поверхностные структуры и ферменты эозинофилов значительно отличаются от таковых у нейтрофилов [Weller, Goetzl, 1980].

Кинетика эозинофилов. Начальные стадии созревания эозинофилов в костном мозге длятся 34 ч, после этого клетки выходят в кровоток. В циркуляции эозинофилы находятся недолго ($T_{1/2}$ составляет 2 ч), после чего располагаются главным образом в покровных тканях (кожа, слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, дыхательных и мочеполовых путей). При острых воспалительных процессах значительно количество эозинофилов выходит из циркуляции и накапливается по периферии очага воспаления. Содержание эозинофилов в тканях человека приблизительно в 100 раз превышает таковое в кровотоке.

При эозинофилиях кинетика эозинофилов значительно изменяется. На ранних стадиях созревания укорачиваются клеточные циклы, увеличивается митотический индекс, время генерации сокращается в 3 раза, эозинофилы появляются в периферической крови в 2 раза быстрее. Из циркуляции эозинофилы исчезают в течение 3 ч, затем вновь возвращаются в кровоток из тканей и циркулируют ($T_{1/2}$ составляет 44 ± 2 ч) [Dale et al., 1976]. Длительность рециркуляции является одной из причин эозинофилии.

Миграция и активация эозинофилов происходят под влиянием хемотаксических факторов различного происхождения. К стимуляторам миграции эозинофилов относятся лимфокины сенсibilизированных Т-лимфоцитов, иммунный комплекс, содержащий IgG₂, активированные факторы комплемента (C5a и C567). Высокоактивными хемотаксическими факторами являются пептиды тучных клеток, образующие фактор анафилаксина, и простагландин D—производное арахидоновой кислоты. Таким же действием обладают гистамин и другие активные вещества, выделяемые базофилами и тучными клетками при их активации IgE и антигеном [Goetzl, 1976].

Источниками хемотаксических факторов являются также нейтрофилы,

В-лимфоциты, синтезирующие IgE, клетки некоторых опухолей, гельминты. Активация эозинофилов происходит под влиянием перечисленных выше иммунных комплексов, факторов комплемента, метаболитов тучных клеток и гистамина. При активации на эозинофилах увеличивается количество Fc-рецепторов и рецепторов для компонентов комплемента на мембране, а также количество малых гранул в цитоплазме. Активация завершается фагоцитозом и дегрануляцией. Последняя сопровождается выходом ферментов эозинофилов (гистаминазы, арилсульфатазы В, β -глюкуронидазы и др.) и секрецией простагландинов E_1 и E_2 .

Функциональные особенности эозинофилов. Роль эозинофилов в поддержании нормального гомеостаза оказалось возможным определить только в последние годы, когда были подробно изучены функции IgE (см. главу «Лимфоциты»). Этот класс антител осуществляет локальную защиту от антигена, проникающего в организм в малых дозах. Роль эозинофилов при этом заключается в предупреждении проникновения антигена в сосудистое русло, т. е. генерализации иммунного ответа. Область реакции отграничивают эозинофилы с помощью нейтрализации метаболитов, участвующих в уничтожении антигена. При образовании большого количества метаболитов место реакции отграничивается с помощью местного некроза и фиброобразования, что также является функцией эозинофилов. Таким образом, эозинофилы завершают иммунный ответ на уровне подслизистого и подэпителиального слоя, защищая организм от множества нецелесообразных общих иммунных реакций на небольшие дозы проникающих чужеродных антигенов. Этот процесс эозинофилы осуществляют вместе с IgE-антителами, базофилами, тучными клетками, макрофагами, лимфоцитами и комплементом.

При патологических состояниях весьма своеобразно проявляются специфические функции эозинофилов, заключающиеся в нейтрализации метаболитов и активации процессов фиброобразования.

Функциональная нагрузка у эозинофилов особенно велика при развитии реакций гиперчувствительности немедленного типа. Под влиянием хемотаксических факторов, выделяемых сенсибилизированными Т-лимфоцитами, эозинофилы мигрируют к месту иммунной реакции на самых первых ее этапах. В период миграции и инфильтрации происходят усиленное созревание эозинофилов, накопление в них ферментов и увеличение количества рецепторов для C3b и IgE-содержащих комплексов. Реализация реакции немедленной гиперчувствительности, заключающаяся во взаимодействии IgE-антител с аллергеном на поверхности тучных клеток и приводящая к выходу субстанций анафилаксии и гистамина, вызывает инактивирующий ответ эозинофилов. Ответ эозинофилов состоит в выделении серии инактивирующих ферментов: гистаминазы, нейтрализуют гистамин, арилсульфатаза В — медленно реагирующие субстанции анафилаксии. Фосфолипаза D инактивирует литический фактор тромбоцитов и препятствует выходу серотонина из тромбоцитов. Большой основной белок эозинофилов инактивирует гепарин, простагландины E_1 и E_2 подавляют гистамин. Эозинофилы могут фагоцитировать гранулы, выделяемые тучными клетками, препятствуя выходу из гранул гепарина и протеаз. После всестороннего подавления реакции немедленной гиперчувствительности эозинофилы способствуют восстановлению тканевых тучных клеток, выполняя при этом репарационную функцию [Jones, Kay, 1976].

Основная функция эозинофилов в противогельминтном иммунитете состоит в цитотоксическом (киллерном) эффекте. Эта функция придает эозинофилам особое значение в защите организма. Цитотоксический эффект по отношению к паразитам осуществляется по антителозависимому механизму [Butterworth et al., 1977]. Наибольшее значение в этом механизме

придается IgE-антителам. В процессе иммунного ответа на инвазию IgE-антитела появляются последними, когда первые этапы иммунного ответа, связанные с выработкой IgA, затем IgG-антител, не привели к удалению паразита из организма [Cargor et al., 1977]. Активированный эозинофил, участвующий в реакции, имеет большое количество Fc-рецепторов для специфических IgE-антител [David et al., 1977]. При контакте такого эозинофила с личинкой происходит его дегрануляция и отложение большого основного белка и пероксидаз на поверхности личинки. Цитотоксичность активированных эозинофилов по отношению к личинкам достигает 70—80%, в то время как у моноцитов и макрофагов она в 2—3 раза ниже [Anwar, Kay, 1979]. Гиперэозинофилия, наблюдаемая при миграции личинок, является основой противопаразитарной защиты при снижении функции Т-клеточного иммунитета и стимуляции синтеза IgE [Бережная Н. М. Ялкупт С. И., 1983].

ЛИМФОЦИТЫ

Лимфоциты представляют собой уникальную по разнообразию популяцию клеток, происходящих из различных предшественников и объединяемых единой морфологией. В световом микроскопе лимфоциты имеют форму мононуклеара с грубоглыбчатой структурой округлого ядра и узким ободком цитоплазмы. Морфологическими стадиями дифференцировки лимфоцита являются лимфобласт, иммунобласт, пролимфоцит и лимфоцит. У части лимфоцитов (В-лимфоцитов) конечными стадиями становятся плазмобласт, проплазмочит и плазматическая клетка. Набор ферментов в лимфоцитах меняется в зависимости от принадлежности к определенной субпопуляции и функциональной активности [Cawley, Burns, 1980].

Подразделение лимфоцитов связано с их происхождением, функциональными особенностями и иммуноморфологической характеристикой.

По происхождению лимфоциты подразделяются на 2 основные субпопуляции: Т-лимфоциты (тимусзависимые), предшественником которых является колониеобразующая клетка костного мозга; ее дифференцировка происходит под влиянием тимозина (гормона тимуса), и В-лимфоциты, происходящие из колониеобразующей клетки костного мозга и развивающиеся под влиянием активаторов, не связанных с тимусом.

Среди лимфоцитов периферической крови выделяется третья сборная группа, не имеющая основных признаков (маркеров) Т- и В-лимфоцитов и обозначаемая как «ни Т- ни В-», или «0-субпопуляция». Клетки, входящие в ее состав, по морфологической структуре идентичны лимфоцитам, но различаются по происхождению и функциональным особенностям.

Функциональное подразделение лимфоцитов связано с их участием в иммунологической реакции: 1) лимфоциты, узнающие чужеродный антиген и дающие сигнал к началу иммунного ответа (антиген-реактивные клетки, клетки иммунологической памяти); 2) лимфоциты, осуществляющие непосредственный ответ — эффекторы (цитотоксические клетки — киллеры, эффекторы гиперчувствительности замедленного типа; антителопродуценты); 3) лимфоциты, помогающие образованию эффекторов — помощники (хелперы); 4) лимфоциты, тормозящие начало и осуществляющие окончание иммунной реакции (супрессоры).

Имуноморфологическое подразделение лимфоцитов позволяет разграничить их по функциональной принадлежности и происхождению с помощью определения на мембране набора рецепторов и антигенов, различного у каждой субпопуляции. С помощью мембранных структур клетка «узнает» антиген и взаимодействует с другими иммунокомпетентными клетками.

Комплекс антигенных и рецепторных структур мембраны лимфоцита является иммуноморфологической характеристикой клетки. В него входят иммуноглобулины, антигены гистосовместимости, рецепторы для компонентов комплемента, гетерогенных эритроцитов, митогенов и т. д.

Среди структур, имеющих на мембране лимфоцита, наиболее изучены антитела — иммуноглобулины (Ig). По наличию поверхностных иммуноглобулиновых молекул (SmIg) различаются SmIg⁺-лимфоциты и SmIg⁻-лимфоциты.

Для определения SmIg используются антигенные свойства самой молекулы — ее обнаруживают с помощью антител (антисыворотки), направленных против человеческого иммуноглобулина и меченных изотопом, ферментом или флюоресцирующим веществом, делающих возможным определение места взаимодействия антигена и соединяющегося с ним антитела.

В настоящее время имеются антисыворотки, направленные не только против целой молекулы Ig, но и против ее отдельных частей.

Наиболее постоянно присутствуют на лимфоцитах антигены тканевой совместимости, или человеческие лейкоцитарные антигены (Human Leukocytic Antigens — HLA). Кроме лимфоцитов, HLA-антигены встречаются на многих других ядродержащих клетках организма, но особое значение они имеют для иммунокомпетентных клеток.

HLA-антигены включают 3 серологически определяемых антигена — A, B и C, а также антигены группы D, из которых часть определяется серологически, а часть — в смешанной культуре лимфоцитов.

Антигены HLA—ABC расположены на одной полипептидной цепи. В целом строение HLA—ABC системы антигенов сходно со строением молекулы иммуноглобулина: одна легкая цепь молекулярной массы 11 600—12 000 является β_2 -микроглобулином, тяжелая цепь имеет 3 домена, молекулярная масса около 45 000. Тяжелая цепь одним концом погружена в мембрану лимфоцита, β_2 -микроглобулин присоединен к выступающей над поверхностью части. A, B и C комплексы HLA-ABC расположены на тяжелой цепи [Henning, 1978]. В настоящее время определяют десятки различных индивидуальных антигенов в системе HLA-ABC. Основными подгруппами являются HLA-A, HLA-Aw, HLA-B, HLA-Bw, HLA-Cw, в каждой из которых имеется множество видов. Выраженный полиморфизм HLA-ABC комплекса определяет образование сильных цитотоксических антител и цитотоксических лимфоцитов против них при трансплантации тканей [Tragardh et al., 1978].

Антигены D области HLA комплекса подразделяются на HLA-Dw и HLA-DRw подгруппы, в каждой из которых определяются различные специфичности.

Ряд антигенов HLA-DR области соответствует хорошо изученным Ia-антигенам лимфоцитов мыши, поэтому их часто обозначают как Ia-подобные антигены [Thorsby et al., 1978]. Антигены D области представляют собой 2 полипептидных цепи — α -цепь молекулярной массы 31 000—33 000 и β -цепь молекулярной массы 24 000—25 000. Высокий полиморфизм этих полипептидных цепей способствует сильному иммунному ответу при встрече с чужеродными лимфоцитами. При этом молекулы HLA-D (DR-2 и DR-3) области вызывают клеточный иммунный ответ, а молекулы HLA-DR области — антителообразование.

Гены, кодирующие HLA-антигены, находятся в 6-й хромосоме в одном районе с генами иммунореактивности (Ig-генами) и тесно с ними связаны, а ген, кодирующий β_2 -микроглобулин, — в 15-й хромосоме.

Рецепторы для комплемента (C) на лимфоцитах бывают 2 типов: для C3b и C3d компонента комплемента. Структура рецептора не расшифрована. Они выявляются с помощью эритроцитов (E), сенсibilизированных антителами (A) и компонентом (C), которые, присоединяясь к C-рецептору лимфоцитов, образуют розетку — EAC⁺-лимфоцит [Rossetal, 1973].

Рецепторы для Fc-фрагмента молекулы Ig. На поверхности лимфоцита могут определяться рецепторы отдельно для Fc IgG, Fc IgM и Fc IgA. Возможно, что на одном лимфоците есть рецепторы только для одного класса Ig. Нередко наличие Fc-рецептора для того или иного класса Ig прямо связано с функцио-

нальной направленностью клетки — хелпер или супрессор. Обозначают Fc-рецепторы по типам присоединяемых тяжелых цепей $Ig-Fc_{\alpha}^+$, Fc_{β}^+ , Fc_{γ}^+ .

Рецепторы для гетерогенных эритроцитов, в частности для эритроцитов барана, обнаруживаемые на части лимфоцитов человека (Т-клетках), определяются по способности присоединять гетерогенные эритроциты без предварительной сенсибилизации (спонтанные розетки). По наличию этих рецепторов лимфоциты подразделяются на E-РОК⁺ и E-РОК⁻, или E⁺- и E⁻-лимфоциты.

Наиболее удобным для дифференциации лимфоцитов по стадиям созревания оказалось использование стандартных моноклональных антител системы ОКТ (лаборатория Orthopharmaceutical), открывающих поверхностные антигены, условно обозначаемые номерами от ОКТ1 до ОКТ11. Оказалось, что отдельным из этих ОКТ-антигенов соответствуют вполне определенные: например, антигену ОКТ-9 — трансферрин, ОКТ-11 — рецептор для эритроцитов барана. Для установления дифференцировочных поверхностных маркеров Т-лимфоцитов используются и несколько других моноклональных антител (см. рис. 46) — ВА, В1, В2 (для клеток костного мозга), Leu-1—5 — приготовленные лабораторией Becton—Dickinson C°.

Т-ЛИМФОЦИТЫ

Т-лимфоциты представляют собой сложную систему различных в функциональном отношении клеток, объединяемых происхождением и присутствием на поверхности общего антигена — тимусного человеческого лимфоцитарного антигена (ТНЛА, или ОКТ1, или Leu-1). Молекулярная масса ОКТ1 65 000—69 000 [Royston et al., 1980]. Он состоит из 2 белковых компонентов. ОКТ1, или Т-антиген, обнаруживается на 100% тимоцитов, 50—90% лимфоцитов периферической крови, 40—50% лимфоцитов миндалин.

Предшественники Т-лимфоцитов, попадая в корковый слой тимуса, быстро размножаются, превращаясь в тимоциты. При дифференцировке тимоцитов образуются ранние, или менее зрелые, Т₁-лимфоциты и более зрелые Т₂-лимфоциты. Идентифицировать ранние стадии дифференцировки можно иммуноморфологически и гистохимически. Все ранние стадии Т-лимфоцита (до выхода из тимуса) содержат фермент — терминальную дезоксирибонуклеотидилтрансферазу (TdT), которая исчезает на уровне Т₁-лимфоцитов [Goldschneider, 1980]. Реакция на кислую фосфатазу на ранних стадиях определяется как интенсивная; фермент расположен в аппарате Гольджи.

Иммуноморфологическими маркерами ранних стадий Т-лимфоцитов являются человеческий лейкозный Т-антиген (НТЛ), рецептор для С₃-компонента, высокая концентрация ОКТ1 и специфические антигены ранних стадий ОКТ10 и ОКТ9 [McMichael et al., 1979]. Следует отметить, что антигена ОКТ10 нет на других недифференцированных клетках гемопоэза, он присутствует только на тимоцитах [Bach, Bach, 1981]. Концентрация HLA-ABC антигенов на тимоцитах значительно ниже, чем на зрелых Т-клетках. При созревании на тимоцитах увеличивается концентрация антигенов HLA-ABC, ОКТ9 сменяется на ОКТ6-антиген и появляются еще 2 антигена — ОКТ4 и ОКТ8 на клетках, еще не вышедших из тимуса. Кроме того, на тимоцитах, как и на всех Т-клетках, обнаруживается ОКТ11 — рецептор для эритроцитов барана, концентрация которого на поверхности этих клеток более низкая, чем на Т-лимфоцитах периферической крови [Van Wauwe et al., 1981].

Кроме способности дифференцироваться в зрелые Т-лимфоциты, тимоциты несут определенную функциональную нагрузку в иммунном ответе.

В присутствии тимочитов иммунный ответ зрелых Т-лимфоцитов лимфатических узлов оказывается значительно более интенсивным [Wright et al., 1979]. Количество вырабатываемых в тимусе Т-лимфоцитов очень велико — число мигрирующих за сутки из тимуса Т-клеток в 5—20 раз превышает их общее количество в периферической крови.

При достижении определенного уровня дифференцировки Т-лимфоциты мигрируют из тимуса в периферические лимфатические органы, при этом на их поверхности исчезают ОКТ6 и ОКТ10-антигены и появляется ОКТ3-антиген, свойственный всем Т-лимфоцитам периферической крови и органов.

Т₂-лимфоциты — непосредственные предшественники основных субпопуляций зрелых Т-клеток. Они имеют на поверхности ОКТ1, ОКТ3, ОКТ11, а также один из антигенов: ОКТ4 или ОКТ8. На Т₂-клетках и их потомках отмечается высокая концентрация HLA-ABC антигенов.

Среди зрелых Т-лимфоцитов, образующихся после контакта с антигеном, различаются антигенреактивные клетки, хелперы, киллеры, эффекторы гиперчувствительности замедленного типа, супрессоры, клетки иммунологической памяти, а также выделяется особый вид регулирующих Т-клеток, объектом действия которых являются стволовая клетка костного мозга и первые этапы ее дифференцировки.

Большинство зрелых Т-лимфоцитов содержат в цитоплазме различные гидролитические ферменты, включая нейтральную неспецифическую эстеразу, кислую фосфатазу и β -глюкуронидазу. Отличительное свойство Т-лимфоцитов — наличие аденозиндезаминазы и пуриннуклеозидфосфорилазы, которые не обнаруживаются в В-лимфоцитах.

Т-лимфоциты отличаются от В-лимфоцитов также высокой скоростью миграции, хотя постоянно рециркулирует только часть из них (антигенреактивные лимфоциты, клетки иммунологической памяти, Т₁-лимфоциты). Другие Т-клетки — «оседлые» и занимают свое место в периферических лимфатических органах — «homing»-эффект [Rosse, Press, 1978].

Кроме общих характеристик, свойственных всем зрелым Т-лимфоцитам, каждая субпопуляция Т-клеток имеет свои иммуноморфологические и функциональные особенности.

Антигенреактивные Т-лимфоциты относятся к Т₂-лимфоцитам и имеют на мембране ОКТ1, ОКТ3, ОКТ11 и ОКТ4-антигены. Они первыми реагируют на присутствие антигена, запускают в реакцию хелперы и супрессоры и способствуют их пролиферации, но эффекторами не являются. Предполагают, что антигенреактивные Т-клетки, впервые реагирующие с антигеном, — предшественники клеток-амплификаторов.

Антигенреактивные Т-клетки вместе с более ранними стадиями дифференцировки Т-лимфоцитов составляют основную массу Т-лимфоцитов периферической крови и лимфы, им свойственна высокая способность к миграции. После встречи с антигеном эта клетка превращается в иммунобласт, который, выделяя медиаторы, содействует запуску иммунной реакции в ближайшем лимфатическом узле.

При отсутствии или резком уменьшении количества антигенреактивных Т-клеток нарушается процесс распознавания, что проявляется в снижении ответа на бактериальные, вирусные и грибковые антигены, появлении аутоиммунных расстройств. Этому способствуют отсутствие тимуса, хроническая потеря лимфы из грудного протока, глубокая кахексия и т. д.

Нарушение антигенного распознавания обнаружено при синдроме иммунной амнезии [Kretschmer et al., 1969]. При этом заболевании ослаблен клеточный и гуморальный иммунитет (приживление трансплантатов, отсутствие ответа на вакцинацию, сывороточные иммуноглобулины не обладают функцией антител, отсутствует IgA, нарушается соотношение лимфоцитов).

Распознавание может быть нарушено изолированно в отношении белковых или полисахаридных антигенов или их сочетания.

К антигенреактивным Т-клеткам относится и группа клеток иммунологической памяти. В функциональном отношении они отличаются тем, что узнают антиген в фазу вторичного иммунного ответа, при повторном контакте с антигеном, причем реагируют на антиген раньше и значительно интенсивнее, чем при первом контакте. Т-клетки иммунологической памяти относятся к потомкам хелперов, супрессоров или киллеров и несут тот же фенотип мембранных антигенов.

Т-хелперы неоднородны по дифференцировке. Более зрелые из них являются хелперами Т-В, функция которых заключается в воздействии на определенный клон В-лимфоцитов. Хелперы Т-Т, более ранние по дифференцировке, способствуют пролиферации Т-киллеров и эффекторов гиперчувствительности замедленного типа. Считается, что хелперы Т-В происходят из Т₂-, а хелперы Т-Т — из Т₁-лимфоцитов.

Т-хелперы несут на мембране ОКТ1-, ОКТ3-, ОКТ11- и ОКТ4-антигены [Reinherz, Schlossman, 1980, 1981]. ОКТ11 считается специфическим антигеном для хелперов в отсутствие ОКТ6. Кроме того, на мембране хелперов при их активации появляются Fc-рецепторы к IgM, что позволяет выделить Т-хелперы (Т_μ) из состава популяции [Moretta et al., 1976]. Fc-рецепторы определяются на поверхности 75% лимфоцитов периферической крови [Moretta et al., 1979]. Вероятно, в состав лимфоцитов, несущих Fc-рецепторы, входят не только зрелые хелперы, но и их предшественники и другие субпопуляции, имеющие Fc-рецептор. На функционировании Т-хелперах обнаружен особый антиген ОКТ59 [Corte et al., 1982]. Таких хелперов в периферической крови около 10% [Mingari, Moretta, 1982]. Гистохимические исследования выявили, что кислая фосфатаза распределена в Т-хелперах в виде пятен, локализация которого изменяется при стимуляции лимфоцитов [Cawley, Burns, 1980].

Воздействие Т-хелперов, преимущественно расположенных в селезенке и лимфатических узлах [Porreia et al., 1981], на другие клетки осуществляется не только при непосредственном контакте (как предполагалось ранее), но и с помощью гуморальных медиаторов при обязательном участии макрофагов (см. главу «Моноциты и макрофаги»). Предполагают, что для выполнения основной задачи — представления антигена В-лимфоцитам в специальной связанной форме — рецепторы хелперов Т-В соединяются с антигеном, образуя комплекс, названный иммуноглобулином Т (IgT). В комплекс входят антиген и мономерная иммуноглобулиновая молекула, по биохимическим свойствам приближающаяся к классу IgM.

Подтверждением такого предположения может служить выделение специфического хелперного фактора, продуцируемого, вероятно, хелперами Т-В. Этот гуморальный медиатор содержит иммуноглобулиновые детерминанты и может соединяться с антигеном [Feldman, Basten, 1917]. Специфический хелперный фактор фиксируется на поверхности макрофага, способствуя концентрации молекул антигена, выработка контролируется Ia (DR) субрайоном хромосомы. Для выработки фактора необходима большая доза антигена [Fu et al., 1978; Woody et al., 1979].

Наличие фактора, содержащего иммуноглобулиновые детерминанты, у Т-лимфоцита, естественно, ставит вопрос о существовании особых иммуноглобулинов, вырабатываемых Т-лимфоцитами. Это предположение, в частности, подтверждается выделением из тимоцитов и Т-лимфоцитов нового белка, способного экспрессироваться на поверхность лимфоцитов. Макромолекулярный белок Т-лимфоцитов по электрофоретической подвижности соответствует 8 IgM, мигрирует с β-фракцией [Hauptman, 1978], нерастворим при низкой температуре. Синтез макромолекулярного белка Т-лимфоцитов увеличивается при активации Т-клона [Hauptman et al., 1978].

Хелперы Т-Т вырабатывают хелперный фактор клеточного иммунитета. Его свойства не изучены, а функция заключается в усилении цитотоксического действия и дифференцировки киллеров, увеличении противоопухолевой активности макрофагов [Войтенко Н. Н., 1980].

Кроме перечисленных выше, Т-хелперы вырабатывают еще ряд факторов: неспецифический хелперный фактор, выделяемый лимфоцитами под влиянием неспецифических митогенов (веществ нередко растительного происхождения, вызывающих пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов в отсутствие антигена). Действие неспецифического хелперного фактора не ограничено барьером гистосовместимости. Он не содержит фрагментов иммуноглобулинов и антигена и других веществ, кодируемых Ia-субрайоном, и поэтому не может индуцировать ответ на антиген, а только усиливает его, влияя на созревание активированных клеток.

Для стимуляции В-клеток необходимо совместное действие специфического и неспецифического хелперных факторов [Friedman, 1977].

Митогенный фактор Т-лимфоцитов выделяется вскоре после взаимодействия Т-хелперов с антигеном; он резко усиливает синтез ДНК в клетках, действуя неспецифически. Основные функции — поддержание пролиферации иммунокомпетентных клеток, усиление превращения лимфоцитов в иммунобласты (бласттрансформация), стимуляция выработки других медиаторов [Войтенко Н. Н. и др., 1976; Hubner et al., 1978].

Т-хелперы играют исключительно важную роль, определяя направление и силу иммунного ответа. Отмечены снижение количества хелперов и угнетение их функции при старении и опухолях. Содержание хелперов увеличено при аутоиммунных заболеваниях, системной красной волчанке, рассеянном склерозе, отторжении трансплантата [Bach, Bach, 1981].

Хелперная функция Т-клеток зависит от их пролиферации и дифференцировки, поэтому легко подавляется ингибиторами белкового синтеза, в том числе цитостатиками.

Т-эффекторы гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) — название субпопуляции Т-клеток, в основном предназначенных для секреции лимфокинов. По происхождению Т-эффекторы ГЗТ относятся к той же группе предшественников, что и Т-хелперы, но способа их разделения пока не существует. Следует отметить, что гуморальные медиаторы синтезируются не только этими клетками, а практически всеми лимфатическими клетками и органами.

К лимфокинам, источником которых в настоящее время считаются Т-эффекторы ГЗТ, относятся: 1) фактор стимуляции бласттрансформации, усиливающий сенсibilизацию к антигену, действует на незрелые клетки тимуса; 2) фактор торможения бласттрансформации и синтеза ДНК, неспецифичен, по действию близок к лимфотоксину; 3) фактор переноса, усиливает сенсibilизацию ко всем видам антигенов, препятствует развитию толерантности [Khan, 1978]; 4) факторы, усиливающие цитотоксичность, бактериостатическую активность, бактерицидность, а также агрегацию макрофагов; 5) фактор торможения миграции макрофагов, выделяется не только Т-эффекторами, но и несколькими другими субпопуляциями лимфоцитов (в том числе и В-лимфоцитами). Стимуляция выработки этого фактора происходит под контролем Ia-субрайона и через Ia-рецепторы. Основные функции фактора заключаются в концентрации фагоцитирующих клеток в районе внедрения антигена и усилении их бактерицидности [Doroszczak et al., 1977]; 6) фактор, тормозящий адгезию макрофагов, фактор пролиферации макрофагов, фактор усиления миграции макрофагов; 7) фактор торможения миграции лейкоцитов; 8) хемотаксические факторы, осуществляющие хемотаксис макрофагов, нейтрофилов, базофилов, эозинофилов, фибробластов; 9) колониестимулирующие факторы, влияющие на рост гранулоцитарного и эритроцитарного ростков *in vitro*; 10) фибробластактивирующий фактор, вызывающий разрастание соединительной ткани вокруг зоны иммунной реакции.

Лимфотоксин — фактор, образующийся под влиянием специфического ан-

тигена или митогена и выделяющийся без синтеза ДНК из активированной клетки. Лимфотоксин оказывает разрушающее действие на клетку через рецепторы мембраны, нарушая осморегуляторные механизмы и активируя внутриклеточные протеолитические системы. По всей вероятности, действие лимфотоксина направлено против HLA-ABC-антигенов и MLC-антигенов [Sawada et al., 1977]. Основным объектом действия лимфотоксина — измененная под влиянием вируса клетка.

Иммуный интерферон синтезируется Т-клетками в присутствии Т-зависимых антигенов и митогенов. Его действие заключается в подавлении размножения вирусов, усилении ответа на Т-митогены, усилении фагоцитоза макрофагов, подавлении размножения и дифференцировки предшественников гранулоцитов, макрофагов, антителопродуцентов.

Кроме перечисленных выше, Т-лимфоциты выделяют также остеокластактивирующий, плазминогенактивирующий факторы, а также простагландины [Войтенок Н. Н., 1980; Медуницын Н. В. и др., 1980].

Совокупность гуморальных факторов, вырабатываемых как эффекторами ГЗТ, так и другими лимфоцитами, составляет вторую гуморальную иммунную систему организма. Основная задача лимфокинов состоит в обеспечении взаимодействия различных типов клеток и вовлечения их в иммунную реакцию. Лимфокины могут заменять функцию тех или иных субпопуляций лимфоцитов, обеспечивая при переносе реципиенту пассивный клеточный иммунитет, так же, как и представители первой гуморальной иммунной системы (антитела). К настоящему времени в практике уже широко применяется лейкоцитарный интерферон, который, кроме противовирусного действия, может давать некоторый цитостатический эффект. Последний связан с влиянием интерферона на синтез ДНК и проявляется только при употреблении больших (токсических) доз препарата.

Большинство Т-эффекторов ГЗТ находится в селезенке, хотя в некотором количестве они присутствуют и в других периферических лимфатических органах. Можно предположить, что в циркуляции есть главным образом предшественники Т-клеток иммунологической памяти ГЗТ, а зрелые продуценты гуморальных медиаторов локализируются в лимфатических органах.

Т-супрессоры являются регуляторами направления и объема иммунной реакции, главным образом ограничивая пролиферацию клонов лимфатических клеток, угнетая антителообразование, дифференцировку киллеров, реакцию лимфоцитов в смешанной культуре, аллергический процесс и развитие ГЗТ. Под влиянием супрессоров развивается состояние иммунологической толерантности (иммуноареактивности) к антигену [Брондз Б. Д., Рохлин О. В., 1978].

Т-супрессоры неоднородны и различаются по происхождению и основной мишени воздействия. Супрессоры Т-клеток, как предполагают, происходят из более ранних Т₁-лимфоцитов, отличаются большой радиочувствительностью, действуют на предшественники Т-келперов, причем осуществляют свою функцию без заметной пролиферации.

Супрессоры для В-лимфоцитов (Т-В) являются потомками Т₂-лимфоцитов, отличаются радиорезистентностью. Супрессоры Т-В пролиферируют, образуя клон клеток, вырабатывающих супрессорные факторы, с помощью которых подавляют В-лимфоциты [Fleisher et al., 1981].

Количество Т-супрессоров увеличивается с возрастом, особенно у женщин, изменяя соотношение между хелперами и супрессорами [Gurts, Good, 1979]. Увеличивается количество Т-супрессоров, экспрессирующих Ia-подобный антиген при инфекционном мононуклеозе и остром гепатите, а также при приживлении трансплантата. Большое значение Т-супрессоры имеют в связи с ростом опухолей. После инъекции супрессоров в эксперименте происходит подавление хелперов, киллеров, активированных макрофа-

гов и усиление роста опухоли. При этом увеличивается селезенка, в которой накапливается $T\gamma$. Ранее известный факт лимфоцитопении в крови при прогрессировании опухолевого процесса, который рассматривался как результат подавления всей популяции иммунокомпетентных клеток, в настоящее время может трактоваться как признак выраженной иммуносупрессии, сопровождающийся пролиферацией Т-супрессоров в селезенке. Увеличено количество супрессоров и при ряде врожденных иммунодефицитных состояний.

Т-киллеры (цитотоксические Т-лимфоциты) являются основными эффекторными клетками, оказывающими цитотоксическое действие на клетки-мишени. Т-киллеры образуются в результате дифференцировки T_2 -лимфоцитов после стимуляции клеточными антигенами. Основными антигенами, вызывающими клеточный цитотоксический ответ, служат HLA-ABC чужеродных или измененных клеток своего организма. Благодаря такой способности Т-киллеры уничтожают клетки трансплантата и мутантные клетки организма, в том числе опухолевые. В процессе развития иммунного ответа цитотоксическая реакция Т-клеток — одна из самых ранних и высокоспецифичных. Больше всего Т-киллеров в лимфатических узлах.

Механизм действия Т-киллеров полностью не расшифрован. Известно, что при их контакте с клетками-мишенями не синтезируется ДНК, не происходит видимых изменений в клетке даже после их контакта с несколькими клетками-мишенями. Однако кратковременного контакта чужеродной клетки с Т-киллерами достаточно, чтобы вызвать необратимые изменения, вероятно, в результате осмотических нарушений в клетке-мишени [Ting, Law, 1977]. Цитотоксичность Т-киллеров может увеличиваться под влиянием различных гуморальных факторов и митогенов.

Т-дифференцирующими (Td) называют лимфоциты, непосредственно влияющие на стволовые и колониеобразующие гемопоэтические клетки [Петров Р. В., 1978]. В отдельный класс клеток, имеющих свой фенотип, Td еще не выделены. Не исключено, что Td представляют собой отдельный клон, включающий Т-хелперы, Т-супрессоры и другие типы лимфоцитов с определенной специфичностью к антигенам стволовых клеток. В любом случае особая роль в гемопоэзе заставляет выделить Td в отдельную субпопуляцию. Как показали исследования в аллогенной системе, Td существенно влияют на дифференцировку гранулоцитарного и моноцитарного рядов. Снижение хелперного влияния на колониеобразование сказывается на соотношении количества эритроцитарных и гранулоцитарных колоний в сторону увеличения эритроцитарных [Петров Р. В., Сеславина Л. С., 1967; Goodman et al., 1978]. Значение Td для дифференцировки и колониеобразования стволовой клетки в настоящее время доказано и для сингенной системы (стволовые клетки того же организма, к которому относятся Td). При этом Td-лимфоциты восстанавливали колониеобразующую функцию стволовой клетки, которая была подавлена различными путями [Поверенный А. М. и др., 1978].

Дефицит Тd-хелперов и повышение уровня Тd-супрессоров имеют важное значение при старении организма, ряде врожденных иммунодефицитных состояний, развитии гипопластических синдромов. Врожденные иммунодефицитные состояния, связанные с нарушением Т-клеточной системы иммунитета, нередко демонстрируют нарушения в системе гемопоэза. При синдроме Good, сочетающем врожденный иммунодефицит с тимомой, отсутствует клеточный и гуморальный иммунитет, наблюдаются гипоплазия лимфатических узлов, уменьшение содержания лимфоцитов и плазмочитов, а также гипоплазия лейкоцитарного и эритроцитарного ростков. Влияние Тd-супрессоров у больных с апластической анемией выявлено при исследовании колониеобразования в культуре. Обработка Т-клеток больных анти-

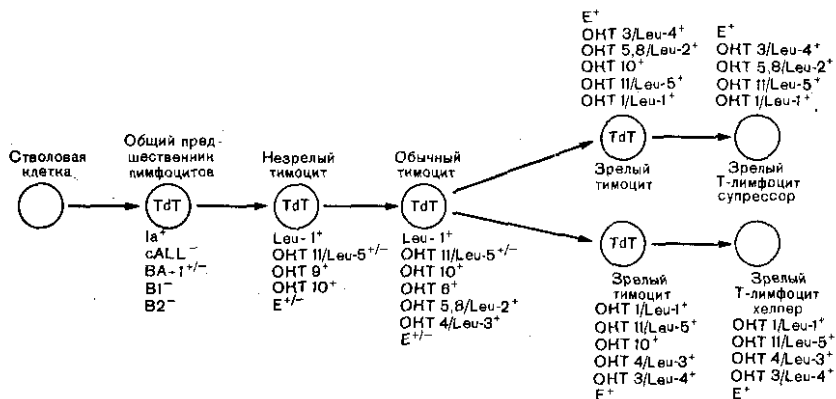


Рис. 46. Схема основных этапов дифференцировки Т-лимфоцитов, определяемых по антигенным маркерам (по Foop и соавт., 1982).

ОКТ, BA, B, L — антигены, определяемые с помощью моноклональных антител; cALL — так называемый общий антиген, определяемый с помощью антисыворотки к детскому острому лимфобластному лейкозу из ни Т- и В-бластных клеток; E⁺ — способность к образованию спонтанных розеток (антиген для эритроцитов барана); TdT — содержание терминальной дезоксирибонуклеотидилтрансферазы.

Т-сывороткой способствовала увеличению колониеобразования [Amare et al., 1978].

Дифференцировка Т-лимфоцитов. Пока не накоплено достаточно фактов, чтобы установить пути дифференцировки всех Т-клеток. С помощью моноклональных антител достоверно выявлено направление созревания ранних стадий Т-лимфоцитов (тимокитов, T₁ и T₂). Пути антигензависимой дифференцировки зрелых Т-клеток, очевидно, неоднозначны. Например, Т-хелперы могут образовываться из T₁- и T₂-лимфоцитов. То же относится и к Т-супрессорам. Предположительный путь дифференцировки 2 субпопуляций Т-клеток приводится на рис. 46 [Foop et al., 1982].

При иммунодефицитном синдроме, связанном с поражением на уровне стволовой клетки, сопровождающимся отсутствием Т- и В-лимфоцитов в периферической крови, на лимфоидных циркулирующих клетках обнаружены ОКТ10 и ОКТ9, свойственные незрелым тимокитам. У других больных с иммунодефицитом циркулируют клетки с ОКТ6, но отсутствуют ОКТ1, ОКТ8 и ОКТ4, что свидетельствует об ином уровне поражения. Селективный дефект ОКТ4 или ОКТ8 обнаружен при многих иммунодефицитных состояниях. Нарушение соотношения ОКТ4 и ОКТ8 лимфоцитов может быть причиной различных иммунодефицитных синдромов, связанных с нарушением в системе В-лимфоцитов, находящихся под регулирующим влиянием Т-системы. Физиологическая норма соотношения ОКТ4 и ОКТ8 лимфоцитов 2:1 [Aiuti, Pandolfi, 1982].

В-ЛИМФОЦИТЫ

В-лимфоциты представляют собой систему клеток, объединяемых происхождением из костномозгового предшественника В-лимфоцитов. В функциональном отношении В-клетки, как и Т-лимфоциты, очень разнообразны — среди В-клеток различают антителопродуценты, киллеры, супрессоры, клетки иммунологической памяти. Все В-лимфоциты несут В-антиген, состоящий из цепей полипептида и гликопротеина молекулярной массы около 60 000, который исчезает при дифференцировке В-лимфоцита до плазмочита.

На ранних этапах дифференцировки В-лимфоцита в костном мозге определяется фермент TdT, который затем исчезает, как и у тимоцитов. У более зрелых В-лимфоцитов определяется АТФ-аза, ассоциированная с мембраной, что позволяет отличить В-лимфоциты от Т-лимфоцитов в лимфатических органах. Пероксидаза и хлорацетат-эстераза в В-клетках отсутствуют. Содержание кислой фосфатазы заметно увеличивается при переходе лимфоцитов в плазматические клетки. В зрелых В-лимфоцитах и плазматических клетках определяется большое количество РНК.

В-лимфоциты, как и Т-лимфоциты, проявляют способность к иммунному ответу на различных стадиях дифференцировки, а не только на уровне зрелых плазмочитов. Первые этапы дифференцировки В-лимфоцита происходят в структурах костного мозга и являются антигеннезависимыми. Различают несколько этапов дифференцировки от стволовой клетки и общего предшественника лимфоцитов до зрелых В-лимфоцитов, выходящих из костного мозга и мигрирующих в периферические лимфатические органы для антителозависимого созревания.

Самой первой стадией считают *пре-пре В-лимфоцит*, не имеющий цитоплазматических и поверхностных иммуноглобулиновых молекул, но обладающий В-антигеном, моноспецифическим В1-антигеном и общим антигеном, свойственным острому лимфобластному лейкозу.

Следующая стадия — *пре В-лимфоцит* отличается от предыдущей тем, что в цитоплазме определяются тяжелые μ -цепи. На следующей стадии — *ранних В-лимфоцитов* — появляются молекулы Ig на мембране клетки, которые принадлежат к классу М (SIg или SmIg). На стадии ранних В-лимфоцитов перестает определяться TdT в цитоплазме. Промежуточная стадия костномозгового В-лимфоцита не имеет общего лейкозного антигена (CALL), но приобретает свойственный этой стадии моноспецифический В2-антиген.

Следующие стадии дифференцировки В-лимфоцит проходит вне костного мозга: стадия зрелого лимфоцита отличается более низкой концентрацией В-антигена и В2-антигена и способностью к смене класса синтезируемых молекул Ig; конечным этапом дифференцировки В-лимфоцитов является плазматическая клетка, лишенная всех В-антигенов и поверхностных Ig и обладающая цитоплазматическими Ig в большой концентрации.

Следует отметить, что все указанные стадии дифференцировки в полном объеме относятся только к В-лимфоцитам — антителопродуцентам, так как этапы созревания В-супрессоров и В-киллеров достоверно не установлены.

На всех В-лимфоцитах, начиная с самых ранних стадий, определяется Ia-подобный антиген (HLA-DR2 и -DR3), играющий исключительно важную роль во взаимодействии клеток. Через эту структуру воздействуют Т-хелперы и Т-супрессоры. Концентрация Ia-антигена постепенно уменьшается, и он полностью исчезает на плазматических клетках. Со стадией дифференцировки В-лимфоцита связан и рецептор для компонента. На ранних стадиях определяется рецептор для C3d компонента, на зрелых В-лимфоцитах — рецептор для C3b компонента. Fc-рецептор играет особую роль для каждой из субпопуляций В-лимфоцитов, которые рассматриваются отдельно.

Антигензависимая дифференцировка В-лимфоцитов происходит в фолликулах периферических лимфатических органов в зародышевых центрах. Образование этих центров начинается сразу после рождения, хотя способность к синтезу антител класса М существует уже в эмбриональном периоде и проявляется при ряде внутриутробных инфекций.

Подготовка к началу синтеза антител в период новорожденности заключается не только в быстром накоплении В-лимфоцитов, но и в подготовке плацдарма для их дифференцировки. Таким плацдармом становится селезенка с наибольшей относительной массой в период новорожденности, а количество фолликулов в ней быстро нарастает в течение первого года жизни. В них оседают

В-лимфоциты — преимущественно «оседлые» клетки, они мигрируют меньше и значительно медленнее, чем Т-лимфоциты. Среди В-лимфоцитов наиболее многочисленны В-лимфоциты — антителопродуценты.

Иммуноглобулины¹. К иммуноглобулинам относятся белки животного происхождения, которые могут обладать активностью антител, а также белки, сходные с ними по химической структуре и, следовательно, по антигенной специфичности. В эту группу включены также белки, не имеющие активности антител — миеломные белки, белки Бенс-Джонса (BJ), встречающиеся субъединицы иммуноглобулинов.

Принципиальная схема строения Ig представлена на рис. 47(1). Здесь же (рис. 47, 2, 3, 4) для сравнения приведены варианты строения Ig при некоторых формах патологии.

Молекула Ig является тетрамером, состоящим из 4 полипептидных цепей двух типов: тяжелых (H) молекулярной массы от 50 000 до 70 000 и легких (L) молекулярной массы около 22 000. H- и L-цепи соединены между собой дисульфидными связями. Пары H- и L-цепей в каждой молекуле идентичны.

Структурно-антигенные различия H-цепей позволили разделить все известные к настоящему времени Ig на 5 классов, обозначаемых символами IgG, IgA, IgM, IgD и IgE соответственно известным классам тяжелых H-цепей: γ , α , μ , δ , ϵ . Позже в классах IgG, A, M и D были определены подклассы, различающиеся по структуре и функциональным особенностям.

Легкие L-цепи бывают двух типов: I (K) и II (λ). Таким образом, в зависимости от структуры L-цепей каждый класс Ig представлен двумя типами, например: IgG κ и IgG λ , IgA κ и IgA λ , и т. д. Соотношение типов κ : λ неодинаково (табл. 5).

IgM секретируется, как правило, в виде пентамера, отдельные субъединицы которого соединены особой полипептидной цепью (I). Такая же полимеризация характерна и для IgA, который, кроме того, выделяется в секреты при помощи так называемого секреторного компонента, присоединяющегося к молекуле в эпителии секретирующих органов (кишечник, бронхи, слюнные, молочные железы и пр.), где он обеспечивает местный иммунитет.

Активный центр антитела — участок молекулы, соединяющийся с антигеном, — локализован в пределах первых 110 аминокислот H- и L-цепей. Это так называемая вариабельная зона — V-район Ig. Все многообразие антител так же, как и разнородность антигенраспознающих рецепторов В-лимфоцитов, зависит от различий аминокислотной последовательности V-районов Ig отдельных клонов лимфоцитов. Этот участок молекулы несет в себе специфичность клона.

Каждая молекула Ig имеет 2 аналогичных активных центра, локализованных между L- и H-цепями V-области. В их построении для Ig одной специфичности участвуют короткие участки H- и L-цепей, состоящие приблизительно из 20 аминокислот. Определенные участки V-района Ig имеют частую замену аминокислот (гипервариабельные зоны), что в результате обеспечивает функциональное разнообразие антител. Структурные различия антител, локализованные в антигенсвязывающих участках H- и L-цепей Ig-района, определяют антигенные особенности Ig одной специфичности и диотип. Моноклоновые Ig обладают одной специфичностью, принадлежат к одному идиотипу и могут быть выявлены соответствующей антиидиопатической антисывороткой.

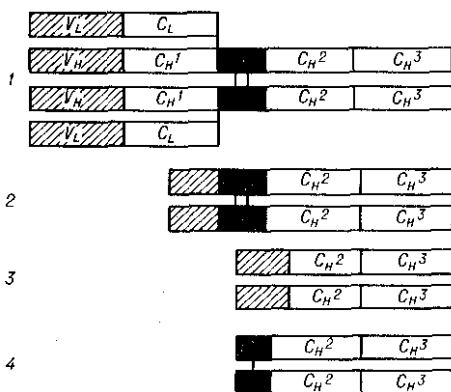


Рис. 47. Схема молекулы иммуноглобулина (объяснения в тексте).

1 — структура молекулы иммуноглобулина в норме; 2, 3, 4 — варианты делетированных H-цепей (при БТЦ α и β) (по Franklin, Vuxbaum, 1977).

¹ Раздел написан Н. Е. Андреевой.

Структура и основные свойства иммуноглобулинов человека

Свойства отдельных структур иммуноглобулина	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Класс Н-цепей	γ	α	μ	δ	ϵ
Подклассы	$\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \gamma_4$	α_1, α_2	Несколько	δ_1, δ_2	
Тип L-цепей	κ, λ	κ, λ	κ, λ	κ, λ	κ, λ
Соотношение $\kappa : \lambda$	1,5 : 1—1,7 : 1	1,5 : 1—1,3 : 1	1,5 : 1—2 : 1	0,15 : 1—0,11 : 1	?
Формула молекулы	$2\gamma_2\kappa$ и $2\gamma_2\lambda$	$(2\alpha_2\kappa$ и $2\alpha_2\lambda)$	$(2\mu_2\kappa$ и $2\mu_2\lambda)$ 5	$2\delta_2\kappa$ и $2\delta_2\lambda$	$2\epsilon_2\kappa$ и $2\epsilon_2\lambda$
Концентрация в сыворотке, мг/100 мл	1200	1—S 200	100	3	0,5
Молекулярная масса	160 000	170 000	900 000	180 000	200 000
Константа седиментации	7S	Для мономера 7S	19S	7S	8S
$T_{1/2}$, дни	21	6	5	5	2
Способность проникать через плаценту	+	—	—	—	—
Способность фиксировать комп- лемент	+	—	++++	—	—
Способность лизировать бак- терии	+	+	+++	—	++++
Реагинная активность	+	—	—	—	—
Способность секретироваться слизистыми оболочками	—	++++	—	—	—

Анализ аминокислотной последовательности и пространственной конфигурации Н- и L-цепей Ig показал, что молекулу можно разбить по длине на равные участки (домены), состоящие из 110 аминокислот, каждый домен несет одну дисульфидную связь и имеет пространственную структуру в виде компактной сферы. Домены V-области обозначают V_H и V_L , C (константной)-области — CL , CH_1 , CH_2 , CH_3 . Молекула IgG состоит из 12 доменов (см. рис. 47). Домены константной части определяют способность Ig фиксироваться на поверхности разных клеток, проникать через плаценту, присоединять комплемент, но в построении активного центра антитела они не участвуют.

Между доменами CH_1 и CH_2 расположен так называемый шарнирный участок, состоящий из 15—60 аминокислот и дисульфидной связи. «Шарнир» обеспечивает гибкость молекулы, возможность вращения субъединиц, несущих активные центры, что позволяет Ig приспосабливаться к конфигурации антигена, фиксировать 2 антигена или 2 антигенные детерминанты даже при их известном удалении друг от друга.

Доказано, что перекрестное синтез IgM и IgG и IgA происходит непосредственно в антителосинтезирующих клетках. Механизм синтеза двух разных Ig предполагает одновременное функционирование двух генов. Клетка одного клона может синтезировать 2 Ig, различающихся по классу H-цепей, но обладающих одной специфичностью. Любая пролиферация одного такого клона может привести к обнаружению 2 моноклоновых Ig, идентичных по идиотипу. IgG, IgA, IgD, IgE секретируются главным образом плазматическими клетками, IgM — лимфоидными.

Нормальный гуморальный ответ всегда реализуется многими В-клеточными клонами, он поликлоновый. Это объясняется не только сложной структурой антигенов, несущих мозаику антигенных детерминант на своей поверхности, но и перекрестным реагированием разных клонов на одну антигенную детерминанту. Кроме того, реакция Т-хелперов на антигенную стимуляцию приводит к выделению как антигенспецифических, так и антигеннеспецифических растворимых хелперных факторов. Последние, обладая свойством поликлоновых стимуляторов В-клеток, вызывают активацию многих клонов В-лимфоцитов и поликлоновый синтез антител [Войтенко, Н. Н., 1980]. Вероятно, таким образом «перекрывается» весь возможный спектр антигенов, который во много раз превышает разнообразие узкоспециализированной клональной системы лимфоцитов.

Криоглобулины (криоиммуноглобулины) — это Ig, преципитирующие при температуре ниже 37°C.

В зависимости от составляющих их компонентов криоглобулины относят к одному из 3 типов. Тип I — простые криоглобулины — представлен моноклоновыми Ig одного класса, обычно IgM или IgG. Два других типа (смешанные криоглобулины) могут содержать один моноклоновый Ig (обычно выступающий в роли антитела), соединенный с поликлоновым Ig другого класса (реже 2 классов) — смешанная криоглобулинемия II типа или состоять из поликлоновых Ig разных классов — смешанная криоглобулинемия III типа [Brouet et al., 1974].

Можно считать установленным, что смешанные криоглобулины II и III типов являются истинными иммунными комплексами, в которых IgM обычно играет роль антигена [Grey, Kohler, 1973; Chenais et al., 1978].

Для выявления криоглобулинов сыворотку крови выдерживают в холодильнике при температуре 4°C в течение 72 ч. Для контроля за помутнением, гелификацией или выпадением осадка сыворотку просматривают каждые 24 ч. В ряде случаев криоглобулины выпадают в осадок при комнатной температуре или даже при температуре, близкой к температуре тела. Это может затруднять взятие крови из вены (следует пользоваться подогретой иглой) и исследование сыворотки (кровь гелифицируется в пробирке). Присутствие криоглобулинов контролируют, помещая сыворотку больного в термостат или на водяную баню

при 37°C (осадок растворяется). Для изучения состава криоглобулинов осадок отмывают холодным изотоническим раствором хлорида натрия, а затем помещают в кислый ацетатный буфер 0,2 М рН 4,0, фракционируют на сефадексе G-200 и исследуют иммунохимически.

В-лимфоциты-антителопродуценты синтезируют антитела и различаются по стадиям и направлению антигензависимой дифференцировки. Дифференцировка антителопродуцента В-лимфоцита связана со способностью к превращению в клон плазматических клеток, а также к смене класса синтезируемого антитела (с тем же идиотипом): синтез IgM сменяется синтезом IgG или IgA, а при локальном иммунном ответе синтез IgM сменяется синтезом IgE-антител. Не происходит смены классов Ig при переходе В-лимфоцита в плазматическую клетку. Плазматические клетки, синтезирующие IgM, — столь же зрелые по уровню дифференцировки, как и плазматические клетки, синтезирующие IgA или IgE.

В-лимфоциты — антителопродуценты, синтезирующие IgM. Активный синтез IgM антител начинается уже в первые 2—3 дня после рождения под влиянием естественной антигенной стимуляции. Способность к секреции IgM антител определяется у SmIgM^+ В-лимфоцита по наличию синтеза Ig класса D, молекулы которого определяются на мембране В-лимфоцита только после выхода из костного мозга. SmIgD — молекулы отражают стадию готовности SmIgM^+ В-лимфоцита к иммунному ответу и к трансформации в плазматическую клетку, синтезирующую и секретирующую IgM [Mosier et al., 1977]. При повышенной стимуляции антигеном увеличивается пропорция [$\text{SmIgM}^+ + \text{SmIgD}^+$] В-лимфоцитов. В состоянии ареактивности (толерантности) к антигену на SmIgM^+ В-лимфоцитах не определяется SmIgD .

К IgM-антителам принадлежат изогемагглютинины, холодовые агглютинины, ревматоидный фактор, высокоавидные бактерицидные антитела. IgM не проходит через плаценту, поэтому групповые и резус-изогемагглютинины не попадают от матери ребенку.

Молекулы IgM в сыроворотке представлены в виде пентамера, состоящего из 5 субъединиц, связанных цепью J молекулярной массы около 1 000 000. IgM способен легко образовывать прочные связи. В секретах IgM обнаруживается в небольшом количестве, он представлен главным образом в русле крови, где длительность его жизни, выражаемая $T_{1/2}$, составляет 5—9 дней.

В-лимфоциты — антителопродуценты, синтезирующие IgG. SmIgG^+ В-лимфоциты являются стадией дифференцировки SmIgM^+ В-лимфоцита, происходящей со сменой класса синтезируемых молекул Ig. SmIgG^+ В-лимфоциты играют основную роль во вторичном иммунном ответе. Это предшественники плазматических клеток, секретирующих IgG в сыроворотку. Взаимосвязь синтеза IgG и IgM не только прямая, но и обратная — увеличение синтеза IgG, как правило, угнетает синтез IgM и, следовательно, количество SmIgM^+ В-лимфоцитов с тем же идиотипом. Синтез IgG антител начинается на 1—4-й месяц после рождения и к 3-летнему возрасту достигает уровня синтеза взрослого. Молекулы IgG выполняют функции опсопинов и цитотоксических антител.

Выделяют 4 субкласса IgG. К цитотоксическим антителам относятся IgG₁ и IgG₃, которые в большом количестве прикрепляются к моноцитам. IgG способны связывать комплекс, а комплексы IgG + антиген реагируют с тромбоцитами, вызывая секрецию vasoактивных аминов. IgG-антитела в большом количестве находятся в сыроворотке, легких, желудочно-кишечном тракте, печени; в селезенке мало IgG. Молекулы IgG легко проходят через плаценту, создавая иммунитет у плода. $T_{1/2}$ IgG составляет 25—35 дней.

SmIgG^+ В-лимфоциты и плазматические клетки, синтезирующие IgG, находятся в селезенке и лимфатических узлах. SmIgG -молекулы на В-лимфоцитах обычно

относятся к субклассу IgG₂; другие субклассы на В-лимфоцитах выявляются реже.

Дефицит IgG обычно сочетается с дефицитом IgM [Chaptal et al., 1966]. Такое сочетание приводит к атрофии лимфатических узлов, отсутствию в них плазмочитов, а клинически напоминает агаммаглобулинемию. Эта форма показывает, что место дифференцировки SmIgM⁺ В-лимфоцитов и SmIgG⁺ В-лимфоцитов не совпадает с местом дифференцировки SmIgA⁺ В-лимфоцитов, так как содержание IgA в сыворотке при этой патологии может быть значительно увеличено.

В-лимфоциты — антителопродуценты, синтезирующие IgA. Наиболее вероятно, что эти лимфоциты являются стадией дифференцировки SmIgM⁺ В-лимфоцита. В-лимфоциты, несущие IgA на мембране, служат предшественниками плазматических клеток, синтезирующих IgA.

SIgA обладает выраженной активностью против вирусных, бактериальных, паразитарных и алиментарных антигенов, выполняет функцию местной защиты всех слизистых оболочек. Если в сыворотке крови IgA в норме значительно меньше, чем IgG, то в секретах SIgA превышает уровень IgG в 100—1000 раз [Brandzaeg et al., 1968]. SIgA оказывает прямое бактерицидное действие без участия комплемента.

Дефицит IgA вплоть до полного его отсутствия встречается нередко (1:700) и представляет собой наиболее частую форму иммунодефицитности [Bechmann, 1965]. Дефицит IgA приводит к злокачественному течению полиомиелита, эпидемического паротита. При дефиците IgA наблюдаются рецидивирующие инфекции.

SmIgA⁺ В-лимфоциты и плазматические клетки, синтезирующие IgA, расположены в лимфатической ткани под слизистыми оболочками. В тканях их больше, чем в периферической крови, более чем в 6 раз [Lawrence et al., 1978]. Дифференцировка и созревание SmIgA⁺ В-клеток особенно чувствительны к регулируемому влиянию Т-лимфоцитов. При удалении тимуса даже у взрослого уровень IgA довольно быстро (через 3—4 мес) значительно снижается, в том числе уменьшается выделение секреторного IgA. Уровень IgM при этом практически не меняется [Ebersole et al., 1979]. При возрастной инволюции тимуса также уменьшается содержание IgA. В тканях кишечника при дефиците SmIgA⁺ В-лимфоцитов может происходить накопление SmIgM⁺ В-лимфоцитов [Brandtzaeg P. et al., 1978].

Дефицит IgA может проявляться в различных формах в зависимости от уровня поражения. При нарушении синтеза мономера наблюдается дефицит сывороточного и секреторного IgA. Клинически при этом определяется компенсаторное увеличение тимуса и периферических лимфатических органов, особенно лимфатических узлов пищеварительного тракта [Crago, Mestecky, 1979]. При отсутствии секреторного IgA наблюдается предрасположение к различным формам локальных поражений желудочно-кишечного тракта (муковисцидоз, язвенный колит, терминальный илеит, стоматиты и т. д.), а также ревматоидному артриту и другим заболеваниям соединительной ткани. Большое значение имеет дефицит IgA в патогенезе аутоиммунных заболеваний, болезнях иммунных комплексов, болезнях тяжелых цепей α (средиземноморская лимфома).

В-лимфоциты, синтезирующие IgE. SmIgE⁺ В-лимфоциты при обычных исследованиях не выделяются ввиду их малого количества. При целенаправленном выделении обнаруживается $1,2 \pm 0,6\%$ SmIgE⁺ В-лимфоцитов. Количество В-лимфоцитов, синтезирующих IgE, увеличивается при аллергических состояниях и паразитозах [Бережная Н. М., Ялкуп С. И., 1983]. IgE-антитела по строению отличаются от других классов иммуноглобулинов тем, что в состав тяжелой цепи у них входит не 4, а 5 доменов. Эта особенность объясняет большую молекулярную массу (188 000) и способность

Fc-фрагмента IgE к фиксации на поверхности тучных клеток и базофилов, имеющих специальный рецептор. Фиксированные на поверхности этих клеток IgE антитела взаимодействуют с антигеном, вызывая при этом дегрануляцию тучных клеток и базофилов и выход из них субстанций анафилактики. Способность IgE после взаимодействия с антигеном «запускать» реакцию гиперчувствительности немедленного типа определила специальное название антител класса IgE — «реагины». $T_{1/2}$ IgE в циркуляции — 2—5 дней, в тканях — около 28 дней. $SmIgE^+$ В-лимфоциты расположены главным образом в подслизистых слоях дыхательного и пищеварительного трактов, а также в коже и ближайших к покровным тканям лимфатических узлах.

Основная функция $SmIgE^+$ В-лимфоцитов заключается в синтезе антител местной защиты в ответ на проникновение малого количества антигена, поэтому синтез IgE имеет автономную регуляцию, которую осуществляют специальные T_E -хелперы и T_E -супрессоры, способствуя переключению синтеза IgM на IgE и соответствующей этому дифференцировке В-лимфоцитов. Ответ на антиген с помощью IgE антител происходит без участия лимфоцитов ближайших и отдаленных лимфатических узлов. Запуск местной воспалительной реакции завершается клетками местной защиты — базофилами и эозинофилами (см. главу «Эозинофилы»). Таким образом, в осуществлении гомеостаза IgE выполняет барьерную функцию.

Содержание IgE в циркуляции увеличивается при патологических процессах с проявлениями гиперчувствительности немедленного типа (аллергия и др.). Кроме того, содержание IgE увеличивается при ряде паразитозов и вирусных инфекций. Дефицит IgE отмечен при синдроме Луи-Барр (атаксия-телеангиэктазия); при этом заболевании снижено количество IgE и IgA, в связи с чем угнетены реакции замедленной и немедленной гиперчувствительности и функция местной защиты. Противоположная картина наблюдается при синдроме Вискотта—Олдрича: увеличение IgA и IgE в сыворотке и тканевых жидкостях на фоне снижения IgM и клеток иммунологической памяти [Delaitge et al., 1970]. Резкое увеличение содержания IgE отмечено при изолированном дефиците IgA.

Гуморальные медиаторы В-лимфоцитов. Антитела, синтезируемые антителопродуцирующими В-лимфоцитами и плазматическими клетками, составляют первую гуморальную систему иммунной защиты организма.

Следует отметить, что кроме важной роли в осуществлении специфической гуморальной защиты иммуноглобулины участвуют в клеточных реакциях, прикрепляясь к рецепторам лимфоцитов, макрофагов, тучных клеток, базофилов и др.

Участие В-лимфоцитов в выработке гуморальных медиаторов (вторая гуморальная система иммунной защиты) связано со способностью к секреции ряда лимфокинов. К ним относятся стимулятор В-клеток, митогенный фактор В-клеток, хелперный фактор, выделяемый В-лимфоцитами костного мозга, супрессорный фактор В-лимфоцитов костного мозга, супрессорный фактор, выделяемый более зрелыми В-лимфоцитами. Фактор торможения миграции макрофагов секретируется В-лимфоцитами даже в большем количестве, чем Т-лимфоцитами [Littman, David, 1976]. Плазматические клетки синтезируют гуморальный фактор, мобилирующий ионы Ca^{++} .

В-лимфоциты—супрессоры строго специфичны по отношению к антигену клетки, на поверхности которых определяются молекулы IgG с константой седиментации 7S [Stockinger et al., 1979]. Эффект супрессии проявляется только к однородным по гистосовместимости клеткам и направлен против хелперов, киллеров и активированных макрофагов. В-супрессоры расположены главным образом в костном мозге и селезенке, при активации они пролиферируют и продуцируют антитела. Определенная роль принадлежит В-супрессорам

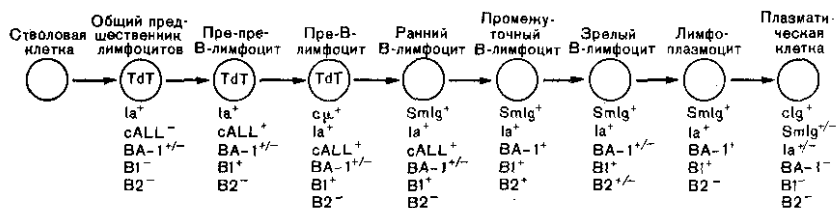


Рис. 48. Схема основных этапов дифференцировки В-лимфоцитов, определяемых по антигенным маркерам, молекулам иммуноглобулина, терминальной дезоксирибонуклеотидилтрансферазе (TdT).

BA-1, B1, B2 — антигены, определяемые с помощью моноклональных антител; cALL — общий антиген, открываемый с помощью антисыворотки к детскому острому лимфобластному лейкозу из ни Т- ни В-бластных клеток; с μ , cIg — молекулы тяжелых цепей IgM и иммуноглобулина, определяемые в цитоплазме; smIg — молекулы иммуноглобулина, определяемые на мембране клетки (по Foon с соавт., 1982).

в создании толерантности к трансплантатам у новорожденных [Gorchynski, Mac Rae, 1979].

Антигеннеспецифическая супрессия В-лимфоцитов костного мозга, напротив, не ограничена барьером гистосовместимости и, вероятно, связана с синтезом и секрецией неспецифического супрессорного фактора.

В-лимфоциты иммунологической памяти имеют на мембране комплекс антигена—антитело, прикрепляющийся к Fc-рецептору клетки. Они активируются при вторичном иммунном ответе и пролиферируют с образованием клона плазматических клеток, синтезирующих Ig того же класса, что и клетка иммунологической памяти [Klaus, 1979].

Цитотоксические В-лимфоциты (киллеры, К-клетки) отличаются от прочих В-лимфоцитов отсутствием поверхностных Ig. На мембране К-клеток определяется Ia-подобный антиген, C3-рецептор и Fc-рецептор для IgG [Nelson et al., 1977]. Цитотоксическая функция К-клеток — антителозависимая и связана с прикреплением к Fc-рецептору В-лимфоцитов цитотоксических антител [Pape et al., 1977].

К-клетки находятся в конкурентных отношениях с блокирующими антителами, т. е. не дающими достаточного цитотоксического эффекта. Соединяясь с антигенами клетки-мишени, блокирующие антитела делают ее недоступной для действия киллеров всех видов. К-клетка, присоединяя к своей поверхности большое количество цитотоксических антител, способна повреждать клетку-мишень. Направленность специфического иммунитета в каждом конкретном случае во многом зависит от соотношения между содержанием К-клеток и блокирующих антител [Eremin et al., 1977].

Дифференцировка В-лимфоцитов. Неоднородность В-лимфоцитов и их субпопуляций, а также выделение в последние годы еще недостаточно изученных субпопуляций (В-супрессоры, В-клетки-киллеры) не позволяют представить достаточно достоверную последовательность дифференцировки В-клеток. Наиболее изученные этапы дифференцировки представлены в схеме Foon K. et al. (1982) (рис. 48).

НИ Т- НИ В-ЛИМФОИДНЫЕ КЛЕТКИ

Лимфоидные клетки, не имеющие Т- и В-маркеров, представляют собой оставшуюся после выделения Т- и В-клеток субпопуляцию. В ее состав входят стволовые клетки костного мозга, O^+ -клетки, являющиеся предшественниками В-, Т- или обеих субпопуляций лимфоцитов, естественные киллеры. Нередко к этой субпопуляции относят В-клетки-киллеры, так как они лишены SmIg.

Несмотря на немногочисленное представительство этой субпопуляции в периферической крови (не более 5—10% среди лимфоцитов), все входящие в нее группы клеток имеют большое значение для гемопоэза и иммунного ответа.

ГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ И КОСТНОГО МОЗГА В НОРМЕ

Современные гистохимические методы исследования, широко используемые в гематологии наряду с морфологическими методами, позволяют установить принадлежность клеточных элементов крови и костного мозга к тому или иному криветворному ряду и определить степень их зрелости. Основой для гистохимической идентификации клеток крови и кроветворных органов служат особенности метаболических процессов, специфичные для каждого типа клеток. С помощью гистохимических реакций в клетках крови можно определить содержание, локализацию и распределение белков, углеводов, жиров, металлов, витаминов, а также выявить активность ферментов — биологически активных белков, высокоспецифичных катализаторов синтеза, обмена и распада самых разнообразных соединений [Пирс Э., 1961; Берстон М., 1965; Нарциссов Р. П., 1968; Морозова В. Т., 1970; Глузман Д. Ф., 1978; Hayhoe Quaglini, 1980].

Особое значение для идентификации клеток крови и костного мозга имеет выявление активности оксидаз и гидролаз.

Оксидазы — ферменты, катализирующие перенос электронов от субстрата к кислороду, который является последним акцептором электронов в процессах биологического окисления. Представителем оксидаз является пероксидаза (КФ 1.11.1.7). Различные пероксидазы образуют ферментную систему, расщепляющую H_2O_2 в клетке. Пероксидаза служит своего рода маркером клеток нейтрофильного ряда (рис. 49, см. на цит. вкл.). Она локализуется в цитоплазматических гранулах нейтрофильных лейкоцитов [Nakatsu et al., 1972, и др.]. По данным одних авторов, активность пероксидазы обнаруживается уже в миелобластах [Schmalz, Braunsteiner, 1971, и др.], а другие исследователи не находят ее в этих клетках [Forteza, Bover, 1964].

В костном мозге пероксидаза постоянно обнаруживается в клетках миелоидного ряда, начиная с промиелоцита [Bainton et al., 1971]. По мере созревания клеток этого ряда активность пероксидазы в них повышается. У здоровых людей наиболее высокая ферментативная активность свойственна сегментоядерным лейкоцитам периферической крови. Слабая активность выявляется в эозинофилах, причем она весьма устойчива в действии цианида натрия в отличие от пероксидазы других гранулоцитов, активность которой легко подавляется при введении в среду этого препарата [Yam et al., 1971].

Активность пероксидазы никогда не определяется ни в базофилах, ни в лимфоцитах, тогда как часть моноцитов костного мозга и периферической крови обычно дает реакцию на пероксидазу [Braunsteiner, Schmalz, 1968]. По данным Syréen, Reaste (1971), около 83—88% моноцитов периферической крови обладают пероксидазной активностью, но она гораздо ниже, чем в клетках нейтрофильного ряда. Вместе с тем ее можно сопоставить с активностью пероксидазы в миелобластах здоровых людей. Более того, в клетках обоих типов пероксидаза ведет себя одинаково по отношению к некоторым ингибиторам: азиду натрия, солям двухвалентных металлов и т. д. Методами электронно-микроскопической цитохимии было показано, что пероксидаза в моноцитах, как и в клетках нейтрофильного ряда, локализуется в азурофильных гранулах, представляющих собой лизосомы [Rychols et al., 1971].

Гидролазы объединяют фосфатазы (щелочная и кислая), аденозинтрифосфатазы, разнообразные эстеразы и другие ферменты.

Фосфатазы (фосфоэстеразы) катализируют реакцию отщепления фосфатных групп, а иногда и обратные процессы — синтез фосфатов. Они широко распространены в животном организме; их биологическое значение связано с обменом нуклеотптеидов, жиров и гликогена; с процессами гликогенолиза и регенерации. Имеются данные о том, что генетические нарушения биосинтеза фосфатов приводят к тяжелым заболеваниям, связанным с нарушением обмена гликогена.

Различают щелочные фосфатазы с оптимумом действия в щелочной среде и кислые с оптимумом действия при низких значениях pH.

Неспецифические щелочные фосфатазы (КФ 3.1.3.1). Реакцию на щелочную фосфатазу дают лишь зрелые нейтрофилы (по данным Forteza, Bover, 1964, около 25% клеток), а также ретикулярные клетки и метамеллоциты костного мозга. Около 1% лимфоцитов дают положительную реакцию на щелочную фосфатазу [Nayhoe, Quaglino, 1980]. На активность щелочной фосфатазы влияет гормональный статус организма (она, например, выше у женщин, чем у мужчин, причем во второй фазе менструального цикла она выше, чем в первой); стрессовые состояния, как и бактериальные инфекции, сопровождаются повышением активности щелочной фосфатазы нейтрофилов.

Неспецифические кислые фосфатазы (КФ 3.1.3.2). Метаболическая роль этой группы лизосомальных ферментов окончательно не выяснена. Накоплены данные, которые позволяют думать, что в зависимости от типа клеток и их физиологического состояния кислая фосфатаза участвует в процессах либо синтеза и клеточной дифференцировки, либо фагоцитоза, пиноцитоза и лизиса.

Наиболее высокая активность кислой фосфатазы обнаруживается в молодых дифференцирующихся клетках и в макрофагах. Кислая фосфатаза, выявляемая при использовании в качестве субстрата фосфата нафтолов AS (3-окси-2-нафтиланид), представлена во многих клетках кровяной природы, причем в клетках костного мозга ее активность выше, чем в клетках периферической крови [Руденс Ю. Ф., Буйкис И. М., 1969, и др.]. Она выявляется в мегакариоцитах и тромбоцитах, в моноцитах и ретикулярных клетках, а также в клетках нейтрофильного и эозинофильного рядов, начиная с промиелоцита, и в гранулах базофилов [Parnley et al., 1979].

По мере созревания клеток нейтрофильного и эозинофильного рядов активность кислой фосфатазы в них снижается. Зрелые нейтрофилы и эозинофилы либо обладают низкой ферментативной активностью, либо лишены ее.

Разнообразная активность присуща небольшому числу лимфобластов и лимфоцитов [Friess, Liebich, 1971, и др.]. Chichocki с соавт. (1972) по интенсивности и локализации лизосомальных ферментов, в том числе и кислой фосфатазы, различают 3 типа малых лимфоцитов. В клетках I типа отсутствуют и кислая фосфатаза, и β -глюкуронидаза, в клетках II типа ферментативная активность обнаруживается в пределах лишь лизосом, а в клетках III типа гистохимическая реакция на лизосомальные ферменты диффузная. Высокую активность лизосомальных ферментов Chichocki (1972) считает характерной для Т-лимфоцитов. Продукт реакции на кислую фосфатазу выпадает в клетке в виде глобул; в Т-лимфоцитах кислая фосфатаза устойчива к действию тартрата калия-натрия. Плазматические клетки дают интенсивную реакцию на кислую фосфатазу в области аппарата Гольджи и в перинуклеарной зоне.

Аденозинтрифосфатазы (АТФазы) играют центральную роль в обмене веществ в клетке. Они катализируют отщепление концевой фосфатной группы от АТФ; при этом образуется АДФ. Высвобождающаяся в ходе этой реакции химическая энергия используется в различных процессах в клетке. При участии АТФазы осуществляется также обратный синтез АТФ из АДФ в процессе окислительного фосфорилирования. Одна из разновидностей АТФаз — активируемая магнием АТФаза (КФ 3.6.1.4) — является маркером В-лимфоцитов и плазматических клеток. Она локализуется на цитоплазматической мембране [Harigaya et al., 1979, и др.].

β -Глюкуронидаза (КФ 3.2.1.31) относится к гидролазам, расщепляющим гликозидные связи, локализуется, как и кислая фосфатаза, в лизосомах [De Duve et al., 1955]. Однако электронно-микроскопически не всегда удается обнаружить параллелизм между содержанием фермента и числом лизосом. Очевидно, не все лизосомы содержат β -глюкуронидазу. В некоторых клетках — лимфоцитах, плазматоцитах — она располагается и вне этих органелл [Lorbacher et al., 1967], например, в эндоплазматическом ретикулууме.

Гистохимически резко положительную реакцию на β -глюкуронидазу обнаруживают макрофаги, моноциты, плазматические клетки и значительная часть лимфоцитов. Умеренная ферментативная активность свойственна гранулоцитам и тромбоцитам.

Неспецифические эстеразы (КФ 3.1.1.2) — неоднородная группа ферментов, отличающихся друг от друга по субстратной специфичности и действию активаторов и ингибиторов. Все они расщепляют глицериновые и другие эфиры жирных кислот с короткой цепью. Неспецифические эстеразы широко распространены в животном организме. Они обнаруживаются и в клетках костного мозга и периферической крови [Li et al., 1973, и др.].

В гематологии определяют хлорацетат-эстеразу, α -нафтилацетат-эстеразу, или нафтол-AS-ацетат-эстеразу, и кислую α -нафтилацетат-эстеразу. Эти ферменты получили название от субстратов, которые они гидролизуют, и от реакции среды, где они проявляют свое действие.

α -Нафтилацетат-эстераза известна и под названием неспецифической эстеразы. Впервые реакцию на неспецифическую эстеразу в гематологии использовали Wachstein, Wolf (1958). Этот фермент обнаруживается почти во всех клетках миелоидного ряда, начиная с миелобласта. В этом ряду наиболее богаты неспецифической эстеразой промиелоциты [Faines, Barker, 1964]. Наибольшая активность выявляется и в эозинофилах, но вне всякой связи с их специфической зернистостью, и в небольшом числе лимфоцитов, а также в ядерных клетках красного ряда, особенно на ранних стадиях созревания, в мегакариоцитах и тромбоцитах. Самую интенсивную реакцию на α -нафтилацетат-эстеразу дают моноциты и их предшественники, а также ретикулярные клетки. Эстераза моноцитов легко подавляется фторидом натрия в концентрации 1,5 мг/мл среды [Fischer, Schmalzl, 1964]. Этот феномен позволяет отличить моноциты, их предшественники и патологически измененные формы от сходных по морфологии клеток, обладающих активностью неспецифической эстеразы.

Выявление кислой α -нафтилацетат-эстеразы успешно используется для идентификации Т-лимфоцитов и опухолевых пролифератов из этих клеток. Активность этого фермента зависит от зрелости клеток: самая высокая активность определяется в наиболее молодых Т-лимфоцитах. Продукт реакции — глобулярный (в Т-клетках периферической крови) и мелко гранулярный в Т-лимфоцитах лимфатических узлов. Мелкогранулярная реакция на кислую α -нафтилацетат-эстеразу свойственна также В- и О-лимфоцитам периферической крови [Yang et al., 1979, 1982, и др.].

Хлорацетатэстераза (КФ 3.1.1.2), как и миелопероксидаза, является маркером клеток миелоидного ряда. Активность этого фермента может выявляться уже в миелобластах, особенно зернистых. У больных с агранулоцитозом в период выхода из этого состояния появляются клетки — предшественники миелоидного ряда, выделяемые из присутствующих в мазке лимфоидных элементов (см. рис. 121) лишь по положительной активности хлорацетатэстеразы, отличающей их от иных лимфоидных клеток (эти данные получены автором совместно с Л. Ю. Тихоновой); продукт реакции мелкозернистый. Активность этой эстеразы в клетках-предшественниках миелоидного ряда на выходе из агранулоцитоза выявляется раньше, чем активность миелопероксидазы.

По данным одних авторов, в физиологических условиях активность хлорацетатэстеразы в клетках гранулоцитарного ряда возрастает по мере созревания клеток [Rosenszain et al., 1968; Schmalzl, Braunsteiner, 1968a, b]. По данным других исследователей [Руденс Ю. Ф., Буйкис И. М., 1971, и др.], в системе миелобласт — промиелоцит активность этого фермента меняется скачкообразно, и в результате промиелоцит оказывается клеткой с наиболее высокой ферментативной активностью в миелоидном ряду. Высокая активность присуща и последующим поколениям клеток этого ряда, хотя она и имеет общую тенденцию к снижению. Основная масса зрелых нейтрофилов богата этой эстеразой, но встречаются клетки с умеренной и низкой активностью фермента.

Moloney (1960) обнаружили активность хлорацетатэстеразы и в ретикулярных клетках, причем ее активность вполне сопоставима с активностью в нейтрофилах. Слабой ферментативной активностью обладают эозинофилы и моноциты. Следы активности могут определяться и в лимфоцитах (при гистохимической реакции в виде единичных крупных, слабо окрашенных гранул).

Лизоцимы, как и β -глюкуронидазы, по механизму действия относятся к гликозидазам. Лизоцимы расщепляют гликозидные связи мукополисахаридов оболочек некоторых микробов. На этой особенности основаны методы выявления этих биологически активных веществ в клетке. Лизоцимы обнаружены во всех биологических жидкостях, во многих органах и тканях, в разнообразных клетках, в том числе в лейкоцитах, главным образом в моноцитах [Asamer et al., 1969]. Существует параллелизм между зрелостью моноцита и содержанием в нем мурамидазы [Asamer et al., 1971a]. Лизоцим для моноцитов — своего рода маркер, хотя имеются доказательства присутствия этих ферментов и в клетках нейтрофильного ряда, причем в зрелых нейтрофилах мурамидазы может быть на таком же уровне, как и в моноцитах [Briggs et al., 1966; Ohta, Osserman, 1972].

Углеводы. Для обнаружения соединений углеводной природы в клеточных элементах костного мозга и периферической крови используют ШИК-реакцию в со-

чтении с серией контрольных исследований. Поскольку разнообразные соединения углеводной природы дают положительную реакцию с реактивом Шиффа после окисления йодной кислотой, возникает необходимость идентифицировать эти соединения. Для этого препараты предварительно обрабатывают амилазой, тестикулярной и бактериальной гиалуронидазой по Lillie (1954); параллельные срезы окрашивают основными красителями тиазиновой группы при различных значениях pH для выявления способности обнаруживаемых соединений индуцировать метакромазию; часть препаратов окрашивают альциановым синим по Spicer с соавт. (1960), основным коричневым по Шубичу (1961); наконец, производят мягкое и жесткое метилирование по Spicer, Lillie (1969) и т. д. С помощью перечисленных реакций в клетках крови и костного мозга удалось идентифицировать гликоген, кислые (сульфатированные и несulfатированные) мукополисахариды, гликолипиды и др.

Гликоген в лейкоцитах человека впервые обнаружил Neukirch (1910) при окраске мазков крови бест-кармином. Наиболее богаты гликогеном клетки гранулоцитарного ряда. Он выявляется уже в миелобластах, хотя далеко не всегда. По мере созревания клеток этого ряда содержание гликогена в них закономерно возрастает. При гистохимическом исследовании он выявляется в виде малиновых гранул, густо заполняющих цитоплазму зрелых нейтрофилов (рис. 50, а, см. на цвет. вкл.). Нередко такие гранулы определяются на фоне диффузного закрашивания цитоплазмы, исчезающего после обработки мазков амилазой, что свидетельствует о гликоеновой природе диффузно распределяющегося материала. Диффузное окрашивание цитоплазмы при ШИК-реакции обычно свойственно наиболее молодым клеткам гранулоцитарного ряда (промиелоцитам, миелоцитам).

Биохимическими методами показано, что ШИК-реакция лейкоцитов обусловлена не только присутствием гликогена [Olsson, Dalquist, 1967]. В специфической зернистости лейкоцитов эти авторы обнаружили соединение, быстро реагирующее с реактивом Шиффа после окисления периодной кислотой и легко удаляющееся при экстракции липидов. Полагают, что это гликолипид.

Агранулоциты костного мозга и периферической крови обычно либо лишены гликогена, либо содержат незначительные количества этого углевода, который выявляется в виде немногочисленных и некрупных, но хорошо контурированных гранул, что особенно свойственно лимфоцитам. Нормальные лимфобласты еще реже, чем зрелые лимфоциты, содержат гранулы гликогена. В моноцитах гликоген чаще всего выявляется в виде мелкой пылевидной зернистости. В этих клетках возможно и не очень интенсивное диффузное окрашивание цитоплазмы при ШИК-реакции. Азурофильные гранулы моноцитов и лимфоцитов, как правило, дают положительную ШИК-реакцию, однако они сохраняют эту способность и после обработки препаратов амилазой, что свидетельствует об их углеводной, но не гликоеновой природе. От 10 до 40% лимфоцитов периферической крови дают положительную ШИК-реакцию с 1—2 рядами перинуклеарных гранул (рис. 50, б, см. на цвет. вкл.).

Эозинофильные лейкоциты содержат небольшие количества гликогена, располагающегося между специфическими гранулами и выявляющегося в виде диффузного окрашивания. О присутствии этого соединения в базофилах ничего определенного сказать нельзя, поскольку ШИК-позитивный материал их гранул легко растворим в воде, в связи с чем реакция с амилазой и оценка ее результатов затруднены, хотя Науное, Quaglini (1980) считают доказанным, что гранулы базофильных лейкоцитов не содержат гликогена. ШИК-реакция их гранул обусловлена присутствием мукополисахаридов и фосфолипидов.

Кислые мукополисахариды. В состав цитоплазматических гранул клеток нейтрофильного ряда входят и кислые мукополисахариды. Основным компонентом мукополисахаридов, синтезируемых лейкоцитами периферической крови, является хондроитин-4-сульфат [Olsson et al., 1968; Olsson, 1968, 1969]. Наибольшие количества кислых мукополисахаридов синтезируют незрелые миелоидные клетки [Olsson, 1968; Lau et al., 1970]. М. Ф. Харченко (1969) в лейкоцитах здоровых людей обнаружил и несulfатированные мукополисахариды.

Кислые мукополисахариды, обнаруживаемые в азурофильных гранулах молодых гранулоцитов, обуславливают их способность индуцировать β -метакромазию при окраске основными красителями тиазиновой группы при довольно высоких значениях pH (4,5 и 5,0). Однако зернистость этих клеток не окрашивается ни альциановым синим, ни основным коричневым.

Биохимические исследования гранул клеток нейтрофильного ряда показали, что

в их состав входят гиалуроновая кислота, хондроитинсульфат и гепаринмоносульфат [Snoch, 1973, и др.]. Гепаринмоносульфат составляет около 20% всех углеводов. Гранулы базофильных лейкоцитов, как и тучных клеток, богаты кислыми сульфатированными мукополисахаридами, главным образом гепаринмоносульфатом [Radden, 1962, и др.]. Эти соединения обуславливают способность гранул базофилов и тучных клеток индуцировать интенсивную γ -метахромазию при окраске основными красителями тиазиновой группы, которая утрачивается при мягком метилировании. Эти гранулы обладают и выраженным сходством к ализановому синему и основному коричневому.

Липиды. Изучение клеток периферической крови и костного мозга гистохимическими и биохимическими методами показало, что все лейкоциты, за исключением лимфоцитов, содержат смесь разнообразных липидов. Среди них удается идентифицировать нейтральные жиры, жирные кислоты, фосфолипиды и холестерин в свободной и связанной форме. Около 50% всех липидов, выявляемых в цитоплазме лейкоцитов, составляют фосфолипиды. Основная масса липидов лейкоцитов связана с клетками гранулоцитарного ряда [Bharadwaj, Soshi, 1971, и др.]. Они входят в состав специфической зернистости нейтрофильных лейкоцитов и эозинофилов. Существует прямая зависимость между содержанием липидов в цитоплазме и зрелостью клетки. Ощутимые количества липидов определяются уже в промиелоцитах. Только в молодых базофилах специфическая зернистость содержит больше липидов, чем в зрелых клетках. Гистохимические липиды определяются и в моноцитах, макрофагах, ретикулярных клетках. Однако эти клетки содержат значительно меньше липидов, чем клетки нейтрофильного ряда. Более низкий уровень липидов в этих клетках обусловлен как меньшим числом жировых включений, так и их меньшими размерами. В моноцитах липидные включения выявляются иногда в виде пылевидной зернистости с тенденцией к концентрации в перинуклеарной зоне; распределение липидов в этих клетках совпадает с распределением пероксидазы.

Таким образом, основная масса соединений, определяемых гистохимически в лейкоцитах здоровых людей, обнаруживаются главным образом в клетках нейтрофильного ряда и моноцитах. Наблюдается определенная закономерность: первые гистохимические признаки ряда появляются на стадии миелобласта, содержащего азурофильную зернистость; качественный и количественный скачок происходит на стадии промиелоцита. Эта клетка в гистохимическом отношении оказывается наиболее яркой. Дальнейшие изменения гистохимической характеристики клетки зависят от ее зрелости. Моноциты обладают практически тем же набором ферментов, углеводов и липидов, что и клетки нейтрофильного ряда. Отличия между ними, не считая морфологических, в основном количественные, связанные, очевидно, с различными функциями этих клеток.

Лимфоциты — самые «бедные» в гистохимическом отношении (только по рассмотренным соединениям) клетки. Небольшая часть этих клеток содержит лишь выявляемые гистохимически гликоген (в небольших количествах), кислую фосфатазу и кислую α -нафтилацетат-эстеразу, а также β -глюкуронидазу. В них никогда не определяется активность пероксидазы, они не содержат липидов; вместе с тем положительная реакция на кислую фосфатазу и кислую α -нафтилацетат-эстеразу и тип реакции на эти ферменты позволяют разграничить различные виды лимфоцитов.

Основные гистохимические особенности лейкоцитов костного мозга и периферической крови здоровых людей представлены в табл. 6, где показано и изменение этих особенностей в зависимости от зрелости клеток.

Помимо рассмотренных соединений, в гематологии за последние годы довольно широкое распространение получило исследование распределения белков, разнообразных аминокислот, некоторых специфических фосфатаз (5'-нуклеотидазы, ДНКазы, РНКазы и др.) и представителей трансгликозидаз, протеолитических ферментов, дегидрогеназ и т. д. Однако значение содержания этих соединений для идентификации клеток крови еще нуждается в дальнейшем изучении. Вместе с тем ряд перечисленных соединений, главным образом специфических фосфатаз, оказались пригодными для

разграничения в ряде случаев клеток метастазов низкодифференцированных вариантов рака в костный мозг и лимфатические узлы и опухолево измененных клеток этих органов, а также сходных по морфологии с раковыми клетками молодых форм, клеток паренхимы и стромы костного мозга и лимфатических узлов.

Накопленные к настоящему времени данные по идентификации опухолево измененных эпителиальных клеток, утративших морфологическую органоспецифичность, немногочисленны. Более того, использованные подходы не выявили строго специфичных для раковых клеток особенностей, хотя необходимо отметить, что, например, характер гистохимических реакций, использованных для разграничения «пришлых» клеток и клеток паренхимы и стромы кроветворного или лимфоидного органа, активность их протекания, отношение к ингибиторам и активаторам, субстратная специфичность для некоторых ферментов, реакция среды для их выявления все же позволяют в ряде случаев идентифицировать раковые клетки среди клеток органов кроветворения [Глузман Д. Ф., 1978].

Опухолевые клетки метастазов различных вариантов рака желудочно-кишечного тракта, бронхов, шейки матки и других локализаций, с одной стороны, дают те же гистохимические реакции, что и паренхиматозные и стромальные клетки кроветворных органов, а именно: реакцию на гликоген, α -нафтилацетат-эстеразу, кислую фосфатазу, ДНКазу нейтральную и кислую, РНКазу кислую и щелочную, 5'-нуклеазу и т. д. и, с другой стороны, интенсивность всех этих реакций, как правило, гораздо выше в эпителиальных клетках, чем в лимфоидных и ретикулярных. Вместе с тем активность α -нафтилацетат-эстеразы в эпителиальных клетках не тормозится фторидом натрия. Это делает их сходными с ретикулярными клетками. Тартрат, напротив, тормозит активность кислой фосфатазы в раковых клетках, как и в лимфоидных элементах.

Однако установлено, что содержание одного и того же соединения и активность одного и того же фермента в раковой клетке весьма различны. Это делает картину очень пестрой: одни клетки обладают очень высокой активностью какого-то фермента, другие — только умеренной, но она всегда выше, чем в окружающих клетках органа, куда метастазировали раковые клетки. Такая картина практически никогда не наблюдается в первичных опухолях кроветворных органов. Имеются данные [Глузман Д. Ф., 1978] о том, что щелочная фосфатаза характерна только для метастазов плоскоклеточного рака некоторых локализаций в лимфатические узлы, а конечный продукт реакции на кислую ДНКазу в раковых клетках локализуется не только в ядре, но и в цитоплазме, что отличает раковые клетки от исходных опухолево не измененных вариантов этих клеток и лимфоидных элементов. Специфичным для раковых клеток автор считает и обнаружение высокой активности кислой РНКазы.

Таким образом, несмотря на отсутствие строго специфичных реакций для раковых клеток, обнаружение высокой активности α -нафтилацетат-эстеразы, не тормозимой фторидом натрия, кислой фосфатазы, тормозимой тартратом калия-натрия, высокой активности кислой РНКазы и выраженный полиморфизм этих гистохимических реакций среди морфологически однотипных клеток позволяют заподозрить в лимфатическом узле или костном мозге метастаз недифференцированного рака.

ЭРИТРОЦИТЫ

Кроветворение плода совершается сначала в желточном мешке, стебле хориона, затем преимущественно в печени и, наконец, преимущественно в костном мозге (см. рис. 16) [Максимов А. А., 1916; Knoll, 1950; Fliedner, 1978]. Кроветворение

Таблица 6. Гистохимические особенности лейкоцитов костного мозга и крови в норме

Клетки костного мозга и крови	Реакция на оксидазы	Реакции на гидролазы					
		миелопероксидаза	эстеразы			фосфатазы	
			хлорацетат нафтол AS-D	α-нафтилацетат			щелочная
устойчивая к NaF	чувствительная к NaF	кислая					
Миелобласт	Слабая в единичных клетках	Слабая в единичных клетках с зернистостью	Слабая в единичных клетках	—	—	—	Слабая в единичных клетках
Промиелоцит нейтрофильный Сегментоядерный нейтрофил	Умеренная	От умеренной до высокой То же	От слабой до умеренной Умеренная	—	—	Умеренная приблизительно в 25% клеток	Умеренная
	Высокая			—	—		От слабой до умеренной
Зрелый эозинофил	От слабой до умеренной, устойчивая к цианиду натрия	Слабая	—	—	—	—	Слабая
Зрелый базофил	—	Сомнительная	—	—	—	—	Слабая
Монобласт	—	—	—	Слабая	—	—	Слабая
Промоноцит	Слабая	Слабая в части клеток	—	Умеренная	—	—	От слабой до умеренной
Моноцит	От слабой до умеренной	То же	—	Высокая	—	—	Умеренная, ингибируется тартратом
Лимфобласт	—	—	—	—	Высокая в Т-клетках	—	Слабая в редких клетках
Пролимфоцит	—	—	—	—	Умеренная в Т-клетках	—	Слабая
Лимфоцит	—	—	Следы	—	От умеренной до слабой в Т-клетках	Слабая в 0,4—1,5% клеток	От слабой до умеренной в части клеток (в Т-клетках устойчива к тартрату)

Продолжение табл. 6.

Клетки костного мозга и крови	Реакции на гидролазы			Реакция на углеводы		Реакция на липиды	
	Mg ²⁺ -зависи- мая АТФ-аза	гликозидаза		гликоген	мукополисахариды		
		β-глюкуронидаза	лизоцим (мурами- даза)		сульфати- рованные		несульфати- рованные
Миелобласт	—	—	—	Слабая диффузная в единичных клет- ках	—	—	Слабая суданофилия
Промиелоцит	—	Слабая	Слабая	Умеренная диффуз- ногранулярная	Слабоположительная в гранулах		Невысокое содержа- ние
Сегментоядерный нейтрофил	—	Слабая	От умеренной до высокой	Высокая диффузно- гранулярная	Умеренные в специ- фических гранулах		От умеренного до большого количе- ства
Зрелый эозинофил	—	Слабая	—	Слабая между гра- нулами эозино- фила	Сомнительные		Только в централь- ной части специ- фических гранул
Зрелый базофил	—	—	—	Неясно, так как гранулы раство- римы в воде	От умерен- ной до высокой	Слабая	—
Монобласт	—	—	Слабая в части гра- нул	Сомнительная	Нет дан- ных	—	—
Промоноцит	—	Слабая в части гра- нул	От слабой до уме- ренной	Единичные гранулы	Нет дан- ных	—	—
Моноцит	—	Умеренная в части гранул	От умеренной до высокой	Умеренная в виде мелких гранул	Нет дан- ных	—	Умеренное количе- ство
Лимфобласт	Слабая	Умеренная	—	Единичные гранулы в редких клетках	—	—	—
Пролимфоцит	Умеренная	От умеренной до слабой	—	То же	—	—	—
Лимфоцит	От умеренной до высокой в В-лимфоци- тах	От слабой до уме- ренной в части клеток	—	Небольшое число гранул в 2—30 % клеток	Сомнительные		Следы

впервые обнаруживается у 19-дневного эмбриона человека в кровяных островках желточного мешка. Поскольку периферические клетки желточного мешка образуют сосуды, а центральные — примитивные клетки крови, создается впечатление, что последние возникают внутрисосудисто, и о первом этапе кроветворения говорят как о внутрисосудистом К 22-му дню эмбрионального периода первые кровяные клетки проникают в мезодермальную ткань эмбриона (первый период кроветворения называют мезобластическим), в сердце, аорту, артерии, но большая их часть находится в желточном мешке. На 6-й неделе снижается активность кроветворения в желточном мешке. Первый период гемопоэза (преимущественно эритропоэза) полностью заканчивается к началу IV мес внутриутробного периода.

Примитивные кроветворные клетки желточного мешка рано дифференцируются, накапливая гемоглобин и превращаясь в примитивные эритробласты. П. Эрлих назвал примитивные эритробласты мегалобластами. Это большие клетки диаметра в среднем 9—30 мкм, овальной формы с тонкоструктурным ядром и цитоплазмой разной зрелости. Внешне мегалобласты эмбриона напоминают мегалобласты при пернициозной анемии. Однако дефицит витамина B_{12} у плода не подтвердился [Thomas, Yoffey, 1962]. На ранних этапах эмбрионального периода в ток крови поступают преимущественно ядросодежащие красные клетки сначала с полихроматофильной, затем с ортохромной цитоплазмой. Однако, когда эмбрион достигает 7,5—8 мм в длину, до 15% его мегалобластов теряют ядро и вымываются в кровь в виде мегалоцитов [Knoll, 1950]. В циркуляции встречаются ретикулоциты. К III месяцу эмбрионального периода число ретикулоцитов в кровотоке уменьшается, преобладают зрелые эритроциты первой генерации. Считается [Knoll, 1950; Künzer, 1962], что эритроциты первой генерации к началу месяца полностью исчезают из кровотока, не переходя в следующую клеточную генерацию. Число ретикулоцитов вновь возрастает к этому времени.

После 5 нед начинается второй — печеночный — период кроветворения; кроветворение в печени достигает максимума к V месяцу. Кроветворение второго периода преимущественно эритроидное, хотя с 12-й недели в печени циркулирует много клеток-предшественниц не только красного ряда, но и гранулоцитарно-макрофагальных. Они образуют *in vitro* макрофагальные, нейтрофильные колонии [Linch et al., 1982].

Зрелых элементов гранулопоэза в печени плода почти нет, а макрофагальных элементов много. В печени определяется много эритропоэтина, по-видимому, его образование в этот период (пик на 15—18-й неделе) связано с купферовскими клетками, как показано в эксперименте [Naughton et al., 1979]. Эритроидные клетки-предшественницы в период печеночного эритропоэза представлены и КОЕ-Э, и БОЕ-Э. Но бурстобразующие эритроидные единицы у плода высокочувствительны к эритропоэтину (не меньше, чем КОЕ-Э клетки взрослого), они раньше образуют бурсты в культуре — максимум на 10-й день вместо 14-го в постнатальном периоде и у взрослого человека [Stamatouanolopoulos et al., 1979]. После 20 нед эритропоэз в печени снижается. Большинство исследователей [Sorensen, 1961; Merker, Carsten, 1963; и др.] подтверждают предположение А. А. Максимова (1927) о внесосудистом эритропоэзе в печени. Кроветворные клетки лежат между клетками печеночной паренхимы и в околосинусных пространствах эмбриональной печени.

На III месяце эмбрионального периода в эритропоэз включается селезенка, но у человека ее роль в пренатальном кроветворении ограничена. Печеночный период эритропоэза определяется как нормобластический. Самые большие ядерные клетки этой генерации меньше самых маленьких зрелых мегалобластов [Knoll, 1950], но больше миелоидных эритрокариоцитов; нередко их называют макронормобластами. Созревая, эти клетки в большинстве случаев теряют ядро и в ток крови поступают как безъядерные эритроциты — макроциты. Эритроциты этой генерации большей частью круглые.

На IV—V месяце начинается миелоидный период кроветворения, который постепенно вытесняет гепатолиенальный. К моменту рождения у доношенного плода экстрамедуллярные очаги эритропоэза почти полностью ликвидируются (единичные остаются в печени), а костный мозг развит полностью.

Медуллярный эритропоэз также совершается экстракраснокулярно, вне синусов, в стромах костного мозга [Dacie, White, 1949; Pease, 1956]. Зрелые клетки поступают в ток крови путем диапедеза через стенки синусов костного мозга. Миелоидный эритропоэз плода мало отличается от эритропоэза взрослого. Общей закономер-

ностью эмбрионального эритропоэза являются постепенное уменьшение диаметра и объема эритроцитов и увеличение их числа [Künzer, 1962]. Однако даже эритроциты и ретикулоциты новорожденного больше по размерам, чем у взрослого [Uve, 1970].

Эритроциты плода живут меньше, чем эритроциты взрослого человека — 45–70 дней (в среднем 20–30 дней) вместо 120 дней.

Итак, кроветворение плода имеет разную органную локализацию: кроветворение в желточном мешке сменяется печеночным, затем кроветворением в селезенке (параллельно печеночному) и, наконец, костномозговому. В какой-то момент кроветворение происходит в нескольких органах одновременно, и в циркуляции в одно и то же время может оказаться зрелое потомство из разных кроветворных органов. Неясно, имеется ли в каждом кроветворном органе своя ранняя клетка-предшественница (своя стволовая клетка?) или, например, клетка-предшественница из желточного мешка заселяет печень, а из печени поступает в костный мозг. Есть экспериментальное подтверждение самостоятельности клеток-предшественниц, создающих гемопоэз в каждом из кроветворных органов плода [Ладис Р. В. и др., 1979].

Смене кроветворных органов у плода отвечает смена типов продуцируемого красными клетками гемоглобина. Примитивные эритрокариоты, поступающие из желточного мешка, продуцируют преимущественно эмбриональные гемоглобины: Gower I — $\alpha_2\epsilon_2$, Gower II — из тех же цепей глобина, что и Gower I, и немного гемоглобина Портленд — $\zeta_2\gamma_2$ (правда, оказалось, что гемопоэтические клетки желточного мешка мыши с 9-го дня продуцируют *in vitro* не только эмбриональные гемоглобины, но и гемоглобин взрослой мыши — Wang с соавт., 1982). До 37-го дня преобладает продукция эмбриональных гемоглобинов.

В печени потомство эритроидных клеток-предшественниц содержит в основном фетальный гемоглобин. До 30 нед внутриутробного периода у человеческого плода в циркуляции преобладает фетальный гемоглобин, хотя с 10 нед начинают появляться эритроциты с гемоглибином взрослого — HbA. HbA до 30 нед составляет лишь 10%. остальные составляют преимущественно клетки с HbF; еще есть и следы эмбриональных гемоглобинов. После 30 нед содержание клеток с HbA начинает нарастать, что совпадает с развитием костномозгового кроветворения. К моменту рождения фетальный гемоглобин составляет только 49%, остальное приходится на HbA. Таким образом, красные клетки плода одновременно продуцируют несколько типов гемоглобина.

Эритропоэз новорожденных. В течение нескольких дней после рождения у новорожденного наблюдается полиглобулия: число эритроцитов от $4,5 \cdot 10^6$ в 1 мкл (в среднем к моменту рождения) через 12 ч после рождения повышается до $5,5 \cdot 10^6$ в 1 мкл, гемоглобин — от 156 г/л (15,6 г%) до 200 г/л (20 г%) [Künzer, 1962].

Спустя несколько дней у новорожденного снижается продукция эритропоэтина. Вероятно, с этим совпадает и снижение уровня эритроцитов и гемоглобина в крови. Такая картина наблюдается в течение первых $1\frac{1}{2}$ – $2\frac{1}{2}$ мес жизни. Между 60-м и 90-м днем жизни вновь повышается содержание эритропоэтина, нарастает ретикулоцитоз, нормализуется эритропоэз [Леонова В. Г., 1961, 1966; Мосягина Е. Н., 1969]. В течение первого года жизни изменяется антигенная структура эритроцитов: антиген i, преобладающий на эритроцитах новорожденного, сменяется антигеном I [Marsh, 1961]. Смена антигенов эритроцита совпадает с исчезновением так называемых фетальных эритроцитов — клеток, содержащих фетальный гемоглобин. К первому году жизни фетальный гемоглобин уже не превышает 1%.

Форма и размеры эритроцита. Эритроцит человека в норме имеет двояковогнутую, дискоидную форму (рис. 51, см. на цвет. вкл., 52). Предполагают, что плоский диск лучше всего адаптирован к транспорту веществ из клетки и внутрь ее и к диффузии газов к центру клетки [Чижевский А. Л., 1959; Hartridge, 1919; Ponder, 1948]. Подсчеты, произведенные Prankerd (1961), показали, что двояковогнутая форма обладает незначительными диффузионными преимуществами. Однако объем, соответствующий диску, имеет в 1,7 раза большую поверхность, чем такой же объем, соответствующий сфере, и может умеренно изменяться без растяжения мембраны клетки.

Двояковогнутая форма эритроцита, эластичность, деформируемость и сохранение структуры клетки при удалении из нее гемоглобина, когда

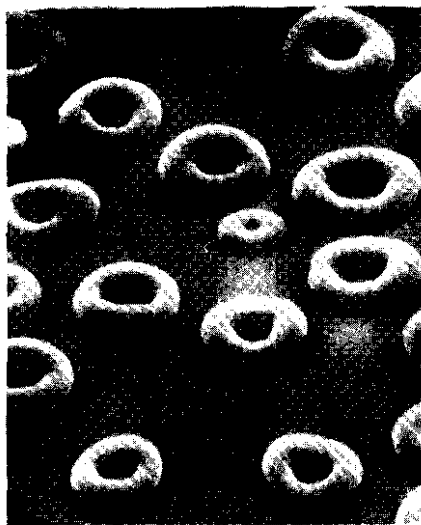


Рис. 52. Нормальные эритроциты дискоциты (в сканирующем микроскопе), имеющие правильную округлую или слегка овальную форму. Виден один микроцит (1). Ув. 3000.

цитоплазмы и ядро, у эритроцита нет, и нет создающих этот цитоскелет белков тубулина и виментина.

С помощью электрофореза в мембране и цитоскелете эритроцита выделено 8 типов полипептидов. Среди них есть рецепторные белки — гликопротеины типа гликофорина, каталитические белки, играющие роль в транспорте ионов и образующие каналы мембраны; к таким белкам относится интегральный белок мембраны, обозначаемый как «band-3-гликопротеин». И гликофорин, и «band-3-гликопротеин» относятся к трансмембранным белкам.

Основным опорным стабилизирующим белком цитоскелета эритроцита является спектрин — специфический белок эритроцита, хотя одна из его важных функций по соединению с актином и актина с мембраной клетки присуща и некоторым белкам других клеток. Спектрин представляет собой димер из α - и β -субъединиц, резистентных к протеазам; их молекулярная масса 220 000—240 000. Димеры спектрина самоассоциируются способом конец в конец в тетрамеры длиной 200 пм, образуя гибкие вытянутые молекулы, которые и создают основу фибриллярной сети цитоскелета.

Кроме спектрина, эту сеть образует его соединение с F-молекулой актина, представленного в эритроците короткими — 26 пм фибриллами и образующего олигомеры. У пересечения спектрина с актином и в местах их соединения находится белок — «band-4.1». Спектрин соединяется с мембраной клетки через белок анкирин — «band-2.1» и синдеины — «band 2.2—2.6». У места соединения анкирина с мембраной, находится белок «band-3».

Данные о структуре цитоскелета эритроцита получены с помощью электронной микроскопии, сканирующего микроскопа, иммунохимии, радиоизотопных методов [Marchesi, 1979, 1983; Branton et al., 1981].

С изменениями цитоскелета эритроцита связаны некоторые формы гемолитических анемий — наследственные эллиптоцитоз, пиропойкилоцитоз, отдельные варианты наследственного микросфероцитоза.

Цитоскелет эритроцита играет, по-видимому, важную роль в его спо-

остается так называемая «тень» эритроцита, как предполагают, заметно зависит от особенностей его строения, прежде всего цитоскелета.

Структура плазменной мембраны у эритроцита такая же, как у ядерных клеток, но его цитоскелет отличается от цитоскелета этих клеток. У эритроцита есть только поверхностный цитоскелет, который представляет собой устойчивое к действию детергентов соединение белков друг с другом и с мембраной, образующее своеобразную сеть вдоль внутренней поверхности плазменной мембраны, обращенную к цитоплазме. Этот цитоскелет называют еще скелетом мембраны и по его расположению и по тому, что он упрочивает в основном мембрану, обеспечивает единство ее липидного слоя, в то же время придавая мембране внутреннюю подвижность и гибкость.

Цитоскелета в виде проходящих через клетку микротрубочек и микрофиламентов, соединяющих — плазменную мембрану и компоненты

способности к деформации. Дисковидный эритроцит может легко пройти миллипоровый фильтр 3 мкм, может войти в микропипетку диаметром 2,5—3 мкм.

У человека и млекопитающих «проверкой» на деформируемость эритроцита являются селезеночное фильтрационное ложе, красная пульпа, где эритроциты из открытого кровотока должны проходить через стенку синуса селезенки, внутрь его, вновь поступая таким образом в сосудистый кровоток. Эритроциты с пониженной способностью к деформации не способны пройти в синус и фагоцитируются ближайшими фагоцитами, лежащими в красной пульпе вдоль трабекул [Weiss, Travassoli, 1970].

За 100—120 дней циркулирования в организме способность эритроцита к деформации снижается. С возрастом снижается стойкость эритроцитов к осмотическому гемолизу, к аутогемолизу, в меньшей степени к механической травме [Ponder, 1948, 1955]. Стареющие сферические эритроциты, как и сфероциты при патологии, имеющие пониженную способность к деформации, не могут проходить через миллипоровые фильтры 3 мкм, задерживаются они и селезенкой. Возможно, снижение деформируемости с возрастом эритроцита и сферуляция клетки связаны с изменением цитоскелета. У старого эритроцита обнаруживается агрегация спектрина и гемоглобина [Snyder et al., 1983], т. е., возможно, то соединение, которое советские исследователи в свое время предполагали как обязательную структуру эритроцита и назвали гемолিপостроматином [Рубинштейн Д. Л., 1921].

Возможно, в деформируемости эритроцита играет роль не только цитоскелет, но и липиды мембраны, в частности, соотношение фосфолипидов и холестерина в мембране, которое определяет текучесть (fluidity) мембраны у всех клеток вообще. Это свойство также может иметь отношение к стойкости мембраны эритроцита. Текучесть клеточных мембран меняется при их отмывании, как показано на лимфоцитах. Вместе с тем в 50—60-х годах было обнаружено изменение стойкости эритроцита к кислотному лизису при отмывании [Воробьев А. И., Бриллиант М. Д., 1961; Бриллиант М. Д., Воробьев А. И., 1962]. Тогда предполагали, что это снижение стойкости связано с изменением липидной структуры эритроцита и содержания холестерина или его положения в мембране. Работы Pranker (1961) подтверждали изменение липидов при отмывании эритроцитов. Этот феномен может иметь место *in vivo*, при циркуляции эритроцита в селезенке, в красной пульпе, где проходит деплазмирование клеток, в почках в условиях «чудесной кровяной сети» и реабсорбции жидкости. Влияние деплазмирования на клетки до конца не ясно. Возможно, дело не в изменении текучести мембраны, а в изменении гликокаликса (см. «Структура клетки»), активности рецепторов клетки.

В эксперименте с культивированием эритроцитарных клеток-предшественниц обнаружено, что при отмывании резко повышается пролиферативная активность БОЕ-Э [Axelrad et al., 1981].

Размеры нормального эритроцита человека изменчивы, но можно установить пределы средних колебаний. Их цифровое значение зависит от методов определения, например, измеряется ли диаметр эритроцита в мазке или в плазме. Существуют некоторые колебания, связанные с полом. Эритроциты у новорожденных больше по размеру и объему, чем у взрослых [Чижевский А. Л., 1959; Stig, 1954; Valet et al., 1978].

Диаметр нормального эритроцита человека 7,5—8,3 мкм; он несколько уменьшается с возрастом клетки. Толщина эритроцита 2,1 мкм, средний объем 86,1 мкм³, а площадь поверхности 145 мкм².

Ниже приведены некоторые параметры эритроцита человека по Albritton (1951).

Содержание эритроцитов в 1 мкл	$5,1 \cdot 10^6$	Объем, мкм ³	87
Объем (гематокритный), мл/100 мл	44,5	Масса, мкмкг (гг)	96
Гемоглобин, г/л	149	Плотность	1,0983
Диаметр эритроцита, мкм			
сухого	2,0	Содержание гемоглобина,	
в плазме	2,4	мкмкг	29
Поверхность, мкм ²		Сфероцитарный индекс	27
сухого	135		
в плазме	163		

РЕТИКУЛОЦИТЫ

Теряя ядро, полихроматофильный нормоцит превращается в ретикулоцит. Название обусловлено присутствием в цитоплазме сетчатого вещества — *substantia reticulofilamentosa* (рис. 51); впервые ее наблюдал Р. Ehrlich в 1881 г.

Сетчатая субстанция представляет собой артефакт из агрегации митохондрий, рибосом и других органелл, имеющих в ретикулоците; этот артефакт возникает при окраске мазка так называемыми прижизненными методами: бриллиантовым крезиловым синим или акридиновым оранжевым. В мазке крови или костного мозга, окрашенном по Романовскому—Гимзе, ретикулоциты видны как полихроматофилы [Isaac, 1924].

По Lajtha (1963), ретикулоцит пребывает в костном мозге 30—40 ч. Костномозговые ретикулоциты, каково бы ни было их абсолютное количество, образуют небольшой резерв красной крови. По данным Т. С. Истамановой (1926), Riddle (1941) и других авторов, все безъядерные эритроциты в костном мозге — ретикулоциты. Именно этот факт и постоянство процента ретикулоцитов крови в норме позволяют по ретикулоцитозу судить об интенсивности эритропоэза.

Выход эритроцитов из костного мозга регулируется гуморально, в частности, селезенкой [Crosby, 1959] и эритропоэтином [Fisher et al., 1965]. В норме время созревания ретикулоцита в периферической крови составляет 35—45 ч [Попов Ю. П., 1960; Seip, 1953]. В случае выхода в кровь резервных ретикулоцитов это время иногда удлиняется, так как поступают ретикулоциты первых стадий созревания [Giblett et al., 1956].

Содержание ретикулоцитов в крови в норме, по данным разных авторов, составляет от 0,8—1,3 до 0,2—2% [Мосягина Е. Н., 1969; Dacie, Lewis, 1949].

При исследовании методом электронной микроскопии ретикулоцит имеет вид клетки неправильной формы с остатками органелл. Маленькие митохондрии и центриоли сконцентрированы в той области клетки, где на стадии нормоцита отделялось ядро. Рибосомы рассеяны по цитоплазме. При созревании митохондрии уменьшаются в числе и размерах, полирибосомы превращаются в монорибосомы. По мере того как ретикулоцит самопереваривает органеллы, в нем появляются вакуоли. Мембрана ретикулоцита утрачивает антигены HLA, которые были на ядерных стадиях. В норме ретикулоцит может содержать немного ферритина и гемосидерина. На рис. 53 показан ретикулоцит в сканирующем микроскопе.

ОБМЕН ЖЕЛЕЗА

Железо — один из основных по значению элементов организма. По данным Jacobs, Worwood (1974), в организме взрослого человека массой 70 кг имеется 4,5 г железа.

Почти все железо входит в состав различных белков. Из них наиболее важен гемоглобин, функция которого — перенос кислорода от легких к тканям. Гемоглобин состоит из небелковой части, гема, и белковой части, глобина. В молекуле гема железо связано с протопорфирином. Гем входит не только в состав гемоглобина, он содержится в миоглобине, цитохромах, входит в состав каталазы, лактопероксидазы. Основной белок, содержащий железо и не имеющий гемовой группы, ферритин, он содержит железо запасов. Железо входит и в состав производного ферритина — гемосидерина. Не содержит группы гема белок трансферрин, переносящий железо. Железо в негемовой форме есть в ряде ферментов (аконитаза, ксантиноксидаза, НАДН-дегидрогеназа). Основное количество железа в организме (57,6%) входит в состав гемоглобина и содержится в эритроцитах.

Значительное количество железа есть в мышцах (27,6%). Большая часть этого железа входит в состав ферритина (68,1% железа мышц), остальная часть включена в миоглобин (21,9%). В печени откладывается 7,8% железа организма. Железо печени в основном входит в состав ферритина и гемосидерина.

Трансферрин — белок плазмы крови, относящийся к β -глобулинам. Он имеет молекулярную массу около 80 000, состоит из одной полипептидной цепи, имеющей 2 активных участка, каждый из которых может связать по одному атому железа в трехвалентной форме. Трансферрин — это гликопротеин, содержащий 6% углеводов; одна молекула трансферрина содержит 4 группы сиаловых кислот.

Основной синтез трансферрина у людей происходит в печени [Prunier et al., 1964]. Было показано, что за сутки производится 12—24 мг трансферрина на 1 кг массы, т. е. 5—9% всего количества этого белка.

Всасывание железа. В настоящее время известно, что содержание железа в организме зависит в основном от всасывания его. Выделение железа из организма — процесс, недостаточно регулируемый. Существует сложный механизм, препятствующий всасыванию избыточного количества железа.

Место всасывания. Хотя теоретически весь кишечник, включая толстую кишку, способен всасывать железо, основное количество железа всасывается в двенадцатиперстной кишке, а также в начальной части тощей кишки. По данным Wheby (1970), чем больше дефицит железа, тем дальше в тощую кишку распространяется зона его всасывания.

Механизм всасывания железа. Существует ряд гипотез, объясняющих механизм регуляции всасывания железа, однако ни одну из них нельзя считать удовлетворительной. Процесс всасывания железа у человека включает в себя проникновение железа в слизистую оболочку из просвета кишки, проникновение железа из слизистой оболочки в плазму, заполнение запасов железа в слизистой оболочке и влияние этих запасов на всасывание.



Рис. 53. Ультраструктура ретикулита. На поверхности широкая и выбухающая складка и несколько небольших углублений. Ув. 10 000.

Железо проникает в слизистую оболочку из просвета кишки всегда быстрее, чем поступает из слизистой оболочки в плазму. Хотя обе величины зависят от потребностей организма в железе, проникновение железа в слизистую оболочку кишки меньше зависит от содержания железа в организме, чем проникновение железа из слизистой оболочки в плазму.

При повышенной потребности организма в железе скорость его поступления в плазму из слизистой оболочки приближается к скорости проникновения в слизистую оболочку кишки. Железо при этом в кишке практически не откладывается. Прохождение железа через слизистую оболочку занимает несколько часов; в этот период кишка рефрактерна к дальнейшему всасыванию железа. Через некоторое время железо вновь всасывается с такой же интенсивностью.

При уменьшении потребности организма в железе замедляется его проникновение в кишку, еще больше уменьшается поступление железа из слизистой оболочки в плазму. Большая часть железа, которое не всасывается, откладывается в кишке в виде ферритина.

Всасывание железа, входящего в состав гема, происходит значительно более интенсивно, чем всасывание неорганического пищевого железа. В слизистой оболочке кишки имеется фермент гемоксигеназа, необходимый для распада молекулы гема на билирубин, окись углерода и ионизированное железо [Conrad et al., 1967; Raffin et al., 1974].

При нормальном содержании железа в организме значительная его часть проходит через слизистую оболочку кишки в ток крови, а определенная часть задерживается в стенке кишки. При сидеропении в слизистой оболочке задерживается значительно меньшая часть, основная часть железа оказывается в плазме. При избытке железа в организме основная часть железа, проникшего в слизистую оболочку, в ней и задерживается. В дальнейшем эпителиальная клетка, наполненная железом, продвигается от основания к концу ворсинки, затем слущивается и выводится с калом вместе с невсосавшимся железом.

Этот физиологический механизм всасывания действует при обычных содержащихся в нормальной пище, концентрациях железа в просвете кишки. Если концентрация железа превышает в десятки и сотни раз физиологическую, то всасывание ионного двухвалентного железа во много раз возрастает. Это следует учитывать при лечении больных солями двухвалентного железа. Трехвалентное железо практически почти не всасывается ни в физиологических концентрациях, ни в избыточных.

Всасывание пищевого железа строго лимитировано: за сутки всасывается не более 2—2,5 мг.

Всасывание железа из пищевых продуктов. Железо содержится во многих продуктах как растительного, так и животного происхождения. Высока концентрация железа в мясе, печени, почках, много железа содержат бобы сои, петрушка, горох, шпинат, сушеные абрикосы, чернослив, изюм. Значительное количество железа содержится в рисе, хлебе, яблоках.

Однако имеет значение не количество железа в продукте, а его всасывание из данного продукта. Из продуктов растительного происхождения железо всасывается очень ограниченно, в значительно большей степени из большинства животных продуктов. Так, из риса, шпината всасывается не более 1% железа, из кукурузы, фасоли — 3%, из бобов сои — 7%, из фруктов — не более 3%. Много железа всасывается из говядины и особенно из телятины. Так, по данным Martínez-Torres, Layrisse (1970), из телятины может всосаться до 22% железа, из рыбы — около 11%. Из яиц всасывается не более 3% железа.

Железо, входящее в состав белков, содержащих гем, всасывается

значительно лучше, чем из ферритина и гемосидерина, и железо из печени всасывается значительно меньше, чем из мяса. Кстати, поэтому хуже всасывается железо из рыбы, так как в ней железо присутствует в основном в виде гемосидерина и ферритина, а в телятине до 90% железа содержится в виде гема.

На всасывание железа влияет ряд факторов. Некоторым из этих факторов многие годы придавалось большее значение, чем они заслуживают, некоторым — меньшее. Так, очень много работ было посвящено влиянию желудочной секреции на всасывании железа.

Частота сочетания железодефицитной анемии с ахилией еще в начале века дала основание предполагать, что железо всасывается лишь при нормальной желудочной секреции и ахилия является одним из основных факторов, приводящих к развитию железодефицитной анемии. Однако исследования, выполненные за последние годы, показали, что нормальная желудочная секреция влияет на всасывание некоторых форм железа, однако это не главный фактор в регуляции всасывания железа. Jacobs с соавт. (1964) показали, что хлористоводородная кислота влияет лишь на всасывание трехвалентного железа. По данным С. И. Рябова, Е. С. Рысса (1976), всасывание радиоактивного железа в двухвалентной форме, прибавленного к хлебу, не зависело от желудочной секреции. Желудочная секреция не влияет на всасывание железа, входящего в состав гема [Heinrich, 1975].

М. И. Гуревич (1977) показал, что в норме всасывание гемоглобинового железа у здоровых женщин в среднем составляет $16,9 \pm 1,6\%$, у мужчин $13,6 \pm 1\%$. При железодефицитной анемии всасывание железа резко повышено и не различается у лиц с нормальной и пониженной секрецией. Нормальным оказалось всасывание железа у лиц, перенесших резекцию желудка. У лиц с атрофическим гастритом без анемии всасывание гемоглобинового железа не отличалось от всасывания железа у здоровых лиц. По Heinrich (1975), ахилия даже несколько помогает всасыванию гемоглобинового железа, так как кислая реакция среды способствует полимеризации гема, входящего в состав гемоглобина, и его осаждению. По данным Heinrich (1975), при низкой желудочной секреции несколько снижено поступление железа из свинины, однако предварительная обработка мяса пепсином и хлористоводородной кислотой усиливает всасывание железа. Следовательно, низкая секреция влияет не на всасывание железа, а на переваривание пищи.

В целом следует отметить, что железо из большинства пищевых продуктов всасывается при ахилии вполне удовлетворительно, и сама по себе ахилия практически не приводит к дефициту железа. При железодефиците и ахилии всасывание железа может быть несколько меньшим, чем у лиц с нормальной желудочной секрецией, поэтому при повышенных потребностях в железе декомпенсация при ахилии может наступить несколько раньше, чем при нормальной желудочной секреции. Всасывание лекарственных препаратов двухвалентного железа практически не зависит от желудочной секреции [Heinrich, 1979].

Показано, что оксалаты, фитаты, фосфаты входят в комплекс с железом и снижают его всасывание, а ряд веществ усиливают всасывание железа. К ним относятся аскорбиновая, янтарная, пировиноградная кислоты, фруктоза, сорбит. Всасывание железа усиливается под влиянием алкоголя [Charlton et al., 1964].

Гипоксия, снижение запасов железа в организме, активизация эритропоэза усиливают всасывание железа. Влияют на всасывание железа насыщение трансферрина, концентрация железа плазмы, скорость оборота железа, уровень эритропоэтина. Ни один из перечисленных факторов не удалось выделить как главный, через который осуществляется гуморальное влияние на слизистую оболочку кишки.

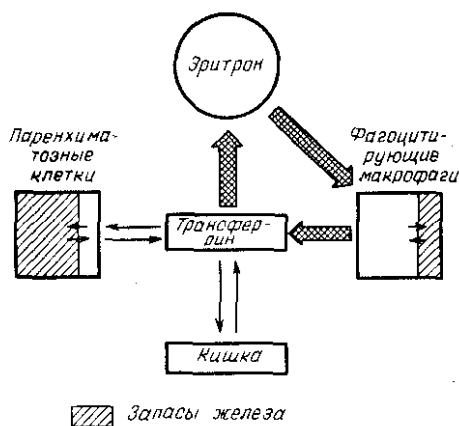


Рис. 54. Схема внутреннего транспорта железа.

Транспортировка железа. После всасывания железо связывается с трансферрином, который переносит железо к эритрокариоцитам костного мозга. Кроме того, трансферрин переносит железо от клеток, где хранятся его запасы, к эритрокариоцитам, а также от фагоцитирующих макрофагов, где железо распадается, к клеткам костного мозга и к местам, где сохраняются запасы железа (рис. 54). Одна молекула трансферрина присоединяет 2 атома железа.

На мембране эритрокариоцита и мембране ретикулоцитов имеются специфические участки для обратимого присоединения трансферрина. Связывание железа с трансферри-

ном и его освобождение — это активные процессы, которые могут подавляться ингибиторами ферментов.

Установлено, что к поверхности ретикулоцита могут присоединяться 25 000—50 000 молекул трансферрина, нагруженных железом. Меченный по железу трансферрин легко присоединяется к ретикулоцитам, но не присоединяется к лейкоцитам, тромбоцитам и зрелым эритроцитам.

Железо эритрокариоцитов. После того как трансферрин «разгружает» железо на поверхности эритрокариоцитов, оно проникает внутрь клетки. Трансферрин в большинстве случаев возвращается в плазму, но некоторые его молекулы проникают внутрь эритрокариоцита и связываются с молекулой носителя — белка молекулярной массы 20 000. Bates, Workman (1974) описали белок сидерохилин, который связывает железо в клетке и передает его для синтеза гемоглобина и ферритина.

Железо, возможно, в комплексе с трансферрином или сидерохилином, проникает в митохондрии, где происходит синтез гема из протопорфирина и железа. Судьба проникшего в клетку трансферрина неизвестна. Образование ферритина происходит в эритрокариоците из апоферритина, синтезируемого в клетке, и железа, проникшего в клетку.

Наиболее вероятно, что синтез ферритина в эритрокариоците нужен для удаления из клетки избыточного железа, не вошедшего в гемоглобин. Этот ферритин собирается в лизосомах, а затем удаляется из клетки как в костном мозге, так и в циркуляции после удаления из клетки ядра. В удалении гранул железа из циркулирующей клетки участвует, по-видимому, селезенка, так как в эритроцитах людей после спленэктомии (по поводу травмы) обнаруживаются гранулы железа, а в норме выявить их в зрелых эритроцитах не удается.

Железо запасов. Основным белком, используемым для сохранения избытка железа в организме, является ферритин. Ферритин — это водорастворимый комплекс гидроокиси трехвалентного железа и белка — апоферритина; гидроокись железа соединена с остатком фосфорной кислоты. Молекула ферритина напоминает по форме грецкий орех; скорлупа ореха — это белок апоферритин, а внутри находятся в различном количестве атомы железа, почти вплотную прилегающие один к другому. Ферритин может вместить до 4500 атомов железа, практически одна молекула содержит около 3000 атомов. Молекулярная масса ферритина зависит от числа

атомов железа, а этот показатель может колебаться. В среднем молекулярная масса ферритина близка к 460 000. Ферритин в норме имеется в плазме и практически почти во всех клетках организма, но больше всего — в печени и мышцах.

Гемосидерин — белок, содержащий железо, обнаруживаемый в фагоцитирующих макрофагах и их производных, в макрофагах костного мозга и селезенки, в купферовских клетках печени. Гемосидерин — это частично денатурированный и частично депротеинизированный ферритин; иммунологически гемосидерин полностью идентичен ферритину [Wohler, 1964]. Молекула ферритина содержит 20% железа, а в гемосидерине железа больше — 25—30%. В отличие от ферритина, гемосидерин нерастворим в воде.

Как гемосидерин, так и ферритин используются в качестве белков запаса, однако скорость мобилизации гемосидерина значительно более медленная, чем ферритина. Hershko и соавт. (1973) показали, что железо запасов может быть как в паренхиматозных клетках, так и в фагоцитирующих макрофагах. В норме основную часть железа, связанного с трансферрином, организм использует для эритропоэза. Фагоцитирующие макрофаги, получившие железо при разрушении в них эритроцитов, в основном передают это железо трансферрину, который вновь его использует для эритропоэза. Паренхиматозные клетки тоже содержат железо, но в основном в запасах, и лишь малая часть его передается трансферрину и используется для эритропоэза. Паренхиматозные клетки в свою очередь получают железо из трансферрина.

В опытах на крысах установлено [Cook et al., 1972; Hershko et al., 1973], что в паренхиматозные клетки проникает железо из сыворотки, связанное с трансферрином и входящее в состав ферритина сыворотки, а также содержащееся в гемоглобине (связанном с гаптоглобином сыворотки) или геме (связанном с гемопексином). Железо из эритроцитов, подвергнутых нагреванию для ускорения их гибели, или из комплекса ферритина с антителами к ферритину, а также введенное животным коллоидное железо поступает в основном в фагоцитирующие макрофаги. Макрофаги получают железо главным образом из нежизнеспособных эритроцитов.

В отличие от железа макрофагов, железо, находящееся в паренхиматозных клетках, расходуется медленно. В опытах на крысах показано, что после введения меченого ферритина из паренхиматозных клеток расходуется за сутки 4,3% железа, тогда как из макрофагов за сутки расходуется до 70% [Hershko et al., 1974]. У здоровых людей за сутки из паренхиматозных клеток тратится 0,09 мг железа, а из макрофагов — 0,41 мг [Cook et al., 1970].

Аскорбиновая кислота увеличивает освобождение железа из макрофагов, но не влияет на его освобождение из паренхиматозных клеток.

Освобождение железа из паренхиматозных клеток увеличивается при кровотечениях и уменьшается при массивных гемотрансфузиях. При кровотечениях уменьшается захват эритроцитов макрофагами, и, следовательно, освобождение железа макрофагами в такой ситуации имеет меньшее значение.

Лабильный пул железа. Это понятие появилось при изучении кинетики железа [Greenberg, Wintrobe, 1944; Pollycove, Mortimer, 1961]. Железо покидает плазму и входит в интерстициальное пространство тканей. Там оно может связываться с клеточными мембранами. Часть этого железа возвращается в плазму, и этот процесс приводит к отклонению линии клиренса железа, что выявляется в 1-й или во 2-й день после введения радиоактивного железа. Изменение в наклоне линии зависит от количества так называемого лабильного пула. Рассчитано, что в норме лабильный

пул содержит 80—90 мг железа. Остается неясным, существует ли одна или несколько фракций.

Тканевое железо — это 6—8 мг железа, входящего в состав цитохромов и других ферментов всех тканей организма.

Потери железа из организма. Раньше пытались оценить потери железа из организма химическими методами, однако они не годятся для этой цели, так как с калом теряется не только железо, проникшее туда с желчью или через эпителий кишки, но и железо пищи, которое не восалось. Для изучения потери железа из организма используются радиологические методы (см. главу «Радионуклидные методы в гематологии»). Green с соавт. (1968) установили, что за сутки мужчины теряют с калом около 0,4 мг железа; 0,25 мг железа выделяется желчью, 0,1 мг теряется со слущивающимся эпителием кишки. Потери железа с эпителием кожи и с потом Green определяет в 0,2—0,3 мг; с мочой теряется около 0,1 мг железа.

Bothwell (1970) показал, что мужчины за сутки теряют около 1 мг железа. Потери железа у менструирующих женщин соответствуют этим цифрам. Потери железа у менструирующих женщин намного превышают потери железа у мужчин. Они складываются из потерь, свойственных мужчинам, и потерь, свойственных только женщинам — потери железа во время менструальных кровотечений, во время беременности, родов и лактации.

По данным различных исследований, потери железа у здоровых женщин колеблются от 2 до 79 мг за одну менструацию. Hallberg с соавт. при обследовании 476 здоровых женщин пришли к заключению, что в среднем они теряют за время менструации 30 мл крови, что соответствует 15 мг железа, однако у 11% здоровых женщин количество теряемой крови превышает 80 мл (40 мг железа). Р. В. Сенчик, В. Г. Голубева (1970) оценивают среднюю потерю железа у женщин во время менструаций в 19,2 мг. По данным Ribo (1970), в период менструации женщины теряют $43,4 \pm 2,3$ мл крови, в среднем 30 мл (15 мг железа). Такую кровопотерю гинекологи считают нормальной. У рожавших женщин кровопотеря несколько больше, чем у нерожавших. Таким образом, при расчете потери железа на 1 день месяца следует учитывать, что при нормальных менструациях женщины теряют в день от 0,5 до 1,2 мг железа.

Во время беременности потеря железа составляет не менее 700—800 мг, а потребности в железе во время беременности большие, они составляют 800—1200 мг. Хотя определенная часть железа во время беременности сберегается отсутствием в этот период менструальных кровопотерь, потребности в железе остаются очень высокими. Увеличение массы циркулирующей крови в период беременности обуславливает расход железа для образования новых эритроцитов — на это расходуется около 500 мг железа, однако это железо из организма матери не теряется. Теряется железо, которое мать передает ребенку (около 300 мг), железо, входящее в плаценту (около 200 мг), и железо, теряемое с кровью в родах и в послеродовом периоде (50 мг). За период лактации, по данным Hallberg, женщины теряют более 400 мг железа. Таким образом, во время беременности и лактации женщины теряют не менее 800 мг железа.

БИОСИНТЕЗ ПОРФИРИНОВ И ГЕМА

Пути биосинтеза гема удалось выяснить благодаря работам Shemin (1946—1953), Granick (1949—1968) и др. Показано, что для синтеза одной молекулы гема необходимо 8 молекул аминокислоты глицина.

Янтарная кислота является основным компонентом, вступающим в соединение с глицином (см. рис. 166). Вначале янтарная кислота связывается с коферментом А¹. В этой реакции участвуют липоевая кислота и производное витамина В₁ — тиаминпирозофосфат. Образуется сукцинил-кофермент А, который связывается с глицином. Для осуществления этой связи в качестве кофермента необходим пиридоксаль-фосфат — производное витамина В₆. В результате реакции образуется α-амино-β-кетоглициновая кислота. Как все β-кетоновые кислоты, α-амино-β-кетоглициновая кислота — соединение очень нестойкое. Отщепление от нее группы CO₂ ведет к образованию δ-аминолевулиновой кислоты (АЛК).

Из двух молекул δ-аминолевулиновой кислоты образуется порфиобилиноген (ПБГ). Образование ПБГ из двух молекул АЛК катализируется дегидратазой АЛК; активный центр этого фермента содержит сульфгидрильные группы.

Из четырех молекул ПБГ образуется уропорфириноген. В процессе образования уропорфириногена из ПБГ участвуют два фермента (уропорфирогенсинтетаза и уропорфириноген-III-косинтетаза). Из уропорфириногена образуется копропорфириноген. В этом синтезе участвует декарбоксилаза уропорфириногена. Следует отметить, что этот фермент может использовать для синтеза лишь восстановленную форму — уропорфириноген и не может использовать окисленную форму — уропорфирин.

Образование протопорфириногена из копропорфириногена осуществляется ферментом декарбоксилазой копропорфиногена. Дальнейший механизм образования протопорфирина из протопорфириногена неясен. Протопорфириноген не связывает металлов. Протопорфирин легко соединяется с железом, в меньшей степени — с кобальтом, никелем.

Goldberg с соавт. (1956) показали, что образование гема в организме происходит благодаря действию фермента, названного в дальнейшем гемсинтетазой, или феррохелатазой. Активный центр этого фермента, так же как и фермента дегидратазы δ-аминолевулиновой кислоты, содержит сульфгидрильные группы.

Биосинтез порфиринов в организме осуществляется во всех клетках. Наибольшее количество порфиринов синтезируется в эритрокариоцитах костного мозга. Основная часть синтезированных там порфиринов идет для образования гемоглобина.

Значительное количество порфиринов синтезируется в печени, они необходимы для образования каталазы, пероксидазы, цитохромов. В мышцах идет синтез гема, необходимого для образования миоглобина.

При определении порфиринов в моче и кале следует помнить, что они попадают туда из различных источников. У здоровых людей порфирины мочи и кала — это промежуточные продукты, образовавшиеся в ходе синтеза гема и оставшиеся неиспользованными. При патологических состояниях повышение содержания порфиринов может быть обусловлено гиперпродукцией этих веществ, недостаточной активностью ферментов, участвующих в их утилизации, и нарушением выведения порфиринов из организма.

АЛК и ПБГ попадают в мочу главным образом из эритрокариоцитов костного мозга и из печени. Главным источником порфиринов мочи в норме является печень, небольшая часть порфиринов попадает в мочу из эритрокариоцитов костного мозга. Копропорфириноген — это основная форма нормального мочевого порфирина, однако он быстро окисляется в копропорфирин. В норме большая часть копропорфирина мочи относится к III изомерной форме. В моче здоровых людей содержится также небольшое количество уропорфирина.

Кал содержит порфирин как экзогенного, так и эндогенного происхождения. Порфирины эндогенного происхождения (протопорфирин, копропор-

¹ Кофермент А — кофермент ацетилирования — активная (простетическая) группа ряда ферментов, осуществляющих процессы конденсации кислотных остатков — ацилов. При помощи этого кофермента происходит биологический синтез ряда веществ. Соединяясь с уксусной, янтарной и другими кислотами, кофермент А (КоА) переводит их в активную форму (ацетил-кофермент А, сукцинил-кофермент А), способную вступать в другие соединения.

фирина) проникает в кал с желчью. Порфирины экзогенного происхождения (мезопорфирин и дейтропорфирин) — продукты жизнедеятельности некоторых микроорганизмов кишечника. Микроорганизмы могут производить порфирины из гемосодержащих частей пищи во время гниения, а также синтезировать порфирины из простых веществ.

Уропорфирин, копропорфирин и протопорфирин можно определить в эритроцитах. Основной свободный порфирин эритроцитов — протопорфирин. Кроме того, в эритроцитах содержится малое количество свободного копропорфирина и уропорфирина.

Многочисленные экспериментальные и клинические данные позволяют сделать вывод, что свободные порфирины эритроцитов — не результат физиологического или патологического распада молекулы гемоглобина и эритроцитов, а остатки порфиринов, образованных для биосинтеза гема, но не использованных.

Эритроциты здоровых людей содержат ферменты, способные синтезировать порфирины из АЛК. Однако способность синтезировать АЛК или порфирины из глицина и янтарной кислоты и гем из протопорфирина и железа зрелые эритроциты утрачивают.

Биосинтез гема контролируется по принципу обратной связи: накопление продукта, образующегося в ходе реакции, служит сигналом для торможения или полного прекращения реакции. В работах Granick показано, что скорость синтеза гема зависит от реакции образования АЛК. Можно предположить, что гем подавляет образование синтетазы АЛК.

Путь распада гемоглобина отличается от пути его биосинтеза. Увеличение содержания в организме уропорфирина, копропорфирина, протопорфирина, АЛК, порфобилиногена никогда не бывает следствием распада гемоглобина; во всех случаях накопление этих веществ является следствием либо их повышенного производства, либо недостаточного использования.

СТРУКТУРА ГЛОБИНА

Молекула гемоглобина здорового взрослого человека неоднородна. Основная фракция гемоглобина — гемоглобин А — составляет около 95% всего гемоглобина; 5% приходится на малые фракции; 3,5% составляет гемоглобин A_2 и 1—1,5% — гемоглобин F. Эти гемоглобины отличаются друг от друга аминокислотным составом.

Все 3 фракции гемоглобина состоят из одинакового числа аминокислот (574), которые располагаются в виде полипептидных цепей. Каждый гемоглобин содержит 4 полипептидные цепи. Эти цепи называют буквами греческого алфавита в зависимости от аминокислотной последовательности. Гемоглобин А состоит из двух α -цепей и двух β -цепей, гемоглобин A_2 — из двух α -цепей и двух δ -цепей, гемоглобин F содержит две α -цепи и две γ -цепи. α -Цепь гемоглобина состоит из 141 аминокислоты, а β -, γ - и δ -цепи содержат по 146 аминокислот. Таким образом, все основные нормальные типы гемоглобина содержат одну одинаковую для всех α -цепь и вторую, отличную от первой. Так, γ -цепь, входящая в состав гемоглобина F, отличается от β -цепи, входящей в состав гемоглобина А, порядком аминокислот в 39 позициях, а δ -цепь, входящая в состав гемоглобина A_2 , отличается от β -цепи порядком аминокислот в 10 позициях.

Гемоглобин F отличается от гемоглобина А устойчивостью к щелочи. Еще в прошлом веке было показано, что гемоглобин плода в 155 раз более устойчив к воздействию щелочи, чем гемоглобин взрослого человека. Количественное определение гемоглобина F основано на исследовании щелочной устойчивости гемоглобина. Гемоглобин A_2 количественно определяют в большинстве случаев электрофорезом в ацетат-целлюлозе.

Синтез различных цепей глобина контролируется различными генами. Гены, контролирующие синтез β - и α -цепи, находятся в разных хромосомах. Гены, отвечающие за синтез β -, γ -, δ - и, вероятно, Σ -цепи, находятся в 16-й хромосоме. При развитии эмбриона и новорожденного происходит «включение» синтеза одних цепей и «выключение» других. Так, на ранних этапах эмбрионального развития прекращается синтез ϵ -цепи и начинается синтез γ -цепи, которые после рождения почти полностью заменяются β - и δ -цепями. Продукция δ -цепей в течение всей жизни постоянна и составляет $1/40$ выработки β -цепи. Синтез β -, γ - и δ -цепей контролируется одной парой генов, а синтез α -цепей, по всей вероятности, двумя парами, из которых одна главная, а другая побочная; оба гена в 11-й хромосоме.

Различие в структуре между гемоглобином F и гемоглобином взрослого человека связано с разницей в получении кислорода у плода новорожденного. Гемоглобин F имеет большее сродство к кислороду, чем гемоглобин A, так как получение кислорода от плаценты сопряжено с большими трудностями, чем получение кислорода из альвеол. Бóльшее сродство гемоглобина F к кислороду сочетается с более низкой способностью гемоглобина F по сравнению с гемоглобином A связывать 2,3-дифосфоглицериновую кислоту, которая способствует понижению сродства к кислороду и более легкой отдаче кислорода крови тканям. Ткани плода содержат в норме меньше кислорода, чем ткани новорожденного.

Порядок расположения аминокислот в цепях гемоглобина называют первичной структурой; она в настоящее время хорошо известна для всех нормальных гемоглобинов. Большая часть полипептидных цепей гемоглобина закручена вокруг своей продольной оси и составляет α -спираль. В полипептидных цепях глобина около 75% составляют спиральные отрезки и 25% — неспиральные участки. Эти элементы организации гемоглобина относятся ко вторичной структуре. Третичная структура отражает пространственное расположение спирализованной полипептидной цепи в белковой молекуле. Perutz и соавт. в 1968 г. при помощи рентгеноструктурного анализа показали, что существует некоторое пространство, составленное главным образом гидрофобными группами аминокислот, в котором помещается молекула гема, прикрепленная к глобину 12 аминокислотами.

Под четвертичной структурой гемоглобина понимают связь между полипептидными цепями. В гемоглобине A α -цепь связана с β -цепью и образует субъединицу; две такие субъединицы образуют молекулу гемоглобина. В связях α - и β -цепей в субъединицу (α_1 -, β_1 -контакты) участвуют 34 аминокислоты. В объединении двух субъединиц (α_1 -, β_2 -контакты) участвуют 19 аминокислот [Perutz et al., 1968].

ДЕСТРУКЦИЯ ГЕМОГЛОБИНА И ЭРИТРОЦИТОВ В НОРМЕ

Считают, что в номере эритроциты разрушаются в селезенке, печени и костном мозге клетками системы фагоцитирующих мононуклеаров.

С помощью меченых эритроцитов и свободного гемоглобина [Keene, Jandl, 1965] показана дополнительная роль костного мозга в удалении эритроцитов из циркуляции; он активнее включается в этот процесс лишь при блокированной печени и селезенке, их функциональной перегрузке или нападении крови разрушающимися частицами, в условиях лизиса. В норме костный мозг более активен в разрушении эритроцитов и гемоглобина (10—15% незрелых эритроцитов лизируются в костном мозге) и в меньшей мере разрушает стареющие клетки.

Эритроциты, патологически мало измененные, захватываются и разрушаются селезенкой, сильно нагруженные антителами со значительно поврежденной поверхностью разрушаются в печени; наконец, гемолиз может

быть внутрисосудистым. Это особенно касается грубо поврежденных эритроцитов. Очень небольшая часть, около 10% эритроцитов и в норме разрушается в сосудистом русле [Garby et al., 1963]. Окончательное удаление гемоглобина из циркуляции производится печенью и костным мозгом.

Основным (но, по-видимому, не единственным) механизмом внутриклеточного разрушения эритроцитов является фагоцитоз. В фазово-контрастном микроскопе и при микрокино съемке наблюдали процесс фагоцитоза, он сочетается с фрагментацией эритроцитов и продолжается 10 мин [Bessis, 1962].

В физиологических условиях эритроциты из циркуляции удаляются теми же органами, что и при патологии, вероятно, преимущественно селезенкой. Селезенка особенно приспособлена к задерживанию эритроцитов с каким-либо дефектом. Мало известно о процессе разрушения стареющих эритроцитов. Неясно, возрастное изменение каких компонентов клетки имеет значение для их разрушения. Стареющие клетки разрушаются в селезенке, однако спленэктомия не удлиняет жизнь эритроцитов.

При внутриклеточном разрушении эритроцитов основным продуктом разрушения является билирубин. Б и л и р у б и н — н е п р я м о й, или не соединенный с белком, плохо растворимый в воде, поступает в печеночные клетки. Этот процесс активный, не все участвующие в нем факторы пока известны; в частности, известно, что в нем участвует белок лигандин и еще один белок, условно обозначаемый буквой Z [Идельсон Л. И. и др., 1975]. В гепатоцитах в эндоплазматическом ретикулуме (или в митохондриях?) билирубин соединяется с глюкуроновой кислотой (или с кислыми дисахаридами?) с помощью фермента глюкуроновой трансферазы, вследствие чего образуется прямой билирубин (этот этап образования прямого билирубина остается не вполне ясным). Процесс образования прямого билирубина из непрямого может нарушиться в обоих звеньях: и на стадии поступления билирубина плазмы в гепатоцит (как у новорожденных), и на стадии его соединения с глюкуроновой кислотой, если снижено содержание глюкуроновой трансферазы, как при синдроме Жильбера. Процесс превращения непрямого билирубина в прямой устанавливается только в постнатальном периоде. У плода непрямого билирубин выделяется через плаценту, не превращаясь в прямой. В первые дни жизни в связи с недоразвитием системы глюкуронирования у новорожденного в крови накапливается непрямого билирубин и возникает физиологическая желтуха.

Прямой билирубин выделяется из печеночной клетки через печеночные ходы. Желчь представляет собой концентрат прямого билирубина. Часть его всасывается в кишечнике и, поступив в кровь, выделяется с мочой в виде уробилина. В норме в плазме крови содержится лишь непрямого билирубин.

Установлено, что распад гемоглобина в стареющих эритроцитах в норме и при гемоллизе является значительным источником образования эндогенной закиси углерода, происходящей от α -метенового мостика атома углерода гема. Определение количества закиси углерода представляет собой еще один путь выявления повышенного разрушения эритроцитов.

При внутрисосудистом разрушении эритроцита гемоглобин оказывается в сосудистом русле. В норме в плазме крови определяется менее 40 мг/л гемоглобина, выходящего из распадающихся в сосудистом русле эритроцитов. Малые его количества фильтруются клубочками почек, затем захватываются канальцами, реабсорбируются из них, попадают в кровь и, поступив в печень, превращаются в билирубин. Большие количества гемоглобина в сосудистом русле соединяются с α_2 -гликопротеином — гаптоглобином. Комплекс гемоглобин — гаптоглобин не проникает через мембрану почечных

клубочков, а распадается преимущественно в печени (70%), частично в костном мозге и селезенке.

Если образовавшегося при гемолизе гемоглобина больше, чем может связать гаптоглобин, то его избыток поступает в почки, часть экскретируется мочой (гемоглобинурия), часть захватывается канальцами почек, где железо гемоглобина превращается в ферритин и гемосидерин; эти продукты, задерживаясь в эпителии канальцев, постепенно выделяются с мочой.

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА

Биологическая система, обеспечивающая, с одной стороны, сохранение жидкого состояния крови, а с другой — предупреждение и остановку кровотечений путем поддержания структурной целостности стенок кровеносных сосудов и достаточно быстрого тромбообразования последних при повреждениях называется «системой гемостаза». Значение этой системы для сохранения жизнеспособности организма определяется тем, что она препятствует убыли крови из циркуляторного русла и тем самым способствует обеспечению нормального кровоснабжения органов, сохранению необходимого объема циркулирующей крови.

Гемостаз реализуется в основном 3 взаимодействующими между собой функционально-структурными компонентами — стенками кровеносных сосудов (в первую очередь их интимой), клетками крови и плазменными ферментными системами — свертывающей, фибринолитической (плазминовой), калликреин-кининовой и др. Система подчинена сложной нейрогуморальной регуляции и в ней четко функционируют механизмы положительной и отрицательной обратной связи, вследствие чего клеточный гемостаз и свертывание крови вначале подвергаются самоактивации, дальнейшая регуляция связана с нарастанием антитромботического потенциала крови. Эти механизмы создают условия для самоограничения процесса свертывания, в силу чего локальная активация системы в местах тромбообразования не трансформируется при правильном функционировании указанных механизмов во всеобщее свертывание крови [Балуда В. П., 1976, 1981; Кудряшов Б. А., 1975, 1981; Чаюв Е. И., Лакин К. М., 1977; Кузник Б. И., Скипетров В. П., 1974; Мачабели М. С., 1970, 1980, и др.]. О. К. Гаврилов (1979, 1982) систему гемостаза и все механизмы, регулирующие ее структуру и функцию, называет «системой регуляции агрегатного состояния крови»; обеспечивающей поддержание необходимого гемостатического потенциала.

До недавнего времени решающее значение в осуществлении гемостаза приписывалось свертывающей системе крови. Однако современные исследования вновь показали, что на повреждение кровеносных сосудов первыми реагируют сами сосуды (спазм, открытие шунтов выше места повреждения) и клетки крови — тромбоциты и отчасти эритроциты. Известно также, что тромбоцитам, а не свертыванию крови, принадлежит ведущая роль в первичной остановке кровотечений из микрососудов (диаметром до 100 мкм), наиболее ранимых и чаще всего бывающих источником геморрагий. Время кровотечения из мельчайших сосудов кожи, определяемое по Дьюку [Duke, 1910]. Борхгревинку [Borchgrevink, 1961] или другими способами, всегда удлинено при тромбоцитопениях и тяжелых дисфункциях кровяных пластинок и остается нормальным при гемофилиях и многих других нарушениях свертываемости крови.

Вследствие этих причин сосудисто-тромбоцитарная реакция на потерю крови часто обозначается как начальный, или первичный, гемостаз, а свертывание крови — как вторичная гемостатическая реакция [Caen et al., 1968; Bang et al., 1971, и др.], хотя оба эти механизма включаются не строго

последовательно друг за другом, а на значительном отрезке времени функционируют одновременно и сопряженно.

Клеточный гемостаз в эволюционном отношении является более ранним и в определенной степени родоначальным механизмом. Так, у реликтовых низших беспозвоночных (мечехвостов) остановка кровотоков обеспечивается только клетками гемолимфы, и в плазме этих животных еще нет факторов свертывания [Levin, Bang, 1964]. У более высоко организованных животных (омары и др.) в плазме уже появляется аналог фибриногена, но еще нет тромбина, и примитивное свертывание при удалении клеток крови идет под влиянием трансглутаминазы [Quick, 1967; Seegers, 1971]. И лишь у позвоночных свертывающая система плазмы получает высокое развитие и значительную автономию, хотя и у них выход из клеток активаторов свертывания играет важную роль в осуществлении гемостаза.

Терминология и номенклатура. Одни и те же факторы свертывания часто называются по-разному. Международный комитет по гемостазу и тромбозам присвоил арабскую нумерацию тромбоцитарным и римскую плазменным факторам. Активированные факторы свертывания, т. е. проферменты, превращенные в ферменты, обозначаются прибавлением буквы «а» к номеру фактора (XIIa, XIa и др.).

СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ

Стенки кровеносных сосудов играют чрезвычайно важную роль не только в обеспечении гемостаза, но и в поддержании жидкого состояния крови. Интима сосудов, эндотелий обладают очень высокой тромборезистентностью, в силу чего сохранность этой внутренней выстилки — важнейшее условие сохранения жидкого состояния крови. В основе этой тромборезистентности лежат сложные и пока далеко не полностью расшифрованные механизмы (от отрицательного заряда цитоплазматической мембраны эндотелиальных клеток до их способности вырабатывать и секретировать вещества, препятствующие агрегации тромбоцитов, свертыванию крови, а также активаторы фибринолиза). Среди этих механизмов достаточно хорошо изучены следующие: 1) способность эндотелия синтезировать и секретировать мощный ингибитор агрегации тромбоцитов — простациклин; 2) способность эндотелия синтезировать и секретировать основной физиологический антикоагулянт — антитромбин III; 3) способность фиксировать на своей поверхности с помощью специальных рецепторов гепарин и активный комплекс гепарин-антитромбин III; 4) способность вырабатывать и выделять в кровоток мощные активаторы фибринолиза. Вместе с тем в эндотелии синтезируются и факторы, необходимые для реализации гемостатических реакций. Так, например, маркером эндотелиальных клеток является фактор Виллебранда (антиген фактора VIII), необходимый для нормальной адгезии тромбоцитов к коллагену и формирования тромбоцитарной пробки.

В субэндотелиальном слое преобладают стимуляторы гемостаза, среди которых наиболее мощным агентом является коллаген, стимулирующий как адгезию тромбоцитов, так и внутренний механизм свертывания крови (активацию фактора XII). В субэндотелии содержатся и антитромботические активности. Так, например, гладкомышечные клетки, как и эндотелиальные, способны образовывать простациклин. Кроме того, они вырабатывают протеогликаны и среди них мощные ингибиторы свертывания крови и адгезии тромбоцитов. Коллаген реализует запуск не только свертывания крови, но и фибринолитической системы (см. с. 151).

Участие тромбоцитов в гемостазе определяется в основном следующими функциями этих клеток: 1) ангиотрофической, т. е. способностью поддерживать нормальную структуру и функцию стенок микрососудов; 2) способностью образовывать в поврежденных сосудах первичную тромбоцитарную пробку (адгезивно-агрегационная функция); 3) способностью поддержи-

вать спазм поврежденных сосудов; 4) участием в свертывании крови и влиянием на фибринолиз.

Ангиотрофическая функция. Тромбоцитам принадлежит важная роль в поддержании нормальной резистентности и функции микрососудов. С помощью электронной микроскопии и микроватордиографии установлено, что тромбоциты периодически смыкаются с эндотелиальными клетками и «изливают» в них свое содержимое. Этот процесс поглощения кровяных пластинок эндотелиальными клетками идет особенно интенсивно после глубокой тромбоцитопении. В подобных условиях уже через 30 мин после трансфузии меченых тромбоцитов около 80% их массы оказываются в эндотелии. Из этого сделан вывод, что тромбоциты являются физиологическими «кормильцами» эндотелия и он не в состоянии извлекать ряд необходимых веществ прямо из плазмы [Johnson, 1971].

В нормальных условиях, т. е. без тромбоцитопении, эндотелий поглощает в среднем 35 000 кровяных пластинок из каждого микролитра крови за сутки. Следовательно, на ангиотрофическую функцию расходуется ежедневно около 15% всех циркулирующих в крови тромбоцитов.

Если эндотелиальные клетки лишаются тромбоцитарной подкормки, то они быстро подвергаются дистрофии и начинают пропускать через свою цитоплазму эритроциты. Диапедез эритроцитов происходит очень быстро — в течение нескольких минут и с большей энергией, о чем можно судить хотя бы по тому, что эритроцит, встретивший на своем пути ядро эндотелиальной клетки либо отжимает его в сторону, либо ломает надвое. Вышедшие из капилляров эритроциты образуют мелкие кровоизлияния. Часть из них попадает в лимфу и через грудной лимфатический проток возвращается в систему кровообращения. При всех тромбоцитопениях содержание эритроцитов в лимфе грудного протока повышено, причем тем больше, чем значительнее дефицит кровяных пластинок.

Таким образом, кровоточивость при тромбоцитопениях связана как с повышенной ломкостью микрососудов, так и с их повышенной проницаемостью для эритроцитов и других компонентов крови.

Адгезивно-агрегационная функция. Способность тромбоцитов приклеиваться к поврежденным участкам сосудистой стенки и быстро образовывать в таких местах тромбоцитарную пробку, останавливающую кровотечение, была выявлена еще в конце прошлого столетия. Формирование тромбоцитарной пробки, как видно из схемы на рис. 55, начинается с адгезии (приклеивания) тромбоцитов к субэндотелиальным структурам сосудистой стенки (к базальной мембране). Коллаген — главный стимулятор этого процесса, хотя адгезию тромбоцитов могут вызывать и другие компоненты соединительной ткани. Еще до взаимодействия с оголенной базальной мембраной тромбоциты за несколько десятых долей секунды подвергаются сложной внутренней перестройке — меняют свою форму (плоскую дискоидную на сферическую), выбрасывают длинные нитчатые отростки-псевдоподии, приобретая способность прикрепляться как к соединительной ткани, так и друг к другу (рис. 56, а, б; 57; 58).

Известно, что в кровотоке указанная перестройка тромбоцитов происходит до того, как они достигнут поврежденного участка сосуда, вследствие чего к сосуду они уже доставляются, будучи подготовлены к адгезии и агрегации [Richardson, 1973]. Адгезия тромбоцитов к субэндотелиальным структурам обычно завершается уже в первые 3—10 с после повреждения сосуда [Zucker, Borelli, 1962; Baumgartner, 1967].

Одновременно с этим в кровотоке интенсивно идет и другой процесс — склеивание тромбоцитов друг с другом, в результате чего образуются конгломераты, состоящие из 3—15—20 клеток, которые приклеиваются к первично адгезировавшим тромбоцитам. В результате гемостатическая пробка

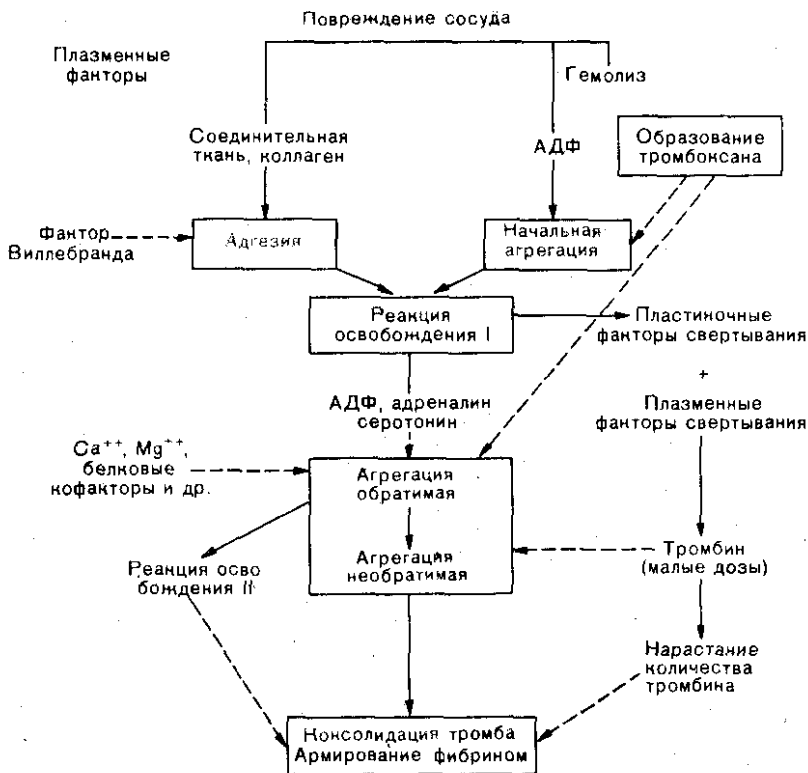


Рис. 55. Схема тромбоцитарного гемостаза.

быстро увеличивается в объеме и через 1—3 мин полностью заполняет просвет кровотокающего сосуда.

Адгезия и агрегация тромбоцитов — сложная биологическая реакция, требующая участия ряда внешних (экзогенных) и внутренних, исходящих из самих тромбоцитов, стимуляторов, энергетических затрат, глубокой перестройки свойств кровяных пластинок.

Важнейшим плазменным кофактором адгезии тромбоцитов к коллагену является синтезируемый в эндотелии и циркулирующий в крови гликопротеин — фактор Виллебранда. Тромбоциты способны накапливать этот фактор в своих гранулах и выделять его в окружающую среду при активации (дегрануляция, «реакция освобождения»).

Агрегация тромбоцитов реализуется рядом включающихся сопряженно и последовательно стимуляторов (агонистов): коллаген, АДФ, арахидоновая кислота и ее производные, адреналин, тромбин.

В первичном запуске агрегации ведущая роль принадлежит АДФ. Его первые небольшие количества поступают из поврежденной сосудистой стенки и эритроцитов, мацерирующихся в зоне гемостаза. Затем АДФ выделяют в окружающую среду сами первично адгезиовавшие и активированные тромбоциты в процессе присущей этим клеткам «реакции освобождения». В результате этого концентрация АДФ в зоне гемостаза быстро нарастает. Так, уже через 20 с после перерезки артериолы около 50%

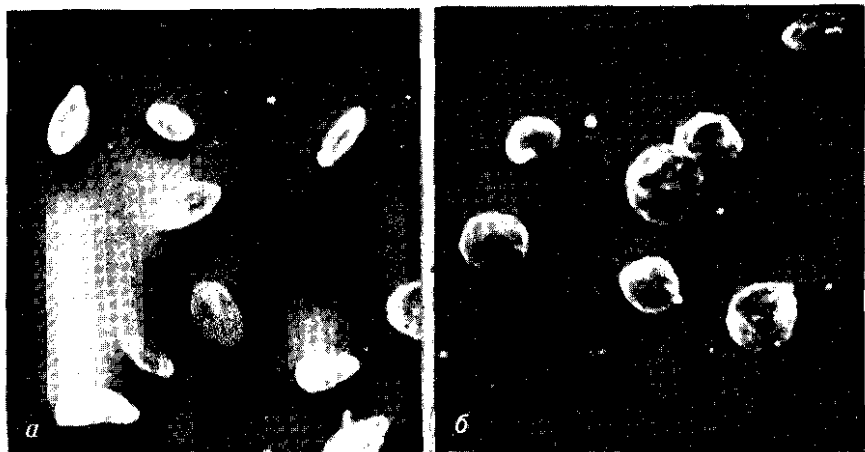


Рис. 56. Сканирующие электронограммы неактивированных (а) и слабо активированных (б) тромбоцитов.

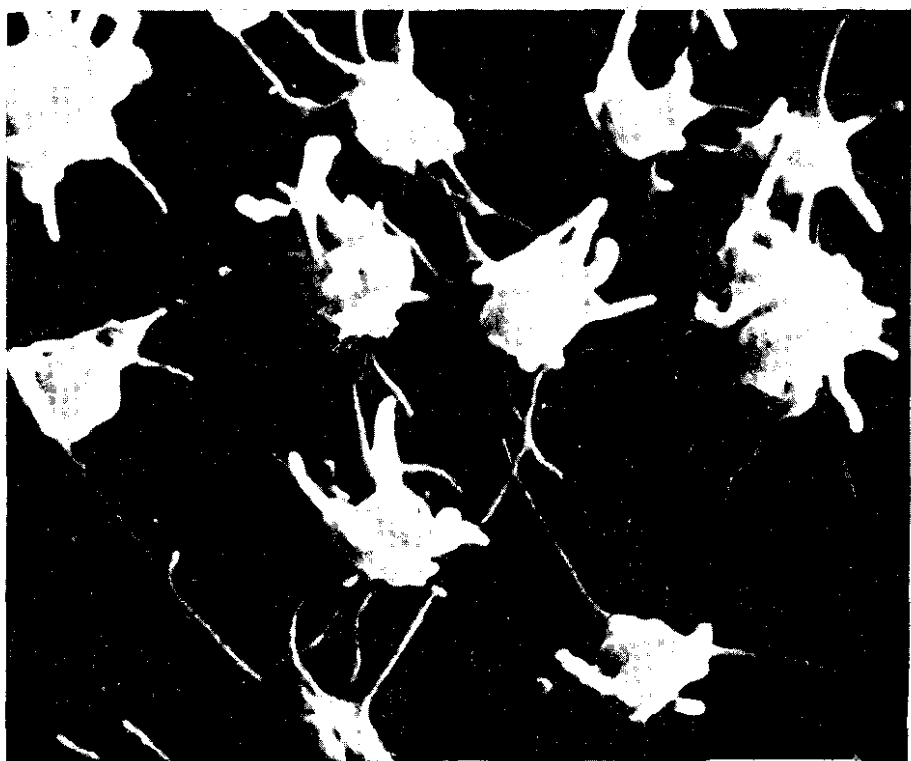


Рис. 57. Сканирующая электронограмма активированных тромбоцитов.



Рис. 58. Адгезия и агрегация тромбоцитов (сканирующая электронограмма)

всего имеющегося в тромбоцитах АТФ превращается в АДФ [Marr, et al. 1965]. Согласно Johnson (1968), отношение АТФ: АДФ равно в циркуляции $0,9 : 0,1$ мкмоль/мл, а в зоне образования тромба — $0,5 : 0,5$ мкмоль/мл.

Сопряженно с АДФ из тромбоцитов выделяются содержащиеся в тех же гранулах другие стимуляторы агрегации — адреналин, серотонин. Однако особое значение имеет то, что в лабильных тромбоцитах активируются мембранные фосфолипазы, циклооксигеназа и тромбоксан-синтетаза, в результате чего образуются мощные стимуляторы агрегации — арахидоновая

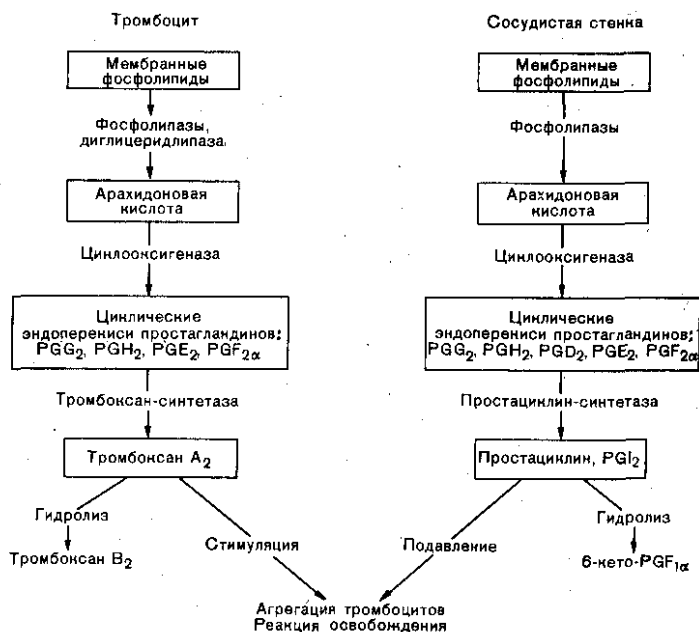


Рис. 59. Влияние метаболитов арахидоновой кислоты на функцию тромбоцитов.

кислота и ее производные, в том числе наиболее активный агрегант этой группы — тромбоксан A_2 [Балуда В. П. и др., 1980, 1981; Лакин К. М. и др., 1980; Moncada, Vane, 1979; Moncada et al., 1980; Harlan, Harker, 1981].

Аналогичным образом в эндотелии и гладкомышечных клетках стенок кровеносных сосудов активируется образование эндоперекисей простагландинов, но на последнем этапе под влиянием фермента простаглицин-синтетазы в них образуется и выделяется в кровь мощный ингибитор агрегации тромбоцитов и вазодилатор — простаглицин, PGI_2 . На рис. 59 показано действие продуктов арахидоновой кислоты на тромбоциты.

Таким образом, система простагландинов — один из важных регуляторов агрегационной функции тромбоцитов и их взаимодействия с сосудистой стенкой [Балуда В. П. и др., 1980, 1981; Лакин К. М. и др., 1980, 1982; Higgs et al., 1978; Ubetura et al., 1979; Adelman et al., 1981].

Для клиницистов знакомство с этими механизмами имеет существенное значение, поскольку с нарушением образования аденилатциклазы или с ее блокадой связан ряд наследственных («аспириноподобный синдром» и др.) и приобретенных, в том числе лекарственных, тромбоцитопатий. Препараты, ингибирующие эту систему, используются в антитромботической терапии, хотя целесообразность применения некоторых из них весьма проблематична, поскольку они в равной степени подавляют как агрегацию тромбоцитов, так и образование в эндотелии антитромботического агента — простаглицина [Preston et al., 1981].

С. В. Андреев, А. А. Кубатиев (1978—1982) показали, что активация тромбоцитарных мембран осуществляется не только АДФ и тромбоксаном A_2 , но и гидроперекисями полиненасыщенных жирных кислот, образующихся вследствие свободно-радикального окисления мембранных фосфолипидов.

Тромбин — чрезвычайно сильный агрегирующий агент, завершающий «реакцию освобождения» внутрипластиночных факторов, консолидацию и

армирование фибрином тромбоцитарной пробки. Важно, что агрегацию он вызывает в дозах, значительно меньше тех, какие необходимы для свертывания крови. Формирование тромбоцитарной пробки опережает свертывание, хотя отдельные волокна фибрина все же обнаруживаются в ней и на ранних этапах агрегации [Громнацкий Н. И., 1970; Кузник Б. И. и др., 1971].

Взаимодействуя с мембранным гликопротеином V, тромбин формирует на тромбоцитах рецепторы к активированным плазменным факторам свертывания X и V. Закрепляясь на тромбоците, фактор Ха получает защиту от антикоагулянтного действия антитромбина III и гепарина, что играет важную роль в реализации локального свертывания крови в зоне тромбообразования сосудов [Miletich et al., 1978].

В механизме тромбоцитарного гемостаза важным и вместе с тем очень уязвимым звеном является «реакция освобождения» гранул и содержащихся в них агентов, необходимых как для осуществления гемостаза, так и для репарации поврежденной сосудистой стенки. Без «реакции освобождения» процесс агрегации обрывается на начальном этапе и не завершается формированием полноценной тромбоцитарной пробки. Это нарушение часто наблюдается как при наследственных, так и при вторичных (симптоматических) тромбоцитопатиях.

«Реакция освобождения» реализуется в три этапа: 1) подготовительный, характеризующийся смещением содержащихся в тромбоците плотных гранул в центр клетки (централизация гранул) и расширением проникающих в глубь тромбоцита каналов (см. ниже); 2) ранняя «реакция освобождения» с выходом из клетки (секрецией) гранул I и II типа; 3) поздняя «реакция освобождения» — секреция гранул III и IV типа.

В тромбоцитах различают 4 типа секретируемых гранул высокой электронно-оптической плотности [Weiss et al., 1977; Fukami, Salganicoff, 1977; Karlan, 1978].

I тип — гранулы, с которыми секретируются важные для гемостаза небелковые компоненты — АТФ, АДФ, серотонин, пироген, адреналин, кальций;

II тип (α -гранулы) — гранулы, содержащие низкомолекулярные белки, фактор Виллебранда и фибриноген; наиболее важны в этих гранулах 2 разновидности пластиночного антигепаринового фактора (фактор 4 тромбоцитов, ПФ-4), β -тромбоглобулин, ростовой (митогенный) фактор, стимулирующий синтез ДНК и деление клеток, фактор Виллебранда;

III и IV тип гранул содержат ферменты, в основном кислые гидролизы; они секретируются позже и только под влиянием тромбина и коллагена, но не АДФ и адреналина.

Агрегация тромбоцитов, особенно под влиянием АДФ, адреналина и тромбоксана, нуждается в ряде небелковых (ионы кальция и магния, фосфолипидный фактор) и белковых плазменных кофакторов. К последним относятся альбумин, термостабильный и термолабильный белковые кофакторы, обозначаемые в литературе последних лет как агрексоны А и В, фибриноген, некоторые компоненты γ -глобулиновой фракции плазмы [Hansen, 1979; Inada et al., 1980]. Фибриноген необходим для агрегации в очень небольших количествах (немногом более 0,02 г/л), в связи с чем нарушение агрегации, связанные собственно с гипофибриногемией, встречаются крайне редко. По данным Minle с соавт. (1975), агрегации тромбоцитов способствуют также плазменные факторы протромбинового комплекса.

Все эти белки образуют вокруг тромбоцитов «плазматическую атмосферу», необходимую для полноценного функционирования этих клеток.

Вместе с тем ряд продуктов ферментного расщепления белков, в частности, обусловленного плазмином расщепления фибриногена и фибрина

(см. раздел «Фибринолитическая система»), резко ингибируют агрегацию тромбоцитов. Таким же свойством обладают некоторые парапротеины и криоглобулины.

Мало изучены пока постоянно действующие плазменные факторы, препятствующие агрегации тромбоцитов. Исследование ряда форм патологии, в частности, тромбофилий (см.) и тромботической тромбоцитопенической пурпury (см.), показывает, что, помимо короткоживущего простациклина, в плазме имеются мощные белковые и другие ингибиторы агрегации — фактор Барнес-Лиана, простациклин-зависимый макромолекулярный белок, токоферолы и др. [Byrgnes, Lian, 1979; Nalbandian et al., 1979; Lian et al., 1981].

Взаимодействие стимуляторов агрегации и ряда их плазменных кофакторов с кровяными пластинками происходит на мембране этих клеток — на предсуществующих или «открывающихся» в процессе активации рецепторах, в большинстве принадлежащих гликопротеинам (ГП). Многие виды патологии тромбоцитов, в том числе такие важные их формы, как тромбастения Гланцмана, макроцитарная тромбоцитодистрофия Бернара—Сулье, синдром Мей—Хегглина, обусловлены отсутствием или аномалией мембранных гликопротеиновых рецепторов.

Номенклатура отдельных форм патологии тромбоцитов, используемая разными авторами, неоднородна, что вносит путаницу как в определение самих ГП, так и в обозначение молекулярных маркеров тромбоцитопатий.

Ниже приведен перечень наиболее важных мембранных ГП по данным обзора Phillips (1979) и рекомендациям Международного комитета по тромбозам и гемостазу [George et al., 1981].

ГП I состоит из двух дисульфидносвязанных субъединиц — Ia или гликокалицина (молекулярная масса 130 000—160 000) и b (молекулярная масса 22 000). Первая является рецептором фактора Виллебранда; она необходима для адгезии тромбоцитов к субэндотелию (коллагену) и отчасти для тромбоагрегации. Ее содержание в мембране тромбоцитов резко снижено при аномалии Бернара—Сулье.

ГП II состоит из субъединиц IIa (молекулярная масса 110 000—130 000) и IIb (молекулярная масса 23 000), необходим для всех видов агрегации тромбоцитов. Содержание резко снижено при тромбастении Гланцмана.

ГП III (часто встречающиеся синонимы ГП IIIa, ГП IIb), возможно, является вариантной формой ГП II (молекулярная масса 114 000). Содержание в мембране снижено при тромбастении Гланцмана.

ГП IV (синоним ГП IIIb; молекулярная масса 85 000—100 000) отличается от других ГП резистентностью к трипсину и химотрипсину. Функция нуждается в уточнении.

ГП V (молекулярная масса 68 000—89 000) является субстратом тромбина, которым селективно гидролизуетсЯ. Важен для реализации тромбин-агрегации.

Тромбоцитарный гемостаз сам по себе вполне достаточен для полной остановки кровотечения в зоне микроциркуляции. Однако в более крупных сосудах с высоким кровяным давлением тромбоцитарная пробка, не укрепленная фибрином (т.е. без последующего свертывания крови), в лучшем случае лишь временно останавливает кровотечение, а затем часто не удерживается на месте, что ведет к его возобновлению.

Влияние тромбоцитов на свертывание крови и фибринолиз. В тромбоцитах найдено много агентов, участвующих в свертывании крови [Кузник Б. И., 1964; Маркосян А. А., 1970; Гусейнов Ч. С., 1971]. Однако многие из этих веществ являются не собственно тромбоцитарными факторами, а лишь адсорбированными тромбоцитами плазменными факторами свертывания. В связи с этим уместно напомнить старое сравнение тромбоцитов с губкой, которая впитывает в себя многие вещества из окружающей среды.

Плазма не только окружает тромбоциты снаружи, но омывает их изнутри, проникая в глубь клеток через ветвящиеся каналы фьорды. Они расширяются при активации кровяных пластинок. Подчеркивая эту особенность строения тромбоцитов, White (1971) справедливо отмечает, что трудно определить, «где кончается плазма и где начинается тромбоцит». Многие факторы, участвующие в гемостазе и свертывании крови, сорбируются и концентрируются на поверхности тромбоцитов, другие накапливаются внутри клеток (в гранулах) и выделяются в процессе «реакции освобождения». Наконец, есть и такие компоненты, которые определяются в тромбоцитах в виде двух пулов — наружного (на мембране клетки) и внутреннего (чаще всего в гранулах). Так, фибриноген, на долю которого приходится 3—4% всего белка плазмы, в тромбоцитах составляет 10—12% белка, причем $\frac{1}{4}$ этого количества содержится в плотных гранулах II типа и секретируется при «реакции освобождения», а $\frac{3}{4}$ — на оболочках кровяных пластинок. Точно так же фибринстабилизирующий фактор (фактор XIII) и фактор Вилленбранда обнаруживаются в разных молекулярных формах как внутри тромбоцитов (в органеллах), так и на их наружных мембранах.

Из собственно тромбоцитарных факторов для свертывания крови наибольшее значение имеет фосфолипидный компонент, или 3-й пластиночный фактор (ПФ-3), представляющий собой организованные в микромембраны липидно-белковые комплексы, на которых, как на матрицах, организуется и ускоряется взаимодействие плазменных факторов свертывания [Зубаиров Д. М., 1977, 1978; Hemker et al., 1970, 1974; Marcus, 1971]. Второе важное свойство ПФ-3 состоит в том, что, фиксируя на себе активированные факторы IX и X, он защищает их от инактивации наиболее мощным физиологическим антикоагулянтом — антитромбином III и комплексом антитромбин III — гепарин [Marciniak, 1973, Miletich et al., 1978]. ПФ-3 включается в процесс свертывания (становится доступным) при активации тромбоцитов, сопряженной с «реакцией освобождения». При некоторых формах патологии тромбоцитов (см. главу «Тромбоцитопатии») этот механизм нарушается [Bowie, Owen, 1975].

Сходным с ПФ-3 активирующим действием на свертывание крови обладают мембранные факторы эритроцитов (эритроцитин, эритрофосфатид), активность которых также выявляется в зоне гемостаза [Кузник Б. И. и др., 1964, 1971; Ашкинazi И. Я., 1971, 1977]. Для исследования свертывающей системы крови используется также тканевый заменитель ПФ-3 — кефалин (вытяжка из ткани мозга, лишенная тромбопластических свойств дополнительным экстрагированием).

Из других тромбоцитарных факторов наиболее важен фактор 4 (ПФ-4) — 2 низкомолекулярных белка, содержащихся в гранулах II типа, с высокой антигепариновой активностью, а также способностью потенцировать агрегацию кровяных пластинок и эритроцитов [Niewiarowski, 1969, 1977, 1980]. Уровень ПФ-4 в плазме является одним из маркеров внутрисосудистой активации тромбоцитарного гемостаза [Лычев В. Г., 1975]. Заслуживают упоминания также фибринопластический компонент кровяных пластинок, повышающий чувствительность фибриногена к тромбину, фактор ускорения полимеризации фибрин-мономеров и тромбостенин. С его функцией связаны такие важные феномены, как изменение формы кровяных пластинок, образование псевдоподий, «реакция освобождения», трансформация АТФ в АДФ, фиксация тромбоцитов на субэндотелии, консолидация пластиночного тромба и ретракция кровяного сгустка [Одесская Т. А., 1976; Сандалов Ю. Г., Глебов Р. Н., 1977; Lüscher, Bettex-Golland, 1971].

Активируют процесс свертывания крови и другие вещества, освобождающиеся при активации тромбоцитов, в частности, АДФ и адреналин.

которые существенно ускоряют переход факторов XII и XI в активированную форму [Зубаиров Д. М., 1977].

Тромбоциты оказывают также разнонаправленное влияние на фибринолиз, причем в одних условиях они его ингибируют, а в других, наоборот, активируют. Целые плазменные сгустки лизируются значительно медленнее в присутствии тромбоцитов, чем без них, но при исследовании лизиса сгустков, полученных из разведенной цельной плазмы, выявляется очень выраженное активирующее влияние тромбоцитов на фибринолиз [Taylor, Müller-Eberhard, 1970; Kaplan et al., 1981].

СИСТЕМА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Номенклатура. Словесные обозначения многих факторов свертывания крови зачастую сугубо условные, поскольку они давались тогда, когда функция факторов не была еще точно установлена. Таковы, например, названия фактора XI («плазменный предшественник тромбопластина» или РТА), фактора IX («плазменный компонент тромбопластина») и др. По фамилиям больных, у которых впервые был выявлен дефицит факторов, называли факторы XII — фактор Хагемана, X — фактор Стюарта-Прауэра, IX — фактор Кристмаса. Как уже указывалось выше, в настоящее время наиболее принято обозначение факторов свертывания римскими цифрами с добавлением буквы «а» в случае их активации; ниже приведено цифровое обозначение факторов по международной номенклатуре.

Международная номенклатура плазменных факторов свертывания крови

Цифровое обозначение	Наиболее употребительные наименования
I	Фибриноген
II	Протромбин
III	Тканевой тромбопластин; тканевой фактор
IV	Ионы кальция
V	Ас-глобулин, проакцелерин, лабильный фактор
VII	Проконвертин, стабильный фактор
VIII	Антигемофильный глобулин (АГГ)
IX	Плазменный компонент тромбопластина (РТС-фактор), фактор Кристмаса; антигемофильный фактор В
X	Фактор Стюарта—Прауэра, протромбиназа
XI	Плазменный предшественник тромбопластина (РТА-фактор)
XII	Фактор Хагемана, контактный фактор
XIII	Фибринстабилизирующий фактор, фибриназа; плазменная транслугтаминаза

Ряд веществ, участвующих в свертывании крови, пока нумерации не получили — аутосомные компоненты фактора VIII, факторы Флетчера, Фитцджеральда и другие, названные по фамилиям больных. Некоторые из этих факторов в какой-то степени участвуют в свертывании крови, но являются компонентами других ферментных систем, например калликреин-кининовой.

Механизм гемокоагуляции. Основы современной ферментной теории

свертывания крови были заложены в прошлом столетии профессором Юрьевского (ныне Тартуского) университета А. А. Шмидтом (1861; 1895) и уточнены П. Моравитцем [Morawitz, 1905]. Согласно этой теории, образование волокон фибрина, составляющих каркас любого свертка крови, связано с ферментным отщеплением от молекул фибриногена небольших фрагментов (фибринопептидов), после чего остающиеся основные части этих молекул (фибрин-мономеры) соединяются друг с другом в длинные цепи «фибринополимера».

Фермент крови, вызывающий отщепление фибринопептидов и превращение фибриногена в фибрин, получил название тромбина.

Готового тромбина в плазме нет, но в ней имеется его неактивный предшественник — протромбин (фактор II), который в присутствии ионов кальция и под влиянием «тромбокиназы» превращается в тромбин. Эти данные П. Моравиц (1905) обобщил в следующей схеме:



Как формируется тромбокиназная (протромбиназная) активность, долго оставалось неясным. Изучение этого вопроса показало, что имеется 2 различных механизма активации свертывания крови. Один из них обозначается как «внешний механизм», поскольку запускается поступлением из тканей или из лейкоцитов в плазму тканевого тромбопластического фактора (фактора III), относящегося к липопротеидам. Этот фактор вступает во взаимодействие с фактором VII (рис. 60) и при участии ионов кальция быстро образует активатор фактора X, который и является главной составной частью протромбиназы, поскольку трансформирует протромбин (фактор II) в тромбин (IIa).

В лабораторных условиях этот путь имитируется протромбиновым тестом Квика: к исследуемой рекальцифицированной цитратной плазме добавляется стандартная доза тканевого (мозгового) тромбопластина, т. е. процесс искусственно запускается по внешнему механизму.

Второй путь активации свертывания назван «внутренним», поскольку осуществляется без добавления извне тканевого тромбопластина, т. е. за счет внутренних ресурсов плазмы (см. рис. 60).

В искусственных условиях свертывание по внутреннему механизму наблюдается тогда, когда кровь, извлеченная из сосудистого русла, самопроизвольно свертывается в пробирке. Запуск этого внутреннего механизма начинается с активации фактора XII (фактора Хагемана). Эта активация возникает в разных условиях: вследствие контакта крови с поврежденной сосудистой стенкой (коллагеном и другими структурами), с измененными клеточными мембранами, под влиянием некоторых протеаз и адреналина, а вне организма — вследствие контакта крови или плазмы с чужеродной поверхностью — стеклом, иглами, кюветами и т. д. Этой контактной активации не препятствует удаление из крови ионов кальция, в связи с чем она происходит и в цитратной или оксалатной плазме. Однако в этом случае процесс обрывается на активации фактора IX, для которой уже необходим ионизированный кальций.

Вслед за фактором XII последовательно активируются факторы XI, IX и VIII. Последние два фактора образуют продукт, который активирует фак-

Внутренний механизм

Внешний механизм

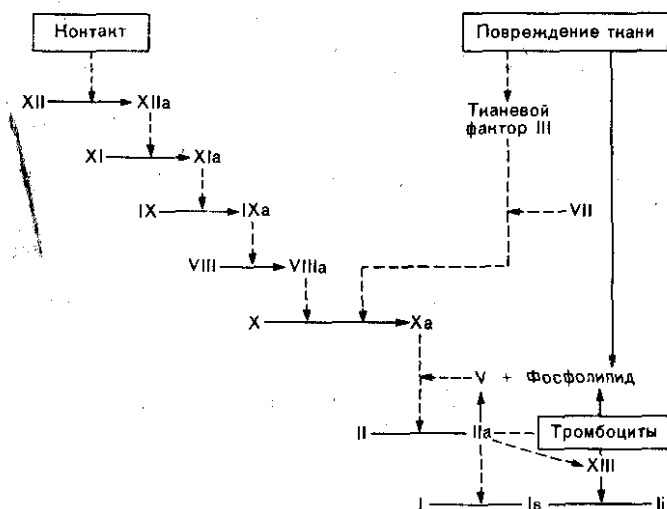


Рис. 60. Каскадная схема свертывания крови (по MacFarlane, 1966, 1976).

Сплошные стрелки — превращение, пунктирные — активирующее действие.

тор X, т. е. опять-таки приводит к формированию протромбиназной активности. Вместе с тем сам по себе активированный фактор X обладает слабой протромбиназной активностью, но она усиливается в 1000 раз акселерирующим фактором — фактором V или Ас-глобулином.

Точно так же действие фактора IX на фактор X усиливается в несколько тысяч раз фактором VIII — антигемофильным глобулином. Этим обосновывается принятое в настоящее время деление плазменных факторов свертывания на 2 группы: ферментную — факторы XII, XI, IX, VII, X и II и неферментную — факторы I, V и VIII.

В дальнейшем выяснилось, что фактор X последовательно отщепляет от протромбина два фрагмента, в результате чего образуется тромбин-эстераза, отщепляющая от α - и β -цепей фибриногена вначале 2 пептида А, затем — 2 пептида В (всего 4 фибринопептида).

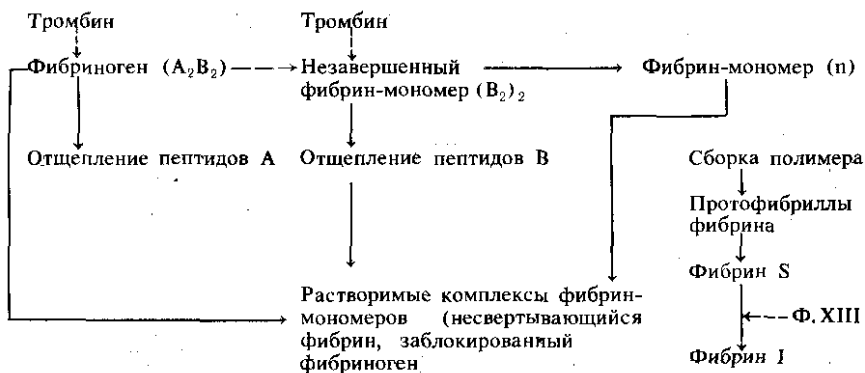
Незавершенный фибрин-мономер, от которого отделились лишь пептиды А, обозначается как «дес-А-фибрин», а лишенный пептидов А и В как «дес-АВ-фибрин». Фибрин-мономеры имеют трехнодулярную структуру, их сборка в полимер проходит этапы формирования димеров, из которых путем дальнейшего продольного и поперечного связывания образуются протофибрилы фибрина. Соединяясь друг с другом, протофибрилы формируют волокна фибрина. Фибринстабилизирующий фактор XIII (плазменная трансглютаминаза) «прошивает» фибрин-полимеры дополнительными поперекрестными связями между γ -цепями и тем самым укрепляет фибрин, делает его нерастворимым в мочеvine, монохлоруксусной кислоте и других растворителях [Белицер В. А. и др., 1966; Балуда В. П. и др., 1973; Laki, Lorand, 1948]. Основным активатором фактора XIII является тромбин.

В условиях патологии процесс полимеризации фибрина легко нарушается либо вследствие плохой трансформации дес-А-фибрина в дес-АВ-фибрин, либо из-за нарушения сборки димеров и протофибрил. В этих случаях фибрин-мономеры (дес-А-фибрин и дес-АВ-фибрин) соединяются с

фибриногеном, образуя средне- и крупномолекулярные (от 450 000 до 2 000 000 и более) растворимые фибрин-мономерные комплексы [Белицер В. А., 1977, 1980; Neri Serneri et al., 1979, 1980; Fletcher Alkjaersig, 1979]. Фибриноген в этих комплексах блокируется и утрачивает способность свертывания под влиянием тромбина. Этот феномен, имеющий большое диагностическое значение (см. диагностику ДВС-синдрома), в литературе обозначается по-разному — «растворимые фибрин-мономерные комплексы» (РФМК), «фибринемия», «несвертывающийся фибрин», «заблокированный или тромбинрезистентный фибриноген», «феномен паракоагуляции». Последнее название связано с тем, что не свертывающиеся тромбином РФМК коагулируют или преципитируют под влиянием ряда неферментных воздействий — при добавлении к плазме спирта (этаноловый тест), сульфата протамина (протамин-сульфатный тест) или при охлаждении (криофибриноген). Мы установили, что наиболее надежное обнаружение РФМК обеспечивается коагуляционным тестом с ядом змеи *Echis multiscamatus* [Баркаган З. С., Цывкина Л. П., 1981].

Механизмы, ведущие к блокированию фибриногена и образованию РФМК, изучены недостаточно. Несомненна необходимость для развития этого феномена появления в циркуляции сравнительно небольших количеств тромбина и одновременной активации фибринолиза, а возможно, и других протеолитических систем, способных атаковать фибриноген и фибрин [Белицер В. А., 1980; Neri Serneri et al., 1979, 1980, Haselager, Vreeken, 1981]. В частности, в последних работах показано, что реализация этого феномена связана с отщеплением от фибриногена плазмином (фибринолизин) B β I-42-фрагмента [Blombäck et al., 1981], а также со способностью продукта фибринолиза — фрагмента D блокировать образование димеров дес-АВ-фибрина [Williams et al., 1981]. Противоречивы данные о роли незавершенных фибрин-мономеров (дес-А-фибрина) в образовании РФМК. Одни авторы придают им большое значение [Белицер В. А., 1980, и др.], другие не смогли выявить в составе этих комплексов сколько-нибудь существенных количеств дес-А-фибрина [Müller-Berghaus K. et al., 1981].

Схематически процесс трансформации фибриногена в фибрин можно представить следующим образом:



Биологический смысл и санационное значение образования РФМК заключаются, очевидно, в том, что они способствуют поддержанию жидкого состояния крови при тромбинемии, препятствуют отложению больших масс фибрина в сосудах и уменьшают блокаду зоны микроциркуляции. Вместе

с тем доказано, что РФМК значительно легче и быстрее лизируются плазмином, чем коагулировавший фибрин [Prentice et al., 1979; Гаффни П. Дж., 1982].

Таким образом, свертывание крови — многоэтапный каскадный ферментный процесс, в котором последовательно активируются проферменты и действуют силы аутокатализа, функционирующие как сверху вниз, так и по механизму обратной связи. Так, первые малые дозы тромбина, чаще всего образующиеся благодаря включению внешнего механизма свертывания, т. е. под влиянием тканевого тромбопластина, активируют акселераторы — факторы VIII и V, в результате чего интенсифицируется основной внутренний механизм формирования протромбиназной активности и тромбина.

Эти механизмы аутокатализа действуют интенсивно, но кратковременно. Вскоре их сменяют инактивация факторов свертывания и самоторможение системы. Этому способствуют как физиологические антикоагулянты, так и конечные и побочные продукты свертывания, многие с высокой противосвертывающей активностью. Ингибирующим влиянием на свертывание крови и тромбоцитарный гемостаз обладают и продукты фибринолиза.

По всем этим причинам свертывание крови затормаживается и не переходит в обычных условиях из локального процесса во всеобщую коагуляцию циркулирующего фибриногена.

В последние годы в классическую каскадную схему свертывания внесены существенные изменения и дополнения. Это обусловлено уточнением взаимодействия факторов свертывания крови между собой и компонентами других ферментных систем, а также тем, что не удалось подтвердить принадлежность к ферментам ряда факторов свертывания, в частности факторов V и VIII. Наконец, выяснилось, что на разных этапах свертывания образуются сложные белково-липидные комплексы, в которых ферментные факторы активируются, а неферментные обеспечивают специфичность их действия путем создания дополнительных мест связывания в комплексах фермент — субстрат [Osterad, Rapaport, 1970; Bang N. K. et al., 1971].

В последних схемах свертывания отражено образование следующих основных комплексов (приводимая нумерация используется и в дальнейшем):

Комплекс 1: факторы XIIa + XI + фосфолипид — активатор фактора IX.

Комплекс 1a: фактор III (апопротеин C) + фактор VII + Ca^{++} — активатор факторов X и IX по внешнему механизму.

Комплекс 2: факторы IXa + VIII + Ca^{++} + фосфолипид — активатор фактора X.

Комплекс 3: факторы Xa + V + Ca^{++} + фосфолипид — активатор фактора II (протромбина), протромбиназа.

Приведенные данные послужили основанием для замены линейной каскадной схемы свертывания так называемой нелинейной каскадно-комплексной или матричной схемой [Зубаиров Д. М., 1977; Hemker et al., 1970, 1974; Bang N. K. et al., 1971], один из вариантов которой приведен на рис. 61.

В современные схемы вводятся и другие важные новые данные. Так, выяснилось, что в активации начальных этапов свертывания участвуют компоненты калликреин-кининовой системы. Стимулятором являются фактор XIIa и его фрагменты, образующиеся в результате расщепления фактора XII калликреином. Комплекс фактор XIIa — калликреин — высокомолекулярный кининоген (ВМК) ускоряет активацию не только фактора XI, но и фактора VII, реализуя взаимосвязь между внутренним и внешним механизмами свертывания. Еще более важно активирующее влияние тромбопластина и фактора VII (комплекс 1a) на фактор IX, в результате чего

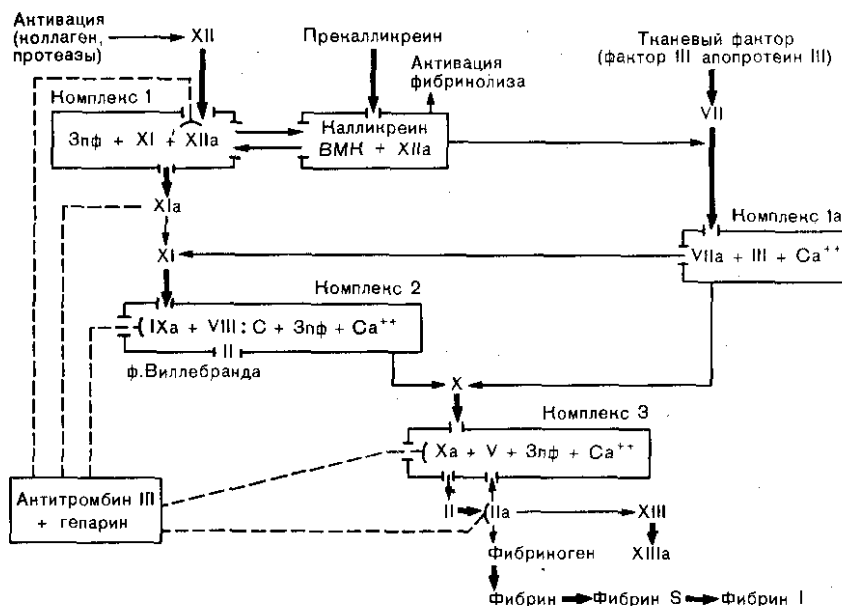


Рис. 61. Каскадно-комплексная схема свертывания крови.

Тонкие стрелки — активирующее влияние; толстые — превращение в активированные формы, пунктирные линии — ингибирование.

даже малые дозы тканевого тромбопластина запускают процесс свертывания крови не только по внешнему, но и по внутреннему пути, т. е. через фактор IX. Установлено также, что фактор XIIa и его фрагменты через калликреин-кининовую систему, а отчасти и непосредственно активируют ряд других плазменных ферментных систем, в том числе фибринолитическую (см. ниже) и систему комплемента [Еремин Г. Ф. и др., 1980; Баркаган З. С., Еремин Г. Ф., 1981; Stormorken, 1973; Saito et al., 1975, 1977; Kluff et al., 1979].

В последние годы получены также важные данные, свидетельствующие о том, что фактор VIII — многокомпонентная система, состоящая из нескольких субъединиц, участвующих в формировании его коагуляционной активности (VIII: C) и в тромбоцитарно-сосудистом взаимодействии (фактор Виллебранда VIII: FW). Эти субъединицы отличаются разной стабильностью, гетерогенны по генетическому контролю и антигенным свойствам [Weiss et al., 1972; Kernoff et al., 1974].

ПРОТИВОСВЕРТЫВАЮЩИЕ МЕХАНИЗМЫ

Противосвертывающие механизмы играют ведущую роль в поддержании жидкого состояния крови и в ограничении процесса тромбообразования [Кудряшов Б. А., 1975]. Однако они изучены значительно меньше, чем процесс свертывания крови, в связи с чем вопросы функции и физиологической регуляции антикоагулянтного звена системы гемостаза во многом остаются дискуссионными.

Все образующиеся в организме антикоагулянты можно разделить на 2 группы (см. перечень): а) предсуществующие или синтезируемые самостоятельно, т. е. возникающие независимо от свертывания крови, фибринолиза или активации других ферментных систем; б) образующиеся в процессе протеолиза — свертывания крови, фибринолиза и т. д. Химически антикоагулянты относятся к разным группам веществ — белкам, пептидам, липидам, мукополисахаридам.

Физиологические антикоагулянты, образующиеся независимо от протеолиза. К ним относятся белковые и фосфолипидные ингибиторы начальной фазы свертывания крови, из которых наиболее активен и физиологически важен относящийся к α_2 -глобулинам ингибитор фактора XIa [Nossel, 1976].

Перечень основных физиологических антикоагулянтов
(по З. С. Баркагану и К. М. Бишевскому, 1978, с дополнениями)

Наименование, молекулярная масса	Ведущие механизмы действия
<i>Группа А. Предсуществующие (первичные)</i>	
Антитромбин III (65 000)	α_2 -Глобулин, прогрессивно действующий ингибитор тромбина, факторов Ха, IXa, V, XIa, VIIa, XIIa. Основной плазменный кофактор гепарина. Очень слабый ингибитор плазмина и калликреина
Гепарин (4000—9000)	Сульфатированный полисахарид; образует комплекс с АТ III, трансформируя его в антикоагулянт немедленного действия. Активирует неферментный фибринолиз (Б. А. Кудряшов)
α_1 -Антитрипсин (54 000)	Ингибитор тромбина, факторов IXa, XIa, XIIa, плазмина, калликреина
Ингибитор C1 компонента комплемента (анти-C1) (104 000)	То же
α_2 -Макроглобулин (750 000)	Слабый ингибитор тромбина, плазмина, калликреина
«Контактный ингибитор» (75 000)	α_2 -Глобулин; инактивирует фактор XIa
Антитромбопластины	Ингибиторы комплекса фактора III — фактор VIIa
Липидный ингибитор	Сфингомиелин (фосфоинозин): конкурентный ингибитор фактора 3 тромбоцитов и комплекса 3
Фосфатидилсерин	Ингибитор тромбогенеза
Ингибитор полимеризации фибрин-мономеров (1750)	Ингибитор самосборки фибрина
Протеин С	К-витаминозависимый ингибитор факторов VIIa и Va. Активируется тромбином
<i>Группа Б. Образующиеся в процессе протеолиза (вторичные)</i>	
Антитромбин I	Фибрин; сорбирует и инактивирует тромбин и фактор Ха
Метафактор Va	Ингибитор фактора Ха
Метафактор XIa	Ингибитор комплекса фактора XIIa — фактор XIa
Продукты фибринолиза (продукты деградации фибриногена, ПДФ)	Ингибируют конечный этап свертывания, фактор IXa, агрегацию тромбоцитов

Несравненно слабее действует на начальные фазы свертывания липидный антикоагулянт [Бышевский А. Ш. и др., 1976; Tokantins, 1945; Bougain, Kahn, 1967]. В плазме обнаружены и неидентифицированные ингибиторы

комплекса 1а, т. е. тканевого тромбопластина, и фактора VII, которые обозначаются как антитромбопластины [Egeberg, 1965].

Из всех предшествующих антикоагулянтов наиболее активен, универсален по действию и важен для поддержания жидкого состояния крови антитромбин III (АТ III). Этот относящийся к α_2 -глобулинам белок, содержащийся в плазме в количестве около 0,3—0,42 г/л, или 3,0—4,7 ммоль/л [Abildgaard, 1979], инактивирует не только тромбин, но и все другие активированные ферментные факторы свертывания — XIIa, XIa, IXa, Xa и отчасти VIIa [Riggs et al., 1970; Yin et al., 1971, 1975; Rosenberg et al., 1975; Osterud et al., 1976, и др.]. Он же является плазменным кофактором гепарина — без АТ III гепарин почти совершенно не оказывает антикоагулянтного действия [Баркаган З. С. и др., 1980, 1981; Abildgaard, 1968, 1969; Araihi et al., 1977; Bjork et al., 1979; Rosenberg, 1981]. Дефицит АТ III, наследственный или вторичный (симптоматический), закономерно приводит к развитию тяжелейшего, зачастую несовместимого с жизнью, тромбоэмболического синдрома (см. раздел «Тромбофилические состояния»). Дефицит всех других предшествующих физиологических антикоагулянтов порознь или в совокупности не создает подобных критических ситуаций. Все эти данные закрепили за АТ III репутацию главного ингибитора и модулятора системы свертывания крови. Местом синтеза АТ III долгое время считали печень, однако исследования последних лет, в том числе выполненные на клеточных культурах иммунологическими методами, показали, что этот антикоагулянт продуцируется сосудистым эндотелием [Chan, Chan, 1981]. Все факторы свертывания АТ III инактивирует, образуя с ними эквимольные комплексные соединения. Гепарин, соединяясь с АТ III, резко ускоряет это взаимодействие и фиксирует антикоагулянт на поверхности эндотелиальных клеток, чем повышается тромборезистентность интимы [Glimesius B. et al., 1978; Engelberg, 1980].

α_2 -Макроглобулин является слабым ингибитором тромбина, действие которого становится ощутимым лишь при депрессии АТ III. На долю этого антикоагулянта приходится, по разным авторам, от 4 до 21% антитромбиновой активности дефибринированной плазмы [Mussumeci et al., 1977; Vogel et al., 1979]. Несколько больше роль α_2 -макроглобулина в связывании плазмина, но и в этом случае его действие становится ощутимым после удаления быстродействующего антиплазмина [Müllertz, 1979]. В отличие от АТ III, он из всех активированных факторов свертывания взаимодействует только с тромбином [Starkey, 1979; Abildgaard, 1979]. Наследственный дефицит α_2 -макроглобулина не сопровождается ни сколько-нибудь заметной тромбогенностью, ни существенными сдвигами в свертывающей системе крови (см. раздел «Тромбофилические состояния»), что говорит о его весьма ограниченном значении в регуляции гемостатического потенциала крови.

Более выражено ингибирующее действие на тромбин и другие активированные факторы свертывания (IXa, XIa и XIIa) α_1 -антитрипсина и ингибитора 1 компонента комплемента [Bosodi, Bradshaw, 1977; Abildgaard, 1979]. Однако и при их дефиците не наблюдается значительных нарушений гемостаза, что, очевидно, связано с одинаково выраженным ослаблением инактивации как свертывания крови, так и фибринолиза, вследствие чего сохраняется динамическое равновесие между этими системами.

Не определено пока физиологическое значение липидного ингибитора тромбиногенеза (фосфатилсерина), выделенного и изученного А. Ш. Бышевским, О. А. Терсеновым (1981), а также недавно идентифицированного той же группой исследователей низкомолекулярного белкового ингибитора самосборки фибрина, обнаруживаемого в плазме, сосудистой стенке и в меньших количествах в других тканях [Бышевский А. Ш., Чирятъев Е. А., 1980,

1982]. Возможно, эти ингибиторы, особенно последний, играют важную роль в образовании растворимых фибринмономерных комплексов и ликвидации последствий внутрисосудистой активации свертывания крови.

Антикоагулянты, образующиеся в процессе свертывания крови и фибринолиза. Многие прокоагулянты и их метаболиты в процессе свертывания крови и фибринолиза приобретают антикоагулянтные свойства. Так, давно установлено, что фибрин адсорбирует и инактивирует образующийся при свертывании тромбин, вследствие чего фибрин обозначается как антитромбин I [Seegers, 1945]. Эта инактивация настолько велика, что в сыворотке, как известно, остаются ничтожно малые количества тромбина. Имеются указания, что фибринопептиды, отщепляемые от фибриногена тромбином, также обладают антикоагулянтным действием [Triantaphyllopoulos, Muirhead, 1968].

Самоторможение наблюдается и на других этапах свертывания. Так, тромбин действует ферментативно на протромбин, отщепляя от него ингибитор фактора Ха [Marciniak et al., 1967]; фактор Va после участия в свертывании начинает тормозить превращение протромбина в тромбин [Hemker, Kahn, 1972], а фактор XIa после взаимодействия с фактором XII начинает тормозить его дальнейшую активацию [Naanen et al., 1967].

Мощные антикоагулянты, обладающие антитромбиновым и антиполимерным действием, образуются в процессе фибринолиза [Андреев Г. В., 1970, 1974; Niewiarowski, Kowalski, 1958; Alkjersig, 1967].

Все эти данные свидетельствуют о том, что в свертывающей системе крови на всех этапах каскада действуют силы самоограничения процесса, одни и те же факторы могут выступать вначале как коагулянты, а затем как антикоагулянты.

Вполне понятно, что физиологическая регуляция всех этих процессов в организме еще более сложна, динамична и совершенна. Вместе с тем общая закономерность и в этом случае остается прежней: активация свертывания крови неизбежно вызывает последующую активацию противосвертывающих механизмов. Между разными физиологическими школами идет лишь дискуссия о том, когда и как включаются эти механизмы.

ФИБРИНОЛИТИЧЕСКАЯ (ПЛАЗМИНОВАЯ) СИСТЕМА

Ферментная система, обеспечивающая лизис фибрина в кровяном русле, получила название фибринолитической или плазминовой системы [Андреев Г. В., 1967, 1979; Грицюк А. И., 1973; Stamm, 1962]. Этот лизис осуществляется основным компонентом указанной системы — фибринолизинном или плазмином, который в плазме содержится в виде профермента (плазминогена) в концентрации около $20,6 \pm 3,6$ мг% [Babiner et al., 1969]. Как в плазме, так и в тканях плазминоген содержится в виде двух или более молекулярных форм, отличающихся друг от друга способами выделения, особенностями активации и инактивации. Каждая из двух основных форм состоит из нескольких молекулярных подформ: а) нативный плазминоген с NH_2 -терминальной глютаминовой кислотой — «глю-плазминоген» и б) подвергшийся ограниченному протеолизу плазминоген с NH_2 -терминальным лизином, валином или метионином — «лиз-плазминоген» [Wallen, Wiman, 1972; Collen, 1980]. Лиз-плазминоген в 10—20 раз быстрее трансформируется активаторами в плазмин, имеет значительно более выраженное, чем глю-плазминоген, сродство к фибрину и значительно быстрее последнего метаболизируется — его $T_{1/2}$ в циркуляции около 0,8 сут, а глю-плазминогена — $1,24 \pm 0,29$ сут [Collen, 1974, 1975]. По механизму протеолитического действия плазмин наиболее близок к трипсину.

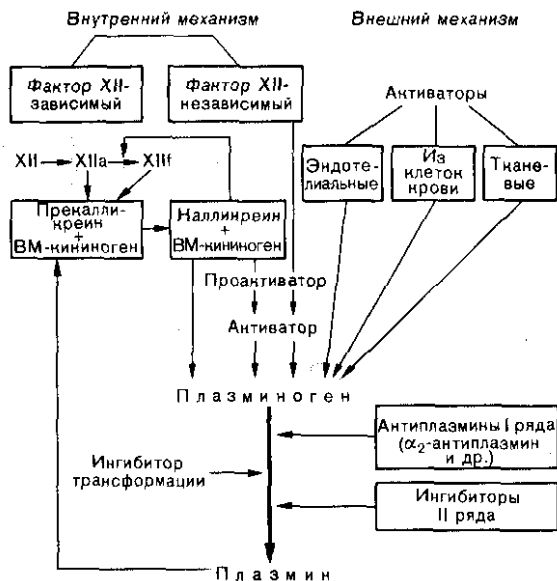


Рис. 62. Фибринолитическая (плазминовая) система.

a — активированный фактор; *f* — фрагменты фактора; ВМ-кининоген — высокомолекулярный кининоген. Стрелки тонкие — активация, толстая — превращение.

После активации плазминоген быстро исчезает из кровотока — блокируется антиплазминами и удаляется. Вслед за введением больших доз стрептокиназы или урокиназы уровень плазминогена в крови снижается до нуля, но затем в течение 12—28 ч восстанавливается, если прекращена его дальнейшая активация.

Эта способность активаторов фибринолиза быстро истощать запасы плазминогена в крови и на время оставлять пациента без ферментативного фибринолиза важна для клиники и должна учитываться при лечении тромбозов и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [Баркаган З. С., 1979, 1980; Heinkineimo, 1968; Amery, 1969; Verstraete et al., 1978].

Существующие в организме механизмы активации плазминогена весьма разнообразны, но, подобно механизмам свертывания крови, они также могут быть подразделены на две основные группы — с внутренней и внешней активацией (рис. 62).

Ведущий внутренний механизм запускается теми же факторами, какие инициируют свертывание крови, а именно — фактором XIIa, который, взаимодействуя с прекалликреином и высокомолекулярным кининогеном плазмы (ВМК), активирует плазминоген [Goldsmith et al., 1977; Kluff et al., 1979]. Этот путь фибринолиза — базисный, обеспечивающий активацию плазминовой системы не вслед за свертыванием крови, а одновременно с ним. Он работает по «замкнутому циклу», так как образующиеся первые порции калликреина и плазмينا подвергаются протеолизу фактор XII, отщепляя фрагменты, под влиянием которых нарастает трансформация прекалликреина в калликреин. Такая интенсивная самоактивация приводит к тому, что XIIa-калликреин-зависимый фибринолиз при интенсивном внутрисосудистом свертывании крови истощается быстро, ран-

ше других механизмов фибринолиза. Лимитирующими факторами являются в первую очередь ВМК и прекалликреин. Их плазменный резерв быстро истощается, тогда как уровень плазминогена остается в крови еще достаточно высоким. В таких условиях XIIa-зависимый фибринолиз уже не функционирует, но поддается, как видно из рис. 63, другим (не-калликреиновым) способам активации — стрептокиназой и урокиназой [Баркаган З. С., Еремин Г. Ф., 1981]. Лишь вслед за этим возможно истощение запасов плазминогена, что делает неэффективным любые способы активации плазминовой системы.

Определенное участие в активации внутреннего механизма фибринолиза принимает, по-видимому, и фактор Виллебранда. В частности, на образцах плазмы с дефицитом ВМК показано, что фактор Виллебранда в 2—3 раза усиливает превращение прекалликреина в калликреин под влиянием фрагментов фактора XII [Colman et al., 1979]. В присутствии ВМК, обладающего значительно более мощным влиянием на активацию прекалликреина, это действие фактора Виллебранда становится малоощутимым.

Заслуживает внимания то обстоятельство, что если в свертывании крови компонентам калликреин-кининовой системы отводится в определенной мере вспомогательная функция, то в гуморальном механизме фибринолиза это один из ведущих механизмов. Возможно, именно поэтому при генетически обусловленном дефиците плазменного прекалликреина (дефект Флетчера) или ВМК (дефект Фитцджеральда-Вильсона) у больных нет кровоточивости и вместе с тем прослеживается склонность к тромбозам [Biggs, 1978].

Важнейшими стимуляторами внешнего механизма фибринолиза являются белковые активаторы плазминогена, синтезируемые в сосудистой стенке [Auerswald et al., 1971; Aoki, von Kaulla, 1974; Donner et al., 1977, 1978; Cluift, 1980; Laug, 1981]. Эти активаторы подразделяются на высокомолекулярные и низкомолекулярные фракции, обнаруживают высокое сродство к фибрину и, по данным Ogston с соавт. (1977), идентичны активаторам, вызывающим трупный фибринолиз. Важно, что он устойчив к действию трасилола [Allen, Pepper, 1981]. Физиологическая регуляция синтеза и выделения в кровь сосудистых активаторов изучена недостаточно. Тем не менее известно, что их интенсивный выброс происходит при нарушении проходимости сосудов, в том числе и при пережатии сосуда манжетой, а также при физических нагрузках, под влиянием вазоактивных веществ и т. д. Определение эуглобулинового лизиса до и после пережатия сосуда (манжеточная проба) используется для оценки резерва сосудистых

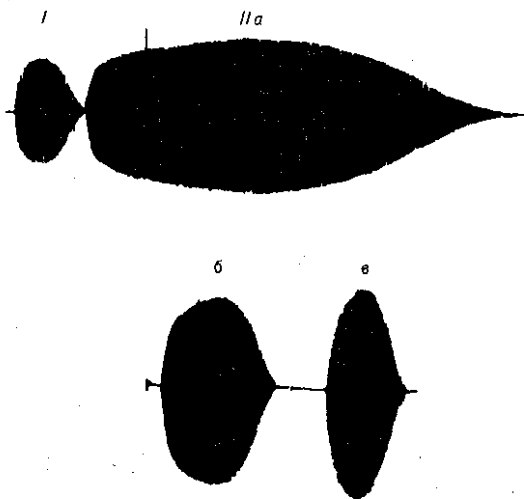


Рис. 63. XIIa-зависимый фибринолиз.

I — у здорового человека (контроль); II — у больного атеросклерозом с склонностью к тромбозам: а — исходная запись; б, в — после добавления стрептокиназы и урокиназы, давших коррекцию скорости лизиса.

активаторов плазминогена и функциональной полноценности механизмов их либерации [Ойвин И. А., Чекалина С. И., 1964; Кудряшов Б. А., 1975; Browse et al., 1968, 1977; Robertson et al., 1972]. Депрессия этих механизмов характерна для ряда тромбофилических состояний [Баркаган З. С., Еремин Г. Ф., 1981]. Стероидные гормоны анаболического действия повышают синтез в эндотелии активаторов фибринолиза, с чем отчасти связывается их благоприятное влияние на течение флеботромботической болезни [Jarrett et al., 1977; Hedner et al., 1979; Aiach, 1980].

Мощные активаторы плазминогена содержатся также в клетках крови — эритроцитах, тромбоцитах и особенно лейкоцитах [Кузник Б. И., Скипетров В. П., 1974; Nossel, 1976]. При внутрисосудистом свертывании крови, тромбообразовании, воздействии эндотоксином, активации системы компонента, гемолизе эти активаторы освобождаются из клеток в «плазматическую атмосферу» и активируют плазминоген.

Более того, установлено, что гранулоциты секретируют не только активатор плазминогена, но и внутриклеточные протеазы (цитокиназы), которые самостоятельно, т. е. без участия плазмина, переваривают фибрин [Plow, Edington, 1975]. При этом образуются иные продукты расщепления фибрина, чем при его плазминовом расщеплении.

Следовательно, лейкоциты обеспечивают функционирование самостоятельного (неплазминового) механизма лизиса фибрина. Этот альтернативный механизм играет важную роль в ограничении размеров тромбов и в деблокировании микроциркуляторного русла при диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови [Кузник Б. И. и др., 1975, 1981].

Разнообразные активаторы плазминогена (цитокиназы) содержатся и в других тканях и клетках, особенно в эпителиальной, мышечной и мезенхимальной [Скипетров В. П. и др., 1971, 1977, 1981; Astrup, 1966; Hihikata et al., 1974; Kok, 1979], а также в секретах и экскретах — моче, молоке, желчи, слюне и др. Некоторые из них поступают в определенных количествах в кровь, участвуя в активации плазминогена. В частности, таким свойством обладает урокиназа — активатор фибринолиза, синтезируемый в почечном эпителии и выделяющийся с мочой. В кровь поступает небольшое количество урокиназы, ответственное приблизительно за 10—15% общей плазминоген-активаторной функции [Kaplan et al., 1978]. В настоящее время установлено, что большинство тканевых активаторов плазминогена идентично сосудистому, эндотелиальному [Collen, 1980].

Фибринолиз ингибируется рядом антиактиваторов и антиплазминов из которых наиболее важен недавно открытый быстродействующий антиплазмин, относящийся к α_2 -глобулинам (молекулярная масса 65 000—70 000) и содержащийся в плазме в количестве 70 мг/л [Maroi, Aoki, 1976; Müllertz, Clemensen, 1976; Collen, 1976]. Этого количества достаточно, чтобы нейтрализовать более $2/3$ всего плазмина, образующегося при максимальной активации плазминогена. Однако плазмин, связанный с фибрином, хуже комплексируется с антиплазмином, чем при циркуляции в свободном состоянии. Антиплазмин ослабляет процесс связывания плазминогена с фибрином [Коллен Д., Уимен Б., 1982]. Присутствие в плазме циркулирующих комплексов плазмин — антиплазмин, как и комплексов тромбин — АТ III, служит признаком интенсивного внутрисосудистого свертывания крови и активации фибринолиза. Выявление этих комплексов облегчается тем, что в них появляются новые антигенные свойства (так называемые неоантигены).

Быстродействующий α_2 -антиплазмин обладает также антиактиваторным действием, но он не идентичен другому антиактиватору, описанному Hedner (1973, 1977).

Из других ингибиторов фибринолиза, обладающих значительно более слабым действием, заслуживает упоминания α_2 -макроглобулин и ингибитор

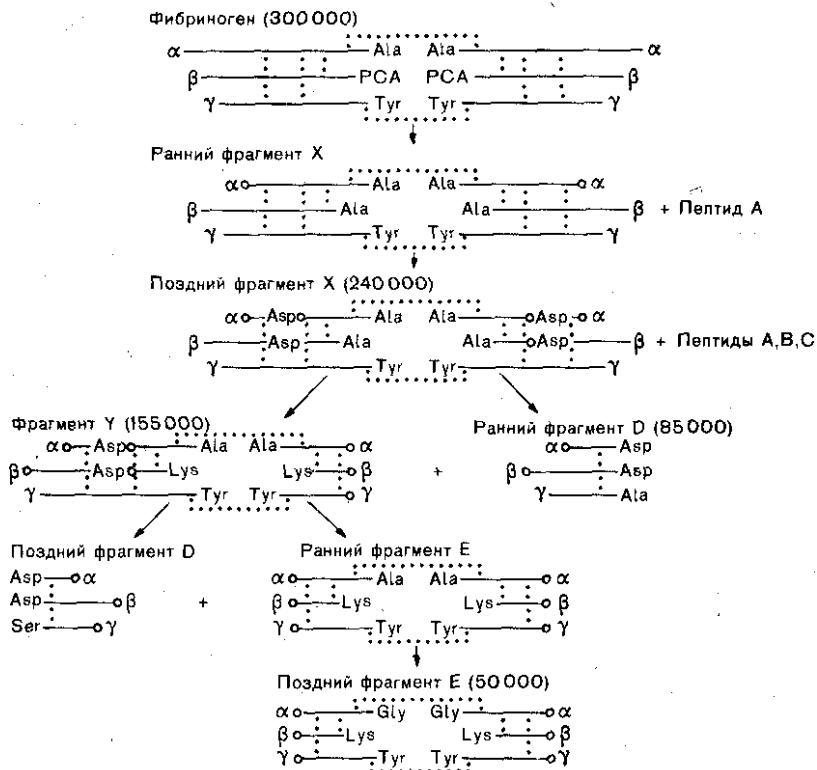


Рис. 64. Схема деградации (расщепления) фибриногена под влиянием плазмина.

C1-эстеразы [Harpel, 1976; Müllertz, 1978, 1979]. Последний ингибирует фактор XIIa, калликреин и отчасти плазмин, т.е. специфически блокирует внутренний (XIIa-зависимый) фибринолиз. Вместе с тем имеются данные о том, что α_2 -макроглобулин не столько препятствует фибринолизу, сколько защищает плазмин от других, более мощных ингибиторов [Harpel, Mosesson, 1973; Chesterman, 1978]. В частности, комплекс макроглобулин-плазмин защищен от быстрого действия α_2 -антиплазмина, благодаря чему при активации плазминовой системы идет лизис не только фибрина и РФМК, но в небольшой степени и фибриногена, хотя в плазме имеется достаточный избыток α_2 -антиплазмина.

Плазминовая система специфически адаптирована к лизису фибрина и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), хотя при ее значительной активации расщеплению подвергаются и другие белки (в том числе факторы свертывания V и VIII).

Механизм преимущественной активации фибринолиза в тромбах и сгустках, резко выраженного преобладания фибринолиза над фибриногенолизом пока не может считаться окончательно выясненным. Твердо доказана лишь способность частично активированного плазминогена (лиз-плазминогена) связываться с фибрином [Thorsen, 1975; Wiman, 1977; Juhan-Vague et al., 1981]. Установлено также, что лизис идет тем быстрее, чем выше локальная концентрация в сгустках плазминогена [Gaffney et al., 1977, 1978]. Особен-

но важно, что сосудистый активатор плазминогена также концентрируется на фибрине [Gurewich et al., 1975; Ogston et al., 1976; Takada et al., 1979]. Наконец, установлено, что α_2 -антиплазмин намного слабее инактивирует связанный с фибрином плазмин, тогда как циркулирующий «свободный» плазмин образует с этим мощным ингибитором плохо диссоциирующие комплексы [Gaffney, 1977; Collen, 1980].

Однако данные последних лет говорят о том, что плазминовая система наиболее интенсивно атакует так называемый растворенный фибрин в РФМК, что создает ложную имитацию фибринолиза. При учете этого механизма реальное значение фибринолиза еще более уменьшается, хотя доказано, что при внутривенном введении стрептокиназы и других активаторов плазминогена фибринолиз все же весьма выражен [Самама М. и др., 1982; Ларье М. Ж. и др., 1982].

Терапевтическая активация фибринолиза чаще всего осуществляется внутривенным введением стрептокиназы (белкового активатора из β -гемолизического стрептококка), урокиназы (активатор, получаемый из мочи) или активаторов плазминогена, получаемых из грибов (бриназа и др.), змеиных ядов и других продуктов растительного или животного происхождения.

В процессе фибринолиза (рис. 64) вначале последовательно отщепляются низкомолекулярные пептиды от α -цепей фибриногена, затем — от β -цепей, суммарная молекулярная масса которых составляет около 40 000. Эти ранние продукты деградации фибриногена (фибрина) обладают выраженной биологической активностью — повышают проницаемость сосудов, влияют на тромбоцитарный гемостаз, систему комплемента и т. д. В процессе их отщепления образуются ранние, затем промежуточные и поздние формы фрагмента X. В дальнейшем под влиянием плазмина фрагмент X расщепляется на фрагменты Y и D, а фрагмент Y — на фрагменты D и E. Фрагменты D и E являются конечными продуктами фибринолиза, не подвергаются дальнейшей деградации под влиянием плазмина, соединяются в комплексы (димер D-D, тример D-D-E), оказывают разностороннее влияние на систему гемостаза — подавляют агрегацию тромбоцитов, действуют как антикоагулянты (см. выше).

Уровень этих продуктов деградации фибриногена (ПДФ) в плазме возрастает при диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови, массивных тромбозах, в процессе лечения препаратами фибринолитического и дефибринирующего действия. В связи с этим определение ПДФ имеет большое диагностическое значение.

Помимо ферментной фибринолитической системы, по данным Б. А. Кудряшова и сотр. (1972, 1975, 1977), в организме функционирует система неферментативного фибринолиза. Этот фибринолиз осуществляется комплексными соединениями гепарина с гормонами (особенно активен комплекс гепарин — АТ III — адреналин) и компонентами свертывающей или фибринолитической системы. Неферментативный фибринолиз, по мнению авторов, особенно важен для поддержания жидкого состояния крови и предупреждения тромбообразования при стрессовых ситуациях, поскольку он трансформирует адреналин из «фактора риска» в компонент противосвертывающей системы. Неферментативный фибринолиз не ингибируется антиплазминами и антиактиваторами плазмина, в связи с чем он функционирует в физиологических условиях, уравнивая субклинические сдвиги в системе гемостаза. Депрессия этой системы повышает риск тромбообразования, и исследование неферментативного фибринолиза имеет определенное прогностическое значение [Панченко В. М. и др., 1977].

ЧАСТНАЯ ГЕМАТОЛОГИЯ

ГЕМОБЛАСТОЗЫ

Гемобластомами называют группу опухолей, возникших из кроветворных клеток. *Опухолью* мы называем плохо контролируемую организмом плюск-ткань, которая возникла из одной мутировавшей клетки; она не является следствием воспаления или накопления неметаболизированных продуктов. Гемобластоzy, при которых костный мозг повсеместно заселен опухолевыми клетками, называют *лейкозами*. В прошлом лейкоз нередко называли лейкемией (белокровие) по одному важному, но не обязательному признаку — появлению в крови опухолевых лейкоцитов. Однако употребление термина «лейкемия» вряд ли целесообразно, так как, во-первых, к лейкозам относятся опухоли, состоящие не только из лейкоцитов, но и из эритрокариоцитов и мегакариоцитов; во-вторых, само по себе появление в крови избытка лейкоцитов при лейкозе необязательно.

Кроме лейкозов, в группу гемобластозов входят гематосаркомы, возникающие из кроветворных клеток, но представляющие собой внекостномозговые разрастания бластных клеток. Несколько реже других гемобластозов встречаются лимфоцитомы — опухоли, состоящие из зрелых лимфоцитов или образованные разрастаниями, идентичными лимфатическому узлу, но мало или совсем не поражающие костный мозг. При гематосаркомах и лимфоцитомах опухолевые клетки могут со временем распространяться по системе кроветворения и поражать костный мозг. На этом этапе часто уже невозможно отличить гематосаркому от острого лейкоза, лимфоцитому — от хронического лимфолейкоза.

ОБЩИЙ ПАТОГЕНЕЗ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

Понятие о патогенезе обычно связано с клиническими проявлениями болезни. Однако для опухолей, особенно злокачественных, это положение не всегда справедливо.

Совершенствование диагностики позволяет определить первые признаки опухоли тогда, когда больной еще не испытывает каких-либо неприятных ощущений. Их появление уже означает запущенность процесса. В связи с этим возникла необходимость выделить первичные признаки опухолевого роста и их разнообразные следствия — вторичные признаки, которые хотя и составляют существо неприятных ощущений больного, сами по себе обусловлены основными — первичными признаками опухоли. Вторичными признаками гемобластозов являются различные инфекционные и некротические процессы, геморрагии, нарушения гемодинамики. Однако все эти синдромы обусловлены небольшим числом первичных изменений: угнетением нормального кроветворения, локальным разрастанием опухолевых клеток и т. п.

Гемобластоzy объединяет ряд общих черт, относящихся к категории первичных признаков. Прежде всего это своеобразная «системность» поражения, обусловленная ранним метастазированием опухолевых клеток в органы кроветворения. Следующим важнейшим признаком является угне-

тение нормального кроветворения и в первую очередь роста, послужившего источником опухолевого роста. Это понятно: для того, чтобы возникла опухоль, составляющие ее клетки должны получить некоторые преимущества роста по сравнению со своими нормальными гомологами. Например, при хроническом миелолейкозе место нормальных клеток костного мозга занимают лишь внешне нормальные, но с измененной хромосомой и потенциально злокачественные клетки, хотя они и сохраняют способность к дифференцировке, создавая иллюзию благополучия в кроветворении.

Диссеминация лейкозных клеток относится к первичным механизмам патогенеза гемобластозов. Если раки и саркомы из некроветворных клеток дают метастазы обычно не на ранних этапах развития опухоли, то при гемобластозах способность к метастазированию по системе кроветворения проявляется с самого начала, так как источником опухолевого роста служат ближайшие потомки стволовой клетки, в норме способные выходить в кровь и образовывать колонии повсюду в кроветворной ткани. Даже на самых ранних этапах болезни, когда при случайном исследовании крови обнаруживаются единичные бластные клетки, в любом участке костного мозга они уже обычно составляют десятки процентов.

Это давало основания для гипотезы (теперь уже оставленной) о повсеместном одномоментном возникновении лейкозных клеток в костном мозге больного из нормальных клеток, лишь по каким-то непонятным причинам утратившим способность к дифференцировке. Если метастатический путь распространения рака всегда казался несомненным, хотя бы по морфологической однотипности метастазов и основной опухоли, по обнаруживаемым невооруженным глазом направлениям миграции опухолевых клеток, то для лейкозов такое метастатическое распространение опухолевых клеток представлялось невозможным. Вопрос был разрешен доказательством клоновой сущности гемобластозов.

Клоновое происхождение гемобластозов. Само по себе подтверждение роли мутации в происхождении ряда лейкозов и гематосарком служит серьезным основанием для представления о том, что лейкозные клетки являют собой клон — потомство одной мутировавшей клетки и несут в себе признаки первоначально мутировавшей клетки.

Хромосомный анализ острых лейкозов, возникших у больных эритремией, леченных радиоактивным фосфором, выявил в отдельных случаях однозначные специфические хромосомные изменения в опухолевых клетках (например, кольцевые хромосомы). Это является прямым следствием радиационного воздействия и доказательством мутационной природы этих форм острых лейкозов, их происхождения из одной клетки.

При секретирующих иммуноглобулины лимфоцитомах, лимфосаркомах, миеломной болезни, макроглобулинемии Вальденстрема — гемобластозах, возникших в системе лимфатических и плазматических клеток, выявляется резкое увеличение какого-либо одного иммуноглобулина (на электрофореграмме белков сыворотки он образует узкую полосу — М-градиент). Это свидетельствует об однородности опухолевых клеток в каждом таком случае по белковому синтезу и об их происхождении из одной клетки. Если бы была «больна» вся система лимфатических клеток, то в крови было бы увеличено содержание всех видов гамма-глобулинов, продуцируемых этими клетками, а не одного вида, и полоса на электрофореграмме была бы широкой.

При хроническом лимфолейкозе также обнаружена однотипность лейкозных клеток в каждом конкретном случае по цитоплазматическому и поверхностному иммуноглобулинам [Ternynck et al., 1974; Han et al., 1982].

Изучение костного мозга крови людей-«мозаиков», имевших наряду с диплоидными клетками (46 хромосом) клетки с 47 хромосомами и заболев-

ших хроническим миелолейкозом, обнаружило специфическую для хронического миелолейкоза филадельфийскую хромосому лишь в клетках с 46 хромосомами [Fitzgerald et al., 1971; Moore et al., 1974]. Следовательно, и при этом лейкозе лейкоэмическим оказалось потомство лишь одного вида клеток (одной клетки).

Fialkow исследовал клетки крови женщин, больных хроническим миелолейкозом и вместе с тем гетерозиготных по гену фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД).

В основе метода лежит следующий факт. В эмбриогенезе в клетках женской особи происходит инактивация одной из X-хромосом, поэтому все клетки женского организма, имея обе X-хромосомы, содержат лишь одну из них в активном состоянии: либо полученную от отца, либо — от матери. Если у женской особи какой-либо ген X-хромосом представлен двумя разными вариантами фермента, то эта особь является гетерозиготной по данному ферменту, и половина ее клеток будет синтезировать фермент отцовской X-хромосомы; а другая половина клеток — фермент материнской X-хромосомы. При делении клеток инактивированной всегда остается одна и та же хромосома (ее активность не восстанавливается).

Как выяснилось, гранулоциты, и клетки эритроцитарного ряда, и культивированные моноциты и макрофаги у больных женщин имеют только один тип данного фермента, в то время как лимфоциты, клетки кожи содержат два типа фермента (но в каждой отдельной клетке тип фермента только один). Это также свидетельствует о происхождении миелоидных клеток хронического миелолейкоза из одной клетки [Fialkow, 1974, 1978]. Подобные факты получены при эритремии, сублейкемическом миелозе, лимфолейкозе, миелопоэтической дисплазии [Raskind et al., 1984].

Приведенные данные позволяют утверждать, что в основе этих лейкозов лежит не извращение деятельности всей системы кроветворения, не нарушение созревания здоровых клеток, а появление вначале одной, а затем, из нее, множества опухолевых клеток — лейкозного клона.

Опухолевая прогрессия в патогенезе гемобластозов. Изучая поведение опухоли молочных желез мышей, Foulds (1949) выдвинул концепцию об опухолевой прогрессии. Основные правила Фулдса заключаются в следующем: злокачественные новообразования в своем росте и развитии претерпевают ряд необратимых изменений, а возникающие в опухоли новые качества не связаны ни со скоростью ее роста, ни с ее величиной; при множественной опухоли прогрессия в разных очагах совершается независимо, также независимо происходит и изменение различных свойств одной и той же опухоли; в течение жизни больного прогрессия не всегда достигает конечной стадии своего развития; первая клиническая манифестация опухоли возможна на любой стадии прогрессии; прогрессия может иметь место как в растущих, так и латентных опухолях.

Общие положения опухолевой прогрессии были введены в лейкозологию А. И. Воробьевым в 1965 г.; затем эта теория разрабатывалась в ряде исследований [Воробьев А. И., Пяткин Е. К., 1967, 1968; Юргутис Р. П., 1968; Барташук Е. И., 1971; Шапот В. С., 1977; Воробьев А. И., Бриллиант М. Д., 1980]. Теперь представление об опухолевой прогрессии существенно отличается от первоначального следующими особенностями: во-первых, доказана клональность лейкозов человека, следовательно, прогрессия должна анализировать поведение особой группы клеток, возникших из одной клетки, т. е. первоначально строго однородных; во-вторых, было показано, что в основе прогрессии лежит повышенная изменчивость, прежде всего хромосомная, лейкозных клеток, приводящая к появлению в рамках первоначального опухолевого клона новых мутантных клонов — субклонов, отбор которых и определяет изменчивость свойств опухоли.

Есть достаточно оснований считать, что от первичного повреждения клетки до превращения ее потомства в опухолевое, и именно в злокачественную опухоль, происходит ряд повторных изменений генетических структур этой клетки [Тиняков Г. Г., Тиняков Ю. Г., 1963; Harris, 1963; Burch, 1965]. Возникновение структурных изменений хромосом и анеуплоидных клеток при злокачественных опухолях известно давно [Пяткин Е. К., 1965, 1966; Hungerford, 1961; Sandberg et al., 1964; Jensen, 1972; Nowell et al., 1976]. Однако в последние годы продемонстрирована неслучайность, специфичность этих хромосомных изменений и в исходе процесса, и в его прогрессии [Yunis, 1983]. В результате таких мутаций опухоль приобретает поликлоновый характер. Дальше организм начинает «работать» против себя: из множества субклонов патологических клеток, составляющих опухоль, преимущественное размножение будет обеспечено наиболее автономным субклоном, а субклоны, более подвластные регулирующим системам организма, в частности, гормональным влияниям, не получают возможности значительного роста. Здесь возможна некоторая аналогия с естественным отбором, происходящим в природе.

На настоящем этапе наших знаний патогенеза гемобластозов человека можно следующим образом сформулировать закономерности их опухолевой прогрессии.

1. Гемобластозы, как правило, проходят две стадии: моноклоновую (доброкачественную) и поликлоновую — появление субклонов (злокачественную). Однако смена стадий происходит с неодинаковой частотой при разных формах гемобластозов и с неодинаковым интервалом.

2. Важнейшей особенностью гемобластозов является угнетение нормальных ростков кроветворения, в первую очередь нормального гомолога опухолевых клеток.

3. Закономерна смена дифференцированных клеток, составляющих опухоль при хронических лейкозах и лимфоцитоме, бластными, определяющими развитие либо бластного лейкоза, либо гематосаркомы.

4. Иммуноглобулинсекретирующая лимфатическая или плазматическая опухоль может потерять способность к секреции, что сопровождается качественными изменениями поведения опухоли и обычно ее бластной трансформацией.

5. Опухолевые клетки, прежде всего бласты, могут терять ферментную специфичность цитоплазматических включений и становиться морфологически и цитохимически неидентифицируемыми.

6. Форма ядра и цитоплазмы бластных клеток претерпевает скачкообразные или постепенные изменения от круглой к неправильной и большей по площади (рис. 65).

7. Все внекостномозговые гемобластозы (нелейкемические) способны лейкомицироваться, т. е. метастазировать в костный мозг.

8. Метастазы гемобластозов вне органов кроветворения отражают появление нового, адаптированного к данной ткани субклона, метастазы ведут себя в разных органах независимо, нередко они имеют разную чувствительность к цитостатическим комбинациям.

9. В условиях современной цитостатической терапии появление резистентности опухоли к ранее эффективному лечению означает качественно новый этап ее развития. В рецидиве опухоль иногда вновь оказывается чувствительной к прежней цитостатической терапии, если пролиферируют клетки опухолевого клона, доминирующего до рецидива.

Лейкоз может последовательно проходить разные этапы прогрессии, но иногда болезнь начинается с симптомов, свойственных конечному этапу: с угнетения нормальных ростков кроветворения, образования опухолевых конгломератов из бластных клеток в разных органах или с резистентности

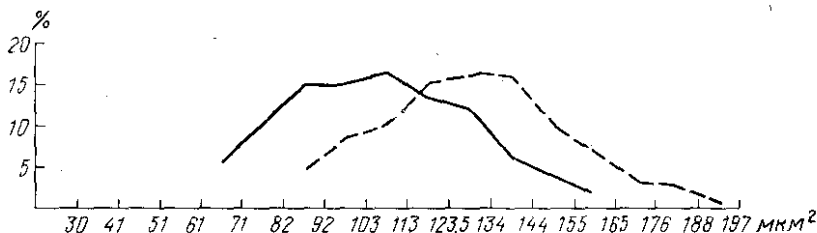


Рис. 65. Нарастание площади ядер бластных клеток.

При диагностировании острого лейкоза — сплошная линия, в рецидиве заболевания — пунктирная. На оси ординат — процент клеток, на оси абсцисс — площадь ядра.

к обычным цитостатическим препаратам. В связи с этим в терапии всех лейкозов и вообще гемобластозов в определенном проценте случаев бывают неудачи уже на первых порах.

Каждый этап прогрессии представляет собой качественное изменение клеток, причем нередко лишь некоторой их части. Например, появление лейкемической инфильтрации яичка на фоне применения нескольких цитостатических препаратов означает возникновение нового автономного клона, способного имплантироваться в яичке, тогда как в костном мозге или других тканях лейкозные клетки еще остаются чувствительными к прежним цитостатикам. Это же положение подтверждает отличный эффект местной радиотерапии, обеспечивающей устранение лейкозной инфильтрации в яичках или другом внекостномозговом очаге рецидива, причем общая ремиссия лейкоза может сохраняться под контролем тех цитостатических препаратов, на фоне которых появился местный рецидив.

В свое время Фулдс говорил о независимости прогрессии во множественных опухолях. Нет оснований сомневаться в принципиальной возможности появления новых опухолевых вариантов, новых клонов в метастазах какой-либо опухоли; вместе с тем опыт изучения лимфогранулематоза, гематосарком показал, что способность к прогрессии значительно больше выражена в очаге первичного роста по сравнению с «дочерними» — метастатическими очагами. Так, например, рецидив лимфобластной саркомы, лимфогранулематоза (с появлением устойчивости к ранее эффективной терапии) чаще происходит в той группе лимфатических узлов, увеличение которых было обнаружено в начале болезни [Kaplan, 1961]. Вместе с тем обнаружить признаки прогрессии (выражающиеся, например, в появлении рефрактерности к терапии) лейкемической инфильтрации оболочек головного мозга обычно не удается на протяжении ряда лет и множества рецидивов.

Это дает основание полагать, что в среде опухолевых клеток существует группа элементов, наиболее способных к прогрессии и пролиферации, наряду с другими клетками, способными к пролиферации, имплантации (метастазированию) в определенные ткани, но не способными к прогрессии (или эта способность у них выражена весьма слабо). Из этого положения следует необходимость более интенсивного лечения очагов первичного опухолевого роста (удаление, облучение в повышенной дозе).

Итак, опухолевая прогрессия представляет собой качественные изменения в поведении и морфологии опухолевых клеток, возникающие в результате повышенной изменчивости их генетического аппарата, приводящей к развитию поликлоновости и отбору наиболее автономных субклонов.

Опухолевый процесс может долго быть моноклоновым. Например, при

хроническом миелолейкозе моноклоновая стадия занимает приблизительно $\frac{9}{10}$ всего срока болезни, а поликлоновый финальный период болезни бывает соответственно очень кратким. Такое же отношение двух стадий демонстрирует макрофолликулярная лимфома Брилля — Симмерса. При других опухолях (в том числе и при других формах гемобластозов) соотношение моноклоновой и поликлоновой стадии может меняться в обе стороны.

Принципы разделения злокачественных и доброкачественных опухолей системы крови. Для разделения злокачественных и доброкачественных опухолей системы крови мы принимаем в качестве критерия наличие или отсутствие у гемобластозов свойств опухолевой прогрессии. Их отсутствие на протяжении длительного периода опухолевого роста позволяет относить такой лейкоз или внекостномозговую опухоль из кроветворных клеток к категории доброкачественных, тогда как злокачественные опухоли кроветворной системы обнаруживают закономерности опухолевой прогрессии. Очень важным признаком является клинический динамизм злокачественных опухолей, с одной стороны, и монотонное течение без проявления качественных сдвигов при доброкачественных опухолях — с другой.

Представленная здесь дифференциация двух типов опухолей системы крови до некоторой степени условна, так как одна и та же опухоль может быть и доброкачественной (хронические миелолейкоз и лимфолейкоз, эритремия на протяжении большей части болезни), и злокачественной (те же лейкозы в терминальной стадии, когда они трансформируются в острый лейкоз или саркому).

Механизм угнетения нормального кроветворения при гемобластозах. Само по себе угнетение нормального гемопоэза при опухолях из кроветворных клеток является важнейшим звеном их патогенеза.

По-видимому, нет какого-то одного механизма угнетения нормального кроветворения, таких механизмов может быть несколько. Известно, например, что угнетение эритроцитопоэза и гранулоцитопоэза при сублейкемическом миелозе может находиться в связи с постепенным вытеснением нормального микроокружения кроветворной ткани за счет фиброза костного мозга, индуцируемого лейкозными клетками. Этот частный механизм редко свойствен другим лейкозам. Культуральные исследования показывают [Домрачева Е. В. и др., 1980; Greenberg et al., 1982], что и сыворотка больных, и сами лейкозные клетки при разных формах оказывают и подавляющее, и стимулирующее влияние на рост культур как стромальных, так и кроветворных клеток.

Определенной форме гемобластоza свойствен довольно специфический эффект либо стимуляции, либо подавления, не всегда зависящий от стадии и особенностей процесса в момент исследования.

Одни исследователи предполагали механическое вытеснение лейкозными клетками нормальных (проблема «занятого места»), другие [Шапот В. С., 1963; Васильев Ю. М., Маленков А. Г., 1968] искали причину явления в конкуренции за питание нормальной и патологической групп клеток. Не отрицая возможности и первого, и второго механизма, необходимо отметить специфичность этого феномена при лейкозах, когда между распространностью опухолевых клеток в костном мозге и угнетением нормальных ростков нет отчетливой связи. Особенно ярка картина угнетения нормальных ростков на фоне малого распространения лейкозных клеток при так называемых предстадиях острого лейкоза, когда глубокой панцитопенией сопровождается появление отдельных небольших групп бластных клеток в костном мозге (чаще всего это предстадии острого эритромиелоza, миелобластного или миеломонобластного лейкоза), или при малопроцентной форме острого лейкоза.

ИЗМЕНЕНИЯ ХРОСОМОМ ПРИ ГЕМОБЛАСТОЗАХ

Соматические клетки человека в норме содержат диплоидный ($2n = 46$) набор хромосом, состоящий из 22 пар аутомосом и 2 половых хромосом (XY у мужчин и XX у женщин). В настоящее время можно не только идентифицировать индивидуальные хромосомы, но и распознавать происхождение генетического материала, транслоцированного с одной хромосомы на другую. Такая возможность появилась после разработки принципиально новых методов обработки и окраски хромосомных препаратов. Caspersson и соавт. (1970a) показали, что после окраски препаратов флюоресцирующими красителями в хромосомах появляются поперечные полосы (Q-bands) (Q — первая буква в названии красителя — quinacrine), отличающиеся по интенсивности свечения в ультрафиолетовом свете, толщине и последовательности чередования в каждой хромосоме. Широкое распространение получили методы обработки препаратов солевыми растворами, протеолитическими ферментами (трипсин, проназа) и другими химическими веществами с последующей окраской по Гимзе для выявления G-полос (G — первая буква в названии краски Giemsa).

В 1971 г. на Парижской конференции предложена нумерация полос, выявляемых разными методами дифференциальной окраски у нормальных хромосом человека. На диаграмме, рекомендованной этой конференцией, можно было различать в гаплоидном наборе около 400 полос. В 1981 г. опубликован доклад Комитета по стандартизации номенклатуры нормальных хромосом человека (ISCN, 1981), в котором приведены кариотипы с дифференциальной исчерченностью хромосом, полученные методами с более высокой разрешающей способностью, и диаграммы образцов G-окраски. На рис. 66 в качестве примера представлена диаграмма G-полос хромосомы 1. Левая диаграмма хромосомы 1 по числу полос соответствует диаграммам, рекомендованным Парижской конференцией и Комитетом по стандартизации номенклатуры в 1978 г. Диаграммы хромосомы 1, расположенные на рис. 66 в центре и справа, соответствуют диаграммам двух степеней спирализации хромосом, предложенным Комитетом по стандартизации номенклатуры в 1981 г. (ISCN, 1981). На этих последних диаграммах в гаплоидном кариотипе различают 450 и 850 полос. Темные полосы, получаемые с помощью G-метода, идентичны ярким Q-полосам.

Хромосомы нумеруют по порядку от 1 до 22 по мере уменьшения их длины. Вначале записывают общее число хромосом в клетке и половые хро-

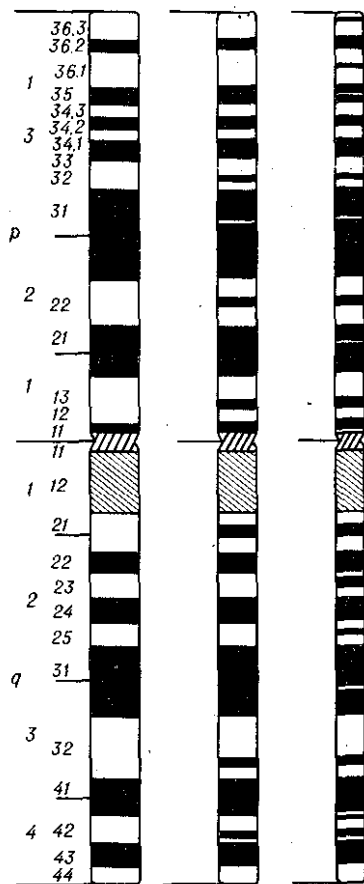


Рис. 66. Диаграммы G-полос хромосомы 1 (по Международной номенклатуре, 1981).

мосомы, затем числовые и структурные нарушения. Короткое плечо хромосомы обозначают буквой р, длинное — q. Трисомию отмечают знаком плюс перед номером дополнительной хромосомы, моносомию — знаком минус. Эти же знаки, поставленные после номера хромосомы и букв р или q, указывают на избыток или нехватку генетического материала на коротком или длинном плече данной хромосомы соответственно. Буква t свидетельствует о транслокации. После нее в скобках приводят номера участвующих в транслокации хромосом, а затем в других скобках — плечи этих хромосом и точки разрыва. Сочетаниями del, der, mar, i, ins и inv обозначают делецию, дериват, маркер, изохромосому, вставку и инверсию соответственно. В скобках указывают номер хромосомы и точки разрыва.

При написании этого раздела использованы в основном данные, полученные с помощью дифференциального окрашивания хромосом.

Хронический миелолейкоз. В 1960 г. Nowell, Hungerford впервые обнаружили у больных хроническим миелолейкозом специфическое хромосомное нарушение — делецию приблизительно половины длинного плеча у одной из хромосом 21—22-й пары. Измененная хромосома была названа филаделфийской (сокращенно Ph') в честь города в США, где она была найдена. Rudkin и соавт. (1964) посредством цитоспектрофотометрического измерения количества ДНК установили, что в Ph'-хромосоме отсутствует приблизительно 40% генетического материала по сравнению с нормальными хромосомами этой группы. Однако из-за малой величины делетированного сегмента и недостаточной чувствительности метода они не смогли определить, имеется ли транслокация отсутствующего участка на какую-либо другую хромосому набора.

Используя методы дифференциальной окраски хромосом, Caspersson и соавт. (1970б) идентифицировали Ph' как хромосому 22 с частичной делецией длинного плеча (22q—), а Rowley (1973) нашла, что делетированный сегмент хромосомы 22 транслоцирован на длинное плечо хромосомы 9: t(9; 22) (q34; q11). Транслокация 9; 22, по-видимому, является реципрокной (взаимной): количество ДНК, отсутствующее в хромосоме 22 и транслоцированное на дистальный конец длинного плеча хромосомы 9, приблизительно одинаково [Mayall et. al., 1977].

Транслокация 9; 22 (стандартный вариант) обнаруживается у 92% больных хроническим миелолейкозом. В 4% делетированный сегмент хромосомы 22 транслоцирован на другие хромосомы набора (необычный вариант) и в 4% отмечается сложный тип транслокации с вовлечением в перестройки 3 хромосом и более. При необычном или сложном типе транслокации реципиентами делетированного сегмента могут стать почти все хромосомы. У некоторых больных присутствие Ph'-хромосомы может быть замаскировано. Это происходит тогда, когда на короткое или длинное плечо хромосомы 22q— транслоцирован сегмент другой хромосомы. Без дифференциального окрашивания хромосом эти случаи можно ошибочно принять за Ph'-негативные варианты заболевания.

Хронический миелолейкоз с необычными или сложными вариантами транслокаций клинически, гематологически и прогностически не отличается от случаев этого заболевания со стандартной транслокацией 9; 22.

Ph'-хромосома встречается у 90—97% взрослых больных и независимо от стадии заболевания (начальная, развернутая, терминальная) присутствует почти во всех клетках костного мозга. При нормализации состава крови после лечения частота клеток с Ph'-хромосомой в костном мозге, как правило, остается такой же, как и до начала терапии.

У детей хронический миелолейкоз наблюдается редко и составляет 2—7% от всех лейкозов. Имеется два типа заболевания — с наличием Ph'-хромосомы и без неё. Характерными хромосомными аномалиями для вто-

рого типа являются моносомия хромосомы 7 (—7) и трисомия хромосомы 8 (+8) [Пучкова Г. П. и др., 1984]. У взрослых больных с Ph'-позитивным хроническим миелолейкозом прогноз заболевания лучше и продолжительность жизни больше, чем при Ph'-негативном варианте болезни у детей.

Терминальная стадия хронического миелолейкоза (бластный криз) характеризуется появлением в костном мозге у 80% больных дополнительных к Ph' хромосомных нарушений. Их обнаружение в развернутой стадии заболевания нередко предвещает терминальную стадию, бластный криз. Дополнительные изменения кариотипа иногда возникают экстрамедулярно (в селезенке, печени или лимфатических узлах) и могут определяться за несколько месяцев до клинической картины терминальной стадии. При этом часто находят анеуплоидные клоны клеток с числом хромосом от 47 до 52 или псевдодиплоидные клоны клеток со структурно измененными хромосомами 8, 17 и 22. Хромосомные нарушения в терминальной стадии неслучайны: трисомия хромосомы 8 (+8) встречается у 45,8% больных с измененным кариотипом (кроме Ph'), трисомия 17 (+17) и i (17q) — у 41,6% и трисомия хромосомы 22 (+Ph') — у 44,9% больных [Mitelman, Levan, 1981]. В период ремиссии бластного криза клетки с дополнительными нарушениями хромосом полностью исчезают из костного мозга или их количество значительно уменьшается.

У больных хроническим миелолейкозом Ph'-хромосома присутствует в клетках гранулоцитарного и эритроидного ростков, в мегакариоцитах и в моноцитах (макрофагах). Она не найдена в Т-лимфоцитах и в фибробластах кожи и костного мозга. Данные о её присутствии в В-лимфоцитах единичны и не проверены.

Острые лейкозы. При дифференциальной окраске хромосом у нелеченых больных острыми нелимфобластными лейкозами изменения хромосом клонального типа стали выявляться более чем в 90% случаев [Yunis, 1983]. Клоны клеток с анеуплоидным числом хромосом или структурно измененными хромосомами исчезают во время ремиссии и вновь появляются при рецидиве. Наиболее часты транслокации. Иногда в период обострения присоединяются дополнительные нарушения кариотипа. Число хромосом в анеуплоидных клетках колеблется от 45 до 47. Трисомии или моносомии, по-видимому, являются вторичными изменениями, возникающими в процессе опухолевой прогрессии.

У больных с хромосомными нарушениями прогноз заболевания хуже, чем у больных с нормальным кариотипом. Если в костном мозге больного встречались одновременно клетки с нарушениями и без нарушений кариотипа, то средняя продолжительность жизни пациента была промежуточной по отношению к длительности жизни больного лейкозом с нормальным кариотипом и больного с абберрантными хромосомами в опухолевых клетках [Golomb, Rowley, 1981]. Исключение составляют больные с транслокацией 8; 21 (q22; q22), встречающейся в 10% случаев и в основном при остром миелобластном лейкозе. Приблизительно у $2/3$ больных с этим нарушением миелобласты имели тельца Ауэра, низкую активность щелочной фосфатазы и резко положительную реакцию на пероксидазу. Процесс хорошо поддавался терапии (ремиссия была достигнута в 74% случаев). У 32% мужчин с транслокацией 8; 21 в клетках костного мозга отсутствовала Y-хромосома, у 36% женщин — X-хромосома. При таком сочетании хромосомных нарушений прогноз был менее благоприятным.

Отмечена четкая связь некоторых перестроек хромосом с типом лейкоза. Так, транслокация 8; 21, о которой упоминалось выше, и транслокация 6; 9 (p21—23; q33—34) встречались при остром миелобластном лейкозе. Транслокация 15; 17 (q25; q22) оказалась специфичной для острого промиелоцитарного лейкоза и была найдена в среднем в 41% случаев. Некоторые

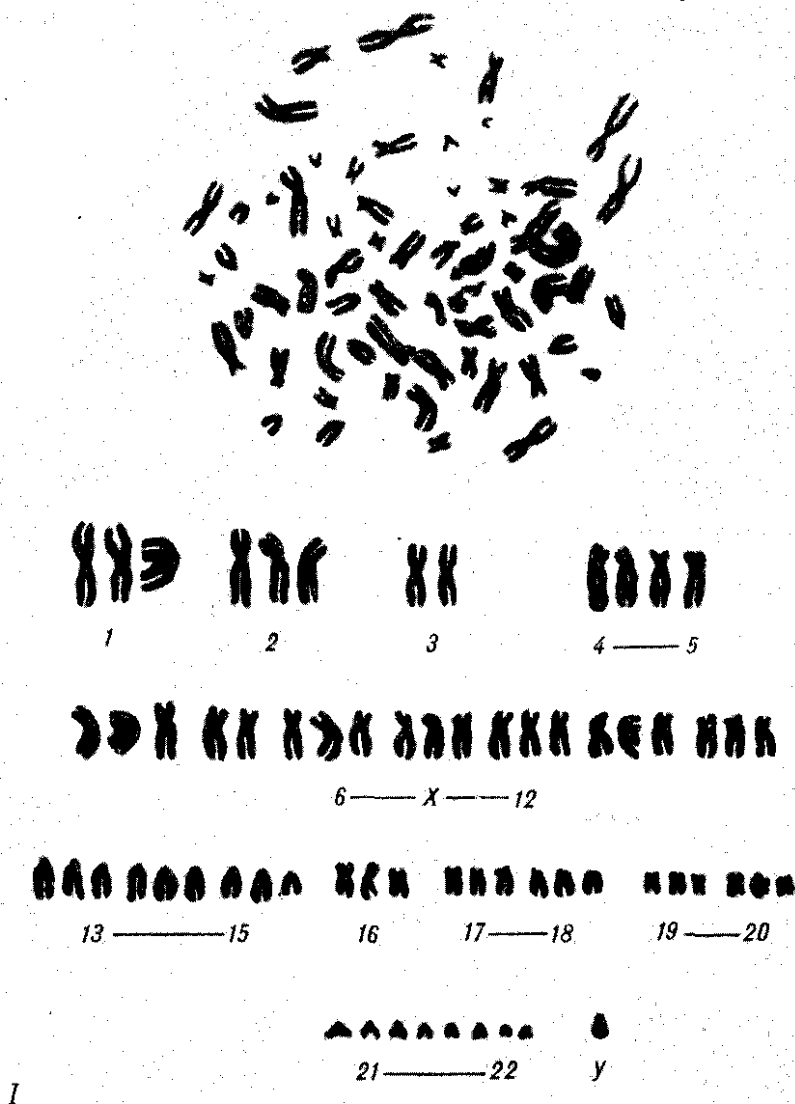


Рис. 67. Метафазные пластинки и кариотипы клеток костного мозга больного А. В., 14 лет, с острым лимфобластным лейкозом.

I — клетка с 65 хромосомами,

исследователи обнаружили эту транслокацию у всех обследованных ими больных [Kondo, Sasaki, 1982; Yunis, 1983]. Описаны варианты транслокации при остром промиелоцитарном лейкозе: $t(7; 17)(q36; q22)$ и $t(1; 17)(p36; q21)$ [Yamada et al., 1983]. У больных с транслокациями прогноз был хуже: полная ремиссия получена в 28% случаев. Без нарушений кариотида, полной ремиссии удалось достигнуть у 45% больных.



1



2



3



4 — 5



6 — X — 12



13 — 15

16

17 — 18

19 — 20



21 — 22 Y

II

II — клетка с 55 хромосомами.

При остром миеломонобластном и монобластном лейкозе замечено частое вовлечение в перестройки хромосомы 11 с точки разрывов в области q13—q25. Hagemeijer и соавт. (1982) и Dewald и соавт. (1983) обнаружили транслокацию 9; 11 (p21—22; q22—24) у 6 из 16 больных острым монобластным лейкозом. Авторы считают, что для выявления этого нарушения, в котором участвуют небольшие сегменты хромосом 9 и 11, необходимо использовать методику R-окраски.

У 3,6% больных острым нелимфобластным лейкозом выявлена транслокация 9; 22, характерная для хронического миелолейкоза. Бластный криз хронического миелолейкоза имеет 2 отличия от острого лейкоза с Ph'-хромосомой: 1) при остром лейкозе отсутствует гематологическая картина развернутой стадии хронического миелолейкоза; 2) в период цитологической нормализации крови и костного мозга при хроническом миелолейкозе и в развернутой и в терминальной стадиях Ph'-хромосома обычно сохраняется в большинстве клеток костного мозга, а при остром лейкозе клетки с Ph'-хромосомой исчезают во время ремиссии и вновь появляются при рецидиве.

Особую группу составляют больные, у которых острый миелобластный лейкоз развился через 3—5 лет после облучения или химиотерапии по поводу лимфогранулематоза, миеломной болезни или других опухолей. Неслучайные нарушения кариотипа (гиподиплоидные клоны клеток с моносомией хромосом 5 или 7 или с частичной делецией длинного плеча у этих хромосом, трисомия 8 или 22) обнаружены в большинстве случаев [Rowley et al., 1981; Pedersen et al., 1981]. Больные этой группы были рефрактерны к терапии, ремиссии наблюдались очень редко.

При остром лимфобластном лейкозе изменения кариотипа наблюдаются примерно в 70% случаев [Пригожина Е. Л. и др., 1982]. Нарушения хромосом клонального типа найдены у большинства больных с острым лимфобластным лейкозом, у 70% больных с ни В-, ни с Т-клеточным лейкозом и у 39% больных с Т-клеточным вариантом [Larson et al., 1981]. У взрослых больных чаще наблюдались клоны клеток с диплоидным числом хромосом и структурно измененными хромосомами, у детей — гипердиплоидные клоны с числом хромосом более 50 (рис. 67).

Наиболее характерными нарушениями кариотипа при остром лимфобластном лейкозе являются транслокации 4; 11 (q21; q23), 9; 22 (q34; q11), 8; 14 (q24; q32), 1; 19 (q23; q13) и делеция длинного плеча хромосомы 6 с точками разрывов в области q21 — qter. Они найдены примерно у 10% детей и у 30% взрослых.

Классическая транслокация 9; 22 (q34; q11), специфичная для хронического миелолейкоза, выявлена у 2—10% детей и у 25% взрослых с острым лимфобластным лейкозом. Такая перестройка — плохой прогностический признак.

Транслокация 8; 14 (q24; q32), характерная для лимфомы Беркитта и других злокачественных заболеваний лимфатической системы, обнаружена при В-клеточном остром лейкозе у детей и Т-клеточном лейкозе у взрослых. Описаны варианты транслокации: 11; 14, 12; 14 и Y; 14. В некоторых случаях происхождение дополнительного генетического материала на длинном плече хромосомы 14 не установлено. Присутствие маркера 14q+ при В-клеточном остром лейкозе свидетельствует о неблагоприятном прогнозе.

У детей с гипердиплоидными клонами клеток в костном мозге полные гематологические ремиссии были чаще, средняя продолжительность жизни больше и прогноз лучше, чем у больных с транслокациями.

При Т-клеточном лейкозе взрослых, часто встречающемся в юго-западных районах Японии, изменения кариотипа отмечены в 14 случаях из 15 [Uechima et al., 1981]. Идентификация хромосом флюоресцентным методом была проведена у 8 больных. В 5 случаях найдена трисомия 7(+7) или 7q+, в 2 — маркер 14q+ и в 1 — недифференцированный маркер Dq+ (транслокация генетического материала на длинное плечо хромосомы 13, 14 или 15).

Структурные нарушения хромосом при остром лимфобластном лейкозе являются одним из важных прогностических критериев; по некоторым

данным, этот признак более важен для прогнозирования результатов лечения, чем возраст больного, количество лейкоцитов в периферической крови, тип лейкоза и т. п. Индентификация хромосомных нарушений имеет клиническое значение, поскольку у больных с транслокациями прогноз плохой и они нуждаются в более интенсивной терапии. Средняя продолжительность жизни больных с нарушениями кариотипа в лейкозных клетках приблизительно в 2 раза меньше, чем больных без нарушений [Sandberg, 1980]. Возможно, в ближайшее время в связи с тем, что более совершенные методы анализа хромосом позволяют чаще выявлять изменения кариотипа в лейкозных клетках при острых лейкозах [Yunis, 1983], будет установлена зависимость между типом изменения и прогнозом лейкоза, а не только между наличием изменений кариотипа и прогнозом.

Сведения о нарушениях кариотипа при эритремии подробно освещены Mitelman, Levan (1981). Авторы показали, что хромосома 1 часто вовлекается в транслокации, для хромосом 8 и 9 характерны трисомия, а для хромосомы 20 — делеция длинного плеча. Маркер 20q — обнаружен у 26,7% больных с измененным кариотипом. В одном случае делетированный сегмент был транслоцирован на хромосому 5 [Zech et al., 1976a], в другом — на хромосому 11 [Berger, 1975]. У многих больных хромосомы — реципиенты делетированного сегмента не были идентифицированы.

У детей при миелопролиферативных и цитопенических состояниях, не относящихся к синдромам с повышенной ломкостью хромосом, часто находят клоны клеток с моносомией 7 (—7). Sieff и соавт. (1981) считают моносомию 7 высокоспецифичной для миелопролиферативных заболеваний детского возраста. Они обнаружили это нарушение в клетках костного мозга у 6 человек. У 3 детей в последующем развился острый лейкоз. По-видимому, в этих случаях речь идет об опухолевых процессах (изначальную опухолевую их природу доказывает наличие клона миелоидных клеток, меченного хромосомным маркером), сходных по цитогенетике и клинике с вторичными лейкозами, которые были описаны выше. Неслучайные изменения кариотипа, миелопролиферация в костном мозге и вместе с тем — цитопения нередко предшествуют развернутой картине вторичного острого нелимфобластного лейкоза или (реже) бластному кризу хронического миелолейкоза. При этом хромосомный анализ часто выявляет следующие изменения: —7, +8, +9, +21, 1q+, i (17q), 5q— и 20q— [Nowell, 1982].

Опухоли лимфатической системы. Лимфома Беркитта встречается наиболее часто (иногда 1 на 10 000) у детей Африки и Новой Гвинеи. Отдельные случаи заболевания как у детей, так и у взрослых описаны и в других эндемических районах мира, включая Америку, Европу и Японию. У больных появляются опухоли в области челюстей, орбит, в подмышечных областях или в полости живота. Иммунологические исследования свидетельствуют о том, что лимфома Беркитта является В-клеточной опухолью.

Manolov, Manolova (1972) при цитогенетическом исследовании биоптатов от больных с африканской лимфомой Беркитта впервые обнаружили дополнительный сегмент на длинном плече хромосомы 14 (14q+). Этот маркер найден в 10 случаях из 12. Zech и соавт. (1976) показали, что маркер 14q+ возникает в результате транслокации между хромосомами 8 и 14: t (8; 14) (q24; q32). Транслокация 8; 14 встречается у 90% больных лимфомой Беркитта. У 10% больных описаны другие типы транслокаций: t (2; 8) (p12; q24), t (8; 22) (q24; q11) и сложный тип транслокации с вовлечением хромосом 2, 8 и 9.

Полагают, что В-лимфотропный вирус Эпштейна — Барр, как и некоторые другие вирусы, индуцирует неклональные aberrации хромосом во многих В-клетках, но только из клеток со случайно возникшими указанными выше

транслокациями развиваются злокачественные опухоли. О клональном происхождении лимфомы Беркитта свидетельствуют результаты исследования Г-6-ФД у гетерозиготных больных: один тип фермента обнаружен в опухолевых клетках и два типа в клетках нормальных тканей [Fialkow, 1983].

Другие лимфомы. В связи с отсутствием четкой гистологической и цитологической верификации форм внекостномозговых лимфо-пролиферативных процессов в одну группу по цитогенетической характеристике оказались объединены и лимфоцитомы и лимфосаркомы. По данным Mitelman и Levan (1981), при лимфатических опухолях В-клеточной природы наиболее частым типом хромосомных изменений оказывается перестройка хромосомы 14. Маркер 14q+ найден в 59 случаях из 105. Кроме хромосомы 14, в структурные перестройки часто вовлекались хромосомы 1, 8, 10, 11 и 18.

Yunis и соавт. (1982) при цитогенетическом исследовании биопсированного материала, взятого у 42 больных с лимфомами, обнаружили aberrации хромосом клонального типа в 100% случаев. Транслокация 14; 18 (q32; q21) была найдена у 16 из 19 больных с узелковой мелкоклеточной лимфомой, транслокация 8; 14 (q24; q32) у 5 из 6 больных с диффузной мелкоклеточной лимфомой и трисомия хромосомы 12 (+12) у 4 из 11 больных с мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомой.

При Т-клеточных кожных лимфомах (грибовидный микоз, синдром Сезари — лимфоцитомы; плохо дифференцируемые лимфомы — лимфосаркомы) наблюдаются выраженная анеуплодия и структурные перестройки хромосом. Числовые нарушения часты у хромосом 8, 15, 11, 17, 22 и 10, структурные — у 1, 7, 14, 16, 6 и 9. В некоторых случаях найдены транслокации 4;14, 2;9, 2;13 и маркеры 17p+ и 19p+.

Хронические В- и Т-клеточные лимфолейкозы. При хроническом В-клеточном лимфолейкозе, встречающемся приблизительно у 90% больных с хроническим лимфолейкозом, исследование хромосом в клетках костного мозга затруднено из-за очень низкой митотической активности В-лимфоцитов. Для индуцирования митозов этих клеток в культуре необходимо использовать поликлональные митогены (вирус Эпштейн-Барр, липополисахарид из *Escherichia coli*, Pokeweed mitogen и др.). Эти агенты способны стимулировать клетки больных к синтезу ДНК и продукции моноклонального иммуноглобулина.

При В-клеточном хроническом лимфолейкозе нарушения хромосом клонального типа найдены приблизительно в 50% случаев [Vahdati et al., 1983]. Частой аномалией была трисомия хромосомы 12 (+12). Описаны и другие нарушения кариотипа: транслокации 4;11, 11;14, 7;11, 2;7, маркер 14q+, трисомия 3, моносомия 8 и 14, i(17q) и делеции [Nowell et al., 1981; Morita et al., 1981; Vandati et al., 1983].

При хроническом Т-клеточном лимфолейкозе анализ хромосом проведен пока в небольшом числе случаев. Нарушения кариотипа гиподиплоидия, гипердиплоидия, маркерные хромосомы — были обнаружены в основном при исследовании культур лимфоцитов периферической крови, стимулированных ФГА. В числовые и структурные перестройки часто вовлекались хромосомы 2 и 8 [Pittman et al., 1982]. У некоторых больных обнаружен маркер 14q+ с точками разрывов в области q11 и q32 [Uechima et al., 1984].

АКТИВАЦИЯ КЛЕТОЧНЫХ ОНКОГЕНОВ ПРИ ПЕРЕСТРОЙКЕ ХРОМОСОМ

В настоящее время начинает проясняться взаимосвязь между aberrациями хромосом, наблюдаемыми с большой частотой и постоянством при некоторых формах опухолей у человека, и онкогенными эффектами. В пос-

ледние годы сделаны важные открытия, свидетельствующие о том, что специфические транслокации могут привести к злокачественному росту в результате активации нормальных клеточных генов. Эти открытия стали возможны благодаря сближению цитогенетики, вирусной онкологии и молекулярной биологии.

Давно известно, что определенные вирусы могут вызывать злокачественные опухоли у экспериментальных животных. Исследования с ретровирусами и трансформирующими вирусами, которые вызывают злокачественную трансформацию клеток в культуре и индуцируют опухоли с коротким латентным периодом у инфицированных животных, показали, что их геномы содержат специфические последовательности нуклеотидов, ответственные за онкогенность.

Методами молекулярной гибридизации установлено, что в клетках позвоночных скрыты генетические локусы, гомологичные вирусным онкогенам. Некоторые из этих гомологов, по-видимому, возникли в ранней эволюции в результате рекомбинации. Экспериментальные данные подтверждают предположение, что клеточные гомологи вирусных онкогенов составляют группу нормальных генов (протоонкогенов), расположенных в постоянных участках хромосом в пределах данного вида и обладающих потенциальной онкогенной активностью. В настоящее время у человека определена хромосомная локализация свыше двух десятков генов, которые можно назвать онкогенами, так как их активация, по-видимому, является причиной развития специфических опухолей, связанных с точковыми мутациями или перестройками хромосом. Трансформирующие гены ретровирусов и их клеточные гомологи предложено обозначать одним и тем же символом, записанным соответственно строчными и заглавными буквами. Например, онкоген вируса лейкомы мышей Абельсона обозначают как *v-abl*, а соответствующий протоонкоген — *ABL*.

Наблюдается четкое совпадение между локализацией онкогенов в хромосомах и точками разрывов хромосом, вовлеченных в перестройки при некоторых типах лейкозов (табл. 7). Так, Heisterkamp и соавт. (1982) установили, что у человека эквивалент онкогена *v-abl* вируса мышиного лейкоза Абельсона (*ABL*) локализован в хромосоме 9 (*q34 — qter*), а Dalla-Favera и соавт. (1982a) и Swan и соавт. (1982) нашли, что гомолог онкогена *v-sis* вируса саркомы обезьяны (*SIS*) локализован в хромосоме 22 (*q11 — qter*). Эти хромосомы, как было показано выше, наиболее часто вовлекаются в транслокацию 9; 22 (*q34; q11*) при хроническом миелолейкозе.

De Klein и соавт. (1982) и Groffen и соавт. (1983) исследовали локализацию генов *ABL* и *SIS* у больных хроническим миелолейкозом с *t* 9;22 и показали, что ген *ABL* транслоцирован с хромосомы 9 на хромосому 22, а ген *SIS* — с хромосомы 22 на хромосому 9. Эти данные прямо доказывают реципрокный обмен между хромосомами 9 и 22. Bartram и соавт. (1984) картировали онкоген *SIS* на хромосоме 22 в области *q12.3 — q13.1*, т. е. в отдалении от точки разрыва хромосомы 22(*q11*) при хроническом миелолейкозе. Эти же авторы установили, что ген *SIS* отделяется после транслокации от хромосомы 22 при *Ph*¹-позитивном хроническом миелолейкозе и остается на хромосоме 22 при *Ph*¹-негативном варианте заболевания. Результаты этих исследований не подтверждают активную роль гена *SIS* в генерации хронического миелолейкоза. По-видимому, ген *ABL* имеет более важное значение. Повышенные уровни экспрессии гена *ABL* были обнаружены в линии клеток K-562, выделенной от больного с бластным кризом *Ph*¹-позитивного хронического миелолейкоза [Collins, Groudine, 1983; Selden et al., 1983]. По мнению De Klein и соавт. (1982), повышенные уровни экспрессии гена *ABL* могли возникнуть в результате его удвоения при транслокации в область усиливающего (*enhancer*) гена, присутствующего

Таблица 7. Локализация онкогенов в хромосомах человека

Онкоген	Хромосома, в которой локализован онкоген	Гемобласты, при которых перестраивается данная хромосома
NRAS	1 (p31→cen)	Хромосома 1 часто вовлекается в транслокации при гемобластазах и других опухолях
SK	1 (d12→qter)	
BLYM	1 (p32)	
FOS	2 (q22→q34)	
NMYC	2 (p23→p24)	
RAF1	3 (p25)	
RAF2	4	
FMS	5 (q34)	
MYB	6 (q21→qter)	
MYS	6 (q22→q24)	
KRAS1	6 (pter→q13)	
ERBB	7 (pter→q22)	
MOS	8 (q22)	
MYC	8 (q24)	
ABL	9 (q34→qter)	Острый лимфобластный лейкоз: t(4; 11) (q21; q23) Острый нелимфобластный лейкоз: 5q — (q12→q32) Острый лимфобластный лейкоз: 6q — (q21→qter) Острый лимфобластный лейкоз: 6q — (q21→qter) Острый миелобластный лейкоз: t(6; 9) (p21—23) (q33—34) Острый миелобластный лейкоз: t(8; 21) (q22; q22) Острый нелимфобластный лейкоз: 7q — (q22→qter) Острый миелобластный лейкоз: t(8; 21) (q22; q22) Лимфома Беркитта: t(8; 14) (q24; q32), t(2; 8) (p12; q24), t(8; 22) (q24; q11) Острый лимфобластный лейкоз: t(8; 14) (q24; q32) Хронический миелолейкоз, острый нелимфобластный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз: t(9; 22) (q34; q11) Острый миелобластный лейкоз: t(6; 9) (p21—23) (q33—34)
HRAS1	11 (p15.1—p15.5)	
HRAS2	X	
KRAS2	12 (p12→pter)	
INT1	12 (q14→12pter)	
FES	15 (q24→q26)	
ERBA1	17 (p11→qter)	
ERV1 (ген эндогенного ретровируса)	18	
SRC	20	
SIS	22 (q11.1—q13.1)	

на хромосоме 22, или вследствие сцепления транслоцированного гена с геном-промотором. Однако, возможно, что активация гена ABL связана с его соматической мутацией в результате транслокации, и эта активация привела к новой транскрипции 8 килобаз РНК [Gale, Canaan, 1984].

При остром промиелоцитарном лейкозе, как было показано выше, в транслокацию часто вовлекаются хромосомы 15 и 17, в которых локализованы гомологи онкогенов *v-fes* вируса кошачьей саркомы (FES) и *v-erb-A1* вируса эритроblastоза птиц (ERBA1) [Heisterkamp et al., 1982; Spurr et al., 1984]. Sheer и соавт. (1983) исследовали гибриды соматических клеток мыши и лейкоцитов больных острым промиелоцитарным лейкозом с транслокацией 15;17. Один из гибридных клонов содержал хромосому 15q+. Поскольку ген FES не присутствовал в этом гибриде, высказано предположение, что он транслоцирован к хромосоме 17q—. Проведенный анализ помог

более точно локализовать точки разрыва в хромосомах, участвующих в транслокации 15; 17: 15(q22) и 17(q21). Показано также, что ген ERBA1 отсутствует в хромосоме 15q+ и, по-видимому, остается на хромосоме 17q— (Sheer et al., 1984). При исследовании ДНК больных острым промиелоцитарным лейкозом получены доказательства в пользу перестройки гена ERBA1.

В трех хромосомах, участвующих в транслокациях при лимфоме Беркитта, локализованы активные генные кластеры иммуноглобулинов: в хромосоме 14(q32) — локус тяжелой цепи [Crocce et al., 1979; Kirsch et al., 1982; McBride et al., 1982], в хромосоме 2(p11—13) — локус легкой цепи каппа [Malcolm et al., 1982; McBride et al., 1982] и в хромосоме 22 (q11) — локус легкой цепи ламбда [Erikson et al., 1981; McBride et al., 1982]. Установлено прямое взаимоотношение между экспрессией иммуноглобулинов легких цепей и типом транслокации при лимфоме Беркитта: клетки с транслокацией 2;8 экспрессируют каппа цепи, а клетки с транслокацией 8;22 — ламбда цепи (Lenoir et al., 1982).

На хромосоме 8(q24), постоянно участвующей во всех типах транслокаций при лимфоме Беркитта, картирован эквивалент онкогена v-myc вируса миелотоматоза птиц (MYC) [Dalla-Favera et al., 1982b; Neel et al., 1982]. Получены важные цитогенетические и молекулярные доказательства вовлечения генов иммуноглобулинов, которые активны в В-клетках, в неслучайные перестройки хромосом. Показано, что в опухолевых клетках с t 8;14 ген MYC транслоцирован к иммуноглобулиновому локусу тяжелой цепи [Taub et al., 1982; Erikson et al., 1983a; Adams et al., 1983] в клетках транслокациями 8; 22 и 2; 8 гены легких цепей ламбда и каппа перемещены соответственно с хромосомы 22 и 2 к гену MYC на хромосоме 8q+ [De la Chapelle et al., 1983; Croce et al., 1983; Erikson et al., 1983; Davis et al., 1984; Emanuel et al., 1984; Hollis et al., 1984]. Получено прямое доказательство, что транслокация 8; 14 реципрокная [Gelman et al., 1983] и что после нее ген MYC связывается с геном иммуноглобулина тяжелой цепи [Hamlyn, Rabbitts, 1983]. Считают, что уровень экспрессии гена MYC аффегируется после транслокации соседними активными генами иммуноглобулинов, и поэтому нормальный регуляторный контроль утрачивается [Forman, Rowley, 1982].

ЭТИОЛОГИЯ ГЕМОБЛАСТОЗОВ ЧЕЛОВЕКА

Вопрос об этиологии гемобластозов, как и других опухолей, сводится к определению наследственных или приобретенных условий, способствующих возникновению опухоли, с одной стороны, и к выяснению непосредственного события, запускающего одну клетку в безграничную пролиферацию, — с другой.

В группе лейкозов человека встречаются опухоли, закономерно возникающие под влиянием очевидных мутагенов (некоторые острые лейкозы, хронический миелоз), и опухоли, не индуцируемые ими (хронические лимфопролиферативные процессы), но нередко наследуемые. Нет оснований искать единый ключ к этиологии лейкозов. Из них сейчас лучше всего изучены лейкозы человека — и их патогенез, и их этиология.

Роль ионизирующей радиации. Увеличение частоты хронического миелоидного и острых лейкозов от воздействия ионизирующей радиации обнаружено в Японии. Однако учащение хронического миелолейкоза произошло не во всех возрастных группах одинаково: первый подъем приходится на группу лиц моложе 9 лет (возраст в момент взрыва атомной бомбы), второй — на группу старше 30 лет [Brill et al., 1962; Bizozzero et al., 1967].

В качестве второго заболевания хронический миелолейкоз описан при лимфогранулематозе, леченном облучением [Rosner, Grunwald, 1975]; у детей, больных острым лимфобластным лейкозом (находившихся в ремиссии острого лейкоза), которым с профилактической целью облучали голову [Tanzer et al., 1975; Tosato et al., 1978].

При воздействии ионизирующей радиации обнаруживается учащение случаев острого миелобластного лейкоза во всех возрастных группах, острого лимфобластного лейкоза — в группе от 2 до 19 лет. Дозовую зависимость демонстрирует большая частота этих лейкозов у лиц, находившихся на расстоянии до 1500 м от эпицентра взрыва. По данным Brill и соавт. (1962), частота острого лимфобластного лейкоза в группе лиц моложе 19 лет приблизительно в 45 раз выше у тех, кто находился в пределах 1500 м от эпицентра взрыва, по сравнению с лицами, находившимися дальше 1500 м. Вместе с тем анализ острых лейкозов, связанных с радиационным воздействием, показал ряд неожиданных особенностей. Так, острый миелобластный лейкоз существенно участился у детей, где он обычно редок, и у 30—44-летних. Однако у детей латентный период — от облучения до заболевания — продолжался 5—10 лет, а у взрослых — 10—15 лет [Bizozzero et al., 1967].

Весьма поучительна частота острых лейкозов среди больных спондилозом, которым с целью обезболивания облучали позвоночник [Court-Brown, Doll, 1957]. Если в группе необлученных частота лейкоза составляла 0,5 на 10 000 в год, то при суммарной дозе терапевтического облучения позвоночника 17,5 Гр частота этого заболевания возросла до 16—17 на 10 000, а при дозе более 22,5 Гр — до 72 на 10 000 в год, т. е. была почти в 150 раз больше, чем у необлучавшихся. Несмотря на резкое возрастание частоты лейкозов, этого не может заметить один радиолог на своем опыте.

Многочисленны описания случаев острого миелобластного, миеломонобластного лейкозов, острого эритромиелоза (часто со структурными изменениями хромосом в лейкозных клетках), при облучении взрослых больных раком различной локализации и лимфогранулематозом.

Достаточно отчетливо выявляется роль радиоактивных изотопов в лейкозогенезе. Как известно, применение радиоактивного фосфора для лечения эритремии приводило к развитию острого лейкоза приблизительно у 10% больных [Müller, 1968], в то время как среди больных эритремией, не получавших фосфора, острый лейкоз развивался всего у 1%. В первом случае иногда удавалось обнаруживать в бластных клетках кольцевую хромосому — типичный признак радиационного хромосомного повреждения [Пяткин Е. К., 1967; Юргутис Р. П., 1968]. Точно также к учащению острых лейкозов и хронического миелолейкоза вело применение торотраста, радиоактивного йода [Pochin, 1960; James et al., 1976; Bandi et al., 1977]. Латентный период при воздействии торотраста очень длительный — 12—15 лет от момента облучения до развития острого лейкоза. Роль радиоактивных изотопов, попавших в костную ткань (стронций, цезий, калий), в возникновении лейкозов у детей подчеркивает М. П. Павлова (1972).

Таким образом, анализ радиационных причин возникновения лейкозов показал, что существует отчетливая зависимость частоты хронического миелолейкоза, острого миелобластного лейкоза, острого эритромиелоза, острого лимфобластного лейкоза детского возраста от дозы воздействия ионизирующей радиации. При всех этих лейкозах доказана возможность прямого участия радиационного повреждения хромосом в развитии опухоли, так как клетки, составляющие субстрат опухоли, имели специфические радиационные повреждения. Вместе с тем обнаружена связь частоты индуцируемых лейкозов и возраста облучавшихся: лимфобластный острый лейкоз

позникает под влиянием радиации у лиц моложе 19 лет; миелобластный — преимущественно у облученных в возрасте 30—44 лет; хронический миелоз также учащается у лиц, облученных в возрасте 30—44 лет, хотя, кроме того, подъем заболеваемости отмечается и в группе до 9 лет.

Роль химических мутагенов. Возможность повышения частоты лейкозов среди лиц, подвергшихся воздействию бензола, известна давно [Goguel et al., 1967; Infante et al., 1977]. Вполне логичным было допущение, что и другие химические факторы являются мутагенами и индуцируют развитие лейкозов. Однако такие факты стали накапливаться лишь в последнее время, когда начали публиковать ранее не наблюдавшиеся случаи острого миелобластного лейкоза (или острого миелонобластного лейкоза, или острого эритромиелоза) у больных хроническими лимфопролиферативными лейкозами (хронический лимфолейкоз, миеломная болезнь, макроглобулинемия Вальденстрема), леченных цитостатическими препаратами.

Химическими мутагенами, индуцирующими острый миелобластный лейкоз и эритромиелоз, оказались мелфалан, азатиоприн, лейкеран (хлорбутин), метотрексат, циклофосфан [Kyle et al., 1970; Roberts, 1973; Boetius et al., 1977]; единичные сообщения касаются миелосана (милерана) [Möller, Waldenström, 1973]. Наряду с этими препаратами цитостатического направления, часто используемыми в качестве иммунодепрессантов, препаратом, индуцирующим развитие острого миелобластного лейкоза, оказался и левомизетин [Brauer, Dameshek, 1967]. Существуют отдельные описания острых лейкозов у лиц, длительно применяющих бутадиион [Bean, 1960], который обладает некоторым миелотоксическим действием [Smith et al., 1977]. Большое число наблюдений острого миелобластного лейкоза в качестве второй болезни касается ревматоидного артрита, болезни Вергенера и других заболеваний, когда с иммунодепрессивной целью применялись цитостатические препараты [Silvergled, Schrier, 1974; Hove et al., 1975].

При этом миелобластная или миелонобластная формы острого лейкоза, индуцированные цитостатиками (например, 6-меркаптопурином, хлорамбуцилом при ревматоидном артрите), учащаются даже у детей, у которых обычно миелоидные лейкозы редки [Buriot et al., 1979].

Вместе с тем обнаружено значительное учащение острых нелимфобластных лейкозов и хронического миелолейкоза при сочетанном применении некоторых цитостатических препаратов и облучения. Так, при лимфогранулематозе, леченном по программе, включающей цитостатическую комбинацию МОРР и облучение, частота нелимфобластных острых лейкозов, по данным Valagussa с соавт. (1982), составляет 6—10%. По нашим наблюдениям над 200 больными лимфогранулематозом, частота острых миелоидных лейкозов составила 3—3,5%. В 1 таком случае мы наблюдали развитие хронического миелолейкоза с Ph'-хромосомой.

Вместе с тем в этой группе явно индуцируемых мутагенами лейкозов выявлены отчетливые черты своеобразия. Так называемые вторичные лейкозы, т. е. вызванные действием цитостатических препаратов или их комбинаций с облучением, отличаются от аналогичных нелимфобластных острых лейкозов редкостью ремиссий, быстротой течения и отсутствием 5-й и/или 7-й хромосом или их делеций в лейкозных клетках.

Роль вирусов. К настоящему времени существует большой экспериментальный материал по возможной вирусной природе лейкозов у животных. В процессе экспериментального исследования этой проблемы были выявлены вирусные онкогены — гены, способные заставлять клетку непрерывно пролиферировать после встраивания в ее геном. Идентичность вирусных онкогенов клеточным онкогенам, найденным в опухолевых клетках (в том числе в лейкозных) животных и человека, дает основание предпо-

лагать, с одной стороны, связь онкогенов с опухолевым ростом, с другой — связь некоторых вирусов с лейкозогенезом. У мышей и обезьян как будто бы получены некоторые формы лейкозов, где роль этиологического фактора играл вирус [Лапин Б. А., Яковлева Л. А., 1960]. Для человеческих лейкозов таких данных нет.

Вместе с тем при такой форме опухоли человека, как лимфома Беркитта, можно с определенной долей вероятности говорить о роли вируса Эпштейна — Барр в онкогенезе в качестве фактора, оказывающегося провокатором повышенной пролиферации лимфатических клеток (но их ДНК не туморогенно), в условиях которой они повышено мутируют, и в них (вследствие высокой мутабельности, но не под действием вируса) возникают специфические мутации, приводящие к развитию лимфомы. Сегодня установлены наиболее частые специфические мутации при лимфоме Беркитта (см. раздел «Изменения хромосом при гемобластозах»). Измененные хромосомы, как оказалось, исходно имеют прямое отношение к лимфатической ткани, в которой развивается опухоль. Это доказывает мутационную, а не инфекционную природу лимфомы Беркитта, зависимость ее развития от повреждения определенных хромосом, от активации конкретных генов в них. Эти гены при переносе *in vitro* дают опухоль [Diamond et al., 1983].

Нет оснований отрицать возможную роль вируса как мутагена в лейкозогенезе человека, но этому необходимы подтверждения. Как мутаген вирус не является специфическим этиологическим фактором. В пользу вирусной природы лейкозов человека приводятся случаи так называемого горизонтального распространения лейкозов в отдельных семьях, когда лейкозами (чаще разными!) болевают некровные родственники или соседи. Объяснение подобных явлений с позиции «заразности» (вероятно, вирусной) кажется наиболее простым. Однако не следует сбрасывать со счетов воздействие мутагенных факторов, которые могли действовать в доме или помещении, где проживали эти люди (теллурическое излучение и химические мутагены).

Роль вирусов обсуждается при рецидиве лейкоза из донорских клеток трансплантированного костного мозга у больных острым лейкозом (и в ремиссии), хроническим миелозом [Fialkow et al., 1971, Thomas et al., 1972; Marmont et al., 1984]. Поскольку сохраняется форма лейкоза и тип хромосомной перестройки, то, вероятно, речь идет о переносе ДНК лейкозной клетки (трансформирующего гена) в геном донорской клетки, как *in vitro* у Diamond и соавт. (1983).

Роль наследственности. Лейкоз может возникать в семьях, где уже наблюдались больные лейкозом аналогичной формы, зарегистрированы генетические дефекты с изменениями или без изменений хромосом.

Мы наблюдали ряд семей, где острые и хронические лейкозы миелоидной природы встречались у нескольких членов: острый миелобластный лейкоз развился у молодой женщины, мать которой страдала остеомиелосклерозом; мать, страдающая эритремией с исходом в острый лейкоз (после лечения радиоактивным фосфором), имела дочь с сублейкемическим миелозом (такое сочетание эритремии и сублейкемического миелоидного лейкоза в одной семье мы наблюдали не раз); у отца эритремии, у сына — острый миелобластный лейкоз; у матери острый миелобластный лейкоз, у дочери — быстро текущий хронический миелолейкоз с Ph'-хромосомой (рис. 68). Невысокая спонтанная частота лейкозов исключает случайность таких совпадений.

Особый интерес представляют наследственные заболевания, которые сами по себе не имеют отношения к опухолевым процессам, но предрасполагают к развитию лейкозов.

Прежде всего это наследственные болезни со спонтанными разрывами хромосом, нерасхождением соматических или половых хромосом: болезни

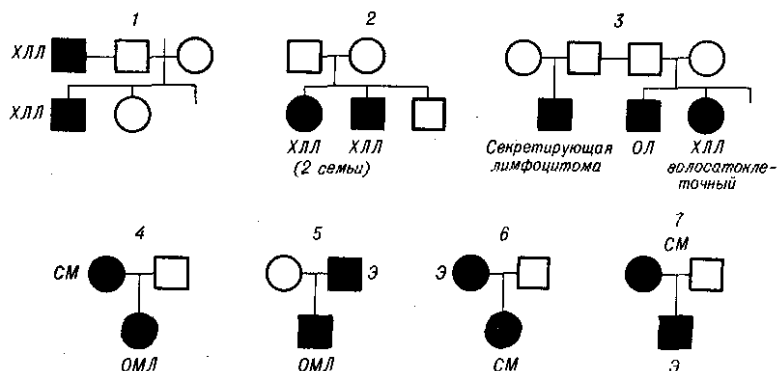


Рис. 68. Наследование отдельных форм лейкозов в нескольких семьях (собственные наблюдения).

ХЛЛ — хронический лимфолейкоз; СМ — сублейкемический миелоз; ОЛ — острый лейкоз; ОМЛ — острый миелобластный лейкоз; Э — эритропения.

Дауна, Блюма, Фанкони, Клайнфельтера, Тернера, болезни нерасхождения пар хромосом 8,9 или 13—14 и др. Еще до введения в практику хромосомного анализа W. Krivit, R. A. Good (1957) отметили связь острых лейкозов с синдромом Дауна. В 1961 г. была описана трисомия 21-й пары хромосом, характерная для синдрома Дауна, и отмечено, что частота лейкозов при этом синдроме возрастает в 18—20 раз [Tough et al., 1961]. В последующие годы появилось много описаний больных с синдромом Дауна и острым врожденным лейкозом (так называют острые лейкозы, возникающие в первые дни и месяцы жизни ребенка) или с острым лейкозом, обнаруженным в более позднем возрасте [Воробьев А. И., Бриллиант М. Д., 1978]. Были описаны больные с синдромом Дауна и хроническим миелолейкозом [Tough et al., 1961; Loweine et al., 1965], но значительно реже, чем с острым лейкозом. Большинство случаев относится к острым лейкозам из клетки — предшественницы миелопоэза.

Наследственные болезни с нерасхождением в группе половых хромосом (синдромы Клайнфельтера, Тернера) осложняются острыми лейкозами у лиц разного возраста [Matunnes, 1961]. Нерасхождение хромосом других пар (8, 9, 13—14) также сочетается с развитием острых лейкозов, часто врожденных миелоидных [Schade et al., 1962].

При синдромах Блюма, Фанкони, которым свойственны спонтанные разрывы хромосом, описано учащение острых миелоидных лейкозов.

В семьях с наследственными хромосомными дефектами, особенно нерасхождением хромосом (синдромы Дауна, Клайнфельтера и др.), нередки случаи острого миелобластного лейкоза или хронического миелолейкоза у нескольких членов [Miller et al., 1961], т. е. лейкоз может быть и у члена семьи, не имеющего видимого дефекта хромосом.

Наконец, миелоидные лейкозы часты в семьях с разными генетическими дефектами и у лиц с генетическими заболеваниями неопухолевой природы, например, они описаны при синдроме Марфана, несовершенном остеогенезе, при болезни Гоше. При наследственных болезнях, поражающих костный мозг, вероятность развития миелоидного лейкоза особенно высока. Мы наблюдали с 3 лет больную периодической наследственной нейтропенией, в 15 лет у нее развился хронический миелолейкоз с Ph'-хромосомой, дебютировавший с терминальной стадии процесса. Кроме подобных случаев, в ли-

тературе описаны семьи, у одних членов которых наблюдались наследственная нейтропения, у других — острый лейкоз [Krance et al., 1982].

И острые миелоидные лейкозы, и хронический миелолейкоз в семьях с генетическими заболеваниями с хромосомными дефектами и без них отличаются, как правило, неблагоприятным течением — быстротой опухолевой прогрессии и плохим эффектом терапии.

Таким образом, к острым лейкозам из клетки — предшественницы миелопоэза и хроническому миелолейкозу ведут наследственные болезни, сопровождающиеся нестабильностью генотипа.

Наследственный генез отдельных случаев хронического лимфолейкоза, роль этнических особенностей в его развитии, описание случаев рецессивного и доминантного наследования этого лейкоза известны давно [Кассирский И. А., Юшкевич Л. Б., 1965; Wells, 1960].

Наибольшее число публикаций о наследовании лейкоза касается этой опухоли. Встречаются как доминантно, так и рецессивно наследуемые случаи. В настоящее время показано, что хронический лимфолейкоз не индуцируется внешними факторами.

В 1957 г. MsMagon, Keller обратил внимание на несколько большую заболеваемость в США хроническим лимфолейкозом среди евреев — выходцев из Восточной Европы по сравнению с остальными выходцами из Европы. Проведенные нами в 1968 г. на материалах московской клиники сопоставления показали относительное преобладание евреев среди больных хроническим лимфолейкозом; у них наблюдаются в основном доброкачественные текущие формы. Широкие эпидемиологические исследования, проведенные М. П. Хохловой с соавт. (1977), показали, что казахи, например, болеют хроническим лимфолейкозом существенно реже русского населения, проживающего там же; это лишний раз подчеркивает роль этнических (в данном случае наследственных) факторов в происхождении этой болезни.

Как и в группе миелоидных лейкозов, встречаются семейные лимфатические опухоли. Мы многократно наблюдали случаи хронического лимфолейкоза (см. рис. 68) или хронического лимфолейкоза и лимфосаркомы у нескольких членов одной семьи. Нередко встречаются случаи сочетания хронического лимфолейкоза и лимфогранулематоза у одного лица или в одной семье. Вместе с тем из собственных наблюдений нам известна большая частота лимфатических опухолей, лимфогранулематоза у лиц с дисплазиями, акромегалией, с дефектами соединительной ткани (мезенхимопатиями). Например, у больных лимфогранулематозом часто встречается добавочный сосок молочной железы.

Лейкозы из клетки — предшественницы лимфопоэза нередко развиваются при наследственных болезнях, которые связаны с дефектами иммунитета; выявляемой лабораторно нестабильности хромосом при этом может и не быть.

К генетическим болезням с дефектами иммунитета с известной нестабильностью хромосом и без нее относятся: а) атаксия — телеангиэктазия (болезнь Луи — Барр), где, кроме дефектов, отраженных в названии, имеются гипоплазия тимуса и связанные с ней дефекты клеточного иммунитета, а также отсутствует иммуноглобулин А, имеется склонность к повторным тяжелым инфекционным осложнениям; б) синдром Вискотта — Олдрича — экзема, тромбоцитопения и недостаточность клеточного и гуморального иммунитета, ведущая к инфекционным осложнениям; в) болезнь Братона — агаммаглобулинемия. При этих наследственных синдромах часты лимфосаркомы, острые лимфобластные (но не миелобластные) лейкозы. Недавно описано несколько случаев лимфогранулематоза, развивающегося у лиц с синдромом Вискотта — Олдрича [Periman et al., 1978]. В семьях, где наблюдаются наследственные дефекты иммунитета, описаны так называемые се-

мейные лейкозы лимфатической природы и лимфосаркомы. Подобные случаи убеждают в том, что наследуются не сами опухоли, а генетические дефекты тех клеток, из которых развивается опухоль.

Не только наследственные, но и приобретенные нарушения иммунитета способствуют возникновению лимфосарком. Глубокая иммунодепрессия, вызываемая с помощью цитостатических препаратов, тотального облучения или антилимфоцитарной сыворотки в сочетании с цитостатиками при трансплантации почек или костного мозга, болезнь «трансплантат против хозяина» приводят к резкому учащению лимфосарком, в меньшей степени — острых лимфобластных лейкозов и рака разнотипной локализации. При этом частота рака возрастает в $2^{1/2}$ раза, а лимфоцитарных опухолей — в 35 раз и более [Hoover, Fraumeni, 1973]. Эти явления трактуют по-разному: одни исследователи видят в них потерю «противоракового иммунитета», другим для объяснения высокой частоты лимфоцитарных опухолей и рака после трансплантации представляется достаточным повреждающий эффект цитостатических факторов на все клетки и провокация повышенной митотической активности лимфоцитарной системы в ответ на антигенную стимуляцию пересаженным органом.

Поскольку группа лимфатических лейкозов характеризуется довольно определенной картиной хромосомных нарушений (см. главу «Цитогенетика гемобластозов»), следует сделать вывод, что наследственные дефекты лимфатической ткани, складывающиеся в определенные клинические синдромы, способствуют повышенной мутабельности хромосом лимфатических клеток-предшественниц, на фоне которой возникают специфические мутации, приводящие к развитию лимфатических опухолей.

Основы молекулярно-генетических изменений, индуцируемых различными канцерогенами, подробно изложены в книге М. М. Виленчика (1977). Хотя значительная часть фактического материала получена в эксперименте, нет оснований сомневаться в ее применимости к человеку.

Показано, что хромосомный аппарат претерпевает многократные повреждения в отдельных нуклеотидах, подвергающихся репарации за счет системы нуклеаз (эндо- и экзонуклеаз). Химические мутагены и ионизирующая радиация существенно увеличивают частоту этих спонтанных повреждений. Однако их закрепление в виде мутаций возможно лишь при ошибках репаративных процессов.

У человека известны заболевания, текущие с нарушением продукции фермента эндонуклеазы, ответственного за репарацию нарушений ДНК: пигментная ксеродерма и анемия Фанкони. При этих заболеваниях отмечается существенное повышение частоты новообразований: рак кожи при пигментной ксеродерме, острые лейкозы при анемии Фанкони. Это показывает, что несомненная роль мутагенов в онкогенезе не может приниматься как прямая и единственная их причина. Она опосредуется в случае точечных мутаций активацией эндонуклеаз, обеспечивающих репарацию повреждений ДНК. Поскольку активность этого фермента может варьировать в зависимости от генетических условий, нет оснований для утверждения обязательной роли экзогенных мутационных повреждений в возникновении всех гемобластозов.

По-видимому, именно с этих позиций следует рассматривать независимость возникновения хронических лимфопролиферативных заболеваний (хронический лимфолейкоз, лимфоцитомы, волосатоклеточный лейкоз) от действия известных мутагенов. Можно предположить, что возникновение этих опухолей связано с повреждением какого-либо очень узкого участка генома. В связи с этим вероятность подобной мутации экзогенного происхождения становится исключительно малой, зато резко возрастает роль генетического предрасположения к повреждению в этом месте. Известно,

что легко повреждаемые участки генома могут приобретаться (например, под влиянием мустаргена, — Ш. Ауэрбах, 1978) и наследоваться.

Завершая раздел по этиологии гемобластозов, следует подчеркнуть, что сегодня еще произносят по традиции фразу «этиология лейкозов неизвестна», тогда как хорошо изучены многочисленные мутагенные факторы, вызывающие лейкоз человека, изучены на хромосомном уровне места приложения мутагенов, механизм их повреждающего воздействия. Уже сегодня понятно, что клональные основы лейкозогенеза исключают общие рассуждения о «вирусной этиологии лейкозов», так как вирус, если и участвует в становлении того или иного гемобластоза, то вызывает либо единичный акт мутации, либо заражение многих клеток, которые, будучи поврежденными и активно пролиферирующими, реализуют мутацию в какой-то одной клетке без обязательного включения вирусной (или индуцированной вирусом) ДНК в геном клетки.

Анализ этиологических факторов лейкозогенеза показывает, что возникновение каждого случая лейкоза может быть обусловлено или преимущественно внешними факторами, или эндогенной предрасположенностью, или комбинацией того и другого — все это факторы, вызывающие не сам лейкоз, а повышенную мутабельность в ткани, на которую они влияют и где позже развивается опухоль. Знание этих факторов помогает правильно организовать профилактику, но никакой роли в терапии гемобластозов не играет. Возможна аналогия с травмами: знание их причин помогает профилактике травматизма, но не имеет значения в терапии уже наступивших переломов, ушибов и т. п.

Заклячая разделы патогенеза, цитогенетики и этиологии гемобластозов, можно сказать следующее. Анализ условий, способствующих развитию лейкозов, результаты цитогенетических исследований, выявившие частые хромосомные изменения в лейкозной клетке, опыты по переносу ДНК из этой клетки в нормальную, ведущему к ее опухолевой трансформации, развитие лейкозного процесса в соответствии с законами опухолевой прогрессии — все это свидетельствует о том, что лейкозы имеют генетическую, мутационную основу. При этом речь идет о специфических для отдельных форм лейкоза мутациях, касающихся определенных хромосом и определенных участков в них, т. е. определенных генов, ответственных за пролиферацию клеток, с одной стороны, и за отдельные этапы дифференцировки конкретных ростков в кроветворении — с другой. Такие специфические мутации возникают лишь в условиях неспецифической повышенной мутабельности еще неопухолевых клеток, вызванной либо действием радиации, либо химическими факторами, либо вирусными инфекциями, либо наследственными болезнями или наследственными дефектами кроветворной ткани. В свою очередь опухолевая нестабильность генотипа, характеризующая уже возникшие мутантные опухолевые клетки, приводит к повторным мутациям, обуславливающим отбор автономных субклонов и опухолевую прогрессию.

Таким образом, развитие лейкоза можно представить схематически как цепь событий, начинающихся с предшествующего лейкозу этапа повышенной мутабельности нормальных кроветворных клеток, латентного периода, в течение которого в одной из таких нормальных клеток появляется специфическая мутация и активируется определенный ген (или гены), ведущий к возникновению опухолевой клетки, к ее безграничной моноклональной пролиферации, означающей развитие доброкачественной стадии лейкоза в каком-то из кроветворных ростков. Затем уже в опухолевой клетке случаются повторные мутации, происходит отбор специфически мутировавших автономных субклонов, ведущий к прогрессии и становлению злокачественной опухоли.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕЙКОЗОВ

Существующие классификации лейкозов основываются на отдельных стабильных свойствах клеток, которыми представлен лейкоз: это либо клетки — источники лейкоза, либо их более дифференцированное потомство.

Еще в конце прошлого века все лейкозы по морфологии клеток были разделены на две группы: острые и хронические [Roux, 1890; Cabot, 1894]. В начале XX века острый лейкоз стали подразделять на лимфобластный, или лимфатический, и миелобластный, или миелоидный, варианты, причем морфологический и цитохимический критерии дифференциации этих вариантов родились почти одновременно.

Группу острых лейкозов объединяет общий признак: субстрат опухоли составляют молодые, так называемые бластные клетки. Названия форм острого лейкоза происходят от названий нормальных предшественников опухолевых клеток: миелобласты, эритробласты, лимфобласты и др. Острый лейкоз из морфологически неидентифицируемых бластных клеток получил название недифференцируемого.

В группу хронических лейкозов входят дифференцирующиеся опухоли системы крови. Основной субстрат этих лейкозов составляют морфологически зрелые клетки (например, лимфоциты при лимфолейкозе, эритроциты при эритремии).

В прошлом деление лейкозов на острые и хронические отражало в основном течение болезни: больные острым лейкозом, как правило, жили мало, а хроническим — существенно дольше. Однако для конкретного больного диагноз устанавливается не задним числом, поэтому течение болезни нельзя принимать в расчет при отнесении лейкоза к хроническим или острым. Иногда встречаются случаи затяжного течения острых лейкозов (с применением современных цитостатических препаратов это участилось) и, напротив, бурное течение хронических лейкозов. Поскольку дифференцировка лейкозов на острые и хронические опирается на морфологию опухолевых клеток, выделение «подострых» лейкозов (иногда в литературе этот термин встречается) неоправдано, так как клиническая характеристика болезни не принимается в расчет при выделении двух групп лейкозов [Фрейфельд Е. И., 1947].

Морфологическая характеристика миелоидного острого лейкоза появилась после 1900 г., когда Naegeli описал миелобласт. В этом же году Brandenburg (цит. Meyer 1903), в 1903 г. Meyer, применив гваяковую пробу, показали, что миелоидные клетки в отличие от лимфоидных содержат в цитоплазме оксидазу. В 1909 г. Schultze написал обобщающую работу «К дифференциальному диагнозу лейкемии», в которой указывал на необходимость использовать химические методы, в частности, различные пробы на оксидазу, для определения миелобластной или лимфобластной природы острого лейкемии.

В 1913 г. Reshad, Schilling-Torgau описали морфологические особенности третьей — монобластной — формы острого лейкоза. Значительно позже стали известны некоторые цитохимические свойства моноцитов и бластных клеток при монобластном лейкозе [Schmalz], Braunsteiner, 1968].

В 1957 г. Hillestad впервые описан острый промиелоцитарный лейкоз. Специфический цитохимический тест на острый промиелоцитарный лейкоз найден в 1966 г. [Баранов А. Е. и др., 1966; Воробьев А. И. и др., 1968].

В 1964 г. в Кембридже определена цитохимическая характеристика каждой из форм острого лейкоза [Hayhoe et al., 1964], позволившая их классифицировать.

Создание единой объективной классификации стало особенно важным в связи с развитием цитостатической терапии острого лейкоза.

Таблица 8. Критерии диагностики отдельных форм острых лейкозов

Форма лейкоза	Реакция на пероксидазу	Реакция с суданом черным (на липиды)	Реакция на кислую фосфатазу	PAS-реакция (на гликоген)	Реакция на альфа-нафтилацетат эстеразу	Реакция на хлорацетат-эстеразу	Реакция на кислые сульфатированные мукополисахариды
<i>Формы острого лейкоза, выделяемые по гистохимической характеристике</i>							
Лимфобластный	Нет	Нет	В отдельных клетках (в виде локализованных гранул в Т-блестах)	Есть в виде глыбок	Нет или следы (в Т-блестах в виде крупной гранулы или группы локально расположенных гранул, не подавляется фторидом натрия)	Нет (слабая в отдельных клетках в рецидиве)	Нет
Миелобластный	Высокая (3% бластов и более)	Высокая	Есть	Есть в диффузном виде (и диффузно-гранулярном)	Слабая, не подавляется фторидом натрия)	Высокая	Слабая в отдельных клетках
Монобластный	Слабая	Слабая	Высокая диффузная	Слабая, диффузная, диффузно-гранулярная	Высокая, подавляется фторидом натрия	Слабая	Нет
Миеломонобластный	Высокая, не во всех клетках	Выражена в отдельных клетках	Выражена в отдельных клетках	Есть, диффузная	Выражена в отдельных клетках, подавляется фторидом натрия	Есть в отдельных клетках	Нет
Промиелоцитарный	Очень высокая	Высокая	Есть (иногда высокая)	Очень высокая, диффузная, диффузно-гранулярная	Слабая, не подавляется фторидом натрия	Очень высокая	Очень высокая

Эритромиелоз	Реакции в бластных клетках зависят от их природы: они могут быть миелобластными, монобластами, недифференцируемыми бластами, мегакариобластами, эритробластами			Может быть и в эритрокариоцитах, и в эритроцитах диффузная или в виде гранул	Может быть выражена в эритрокариоцитах	Нет	Нет
Недифференцируемый	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет

<i>Формы острого лейкоза, выделяемые морфологически и по клинической картине</i>							
Плазмобластный	Субстрат опухоли составляют плазмобласты, плазматические клетки и недифференцируемые бласты, при фореze белков крови обнаруживается моноклоновая гаммапатия (М-градиент) Субстрат опухоли составляют мегакариобласты, мегакариоциты и недифференцируемые бласты. В крови и костном мозге в течение месяцев и лет (без лечения) количество бластных элементов остается в пределах 10—12%.						
Мегакариобластный							
Малопрцентная форма острого лейкоза							

И морфологический, и цитохимический подход к классификации опирается на сопоставление патологических клеток с их нормальными предшественниками. Оба подхода правомерны. Однако с введением новых комплексов цитостатических средств, с появлением длительных ремиссий, сменяемых рецидивами, рефрактерными к ранее эффективному цитостатическим препаратам, стала очевидна изменчивость в первую очередь формы и величины ядер и цитоплазмы лейкозных клеток [Воробьев А. И., 1968, 1970].

При классификации острых лейкозов необходимо опираться на относительно стабильные признаки заболевания, в противном случае разные стадии одного и того же лейкоза могут оказаться в различных классификационных группах. Этому требованию из известных пока более всего удовлетворяют классификации, основанные на цитохимических особенностях патологических клеток.

В табл. 8 приведены основные формы острых лейкозов человека в соответствии с данными литературы [Воробьев А. И. и др., 1973; Лорие Ю. И., 1974; Дегтярева М. М., 1974; Файнштейн Ф. Э. и др., 1980] и рекомендациями ВОЗ (1976), гистохимические особенности цитоплазмы бластных клеток, позволяющие определить эти формы, а также некоторые морфологические и клинические их критерии.

В 1976 г. была разработана классификация острых лейкозов гематологами Франции, Америки и Британии (FAB), основанная на морфологических признаках клеток, а позже (1980 г.) и на цитохимических. Эта классификация, по существу, опирается на те же морфологические и цитохимические критерии, что и классификация острых лейкозов, разработанная в 1964 г. в Кембридже, и они мало отличаются друг от друга. Как и в классификации 1964 г., в FAB выделяются острый миелобластный (острый миелоидный — по FAB), миеломонобластный (острый миеломоноцитарный — по FAB), промиелоцитарный, монобластный (острый моноцитарный — по FAB), лимфобластный, недифференцируемый лейкозы и эритромиелоз. Однако острые миелоидный и моноцитарный лейкозы подразделяются на варианты с созреванием и без созревания бластов в зависимости от наличия в мазке костного мозга более дифференцированных элементов соответствующего ряда; острый лимфобластный лейкоз подразделяется на варианты в зависимости от степени полиморфизма представляющих его бластных клеток и их ядер.

Острые лимфобластные лейкозы по FAB делятся в зависимости от формы ядра и цитоплазмы. Однако так как эти признаки у бластных клеток нестабильны, а закономерно меняются в зависимости от стадии лейкоза, основанная на них классификация не очень надежна. Это именно тот случай, когда один и тот же процесс оказался в разных классификационных группах в связи с игнорированием закономерностей опухолевой прогрессии.

Новым в FAB-классификации лейкозов является введение так называемой миелопоэтической дисплазии, включающей, с одной стороны, процесс, еще не определимый как острый лейкоз — рефрактерную анемию без бласто-за, с другой — процесс, уже представляющий собой лейкоз — рефрактерную анемию с бластозом (менее 30%), иными словами, острый малопроцентный лейкоз. К миелопоэтической дисплазии, кроме этих двух, отнесены следующие синдромы, перечисленные в классификации (см. с. 186).

Выделение миелопоэтической дисплазии, на наш взгляд, является крайне неудачным. Хотя ряд патологических состояний, предшествующих развернутой картине острого лейкоза, иногда классифицировать невозможно, их объединение с хорошо определяемым малопроцентным лейкозом или с началом острого лейкоза, когда высокий (но меньше 30) процент бластов

I. Морфологическая (FAB) классификация острых нелимфобластных лейкозов
диагностические критерии (по Mertelsman с соавт., 1980)

Бласты + промиелоциты	Диагноз, критерии по костному мозгу
50 %	M0 — острая недифференцируемая лейкомия (по цитохимии и морфологии) M1 — острая миелоидная лейкомия без созревания $\leq 3\%$ промиелоцитов M2 — острая миелоидная лейкомия с парциальным созреванием, если $> 3\%$ промиелоцитов M3 — острая промиелоцитарная лейкомия, если $> 30\%$ промиелоцитов M4 — острая миеломоноцитарная лейкомия, если $\geq 20\%$ миелобластов (промиелоцитов) и $\geq 20\%$ монобластов (промоноцитов) моноцитов M5a — острая моноцитарная лейкомия, без созревания, если $< 3\%$ промоноцитов/моноцитов M5b — острая моноцитарная лейкомия с парциальным созреванием, если $> 3\%$ промоноцитов/моноцитов M6 — эритролейкемия, если $> 30\%$ всех эритрокариоцитов и $> 10\%$ уродливых эритрокариоцитов

II. Классификация (FAB) острого лимфобластного лейкоза (по Kass, 1982)

Цитологические особенности	L ₁	L ₂	L ₃
Размер клетки	Преобладают малые клетки	Большие, переменные по размеру	Большие
Ядерный хроматин	Гомогенный во всех клетках	Переменный, гетерогенный	Тонкопетлистый и гомогенный
Форма ядра	Правильная; иногда ядро расщепленное или вдавленное	Неправильная; как правило, ядро расщепленное и вдавленное	Овальная, правильная
Нуклеолы	Не видны или малы и непостоянны	Часто большие, одна и более	Глубокие, пузырьковидные, одна или более
Количество цитоплазмы	Скудное	Переменное	Умеренно обильное
Базофилия цитоплазмы	Слабая или умеренная, редко интенсивная	Переменная, густая в некоторых случаях	Очень густая
Вакуолизация цитоплазмы	Переменная	Переменная	Часто выраженная

в крови и костном мозге делает диагноз несомненным, нам представляется нужным. Кроме того, не следует забывать, что в нашей литературе уже существовала одна «миелопоэтическая дисплазия» (остеомиелопоэтическая), которая долгие годы считалась рядом исследователей нелейкозом, хотя относилась к типичному лейкозу — сублейкемическому миелозу, ошибочно называемому идиопатическим миелофиброзом. Лейкозная природа миелопоэтической дисплазии доказана по однотипности фермента Г-6-ФД (см. с. 159).

**Морфологическая классификация миелодиспластических синдромов:
диагностические критерии (по Mertelsman с соавт., 1980)**

Бласты + промиелоциты	Критерии диагноза
< 10%	Рефрактерная анемия
10—30%	Рефрактерная анемия с повышенным бластозом, хроническая миеломоноцитарная лейкемия, если моноцитов > 1000 в 1 мкл крови; эритролейкемия, если эритрокариоцитов $\geq 70\%$ или уродливых эритрокариоцитов > 30% в костном мозге
30—50%	Эритролейкемия, если всего эритрокариоцитов > 30% в костном мозге

Классификация хронических лейкозов, так же как и острых, подчинена практическим целям. Все хронические лейкозы отличает одна особенность: они длительно (за редким исключением) остаются на стадии моноклоновой доброкачественной опухоли.

Будучи зрелоклеточными опухолями, хронические лейкозы обозначаются по названиям зрелых и созревающих клеток, и составляющих субстрат опухоли.

Все лейкозы могут сопровождаться развитием соединительной ткани в костном мозге, что обуславливает своеобразие морфологической и отчасти клинической картины болезни. Однако эта особенность — развитие фиброза — свойственна не только лейкозам, но и ракам, и саркомам (негемобластозам) и не определяет формы процесса. Соединительная ткань развивается вторично, в ответ на индукцию со стороны опухолевых клеток. Морфологически клетки фиброзной ткани не несут каких-либо черт атипии, характеризуются поликлональностью, как показал Fialkow при сублейкемическом миелозе (1978), т. е. не являются опухолевыми. В ремиссии острых лейкозов и хронического миелолейкоза миелофиброз исчезает.

В последние годы существенно изменились сведения обо всей группе лимфатических лейкозов, острых и хронических. Выделены следующие отличающиеся по иммунологическим маркерам и ответу на терапию варианты острого лимфобластного лейкоза: ни Т- ни В- острый лимфобластный лейкоз, Т-лимфобластный острый лейкоз. В-лимфобластный острый лейкоз, пре-В и пре-Т-лимфобластные лейкозы, ни Т- ни В-лимфобластный острый лейкоз с Ph'-хромосомой.

В группе хронического лимфолейкоза также выделены новые формы и доказано самостоятельное значение отдельных уже известных, но малупоминающихся форм в связи с возможностями их лечения. Одни из этих форм в перечне лейкозов мы даем, другие описываем в главе, посвященной хроническому лимфолейкозу.

В настоящее время с помощью моноклональных и поликлональных антисывороток пытаются определить маркеры миелоидных клеток (подобно тому, как были установлены маркеры клеток лимфатической природы) и идентифицировать отдельные формы лейкозов. Оказалось, что такие маркеры у клеток гранулоцитарного и моноцитарного рядов меняются по мере дифференцировки. Маркеров, строго специфичных для клеток этих рядов миелопоэза, пока не выявлено, вместе с тем с помощью антиэритрокариотарной сыворотки найдены маркеры, специфичные для клеток красного ряда [van der Reijden et al., 1983].

В. С. Тер-Григоров, Л. И. Идельсон с соавт. (1978) показали, что антиген нормальных эритрокариоцитов, выявленный впервые Е. С. Иевлевой в 1974 г., определяется и у эритрокариоцитов при остром эритромиелозе.

Вместе с тем и эти авторы, и van der Reijden с соавт. нашли, что в отдельных случаях острого малопроцентного лейкоза, где была доказана миелобластная природа blasts, а также при остром промиелоцитарном лейкозе бластные клетки могут содержать антиген, свойственный эритрокариоцитам. Это не дает основания считать подобные случаи острым эритромиелозом. Появление общих антигенов у дифференцированных миелоидных клеток при напряженном гемопоэзе (реактивном или опухолевом), по-видимому, связано с их происхождением из общей полипотентной миелоидной клетки-предшественницы и с тем, что в условиях патологии эти клетки могут дифференцироваться до зрелых элементов, минуя некоторые стадии созревания (см. главу «Кроветворение»). Иммунологические методы позволяют обнаружить отдельные антигены лимфатических клеток, например, Т-лимфоцитов, на клетках миелоидной природы и, наоборот, Т-антигены у клеток В-лимфатического ряда [Bettelheim et al., 1982; Schroff, Foon, 1982; van der Reijden et al., 1983].

Несмотря на перекрест признаков, который обнаруживается иногда при иммунологическом, цитологическом и цитохимическом изучении природы кроветворных клеток, в целом эти методы позволяют сегодня выделять достаточно четко отдельные формы лейкозов, и редкие исключения из этого правила, очевидно, не позволяют отрицать возможность идентификации нормальных и опухолевых клеток с помощью данных методов. По-видимому, этих фактов (перекрест миелоидных и лимфатических признаков у одной и той же клетки) недостаточно также для суждения о происхождении какой-либо формы лейкоза на уровне стволовой клетки.

Итак, в прошлом классификация лейкозов опиралась только на определенные морфологические принципы. Сейчас лейкозы разделяются на формы по морфологическим особенностям, способности клеток секретировать определенный иммуноглобулин, месту их преимущественной пролиферации, возрасту больных, иммунологическим маркерам поверхности опухолевых элементов, и их поведению в культуре, по характеру хромосомных нарушений. Сама классификация превратилась в перечень разнообразных опухолей, где нередко границы между собственно лейкозом и гематосаркомой становятся трудно определяемыми. В данном руководстве мы не говорим о классификации лейкозов, а приводим их перечень. Такой подход избавил авторов от необходимости искать общность поведения или развития гемоластозов и их внешних черт. Конечно, морфологическая основа разделения лейкозов на острые и хронические остается неизменной и не нуждающейся в дальнейшем обсуждении.

Перечень лейкозов

Острые лейкозы

- Острый миелобластный (спонтанный и индуцированный)
- Острый миеломонобластный (основная форма и псевдопромиелоцитарный вариант)
- Острый монобластный
- Острый промиелоцитарный (макрогранулярный, микрогранулярный вариант)
- Острый эритромиелоз (острые эритролейкоз, эритромиелоз, эритромегакариобластный)
- Острый мегакариобластный (основная форма и вариант с миелофиброзом)
- Малопроцентный
- Острый лимфобластный лейкоз детей (ни Т- ни В-форма, Т-форма, пре-Т-форма, В-форма, пре-В-форма, ни Т- ни В-форма с Ph'-хромосомой)
- Острый лимфобластный лейкоз взрослых (формы те же, что и у детей)
- Острый плазмобластный
- Острый макрофагальный
- Острый недифференцируемый
- Острый неклассифицируемый

Хронический миелолейкоз (варианты с Ph'-хромосомой взрослых, стариков и вариант без Ph'-хромосомы)

Ювенильный хронический миелолейкоз с Ph'-хромосомой

Детская форма хронического миелолейкоза с Ph'-хромосомой

Сублейкемический миелоз (собственно сублейкемический миелоз, миелофиброз, остеомиелосклероз)

Эритремия

Хронический мегакариоцитарный

Неклассифицируемые сублейкемические миелозы (вариант с высоким процентом базофилов)

Хронический эритромиелоз

Хронический моноцитарный (собственно моноцитарный взрослый и детский и миеломоноцитарный)

Хронический макрофагальный

Хронический тучноклеточный

Хронический лимфолейкоз (костномозговая форма, основная прогрессирующая, доброкачественная, опухолевая, Т-форма, пролимфоцитарная, с секрецией парaproтеина)

Волосатоклеточный лейкоз

Болезнь Сезари

Макроглобулинемия Вальденстрема

Миеломная болезнь

Болезни тяжелых цепей

Болезни легких цепей

Парапротеинемические
гемобластозы

В некоторых классификациях выделяются и острый эозинофильный, и острый базофильный лейкозы [Kass, 1982]. Нам не приходилось видеть острый лейкоз, зернистость цитоплазмы клеток которого напоминала бы эозинофильный миелобласт. Мы наблюдали острый лейкоз с клетками, имевшими обильную крупную темную зернистость, отдаленно напоминавшую базофил. Гистохимический анализ не обнаружил в этих клетках сульфатированных кислых мукополисахаридов, зернистость в них вообще не была гистохимически определяемой и этот случай был отнесен в разряд неклассифицируемых острых лейкозов. Наши наблюдения, естественно, ни в коем случае не позволяют отрицать возможность существования и базофильного, и эозинофильного острых лейкозов. В терминальном периоде все лейкозы могут напоминать друг друга.

Известные сейчас группы лейкозов образуют своеобразные семейства сходный опухолей, не имеющих взаимопереходов, т. е. отличающихся от стадий опухолевой прогрессии.

Семейство хронического миелолейкоза, т. е. опухолей, субстрат которых создают прежде всего зрелые и созревающие клетки гранулоцитарных рядов, состоит из следующих форм: хронический миелолейкоз с Ph'-хромосомой; хронический миелолейкоз без Ph'-хромосомы; ювенильный хронический миелолейкоз без Ph'-хромосомы со 100% фетальным гемоглобином в эритроцитах (при других формах этот признак отсутствует); детская форма хронического миелолейкоза с Ph'-хромосомой, протекающая с увеличением лимфатических узлов и резистентностью к терапии; хронический миелолейкоз стариков с Ph'-хромосомой, очень медленно прогрессирующий; сублейкемический миелоз.

Хотя сегодня нельзя точно назвать клетку, из которой возник каждый из этих лейкозов, можно указать уровень клеточных дифференцировок, не ниже которого он появился. Если для всей Ph'-позитивной группы лейкозов источник лейкозогенеза лежит не ниже клетки — предшественницы миелопоэза (все эти лейкозы, как правило, трехствольные), то для ювенильной формы со 100% фетального гемоглобина источник лейкозогенеза находится среди тех же клеток, но активное их участие в кроветворении приходится на антенатальный период, так как именно в это время фетальный гемо-

глобин присутствует почти в 90% эритроцитов. Есть основания думать, что такой трехростковый лейкоз, как сублейкемический миелоз и его гистологические варианты — миелодифиброз, остеосклероз и редкие необычные варианты этого лейкоза, имеет свою специфическую клеточную основу, которая, по-видимому, функционирует лишь у взрослых, так как в детском и юношеском возрасте этот вид лейкоза не встречается.

Семейство эритрокариоцитарных хронических лейкозов состоит из двух форм: эритремии простой, где отмечается исключительно эритроцитоз без увеличения содержания других клеток системы миелопоэза в крови и костном мозге, и чаще встречающейся формы и с эритроцитозом, и с одновременным увеличением в крови и костном мозге количества элементов гранулоцитарно-мегакариоцитарных ростков. Если во втором случае источником лейкозогенеза является клетка — предшественница миелопоэза, то в первом ею может быть уже клетка — предшественница собственно эритропоэза.

Неоднородный источник лейкозогенеза наблюдается среди острых эритромиелозов. Хотя сейчас чаще всего понятие "острый эритромиелоз" относится ко всей группе острых лейкозов, где субстратом опухоли являются преимущественно эритрокариониты, в этой группе лейкозов отмечается стабильная неперекрещивающаяся неоднородность.

Наиболее распространен острый эритролейкоз, при котором наряду с молодыми формами эритрокариоцитов встречаются с самого начала (или вскоре) миелобласты. Этот лейкоз возникает из клетки не ниже общей предшественницы гранулоцитов и эритрокариоцитов. При нем мегакариоцитарный и моноцитарный ростки, видимо, не вовлечены в опухолевый рост. Несколько реже встречается собственно эритромиелоз, представленный от начала и до конца процесса молодыми эритрокарионитами и своеобразными бластами без признаков их принадлежности к гранулоцитарному росту. Этот лейкоз может иметь своим источником клетку — предшественницу эритропоэза. Третьей формой опухоли является описанный также И. Гульельмо эритромегакариоцитарный лейкоз, характеризующийся разрастанием аномальных эритрокариоцитов и аномальных мегакариоцитов. Этот редкий вариант лейкоза может иметь своим источником общую предшественницу эритрокариоцитов и мегакариоцитов. Наконец, возможен эритролейкоз, вовлекающий все 3 ростка миелопоэза и, следовательно, общую клетку — предшественницу миелопоэза (М. М. Дегрева). Хронический эритромиелоз трудно анализировать, так как он редко встречается.

Семейство хронических и острых моноцитарных лейкозов сейчас разделяют на ряд морфологически неодинаковых форм, не имеющих взаимных переходов. Хронический моноцитарный лейкоз (известны две его формы: редкая — у маленьких детей, более частая — у пожилых людей) обычно протекает с увеличением содержания моноцитов в крови, но без изменения в составе гранулоцитарного ростка. Существенно реже встречается хронический миеломоноцитарный лейкоз с моноцитозом в крови и омоложением состава гранулоцитов.

В группе острого монобластного лейкоза отмечается похожая картина: существует острый монобластный лейкоз и острый миеломонобластный лейкоз. В последнем случае в свою очередь возможны два гистохимических варианта процесса: в одном гранулоцитарные признаки отмечаются в миелобластах, а моноцитарные — в моноцитах, в другом и те, и другие бласты несут в себе одновременно признаки обоих ростков. Оказалось, что и созревающие клетки, например, миелоциты, при остром миеломонобластном лейкозе или при хроническом миелолейкозе могут иметь цитохимические признаки и гранулоцитарного, и моноцитарного ряда [Тихонова Л. Ю., 1980]. Все эти факты позволяют предполагать, что моноцитарная группа лейкозов происходит не только из клетки — предшественницы миелопоэза, дифференцирующейся в направлении моноцитопоэза через КОЕ-ГМ или КОЕ-М, но и непосредственно из этих ростков схемы кроветворения — КОЕ-ГМ или из собственно КОЕ-М.

Подтверждением такого предположения служит анализ двух случаев острого миеломонобластного лейкоза, развившегося у больных, гетерозиготных по Г-6-ФД, описанный Fialkow и Singer (1979). Моноклональными у данных больных были только лейкоциты, а клетки красного ряда были поликлональными — нелейкозными. Следовательно, как доказывают такие случаи, возможно развитие какой-либо из форм бластного лейкоза из клетки-предшественницы соответствующего ряда или из биопотенциальной клетки-предшественницы, а не из общей клетки-предшественницы миелопоэза, или лейкоз, действительно, происходит из этой клетки, но по какой-то при-

чине не дифференцирующейся (запрет дифференцировки?) в направлении красного ростка.

Весьма своеобразны взаимоотношения моноцитарного и, по-видимому, достаточного редкого макрофагального лейкоза. Степень их родства неясна. Острый макрофагальный лейкоз сопровождается (наблюдение нашей клиники) увеличением селезенки, печени, разрастанием в них и костном мозге макрофагов различной степени зрелости до бластных форм включительно. В связи с этим можно говорить об острых и хронических формах этого лейкоза. Макрофагальные лейкозы протекают с выраженной гипертермией, вероятно, обусловленной специфической продукцией этих клеток (макрофаги являются продуцентами эндогенного пирогена). Однако никаких переходных форм между макрофагами и моноцитами при этом лейкозе ни в крови, ни в костном мозге нет, моноцитоз непостоянен, природа его неясна.

Сегодня очень мало фактов для определения клеточного источника макрофагального лейкоза. Можно, конечно, допустить, что макрофагальный лейкоз порожден мутантным моноцитом — в общем-то зрелой клеткой, которая, как это принято считать, является предшественницей всей макрофагальной системы. Вместе с тем нельзя исключить, что в макрофагальной системе существуют параллельные линии клеточных предшественниц, т. е. макрофаги могут иметь и самостоятельное развитие из своей или общей с моноцитом клетки-предшественницы.

Семейство лимфатических лейкозов. Несмотря на неполноту сегодняшних представлений о кроветворении в лимфатической его части, знание антигенных характеристик отдельных ступеней системы лимфопоэза, умение узнавать эти антигенные маркеры позволили довольно точно определить, какими лимфатическими клетками представлены отдельные формы острых и хронических лейкозов лимфатической природы, лимфоцитомы и лимфосаркомы. Показано клеточное представительство, установленное для отдельных форм лимфатических гемобластозов.

Формы острого лимфобластного лейкоза перечислены выше. Сходное с ними клеточное представительство, установленное по антигенным характеристикам, имеют лимфосаркомы.

Из хронических лимфатических лейкозов сегодня известна клеточная характеристика хронического лимфолейкоза (В-клеточного и Т-клеточного), пролимфоцитарного (В- и Т-) [Catovsky et al., 1979; Hap et al., 1982]. Когда выяснилось, какими антигенами и рецепторами обладают лимфоциты-хелперы и лимфоциты-супрессоры, оказалось, что есть лимфатические Т-клеточные опухоли, представленные этими клетками. Так, лимфоматозы кожи (форма Сезари, грибовидный микоз) оказались представленными Т-клетками — хелперами, сохранившими функциональную активность своих нормальных предшественников. В некоторых случаях болезни Сезари, например, клетки опухоли способствуют образованию антител В-лимфоцитами. Т-лимфоцитарный лейкоз взрослых (Adult T-cell leukemia — ATL), найденный у японцев [Uchiyama et al., 1977; Nanaoka et al., 1982], протекающий с поражением кожи, имеющий своеобразную морфологию лимфатических клеток с конволютированной формой ядра, тоже большей частью представлен клетками с антигенной характеристикой Т-лимфоцитов-хелперов, но соответствующих супрессорам по своей функциональной активности [Watanabe et al., 1982]. Иное при Т-клеточной форме хронического лимфолейкоза: опухолевые лимфоциты там бывают и хелперами, и супрессорами [Aisenberg et al., 1982].

Изучение нормальных и лейкозных лимфоидных клеток позволило обнаружить у них несколько антигенов, которые являются, по-видимому, антигенами ранних гемопоэтических клеток-предшественниц, так как одни из них были найдены и у В-, и у Т-лимфоцитов, а другие — у клеток как лимфатической, так и миелоидной природы.

Антигенное родство миелоидных и лимфатических клеток, особенно на ранних стадиях, не случайно, так как система иммунокомпетентных клеток, по-видимому, есть производное миелопоэза. Не следует считать опасной ересь возможность существования и общих предшественников (возможно, шунтового типа) для некоторых элементов лимфатического и миелоидного рядов, как это уже доказано для всех рядов кроветворения в миелоидной группе клеток. Однако случаи смешанных лейкозов (скорее, сочетания лейкозов лимфатической и миелоидной природы), как уже упоминалось, очень редки.

Пока нет надежных оснований для утверждения, что какие-то формы лейкозов рождаются на уровне стволовой клетки. Можно предполагать

появление отдельных форм лейкозов на уровне очень ранних полипотентных клеток-предшественниц, имеющих антигенные маркеры, общие для миелоидных и лимфатических клеток, исчезающие затем в процессе дифференцировки. Вместе с тем, по-видимому, не все клетки схемы кроветворения могут давать начало лейкозам.

ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ

Опыт показал, что действительное начало лейкозов не имеет клинической картины: больные чувствуют себя совершенно здоровыми вплоть до повсеместного расселения опухолевых клеток по кроветворной системе и развития органических нарушений, связанных с опухолевыми разрастаниями.

Появление лейкозных клеток в костном мозге приводит к угнетению нормального кроветворения. При острых лейкозах обычно развиваются инфекции, обусловленные уменьшением числа гранулоцитов в крови, появляется кровоточивость из-за тромбоцитопении, отмечаются слабость, сердцебиение и одышка в связи с анемией. Все эти признаки могут быть лишь поводом для обращения к врачу, но сами по себе они не имеют диагностической ценности и не являются ранними признаками опухолевого роста, хотя нередко больной утверждает, что до их появления он чувствовал себя совершенно здоровым.

Диагноз острого лейкоза может быть установлен только морфологически — по обнаружению несомненно бластных опухолевых клеток в крови или костном мозге. Сколько-нибудь характерного начала, каких-либо специфических внешних признаков, свойственных острым лейкозам, найти не удается. Более того, трудно представить состояние, которого могло бы быть в начале острого лейкоза. Катар верхних дыхательных путей, ангина, воспаление легких, картина менингита или опухоли спинного мозга, упорный тяжелый радикулит, увеличение лимфатических узлов, печени, селезенки, появление опухоли в глубине подкожной клетчатки или в коже, отчетливая связь появившихся опухолей (чаще лимфатических узлов) с инфекцией, болезненность или полная безболезненность (последнее бывает чаще, но отнюдь не всегда) увеличенных лимфатических узлов, боли в костях, беспричинный субфебрилитет или высокая лихорадка, боли в суставах с характерной для ревматоидного артрита утренней скованностью — все эти явления при острых лейкозах можно встретить в качестве первого признака, заставившего больного обратиться к врачу.

При любом неясном или затянувшемся заболевании необходимо производить исследование крови (полный анализ). Оно может обнаружить явные или косвенные признаки острого лейкоза.

Гематологическая картина острых лейкозов может быть двоякого рода. При выходе бластных клеток в кровь в ней встречаются одновременно молодые — бластные — клетки и зрелые гранулоциты, моноциты, лимфоциты. Однако в мазке крови содержание промиелоцитов и миелоцитов при острых лейкозах невелико и «провал» в формуле между молодыми и зрелыми клетками сохраняется (В. А. Бейер). Если бластные клетки не обрели еще способность к выходу из костного мозга в кровь, но уже привели к каким-то нарушениям в организме, то их достаточно много в костном мозге. При этом, как правило, будут нарушения в составе клеточных элементов крови: лейкопения, анемия, тромбоцитопения или панцитопения.

Следует считать обязательным пункционное исследование костного мозга во всех случаях повторно обнаруживаемых непонятных цитопений.

При остром лейкозе костный мозг содержит десятки процентов бластных клеток практически всегда, если в крови уже обнаруживается цитопения. Исключением из этого правила могут быть редкие случаи затяжного начала острого лейкоза, когда бластные клетки обладают выраженным цитопеническим эффектом, но еще не успели дать значительных разрастаний; точно так же при появлении с самого начала острого лейкоза аутоиммунной цитопении (аутоиммунные цитолитические состояния могут осложнять течение любого лейкоза) процент бластных клеток в костном мозге может быть невелик.

Малопроцентный острый лейкоз характеризуется невысоким содержанием бластных клеток в крови (менее 10—20%) и иногда еще меньшим blastsозом в костном мозге. Однако диагностика этого сравнительно редкого острого лейкоза, встречающегося преимущественно у пожилых людей, не столь уж сложна, так как в периферической крови ни при каких реактивных состояниях бластные клетки в количестве нескольких процентов не встречаются.

Безусловно обязательным для диагностики является установление классической структуры ядра бластных клеток (нежнохроматиновой — тонкосетчатой с равномерными окраской и калибром нитей хроматина). Никакие узкоплазменные с гомогенной структурой ядра и единичными нуклеолами клетки, никакие так называемые микрогенерации бластов, не имеющих явной структурности и равномерности нитей хроматина, никакие крупные с голубыми нуклеолами, но с толстыми грубыми нитями хроматина клетки, если обнаружены только они и нет классических бластов, не могут быть отнесены к бластам и служить основанием для диагноза острого лейкоза.

Вместе с тем приходится учитывать, что лейкозные бласты весьма разнородны даже в одном и том же случае, в одной мазке. Только что описанных типичных форм может быть сравнительно немного, а основную массу клеток опухоли составляют элементы либо со смазанной структурой хроматина, но цитоплазмой, аналогичной типичным бластам этого препарата, либо с грубой и неправильной сетью хроматина, но с нуклеолами, и т. п. Все подобные клетки при счете миелограммы или гемограммы могут относиться к категории бластов лишь тогда, когда настоящие бласты составляют десятки процентов. Во всех остальных случаях атипичные клетки к бластам относить нельзя (никаких «мне кажется», «по мнению консультанта, профессора» и т. п. допускать нельзя, так как настоящий бласт двояко не трактуют): таким клеткам дают словесный портрет — их точно описывают, но не называют бластами.

Все сказанное приобретает особое значение при установлении ремиссии острого лейкоза, при которой процент бластных клеток в костном мозге не должен превышать 5. Завышение, равно как и занижение, процент может иметь роковые последствия. При оценке лимфоидных клеток важно ориентироваться на содержание миелокарицитов в мазке: при малой его клеточности (например, при агранулоцитозе) могут преобладать молодые с узкой цитоплазмой, иногда с нуклеолой (особенно у детей), но с гомогенной структурой хроматина лимфоидные клетки. Это клетки-предшественницы, но не бласты. Их надо относить к категории лимфоидных клеток. Глыбчатой структуры нормальных лимфоцитов они не имеют. Обнаружение более 20—30 (на 100 миелокарицитов) круглоядерных, напоминающих бласты клеток в костном мозге обычно приходится расценивать как высокое содержание атипичных, требующих точного морфологического описания клеток, но к бластам их относить нельзя.

Применение цитостатических препаратов и преднизолона до установления диагноза может создать ситуацию, при которой «клеимо» острого лейкоза будет поставлено (на всю жизнь!) человеку, перенесшему инфекцион

ный мононуклеоз или иммунный гемолитический криз, причем никакими последующими исследованиями уже нельзя будет ни отвергнуть, ни подтвердить диагноз острого лейкоза. Вместе с тем, если в связи с предполагаемым острым лейкозом анализ крови или костного мозга сделан на следующий день или в ближайшее время после начала цитостатической терапии, то бластные клетки могут уже утратить структурность и нитчатость хроматиновой сети, иметь конденсированный хроматин ядра. Эти так называемые леченые клетки почти неотличимы от лимфоцитов, и по ним можно дать ошибочное заключение, отвергнув предположение об остром лейкозе.

В некоторых случаях острый миелобластный лейкоз начинается с повышения в крови уровня всех молодых клеток: и бластных, и промиелоцитов, и миелоцитов, и метамиелоцитов, и т. д. В такой ситуации нелегко отвергнуть предположение о начале хронического миелолейкоза, сразу приобретшего черты терминальной стадии — бластного криза. Здесь на помощь приходит хромосомный анализ: в случае острого лейкоза он не обнаруживает Ph-хромосомы. Впрочем, там, где хромосомный анализ невозможен, дифференциальная диагностика бластного криза хронического миелолейкоза и острого миелобластного лейкоза не имеет большого практического значения, так как терапия в обоих случаях будет одинаковой.

Значительные трудности в диагностике может представить острый иммунный гемолиз, сопровождающийся резким увеличением уровня ретикулярных клеток в костном мозге — до 10—20%. Эти клетки иногда ошибочно принимают за бласты, хотя они всегда имеют грубую структуру хроматина и крупные синие нуклеолы; кроме того, при анализе в костном мозге резко повышен уровень эритрокариоцитов, а в крови — высокий ретикулоцитоз.

Возможна и такая ситуация, когда наряду с невысоким процентом бластных клеток в пунктате костного мозга имеется обрыв созревания клеток гранулоцитарного ряда на уровне миелоцитов или промиелоцитов, чаще наблюдающийся при иммунной нейтропении или агранулоцитозе. Затруднение в диагностике особенно велико тогда, когда в анализах крови нет бластов и нет тромбоцитопении, а бластные клетки в пунктате костного мозга не отличаются атипизмом и по соотношению ядра и цитоплазмы, отсутствию зернистости в цитоплазме напоминают нормальные клетки-предшественницы в форме бласта. Именно здесь сомнение может разрешить трепанобиопсия, позволяющая обнаружить при остром лейкозе пролифераты молодых клеток.

Иногда врач не может поставить диагноз в связи с цитопеническим синдромом, хотя и подозревает острый лейкоз. В этих случаях приходится ждать несколько недель, месяцев и повторять все исследования снова. Необходимо подчеркнуть, что некоторая часть запоздалых диагнозов обусловлена сокращенными исследованиями крови, когда при анемии оказываются неподсчитанными тромбоциты и ретикулоциты.

В начале острого лейкоза возможна анемия — либо нормохромная, либо несколько гиперхромная — цветовой показатель достигает 1,2—1,3. Особенно выражена тенденция к гиперхромии при остром эритромиелозе; при этом отмечается значительное число макроцитов. Количество тромбоцитов в большинстве случаев либо снижено, либо нормально. Однако встречаются очень редкие случаи острых лейкозов (по-видимому, нелимфобластных) с гипертромбоцитозом, достигающим нескольких миллионов в 1 мкл; обнаруживаются и необычные формы тромбоцитов больших размеров с голубой цитоплазмой.

Количество лейкоцитов в начале процесса чаще всего снижено, но вместе с тем встречаются случаи, когда первым клиническим симптомом

является и высокий лейкоцитоз с преобладанием бластных клеток в гемограмме.

Довольно часто при острых лейкозах в крови встречаются единичные эритрокарициты. Они имеют существенное дифференциально-диагностическое значение: их нет и при реактивных состояниях (исключая гемолиз, лейкомоидные реакции на рак) и инфекционном мононуклеозе.

В отдельных очень редких случаях отмечается эритроцитоз (более $5 \cdot 10^6$ в 1 мкл), предшествующий развернутой картине острого лейкоза. Если выход в кровь эритрокарицитов, как и появление в крови миелоцитов и промиелоцитов, может быть связан с нарушением структуры костного мозга, разрастанием бластов (подобная картина крови бывает и при метастазах рака в костный мозг), то макроцитоз, гиперхромия эритроцитов, а также нередко наблюдаемый феномен мегалобластичности эритрокарицитов, вероятно, связаны с дефектностью самих предшественников красного ряда, которые, будучи уже лейкозными, сохраняют некоторую способность к дифференцировке.

СОЭ при острых лейкозах нередко увеличена более или менее значительно, но может быть и нормальной.

Описанная картина крови связана с первичным, обусловленным самим лейкозом процессом и существенно меняется под влиянием цитостатической терапии; кроме того, она неодинакова при различных формах острого лейкоза.

ПРЕДЛЕЙКОЗ

Начальные проявления лейкоза иногда пытаются представить в виде самостоятельной патологии — предлейкоза [Killman, 1976]. Систематические наблюдения за составом крови облученных людей показывают, что при развивающемся у них остром лейкозе в отдельных редких случаях могут обнаруживаться гематологические предвестники, заключающиеся в развитии цитопенического синдрома, иногда в проявлении признаков нерезко выраженного иммунного гемолиза, или неэффективного эритропоэза (увеличенного количества эритрокарицитов в костном мозге и прогрессирующей анемии без ретикулоцитоза).

Обычно с развитием острого лейкоза при трепанобиопсии обнаруживаются отдельные скопления недифференцированных клеток с нуклеолами [Краевский Н. А., Неменова Н. М., 1959]. Поставить точный диагноз в этот период иногда невозможно, хотя обоснованные предположения и высказываются. Если при хромосомном анализе обнаруживается клон анеуплоидных клеток, то диагноз острого лейкоза становится несомненным.

Наиболее часты такие якобы «предлейкемические» стадии при остром эритромиелозе; нередко в этом случае обнаруживают клон клеток со структурно измененными хромосомами.

Во всех описываемых ситуациях по существу речь идет о ранних признаках лейкоза, но не об особом состоянии, которое еще не является лейкозом и может им не стать в результате каких-то терапевтических мероприятий. Проблема «предлейкоза» подробно обсуждается в работах М. М. Дегтяревой (1979), Л. И. Дворецкого (1984), Б. В. Афанасьева (1983), Kass (1982).

Иммунологические тесты, направленные на выявление антител на поверхности клеток, особенно агрегатгеммагглютинационная проба [Идельсон Л. И. и др., 1975], показали, что среди аутоиммунных гемолитических анемий около 5% составляют случаи начала острого лейкоза, который появляется у больных иногда спустя несколько лет после развития иммунного гемолиза.

Сидероахрестическая анемия, парциальная красноклеточная аплазия (ПККА), в ряде случаев гемолитическая анемия Маркиафавы — Микели, нередко предшествуют развитию лейкоза — предлейкемическое состояние. Вероятно, их взаимоотношение с лейкозом неоднозначно. С одной стороны, они как процессы, сопровождающиеся усиленной пролиферацией клеток-предшественниц красного роста и — клетки-предшественницы миелопоэза, могут способствовать появлению нестабильности кариотипа этих клеток и лейкозогенезу. С другой стороны, поскольку красный росток, как пока-

зали Blackstock, Garson (1974), является опухолевым во многих случаях и при остром миелобластном или миеломонобластном лейкозе, гемолитический процесс может оказаться следствием действия на кроветворение уже имеющегося лейкоэмического клона возникшего на уровне клетки-предшественницы миелопоэза. Возможно, подобно соотношению между процессом в красном ряду и лейкозом обнаружили при остром миелобластном лейкозе человека В. С. Тер-Григоров и соавт. (1978), найдя общий антиген у эритробластов при синдроме ПКАА и у миелобластов, появившихся у больной, у которой развитию острого лейкоза предшествовала парциальная красноклеточная аплазия.

Обсуждая проблему начальных проявлений острых лейкозов, необходимо подчеркнуть, что во всех случаях, где удавалось обнаружить анеуплоидный клон или клон с каким-нибудь дефектом в кариотипе, через тот или другой промежуток времени этот клон становился основой бластного лейкоза [Rowley et al., 1981; Anderson et al., 1981].

Одним из наиболее ярких объектов изучения лейкозогенеза являются случаи острого лейкоза, индуцированного цитостатическим воздействием. Чаще всего это бывает при применении мустаргена в комбинации МОРР и последующей лучевой терапии. Острый лейкоз в описываемых случаях часто начинается с длительной глубокой цитопенией, причем появление аномального клона с дефектом в кариотипе на месяцы предшествует развитию бластоэ, который может служить доказательным признаком острого лейкоза. И здесь, как и во всех других случаях, обнаружение клона с аномальным кариотипом есть признак лейкоза, уже имеющегося, но еще не давшего высокого бластоэ ни в крови, ни в костном мозге.

В о з н и к а е т в о п р о с о ф о р м а л ь н о м д и а г н о з е о п и с ы в а е м ы х состояний, так как это имеет значение для выбора терапии.

Если обнаружен аномальный клеточный клон у больного с цитопенией, то следует ставить диагноз острого лейкоза. При нормальном кариотипе диагноз «острый лейкоз» невозможен и ставится синдромологический диагноз: апластический синдром (апластическая анемия с очаговой гиперплазией недифференцированных элементов в костном мозге), тромбоцитопенический синдром, гранулоцитопения неясного генеза и т. д. Предлагаемый по FAB классификации термин «миелопоэтическая дисплазия» не способствует диагностической ясности, так как под этим названием объединены не только обсуждаемые начальные проявления острых лейкозов до развития бластоэ, но и хорошо диагностируемый малопроцентный лейкоз, и хронический миеломоноцитарный лейкоз, и ряд неясных гематологических синдромов, и нелейкозные длительные зрелоклеточные моноцитозы.

Из FAB-классификации в части, касающейся обсуждаемых состояний, следует одно важное положение: больные с этими состояниями до развития значительного бластоэ не должны получать цитостатических препаратов, так как они не препятствуют развитию острого лейкоза, но ускоряют смерть больных. По мнению авторов FAB-классификации, наличие в костном мозге менее 30% бластов является аргументом против начала цитостатической терапии: в этом случае следует ограничиваться лишь симптоматическими заместительными переливаниями эритроцитов, при тромбоцитопении — небольшими дозами преднизолона короткими курсами. При нарастании бластоэ целесообразно использовать цитозар с тиогуанином (в течение 5—7 дней по 100 мг/м² каждого препарата по 2 раза в сутки; тиогуанин внутрь, цитозар внутривенно или подкожно); другая программа лечения — цитозар по 10—20 мг подкожно 1 раз в день в течение 2 нед.

Ответ на цитостатическую терапию острых лейкозов, начинавшихся с длительной фазы «предлейкоза», в целом существенно хуже, чем обычных острых лейкозов.

Одним из признаков будущего острого лейкоза может быть немотиви-

рованный моноцитоз, который в отличие от хронического моноцитарного лейкоза не сопровождается полиморфноклеточной гиперплазией клеток в трепанате костного мозга. Природа такого моноцитоза, появляющегося нередко за несколько лет до развития лейкоза, не совсем ясна. Поскольку в таких случаях затяжного моноцитоза затем развивается миелобластный или миеломонобластный острый лейкоз, или острый эритромиелоз на фоне предшествующей нейтропении, можно думать, что сами по себе моноциты в этих случаях не лейкемические по природе, и их уровень повышается в результате лейкемического подавления нейтрофилопоэза (сходным образом реактивный моноцитоз развивается при наследственной нейтропении). Впрочем, подобные рассуждения нуждаются в доказательствах.

В заключение необходимо подчеркнуть следующее: во всех классификациях лейкозов существует группа неклассифицируемых опухолей, в основном это ситуации «предлейкоза». Во избежание диагностической путаницы, неоправданных грубых и ошибочных терапевтических вмешательств следует помнить, что отсрочка лечения острого лейкоза, продлевающего фазу «предлейкоза», — благо для пациента, а не вред. Разумное ожидание, иногда затягивающееся на несколько лет! — не является ни врачебной ошибкой, ни показателем плохо поставленной гематологической службы.

ВНЕКОСТНОМОЗГОВЫЕ ПОРАЖЕНИЯ

Внекостномозговые повреждения при острых лейкозах в значительной мере связаны с формой опухолевого процесса: поражение лимфатических узлов с их значительным увеличением обычно имеется при остром лимфобластном лейкозе детей, реже встречается при той же форме лейкоза у взрослых, почти не встречается при других формах острых лейкозов. Однако эти особенности относительно специфичны для первой атаки (развернутая стадия) острого лейкоза. В рецидиве, в терминальной стадии могут встречаться лейкозные разрастания (лейкемиды) в любых органах и системах при всех формах острых лейкозов.

Гистологическая картина этих поражений показывает либо диффузное разрастание бластных клеток, либо присутствие крупных очагов, внешне и гистологически вполне соответствующих метастазам саркомы (Н. А. Краевский). Поскольку, как уже говорилось, первая клиническая манифестация лейкоза может застать его на любой стадии прогрессии, вполне понятно, что в отдельных случаях первым симптомом острого лейкоза оказывается внекостномозговой очаговый саркомный рост. Биопсия и гистологическое исследование удаленной опухоли позволяют диагностировать саркому. Анализ структуры клеточных ядер, точное гистохимическое исследование цитоплазмы опухолевых клеток при этом проведены быть не могут из-за специфических для гистологических препаратов условий обработки материала, сопровождающейся значительным сморщиванием клеток. При любой биопсии опухолевого узла, где бы он ни располагался, крайне необходимо производить отпечатки (сразу несколько) и делать тонкие мазки для последующего цитологического и гистохимического исследования, которые без труда позволяют установить диагноз гематосаркомы, уточнить ее гистохимическую форму, послужат основанием для исследования костного мозга с целью выявления острого лейкоза.

Наиболее типичными внекостномозговыми очагами лейкемической инфильтрации являются лимфатические узлы, селезенка, печень, мозговые оболочки, кожа, яички, легкие, почки. Большие трудности и для диагностики, и для терапии представляют поражения желудочно-кишечного тракта.

Поражение нервной системы. Метастаз в мозговые оболочки, вещество мозга и нервные стволы может осложнить течение любого гемобластоза, однако чаще он встречается при детском варианте острого лимфобласт-

ного лейкоза. Пока не отмечено принципиальных отличий в течении нейролейкемии при разных лейкозах и в ее ответе на терапию.

Частота нейролейкемии при остром лимфобластном лейкозе детей существенно возросла за последние годы и, по патологоанатомическим данным [Hustu et al., 1973], составляет 78—83%. По клиническим данным в группе детей, не получавших специфической профилактики, частота нейролейкемии составляет около 65% [Курмашов В. И., Кошель И. В., 1978; Pinkel et al., 1971]. Значительно чаще нейролейкемия встречается у детей моложе 15 лет [Pavlovsky et al., 1973]. Метастатическая природа нейролейкемии была доказана прямыми методами хромосомного анализа Mastrangelo с соавт. (1970), выявившими в бластных клетках спинномозговой жидкости те же изменения хромосомного набора, что и в клетках костного мозга. Занос и фиксация бластных клеток в мозговых оболочках происходят на самых ранних этапах болезни. Об этом свидетельствует то, что достижение полной гематологической ремиссии в течение первых 3—4 нед после обнаружения у ребенка острого лимфобластного лейкоза ни в коей мере не препятствует развитию нейролейкемии, попытка отсрочить радикальную профилактику нейролейкемии на фоне достигнутой ремиссии приведет к ее вспышке, профилактическое введение метотрексата в спинномозговой канал на фоне индукции ремиссии и после нее позволит отсрочить появление нейролейкемии.

Клиническая картина. Нейролейкемия проявляется прежде всего менингеальным синдромом; вначале возникает головная боль, потом тошнота и рвота. Эти симптомы нарастают медленно, часто принимаются за случайные, связанные с погрешностями в режиме, в диете. В других случаях без всяких признаков менингеального синдрома изменяется поведение ребенка: он становится капризным, раздражительным, вялым, необщительным. При исследовании нередко обнаруживается застой на глазном дне, ригидность затылочных мышц, симптом Кернига, нарушение функций черепных нервов.

Следует подчеркнуть, что во всех этих случаях при спинномозговой пункции уже находят высокий бластный цитоз в жидкости, что свидетельствует о далеко зашедшем процессе [Берлинер Г. Б., 1983]. Вместе с тем ранние (в момент постановки диагноза) и регулярные спинномозговые пункции на фоне ремиссии показали, что изменения в жидкости (бластный цитоз) предшествуют каким бы то ни было клиническим синдромам процесса. В связи с этим в нашей клинике была принята формула: «нейролейкемия — это не клиника, а цитоз».

Описанная здесь картина относится к наиболее частой форме нейролейкемии — поражению оболочек. Значительно реже встречаются внутримозговые опухоли: по нашим данным, они чаще развиваются при нелимфобластных формах острого лейкоза и лимфосаркоме. Больной при этом становится вялым, жалуется на головную боль. Очаговая неврологическая симптоматика связана с локализацией опухоли. При внутримозговой опухоли отмечаются застой на глазном дне, повышение белка в спинномозговой жидкости при нормальном цитозе (белково-клеточная диссоциация), патологический очаг на ЭЭГ и смещение М-эхо в сторону, противоположную расположению опухоли.

Довольно редким дебютом нейролейкемии бывает изолированное поражение черепных нервов (глазодвигательных, слухового и зрительного). Неврологические симптомы характеризуются двоением в глазах, нарушением движения глазных яблок, снижением зрения на стороне поражения (вплоть до полной слепоты) и атрофией диска зрительного нерва, наблюдаемые при исследовании глазного дна. Возможно и поражение лицевого нерва с вялым парезом мимической мускулатуры на стороне поражения. При этом

состав спинномозговой жидкости может оставаться нормальным либо в ней находят бластный цитоз, свидетельствующий о вовлечении в процесс оболочек мозга.

Ввиду значительной редкости изолированных поражений мозговой ткани и черепных нервов (без вовлечения оболочек) патологическая анатомия этих процессов изучена плохо.

Довольно часто терминальная стадия острых лейкозов осложняется корешковым синдромом, обусловленным инфильтрацией соответствующих корешков лейкозными клетками, или компрессией позвонков в результате патологического перелома. Возможна и инфильтрация вещества спинного мозга, дающая подобно типичной спинальной опухоли парапарез ног с проводниковыми расстройствами чувствительности и тазовыми нарушениями. В спинномозговой жидкости при этом наряду с повышением белка нередок бластный цитоз.

Патологическая анатомия поражения оболочек. Клинически такой метастаз, как нейролейкемия, проявляется лишь тогда, когда клетки значительно инфильтрируют нервную ткань [Pierce, Johnson, 1973]. Эти авторы изучали гистологию нервной ткани в 126 случаях нейролейкемии при остром лимфобластном лейкозе у детей, лишь у 70 больных она представлена клинически. Авторы пришли к выводу, что нейролейкемия — это патология прежде всего паутинной оболочки и пространства и ткани между мягкой мозговой оболочкой и поверхностным мезотелием паутинной оболочки (рис. 69, А, Б). Там, где лейкоцитарная инфильтрация поражала поверхностные отделы паутинной оболочки, к которым относятся соединительная ткань и сосуды (т. е. трабекулы) и выстланные мезотелием каналы спинномозговой жидкости, образующие внутрирахноидальное пространство (см. рис. 69, а), в 90% случаев не было клинических признаков нейролейкемии. Более того, как обнаружили Pierce и Johnson, если целостность трабекул не нарушена лейкоцитарным процессом, то лейкоцитарные клетки не попадают в спинномозговой канал, и его пункция не позволяет диагностировать поражения. Эти же авторы отметили, что лейкоцитарные инфильтраты достигали вещества мозга лишь при вовлечении в процесс глубоких отделов паутинной оболочки, «покрывающей артерии и артериолы, дренирующие вены, глубокие сосудистые структуры полушарий» (цит. по Pierce, Johnson).

Поражение нейролейкемией вещества мозга связано с разрушением мягкой мозговой оболочки или так называемой пиаглияльной мембраны, непосредственно покрывающей мозг. Pierce и Johnson показали, что при инфильтрации глубоких отделов паутинной оболочки и при поражении вещества мозга нейролейкемия всегда проявлялась клинически.

Таким образом, во многих случаях нейролейкемия диагностируется только спинномозговой пункцией, и в то же время даже такой диагностический метод не абсолютно надежен. Все-таки основным критерием диагноза нейролейкемии остается спинномозговая пункция, ее необходимо производить в более ранние сроки от начала острого лейкоза.

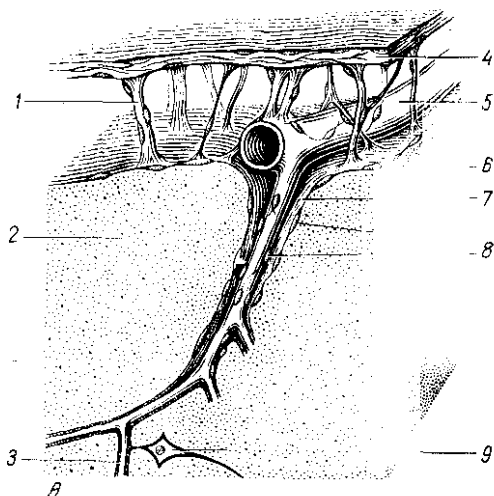
Диагноз нейролейкемии устанавливают на основании исследования спинномозговой жидкости: по обнаружению в ней цитоза выше 10 в 1 мкл и обязательно бластных клеток; отсутствие неврологической симптоматики не противоречит диагнозу нейролейкемии.

Лечение. Через день после первой же диагностической пункции, выявляющей нейролейкемию, производят повторную пункцию с эндолумбальным введением метотрексата в дозе 12,5 мг/м² и одновременно цитозара в дозе 5 мг. С каждой последующей пункцией доза цитозара повышается при хорошей переносимости на 10—15 мг (до 30 мг), а доза одновременно вводимого метотрексата остается 12,5 мг/м². Интервал между пункциями 2—3 дня.

И метотрексат, и цитозин-арабинозид при введении в спинномозговой канал разводят изотоническим раствором натрия хлорида (1 мг метотрексата

Рис. 69. Инфильтрация мягкой мозговой оболочки лейкозными клетками (рис. А из Pierce, Johnson, 1973).

А — схематическое изображение мозговых оболочек: 1 — трабекулы; 2 — кора мозга; 3 — капилляры в прекапиллярном пространстве; 4 — паутинная оболочка; 5 — церебральная вена; 6 — мягкая мозговая оболочка; 7 — периваскулярное пространство; 8 — клетки, выстилающие периваскулярное пространство; 9 — нервная клетка в периваскулярном пространстве. Б — лейкоэмическая инфильтрация мягкой мозговой оболочки при остром лимфобластном лейкозе. Ув. 300.



на 1 мл изотонического раствора; 2—5 мг цитозара на 1 мл изотонического раствора). Желательно выпускать из спинномозгового канала количество жидкости, приблизительно равное количеству вводимого раствора цитостатического препарата.

Введение препаратов в спинномозговой канал прекращают: а) при нормальном составе спинномозговой жидкости при 3 последовательно проведенных пункциях; б) при отчетливом нарастании признаков раздражения мозговых оболочек на фоне введения препаратов.

В отдельных случаях при неэффективном лечении нейролейкемии метотрексатом и цитозаром можно использовать лучевую терапию (24 Гр за 15—18 сеансов).

При сочетании нейролейкемии с развернутой картиной лейкоза (отсутствие костномозговой ремиссии) терапия нейролейкемии проводится вместе с общим цитостатическим лечением без внутривенного введения метотрексата (в схемах VAMP, ROMP и др.), без назначения его внутрь (при поддерживающем лечении в ремиссии), контроль за состоянием крови производится при этом не реже 2—3 раз в неделю.

Для лечения внутримозговых опухолей начали использовать внутривенное введение больших доз (от 300—500 мг/м² до 300—500 мг/кг) метотрексата. Препарат вводят в течение 24 ч (первая треть дозы — в течение 2 ч). Поскольку до настоящего времени неизвестны надежные методы лечения внутримозговых лейкемических опухолей, в отдельных случаях может потребоваться внутривенное введение больших доз метотрексата. Такое лечение предполагает последующее применение цитворум-фактора (лейковорин), который предотвращает осложнения, связанные с подавлением редуктазы фолиевой кислоты, вызванным метотрексатом. Цитворум-фактор вводят внутримышечно или назначают внутрь в дозе 10 мг/м² первый раз через 2 ч, затем каждые 6 ч, 8—12 раз после введения метотрексата. Кроме того, необходимо назначение обильного щелочного питья при введении больших доз метотрексата, который вызывает отложение кальция в канальцах почек.

После лучевой профилактики нейролейкемии, облучения головного мозга с лечебной целью введение больших доз метотрексата требует особой осторожности, так как проявление его токсического эффекта в подобных случаях более вероятно.

В случае лейкемической инфильтрации спинного мозга эффективной оказывается и локальная лучевая терапия (доза облучения — 25—30 Гр) и эндолюмбальное введение метотрексата и цитозара в дозах, применяемых при поражении оболочек головного мозга.

Инфильтрация печени бластами бывает при любой форме острого лейкоза. Печень при этом увеличивается, край становится плотным; обычно печень безболезненна. Поскольку изменение размеров печени, как и селезенки, является важным и ничем не дублируемым показателем, свидетельствующим об эффективности проводимого цитостатического лечения, размеры этих органов следует точно определять, пользуясь ординатами Курлова.

В пункционном исследовании печени необходимость возникает редко, так как изолированное поражение ее паренхимы мало вероятно и клеточный контроль за полной ремиссии осуществляют с помощью исследования костного мозга.

Гистологическая картина специфического поражения печени по материалам вскрытия характеризуется диффузной инфильтрацией ткани печени бластными клетками, но инфильтраты могут быть более или менее четко ограничены и локализоваться только в области порталных трактов или и внутри долек, и в порталной зоне.

При остром лимфобластном лейкозе, например, инфильтрация бывает четко отграниченной, располагающейся вокруг долек, в области портальных трактов и соединительнотканых перегородок. При остром миелобластном лейкозе инфильтраты из бластных клеток линейного типа находят и внутри долек, и в портальной зоне [Amgoin, 1968].

Вместе с тем нарушения функции печени при острых лейкозах часто связаны с токсическим действием цитостатических препаратов, с трансфузионным гепатитом. Реже имеется механическая желтуха, вызванная сдавлением внутрипеченочных желчных ходов разрастаниями лейкозных клеток. Однако дифференцировать эти состояния бывает иногда трудно. На помощь приходит весь комплекс биохимических исследований, установление последовательности и связанности поражения печени либо с применением цитостатических препаратов, либо с обострением лейкоза.

Лейкемиды кожи при острых лейкозах, особенно при миелобластном, нередко встречаются на поздних этапах болезни; обычно они множественные. Плотные или мягкие, они часто приподнимаются над поверхностью. Цвет их или розовый, или светло-коричневый, хотя бывают плотные лейкемиды кожи без изменения ее окраски. При пункционном исследовании лейкемида обнаруживаются бластные клетки. При гистологическом исследовании отмечается инфильтрация дермы молодыми (светлое ядро и нуклеолы) клетками. Лейкозная инфильтрация может захватывать и подкожную клетчатку, образуя плотные, спаянные с кожей узлы.

Поражение яичек встречается при всех острых лейкозах, но преимущественно при лимфобластных. У больного внезапно, нередко на фоне ремиссии, становится плотным и увеличивается одно яичко. Плотность яичка и односторонность поражения наводят на мысль о семиноме. Диагностику лейкозного поражения яичка с помощью пункционного исследования проста. Появление плотной опухоли яичка, его быстрое увеличение у больного с острым лейкозом — достаточно надежный признак метастаза лейкозных клеток в яичко. Если специфическая терапия при инфильтрации одного яичка не будет проведена, то почти неизбежно метастазом поражаются и другое. Такая закономерность метастазирования довольно обычна для всех парных органов и предопределена появлением специфического клона, способного имплантироваться в ткань данного органа.

Лейкемическая инфильтрация десен чаще всего наблюдается при остром монобластном лейкозе. Десны при этом гиперемизированы, имеют красные участки, напоминающие кровоизлияния, и нависают над зубами; нередко отмечается распад в области лейкемических инфильтратов.

В почках могут быть как отдельные очаги опухолевого роста, так и диффузная инфильтрация, иногда приводящая к почечной недостаточности вплоть до анурии. Процесс обычно бывает двусторонним, увеличенные почки нередко удается пальпировать. Поскольку локальное облучение почек устраняет лейкозную инфильтрацию, его в сомнительных случаях используют и с диагностической целью. Макроскопически очаги лейкозной инфильтрации выглядят как белесоватый крап или бугорки разного размера под капсулой почки либо на ее разрезе.

О развитии лейкемической инфильтрации миокарда свидетельствует появление сердечной недостаточности у больных, причем ей предшествуют глухость сердечных тонов, снижение вольтжа ЭКГ и отрицательные зубцы Т. При патологоанатомическом исследовании обнаруживаются неравномерность окраски сердечной мышцы в очаге инфильтрации, белесоватые участки, которые при микроскопии оказываются скоплениями бластных кроветворных клеток.

Лейкозный пневмонит характеризуется появлением сухого кашля; часто повышением температуры, одышкой; при физикальном исследовании

над очагами поражения определяются усиленный выдох, реже — бронхиальное дыхание, скудные локализованные сухие хрипы, крепитация; влажные хрипы выслушиваются редко [Кошель И. В., Герасимов О. И., 1978].

На рентгенограмме обычно имеется локальное усиление легочного рисунка, иногда мелко- или крупноочаговые тени [Федоров А. Б., Гербер М. В., 1973]. Реже встречается специфическая инфильтрация плевры с выпотом в плевральную полость. Гистологически картина легочного поражения характеризуется инфильтрацией бластными клетками междольково-альвеолярных перегородок или образованием перибронхиолярных муфт; в случаях высокого лейкоцитоза есть явления лейкостаза.

Диагностика лейкозного пневмонита осложняется еще и тем, что в терминальной стадии, как правило, бывает глубокая гранулоцитопения, на фоне которой обычная бактериальная пневмония протекает атипично из-за отсутствия клеточной инфильтрации в очаге воспаления: скудны физикальные и рентгенологические данные. В связи с этим диагностику обычно приходится проводить *ex juvantibus*. При появлении одышки, цианоза, сухого кашля, интоксикации, даже если надежно локализовать пневмонический очаг не удастся, назначают антибиотики широкого спектра действия. В связи с тем, что лейкозный пневмонит, как правило, развивается на фоне рецидива опухоли, неэффективность антибиотической терапии доказывает бластную инфильтрацию легочной ткани и необходимость смены цитостатического препарата. Нередко лейкозный пневмонит сочетается с бактериальной пневмонией.

В последние годы активная цитостатическая терапия, гамма-облучение локальных лейкозных опухолей, применение антибиотиков широкого спектра действия, использование для лечения и профилактики геморрагий тромбоцитарной массы, свежзамороженной плазмы, включение гепарина в терапию тромботических осложнений существенно изменили клиническую картину лейкоза. Практически исчезли обширные некрозы в полости рта, носа, развивавшиеся на почве распада лейкоэмических пролифератов, стали заметно менее выраженными геморрагии.

Классификация стадий острого лейкоза преследует сугубо практические цели: терапевтическую тактику и прогноз.

В настоящее время в связи с успехами цитостатической терапии лейкозов четкие границы стадий процесса определяют всю лечебную тактику. В одних случаях необходимо применение мощных комплексов цитостатических средств, направленных на искоренение (эрадикация — англ. синоним) лейкоза, в других — профилактика рецидивов с помощью длительного, но слабого цитостатического воздействия, в третьих — ликвидация местного рецидива. Но очень часто борьба за искоренение опухолевого роста становится невозможной, и врач вынужден ограничиваться удерживанием достигнутого частичного эффекта.

Эти принципиальные различия терапевтической тактики легли в основу классификации стадий, которые можно представить следующим образом: первый острый период (развернутая стадия болезни), полная ремиссия, выздоровление, неполная ремиссия, рецидив с указанием, первый он или повторный, его локализации, терминальная стадия.

Накопленные к настоящему времени сведения о начальной стадии острого лейкоза настолько скудны, что конкретно определить ее пока не удастся. Чаще возможна ретроспективная оценка, когда, например, ограниченная опухоль из бластных клеток (в лимфатическом узле, коже, мозговых оболочках и т. п.) при нормальном составе костного мозга в дальнейшем обуславливает его обсеменение бластными клетками и выход их в кровь.

В связи с этим, например, изолированную лимфобластную опухоль лим-

фатического узла у ребенка наиболее разумно лечить по обычной программе для лимфобластного лейкоза.

Развернутый период болезни характеризуется выраженным угнетением нормального кроветворения, высоким бластозом костного мозга (кроме малопроцентного лейкоза). Этот период с терапевтических и прогностических позиций неоднороден: первая атака лейкоза принципиально отлична от рецидива, развившегося на фоне цитостатической терапии; каждый последующий рецидив прогностически более тяжел, чем предыдущий, и часто требует новой комбинации цитостатических средств (хотя чувствительность лейкозных клеток к ранее применявшимся цитостатикам может вернуться); в свою очередь ремиссия бывает полной или частичной.

К полной ремиссии относят состояния, при которых в пунктате костного мозга обнаруживается не более 5% бластных клеток или общее количество лимфоидных клеток менее 40%, из них бластных клеток менее 5%; в крови лейкоцитов не менее $1,5 \cdot 10^3$ (1500) в 1 мкл, а тромбоцитов — не менее $1 \cdot 10^5$ (100 000) в 1 мкл; внекостномозговые лейкозные пролифераты отсутствуют [Hewlett et al., 1964].

Выздоровление от острого лейкоза считается полной ремиссией на протяжении 5 лет и более [Holland, Glidewell, 1972].

Неполная ремиссия представляет собой довольно разнородную группу состояний, которую характеризует или отчетливое гематологическое улучшение (существенное уменьшение процента бластных клеток в костном мозге при увеличении процента нормальных клеток, сочетающееся с улучшением состава крови), или исчезновение бластных клеток из крови при сохранении бластога костного мозга, или уменьшение количества бластных клеток в спинномозговой жидкости при ликвидации клинических симптомов нейтролейкемии, или некоторое подавление других очагов лейкемической пролиферации вне костного мозга и т. п.

Рецидив острого лейкоза может быть костномозговым (появление более 5% бластных клеток в пунктате) или местным — внекостномозговым с любой локализацией лейкемической инфильтрации. С чисто гематологических позиций следует выделять *лейкемическую* (с выходом бластов в кровь) и *алекемическую* (без их появления в крови) фазы острого лейкоза.

Независимо от причины, вызвавшей ремиссию, гематологическая и клиническая картина болезни имеет закономерную динамику. Если у больного была лейкемическая фаза болезни, то при эффективной терапии бластные клетки в крови часто теряют характерную структурность ядерного хроматина и превращаются в лимфоцитоподобные клетки — «леченные» клетки. Иногда эта трансформация занимает 1—2 дня, чаще — несколько дней. Если лейкоз сопровождался интоксикацией, геморрагическим синдромом, то, несмотря на отсутствие прироста зрелых нормальных клеток в крови, самочувствие больного при эффективной терапии улучшается, а кровоточивость уменьшается. В дальнейшем уменьшается число лейкоцитов (в результате исчезновения преимущественно патологических клеток), наступает лейкопения различной глубины, а затем увеличивается число зрелых нормальных клеток. При лейкемической фазе болезни этап панцитопении перед восстановлением кроветворения практически обязателен.

Действительную полноту ремиссии в настоящее время определить не удается. Биопсия внутренних органов, предпринятая при спленэктомии, и результаты патологоанатомического исследования (при смерти больного от инфекционных осложнений) показывают, что небольшие пролифераты недифференцированных бластных клеток в селезенке, почках, лимфатических

узлах могут сохраниться и в состоянии ремиссии. Хромосомный анализ костного мозга также свидетельствует о возможности сохранения в течение длительной (2 года) ремиссии 0,5—1% анеуплоидных клеток тех же, что были и до ремиссии, хотя миелограмма остается стойко нормальной (собственное наблюдение; анализ хромосом выполнил Е. К. Пяткин). Микроскопия пунктата позволяет в отдельных случаях выявить среди бластов единичные несомненно патологические клетки (менее 1%), которые не мешают считать ремиссию полной.

Иногда употребляется понятие «клиническая ремиссия». Под ним понимают улучшение общего состояния больного, исчезновение септических осложнений, геморрагий. Однако гематологическая картина болезни меняется мало. В этих случаях правильнее говорить о клиническом улучшении без ремиссии.

Терминальному обострению лейкоза нередко предшествует частичная ремиссия. Как только патологические клетки становятся менее чувствительными ко всем имеющимся в нашем арсенале цитостатикам, чем нормальные родоначальные клетки костного мозга, иными словами, как только под влиянием цитостатиков гранулоцитопения или тромбоцитопения нарастает быстрее, чем уменьшается содержание бластных клеток, врач вынужден прекратить попытки получить полную гематологическую ремиссию. Начинается борьба за частичный положительный эффект.

Терминальная стадия острого лейкоза на первый взгляд не имеет определенных черт, однако наблюдение за больными показывает, что в развитии лейкоза неизбежно наступает момент, когда все цитостатические средства не только оказываются неэффективными, но процесс прогрессирует и на их фоне: нарастает гранулоцитопения, тромбоцитопения, появляются некрозы на слизистых оболочках и спонтанные кровоизлияния. К проявлениям терминальной стадии относится и возникновение очагов саркомного роста в коже, в миокарде, почках. Однако решающая роль в развитии терминальной стадии принадлежит прежде всего полному угнетению нормальных ростков кроветворения, а не органным поражениям, которые могли быть и раньше и не всегда означали бесперспективность терапии (например, при остром лимфобластном лейкозе специфическая инфильтрация оболочек мозга или яичек обычно ликвидируется при назначении цитостатиков, гамма-терапии или, даже не исчезая, долго не ведет к генерализации процесса).

Понятие о терминальной стадии условное, оно отражает лишь современные терапевтические возможности и инкурабельный этап опухолевой прогрессии лейкоза.

Таким образом, диагноз острого лейкоза с указанием стадии болезни формулируется следующим образом: острый миелобластный (лимфобластный, промиелоцитарный и т. д.) лейкоз (полная ремиссия; первый рецидив — костномозговой или местный с инфильтрацией яичка и др.; частичная ремиссия — нейтролейкемия при нормализации костного мозга; терминальная стадия), алейкемическая или лейкемическая фаза.

Любая форма острого лейкоза может сопровождаться первичной глубокой цитопенией. Выделение первичной цитопении в отдельную стадию неправомерно, так как во всех случаях речь идет о развернутом процессе, но протекающем с выраженным угнетением нормального кроветворения. Однако с терапевтических позиций этот феномен заслуживает внимания, так как в ряде случаев первичная цитопения бывает столь глубокой, что цитостатическая терапия по всем формальным признакам кажется противопоказанной, хотя только она в действительности и может привести к ремиссии.

Острый миелобластный и миеломонобластный лейкозы

Эти два лейкоза имеют сугубо гистохимические различия; их морфология и клиническая картина практически одинаковы. Миеломонобластный острый лейкоз может быть представлен клетками, каждая из которых имеет гистохимические признаки как моноцитарного, так и гранулоцитарного ряда; вместе с тем встречаются случаи, когда часть бластных клеток принадлежит к миелобластам, а часть — к монобластам.

Эту группу лейкозов нередко в литературе объединяют понятием «нелимфобластные» лейкозы (вместе с промиелоцитарным, монобластным лейкозами и эритромиелозом). Среди нелимфобластных острых лейкозов взрослых миелобластная и миеломонобластная формы составляют около 80—90%, а все нелимфобластные острые лейкозы у взрослых составляют около 85% всех острых лейкозов. У детей, напротив, около 85% составляют лимфобластные острые лейкозы.

Возрастные пики острого миелобластного и миеломонобластного лейкоза наблюдаются до 1—2 лет и после 10—12 лет. По данным Ellison, средний возраст больных острым миелобластным лейкозом — 38 лет, а больных миеломонобластным острым лейкозом — 50 лет.

В настоящее время выделяют некоторые формы миелобластного и миеломонобластного лейкоза. Принципы их выделения различны. Например, выделена форма острого миелобластного лейкоза с транслокацией хромосом — t(8; 21). Эта форма встречается в основном у лиц моложе 50 лет и относится к спонтанным (неиндуцируемым) лейкозам. Миелобластный острый лейкоз с транслокацией t(8, 21) относится к довольно благоприятно текущим. Красный росток при этой форме нормальный, т. е. нейкемический.

По кариологическому критерию сегодня выделена также форма миеломонобластного острого лейкоза с высокой эозинофилией в крови или только в костном мозге. Почти в 100% случаев у больных с этой формой лейкоза наблюдается инверсия хромосомы 16-й пары [Yunis, 1983].

В миеломонобластной форме в настоящее время выделен еще один особый вариант, по морфологии атипичных клеток и по синдрому ДВС подобный острому промиелоцитарному лейкозу. Цитохимическая характеристика клеток, несмотря на обильную азурофильную зернистость, соответствует острой миеломонобластной форме. Клетки этого лейкоза не содержат характерных для промиелоцитарного лейкоза кислых сульфатированных мукополисахаридов. Фибробласты костного мозга при этой форме миеломонобластного лейкоза в противоположность промиелоцитарному лейкозу хорошо растут в монослойной культуре [Домрачева Е. В. и др., 1982]. Терапия данной формы острого миеломонобластного лейкоза должна быть такой же, как и промиелоцитарного острого лейкоза, т. е. наряду с цитозаром и рубомицином она должна включать гепаринотерапию, свежезамороженную плазму, тромбоцитарную массу (см. «Лечение острого промиелоцитарного лейкоза»).

Клиническая картина острого миелобластного и миеломонобластного лейкоза обычно обусловлена гематологическими нарушениями. Тяжелое начало болезни с высокой температурой, некрозами в горле характерно для случаев с глубокой первичной гранулоцитопенией (менее 750—500 гранулоцитов в 1 мкл крови).

У взрослых, как правило, при лейкозах вначале нет увеличения лимфатических узлов, печени, селезенки. У детей внекостномозговые поражения бывают несколько чаще. Напротив, при врожденных формах этих лейкозов органы и кожные поражения встречаются достаточно часто.

Нейролейкемия редко бывает в начале болезни, но, если не проводится ее профилактика, наблюдается приблизительно в четверти случаев как в ремиссии, так и в рецидиве.

Бластные клетки во внекостномозговых очагах часто утрачивают зернистость при окраске по Романовскому — Гимзе, но сохраняют пероксидазоположительность, выявляемую при цитохимическом исследовании, и способность на разрезе давать зеленую окраску, которая в начале века послужила основанием для названия опухоли из таких клеток — хлорома.

Увеличение селезенки при остром миелобластном и миеломнобластном лейкозе умеренное; часто при миелобластном лейкозе вначале селезенку пальпировать не удается, а лишь при рецидиве она иногда определяется в глубине подреберья. Обычно появление увеличенной селезенки совпадает и с другими признаками прогрессии: уход лейкоза из-под контроля ранее эффективных цитостатических препаратов, значительное угнетение нормальных ростков кроветворения и т. п. В отдельных случаях бывает и резкое увеличение селезенки, она достигает уровня пупка. Печень обычно не обнаруживает значительного увеличения, хотя, как правило, наблюдается инфильтрация ее паренхимы лейкозными клетками.

При остром миелобластном лейкозе опухолевое поражение легких наблюдается в 35% случаев, аналогичная картина имеет место и при других формах острого лейкоза, хотя, как правило, это поражение развивается в терминальной стадии.

Рецидив этих лейкозов характеризуется различными признаками: либо на фоне успешной поддерживающей терапии нарастает цитопения и появляются бластные клетки в периферической крови, либо возникают внекостномозговые очаги роста, определяющие соответствующую клиническую картину (например, боли в спине при инфильтрации нервных корешков, нарастающая почечная недостаточность при инфильтрации почек и т. п.), либо контрольная стерильная пункция обнаруживает рост числа бластных клеток на фоне неизменно хорошего состояния остальных показателей и удовлетворительного самочувствия больного. В связи с этим больные острым лейкозом в периоде ремиссии должны оставаться под непрерывным гематологическим контролем с обязательным исследованием крови не реже 3 раза в месяц и костного мозга не реже 1 раза в 1—3 мес.

Смерть может наступить на любой стадии процесса, на любом этапе прогрессии: при исключительно костномозговом поражении — от глубокого угнетения кроветворения, при распространении опухолевого роста на разные органы — в результате несовместимых с жизнью нарушений их деятельности. Частой причиной смерти больных становятся септицемия или другие инфекционные осложнения, обусловленные цитостатическим агранулоцитозом, а также геморрагический синдром, обусловленный глубокой тромбоцитопенией.

У детей эти формы могут протекать мягче, чем у взрослых, иногда удается получить несколько ремиссий [Кисляк Н. С. и др., 1981].

Мы наблюдали больную с острым миелобластным лейкозом в течение 6 лет (начало болезни в возрасте 7 лет), у которой первая ремиссия продолжалась около 2 лет, а затем было несколько повторных ремиссий; болезнь закончилась появлением множественных опухолей в коже, почках, молочных железах; состояние девочки было тяжелым лишь на протяжении последнего года болезни, до этого она редко поступала в клинику, училась в школе, получала лечение преимущественно амбулаторно.

Однако и у детей острый миелобластный лейкоз дает ремиссии значительно реже, чем лимфобластный.

Картина крови. Гематологическая картина в момент диагностирования процесса может быть различной: умеренная анемия нормо- или слегка гиперхромного типа, лейкоцитоз с бластами в крови или лейкопения с наличием или отсутствием бластов, нормальное количество тромбоцитов или тромбоцитопения различной выраженности. В отдельных случаях

данная форма острого лейкоза может начинаться с уже описанной так называемой предлейкемической стадии: парциальная цитопения или панцитопения, длительное отсутствие бластных клеток в крови и невысокое их содержание в костном мозге.

При миелобластном и миеломонобластном лейкозе бластные клетки содержат в цитоплазме азурофильную зернистость (от единичных гранул до десятков), нередко четко видимые в световом и электронном микроскопе тельца Ауэра (рис. 70, а, б; 71; 72 см. на цвет. вкл.), которые являются прогностически благоприятным признаком — чаще удается достичь ремиссии.

Тельца Ауэра при остром миелобластном лейкозе обычно представлены грубыми структурами, ориентированными линейно, реже гранулярными образованиями [Tullier, Breton-Gorius, 1978]. При электронной микроскопии можно видеть переходные формы от азурофильных гранул к тельцам Ауэра, содержащим лизосомальные ферменты: кислую фосфатазу и пероксидазу. Присутствие гранул в цитоплазме миелобластов в некоторых случаях может выявляться только цитохимически. Форма ядра бластных клеток чаще круглая, иногда с небольшим вдавлением, или неправильная, но соотношение ядра и цитоплазмы всегда в пользу ядра.

В течение болезни бластные клетки описываемой формы лейкоза претерпевают закономерные изменения: ядро становится не круглым, а неправильным, цитоплазма из узкого ободка делается широкой, и клетки приобретают вместо круглых неправильные очертания. Зернистость, обнаруживаемая в начале болезни в большом проценте клеток, во многих из них становится невидимой в рецидиве, реакция на пероксидазу в миелобластах и этой стадии тоже нередко отрицательна, тогда как в начале болезни она в большинстве случаев положительна, даже в миелобластах без зернистости.

Прогноз определяется возрастом больного и тем, получена или не получена ремиссия. Гораздо меньшее значение, чем при остром лимфобластном лейкозе, имеет распространенность процесса (исходный уровень лейкоцитов, инфильтрация костного мозга). Правда, содержание лейкоцитов ниже $2 \cdot 10^3$ (2000) в 1 мкл с глубокой нейтропенией или выше $5 \cdot 10^4$ (50 000) в 1 мкл неблагоприятно.

Возрастной фактор коррелирует и с полнотой ремиссии, и с продолжительностью жизни: в молодом возрасте прогноз несколько лучше.

Частота ремиссий при остром миелобластном и миеломонобластном остром лейкозе составляет в условиях современной терапии 60—80% [Rai, Holland, 1981]. Продолжительность ремиссии достигает 12—24 мес, а при ней продолжительность жизни больных может превышать 3 года. Выздоровливают до 10% больных всех возрастов.

Острый промиелоцитарный лейкоз

В 1957 г. Hillestad выделена самостоятельная форма острого лейкоза, для которой характерны особая морфология бластных клеток, содержащих обильную крупную зернистость, тяжелый геморрагический синдром и быстрая течения. Название «промиелоцитарный» лейкоз получил из-за внешнего сходства опухолевых клеток с промиелоцитами: крупная обильная зернистость заполняет цитоплазму и располагается на ядре. Однако ядро этих клеток атипично и по всем остальным морфологическим особенностям, в частности гистохимическим, они отличаются от промиелоцитов.

В нашей стране острый промиелоцитарный лейкоз впервые описали И. Б. Владимирская и Л. Б. Юшкевич в 1964 г. У детей этот лейкоз встре-

чается очень редко, у взрослых — в 3,8% случаев [Тихонова Л. Ю., 1978]. Особенности клинической картины острого промиелоцитарного лейкоза заключаются в выраженности геморрагического синдрома, который часто бывает первым признаком болезни. Геморрагии возникают на местах травм; в половине наших наблюдений отмечались маточные, носовые кровотечения, кровоподтеки; они появились у ряда больных на фоне умеренной тромбоцитопении — выше $2 \cdot 10^4$ в 1 мкл (более 20 000 в 1 мкл), а в отдельных случаях — и выше $1 \cdot 10^5$ в 1 мкл (более 100 000 в 1 мкл).

Первые признаки кровоточивости нередко возникают за несколько месяцев до появления выраженной клинической картины, а признаки опухолевой интоксикации, слабость и потливость нарастают медленно. Об этом же свидетельствует наблюдение за развитием рецидива. Масса опухоли, судя по инфильтрации костного мозга, долго остается относительно небольшой. Процент бластных клеток в костном мозге даже в конце болезни обычно не более 75—85, а инфильтрация трубчатых костей бластными клетками нередко отсутствует. Лимфатические узлы практически не вовлекаются, редко увеличиваются селезенка и печень. Все это позволяет отнести острый промиелоцитарный лейкоз к «медленным» лейкозам.

Яркая картина болезни, которую обычно видит врач, часто представляет собой ее финал на фоне еще относительно умеренного бластоза костного мозга.

В патогенезе геморрагического синдрома при этой форме лейкоза, видимо, решающая роль принадлежит ДВС. Иногда этот процесс становится бурным и непрекращающимся и заканчивается молниеносной смертью больных от кровоизлияния в мозг.

Картина крови. Выражен полиморфизм бластных клеток. Многие клетки имеют цитоплазматические выросты, напоминающие псевдоподии. Цитоплазма окрашивается в голубой цвет различных оттенков (по Маю — Грюнвальду или Романовскому — Гимзе). Обычно она густо заполнена довольно крупной полиморфной фиолетово-бурой зернистостью, многочисленной и на ядрах. В ряде клеток имеется два типа гранул: более крупные — темно-фиолетовые и более мелкие — фиолетово-розовые. В цитоплазме лейкозных клеток нередко обнаруживаются тельца Ауэра. Исследование телец Ауэра при остром промиелоцитарном лейкозе методом электронной микроскопии показало, что это трубчатые структуры — скопления микротрубочек диаметром 15 нм, возможно, производные эндоплазматического ретикулула; при этом лейкозе в отличие от острого миелобластного трубочки ориентированы гексагонально [Tullier, Breton-Gorius, 1978]. Другие азурофильные гранулы при этой форме лейкоза бывают двух видов: одни круглые гомогенные, другие — с редкими миелиновыми фигурами [Breton-Gorius, Houssay, 1973].

По особенностям морфологии лейкозных клеток выделяют два варианта острого промиелоцитарного лейкоза: типичный — макрогранулярный (рис. 73, 74 — клетки в световом и электронном микроскопе; см. на цвет. вкл.) и микрогранулярный, который встречается приблизительно в 20% всех случаев данной формы лейкоза [McKenna et al., 1982]. В типичном варианте основную массу лейкозных клеток составляют элементы, имеющие зернистость, похожую по размерам на зернистость базофилов и тучных клеток, и лишь небольшой процент — элементы с мелкой, иногда пылевидной азурофильной зернистостью. При варианте, определяемом как микрогранулярный, такие мелкозернистые клетки преобладают. Они отличаются, кроме того, небольшими размерами, неправильными контурами, уродливостью ядер, часто двух- или многодольчатых. При микрогранулярном варианте чаще, чем при макрогранулярном, наблюдаются лейкоцитоз в крови и выход лейкозных клеток в кровь.

Цитохимическая характеристика макрогранулярных и микрогранулярных клеток острого промиелоцитарного лейкоза совпадает: резко положительная реакция на пероксидазу, липиды, высокая активность хлорацетат-эстеразы; реакция на альфа-нафтилэстеразу невысокая и не подавляемая фторидом натрия. Реакция на кислые сульфатированные мукополисахариды при микрогранулярном варианте не проверялась, но отдельные клетки с мелкой азурофильной зернистостью при типичной форме острого промиелоцитарного лейкоза, как было отмечено (М. И. Бронштейн), дают наиболее яркую реакцию этого типа.

Начало острого промиелоцитарного лейкоза часто сопровождается нормальными или слегка сниженными показателями красной крови — в половине случаев уровень гемоглобина выше 100 г/л (60 ед). Содержание тромбоцитов у преобладающего большинства больных значительно снижено. Число лейкоцитов, как правило, также значительно снижено (менее $1 \cdot 10^9$ в 1 мкл).

Диагностика острого промиелоцитарного лейкоза возможна уже на основании обычного анализа морфологии лейкозных клеток. Цитохимический тест подтверждает диагноз: гранулы патологических клеток содержат кислые сульфатированные мукополисахариды (М. И. Бронштейн). Этот тест специфичен для острого промиелоцитарного лейкоза. Вместе с тем кислые сульфатированные мукополисахариды не являются новым субстратом, свойственным только лейкоэмической клетке; в малом количестве это вещество определяется с помощью включения $^{35}\text{SO}_4$ в миелобласты и промиелоциты нормального костного мозга [Law et al., 1973]. Специфична цитогенетика клеток (см. «Цитогенетика гемобластозов»).

Течение острого промиелоцитарного лейкоза до использования средств борьбы с кровоточивостью и рубомицина отличалось необыкновенной злокачественностью: нарастал геморрагический синдром, появлялись некрозы в горле, больных изнуряли проливные поты и лихорадка. Тяжелый токсикоз иногда за несколько дней приводил к шоку. В среднем болезнь продолжалась около 1 мес; 70% больных умирали от кровоизлияния в мозг.

В развитии и геморрагий, и токсикоза важная роль принадлежит самим лейкозным клеткам, содержащим и на поверхности, и в цитоплазматических гранулах избыток тромбопластина [Quigley, 1967; Gralnick, Tan, 1974]. Распад этих клеток, выход тромбопластина и лизосомальных протеаз провоцирует ДВС. О роли лейкозных клеток говорит резкое изменение картины болезни после начала эффективной цитостатической терапии (см. главу «Лечение острых лейкозов»): иногда уже на 2-й день падает температура и прекращается кровоточивость, хотя никакого восстановления кроветворения еще нет, а реализуется лишь цитостатический эффект.

Микрогранулярный вариант острого промиелоцитарного лейкоза приходится дифференцировать с вариантом миеломонобластного лейкоза, характеризующимся сходной морфологией клеток и таким же, как при промиелоцитарном лейкозе, синдромом ДВС. Дифференциальным признаком служат цитохимические особенности клеток: яркая реакция на альфа-нафтилэстеразу, подавляемую фторидом натрия, положительна у миеломоноцитарных клеток в отличие от промиелоцитарных. Отличают острый промиелоцитарный и сходный с ним миеломонобластный вариант острого лейкоза и особенности роста фибробластов костного мозга в культуре: при остром промиелоцитарном лейкозе они практически не дают роста в монослойной культуре, тогда как фибробласты костного мозга при остром миеломонобластном лейкозе, внешне подобно промиелоцитарному, хорошо растут *in vitro* [Домрачева Е. В. и др., 1982].

Отдельные исследователи [Guatrin, 1973] пытаются отграничить от острого промиелоцитарного лейкоза острый базофильноклеточный лейкоз, опираясь на цитохимические методы. По их данным, этот вариант лейкоза имеет и клини-

ческие особенности, отличающие его от промиелоцитарного: течет без выраженного геморрагического синдрома, без ДВС-синдрома.

Нам приходилось несколько раз наблюдать острый лейкоз, бластные клетки которого содержали обильную базофильную зернистость. Однако идентифицировать эти клетки как базофилы нам не удалось. От клеток острого промиелоцитарного лейкоза они отличались отрицательной реакцией на кислые сульфатированные мукополисахариды.

Прогноз. В прошлом на фоне применения только 6-меркаптопурина и преднизолона частота ремиссий достигала 10—12% [Weil et al., 1972]. Сейчас частота ремиссий, по данным разных авторов, превышает 80% [Keating et al., 1981]. Участились случаи многолетнего течения процесса, когда ремиссия составляет 2—3 года и более.

Острый монобластный лейкоз

Среди острых лейкозов монобластная форма наблюдается у 6,3% взрослых (наши данные) и у 2,6% детей [Haghighi, 1975].

Клиническая картина этой формы лейкоза мало отличается от острого миелобластного лейкоза, хотя чаще выражены интоксикация и гипертермия. Несколько чаще наблюдаются осложнения, связанные с нейтропенией, а среди них — преимущественно некротические изменения слизистой оболочки рта и глотки. Им в известной мере способствует характерная для этой формы острого лейкоза лейкоэмическая инфильтрация десен, ведущая к гипертрофии сосочков. Гингивит может быть обусловлен и самой нейтропенией.

При монобластном остром лейкозе процесс локализуется в основном в костном мозге, но отдельные группы лимфатических узлов и селезенка могут быть увеличены. Нередко развивается инфильтрация миндалин и десен, а на поздних этапах прогрессии возможно появление инфильтратов во всех внутренних органах и лейкоидов в коже, на серозных оболочках.

Картина крови. Этот лейкоз представлен крупными бластными клетками, имеющими бобовидное, с неглубоким вдавлением, нежно-структурное ядро с несколькими нуклеолами; цитоплазма этих клеток меньше, чем у моноцита, но больше, чем у миелобласта; ее цвет бывает разных оттенков — от серо-голубого до интенсивно синего; она нередко содержит скудную пылевидную азурофильную зернистость (см. рис. 73). Иногда такие клетки встречаются только в костном мозге, а в крови имеются более зрелые элементы, напоминающие моноциты, иногда почти ничем не отличимые от них. На рис. 75 приведена электронограмма монобласта. Встречаются случаи монобластного лейкоза с нейтрофилизом в крови и с «омоложением» лейкограммы до миелоцитов. Количество тромбоцитов обычно снижается.

При монобластном лейкозе в крови и костном мозге могут быть бластные клетки с круглым ядром и узким ободком цитоплазмы, и только цитохимические особенности свидетельствуют об их принадлежности к элементам моноцитарной природы.

Особенностью этой формы острого лейкоза является цитохимическая характеристика моноцитарных элементов: они дают положительную реакцию на неспецифическую α -нафтилэстеразу и α -нафтилэстеразу, подавляемую фторидом натрия. Пероксидаза и фосфолипиды в этих клетках скудны. В отдельных случаях монобласты могут содержать хлорацетатэстеразу и не содержать (или содержать очень мало) α -нафтилэстеразу — это свидетельство незрелости элементов моноцитарного ряда.

В сыворотке и моче больных монобластным и миеломонобластным лейкозами содержится много лизоцима (мурамидазы) — фермента, которым богаты нормальные моноциты [Яворковский Л. И., Гранте 1971].

В ряде случаев острого монобластного и миеломонобластного лейкоза описано появление парапротеина в сыворотке (иммуноглобулин G или M); его содержание уменьшалось по мере снижения процента бластных клеток, он исчезал в ремиссии [Allen et al., 1973]. В подобных случаях иммунофлюоресцентным методом было показано, что иммуноглобулины находятся на лейкозных клетках [Law et al., 1976]. Остается неясным, какие клетки продуцируют парапротеин при остром миеломонобластном лейкозе, так как лимфоцитоза и повышения уровня плазматических клеток при этом не наблюдалось; не исключено, что способность синтезировать иммуноглобулин могут приобрести лейкозные миеломонобласты в результате разрепрессирования неактивных генов.

Частота полных ремиссий при остром монобластном лейкозе в условиях современной терапии такая же, как при остром миелобластном лейкозе, — более 60% [Weinstein et al., 1980].

Острый эритромиелоз (болезнь Ди Гульельмо)

Этот лейкоз впервые описан в 1917 г. Di Guglielmo. Острый эритромиелоз встречается у взрослых приблизительно в 5% случаев всех форм нелимфобластных острых лейкозов, у детей — в 0,6%. В анамнезе больных острым эритромиелозом нередко лучевая или химиотерапия: эта форма острого лейкоза чаще других описывается в качестве вторичного лейкоза у лиц, больных лимфогранулематозом, миеломной болезнью, эритремией.

К л и н и ч е с к а я к а р т и н а. В большинстве случаев начало острого эритромиелоза характеризуется анемическим синдромом, который нарастает медленно, сопровождается легкой иктеричностью. Анемия обычно умеренно гиперхромная, в крови встречаются эритрокарициты, ретикулоцитов обычно не более 1—3%. Картина крови может быть и алейкемической, но по мере развития болезни наступает лейкоемизация: в кровь выходят или эритрокарициты, или бласты, или те и другие. Лейкопения, тромбоцитопения нередко наблюдаются уже с самого начала, иногда появляются позже. Билирубин обычно несколько повышен за счет непрямой фракции.

В отличие от предыдущих форм острого лейкоза, где диагностика основывается на обнаружении в пунктате костного мозга атипических бластных клеток и, следовательно, не представляет трудностей, при остром эритромиелозе пунктат часто сам по себе становится загадкой.

К а р т и н а к о с т н о г о м о з г а и к р о в и. Для этого заболевания характерно резкое увеличение содержания клеток красного ряда в костном мозге. Такая картина встречается при гемолитических и V_{12} -дефицитной анемиях, при неэффективном эритропозе любой природы, т. е. гемолизе эритрокарицитов. В отличие от других форм острого лейкоза, при остром эритромиелозе дифференцировка опухолевых клеток красного ряда происходит нередко до стадии полихроматофильных и оксифильных эритрокарицитов или до эритроцитов. Однако наряду с клетками красного ряда, иногда атипичными, многоядерными (рис. 76, см. на цвет. вкл.), в костном мозге, а позже и в крови появляются бластные элементы, которые и позволяют поставить диагноз.

По морфологии бластных клеток эритромиелоз подразделяется на два варианта: собственно эритромиелоз, при котором субстрат опухоли представлен эритрокарицитами (электронограмма такой клетки — на рис. 77, см. на цвет. вкл.) и недифференцируемыми бластами, и эритролейкоз, при котором наряду с эритрокарицитами много и миелобластов [Дегтярева М. М., 1974]. При первом варианте происходит постепенный переход к преобладанию недифференцируемых бластов, при втором — к миелобластозу. Клинические различия между этими вариантами неотчетливы.

Если наблюдается выраженное угнетение нормальных ростков кроветворения (лейко-, тромбоцитопения, анемия, содержание ретикулоцитов не более 2—3%), а в костном мозге — обилие уродливых эритрокариоцитов и много атипичных недифференцированных бластных клеток или миелобластов, то диагноз острого эритромиелоза становится очевидным. Если морфологически клетки красного ряда мало отличаются от нормальных, недифференцированных бластных клеток немного (до 10%), а в периферической крови нет отчетливых признаков угнетения нормальных ростков кроветворения, то с определенностью диагностировать острый эритромиелоз не удается. В таком случае обнаружение в трепанате пролифератов недифференцированных клеток свидетельствует в пользу этого диагноза. В случае острого эритромиелоза (как и любого другого острого лейкоза) в динамике обязательно должен нарастать процент бластных клеток в костном мозге.

До установления точного диагноза никакое цитостатическое лечение проводить нельзя; малые дозы преднизолона, симптоматическая терапия — переливание крови при глубокой анемии, например, — не затруднят дальнейшую диагностику.

Исследование хромосомного аппарата клеток костного мозга может оказать существенную помощь в диагностике эритромиелоза: при обнаружении в клетках красного ряда анеуплоидного клона диагноз можно считать доказанным. Анеуплоидия (чаще гиподиплоидные наборы хромосом) при этом заболевании встречается приблизительно в 40% случаев. Беспорядочная (без образования клонов) анеуплоидия в красном ростке не является признаком опухолевого роста, так как этот феномен встречается и при гемолитических анемиях, и при пернициозной анемии. Острый эритромиелоз отличается изменениями в хромосомном наборе лейкозных клеток: здесь чаще, чем при других формах лейкозов, встречаются разнообразные структурные изменения хромосом (кольцевые хромосомы, дицентрики).

Цитохимической особенностью эритромиелоза служит PAS-положительная субстанция в цитоплазме ядросодержащих клеток красного ряда, в частности эритроцитов [Quaglini, Nayhoe, 1960], хотя этот признак неспецифичен для лейкозного процесса. В эритрокариоцитах может быть обнаружена и альфа-нафтилэстераза, обычная для клеток моноцитарного ряда [Nayhoe et al., 1980; Kass, 1982]. Встречаются и острый эритромегакариобластный лейкоз [Di Guglielmo, 1917] и острый эритромонобластный лейкоз [Broun, 1969; собственные наблюдения].

Морфология эритроцитов при эритромиелозе бывает различной. Обычно, как и при других острых лейкозах, несмотря на анемию, нет анизоцитоза, пойкилоцитоза. Если анизоцитоз и есть, то он не бывает столь резким, как при B_{12} -дефицитной анемии, нет также характерной для нее полисегментации нейтрофилов, но гигантизм и уродливость элементов гранулоцитарного ряда возможны. Нередко наблюдается гиперхромия эритроцитов с увеличением цветового показателя до 1,2—1,3.

Если сам острый эритромиелоз осложняется повышенным гемолизом, то установление именно этой формы острого лейкоза возможно при наличии PAS-положительной субстанции в клетках красного ряда и бластах, анеуплоидного клона (или клонов) в клетках красного ряда. Без этих признаков уточнить форму трудно.

Какой-либо типичной органной патологии при остром эритромиелозе нет. Лимфатические узлы обычно не увеличены; печень и селезенка, как и при других формах острого лейкоза, могут увеличиваться, но чаще остаются в норме.

Динамика гематологических показателей может иметь два направления: в одном случае нарастает число бластных клеток как в костном мозге, так и в периферической крови, вплоть до почти полного вытеснения патологи-

ческого красного ростка, в других — до самого конца в костном мозге сохраняется высокое содержание элементов красного ряда при умеренном нарастании процента бластных клеток. Однако и в том, и в другом случае закономерно усиливаются гранулоцитопения, тромбоцитопения и анемия. Как и при других формах острого лейкоза, недостаточность кроветворения становится причиной смерти больных.

Несмотря на сравнительную редкость полных ремиссий, острый эритромиелоз не отличается быстрым прогрессированием. Средняя продолжительность жизни больных около 6 мес, а 20% больных живут около 18 мес. Вместе с тем обычно не удается замедлить процесс, получить отчетливое улучшение в составе крови на фоне цитостатической терапии и переливаний эритроцитарной массы.

Острый мегакариобластный лейкоз

К весьма редким формам относится и острый мегакариобластный лейкоз. Отдельные случаи описаны в литературе [Берман М. А. и др., 1974; Стреленева Т. Н. и др., 1977; Chan et al., 1971]. В крови и костном мозге наряду с недифференцируемыми бластными клетками присутствуют и мегакариобласты: элементы с бластным, но грубоватым и гиперхромным ядром, узким ободком цитоплазмы, имеющей нередко неровный контур из-за своеобразных отростков. При изучении мегакариобластов методом электронной микроскопии с использованием цитохимической окраски на миелопероксидазу в них было обнаружено специфическое расположение фермента [Breton-Gorius et al., 1978]. Этот метод можно применить для идентификации мегакариобластов. Мегакариобластная природа клеток определяется не только с помощью электронной микроскопии, сочетающейся с цитохимическим исследованием на пероксидазу, но и с помощью антипластиночных антисывороток, выявляющих на клетках данного ряда специфические маркеры [van der Reijden et al., 1983].

В крови и костном мозге при этой форме часто встречаются уродливые мегакариоциты, осколки ядер мегакариоцитов и скопления тромбоцитов (рис. 78, см. на цвет. вкл.). Уровень тромбоцитов в крови, как правило, превышает нормальный, достигая $1 \cdot 10^6$ — $1,5 \cdot 10^6$ в 1 мкл и более.

Клиническая картина острого мегакариобластного лейкоза большей частью лишена специфических особенностей. В исходе болезни наблюдаются подавление нормальных ростков миелопоэза или саркомный рост и другие признаки терминальной стадии. Однако в ряде случаев острый мегакариобластный лейкоз может иметь клинико-гематологическую картину острого миелоцитарного лейкоза, а по гистологии костного мозга — картину миелофиброза. Такая форма мегакариобластного лейкоза характеризуется высоким процентом бластных клеток в костном мозге и крови, полиморфно-клеточным составом костного мозга, нередко выраженным мегакариоцитозом в костном мозге (рис. 79) и диффузным миелофиброзом, иногда и остеомиелосклерозом. Миелофиброз, как правило, не позволяет на протяжении всей болезни получить пунктат костного мозга. Цитологический и цитохимический анализ бластных клеток, выходящих в кровь, большей частью не выявляет в них специфических признаков принадлежности к какому-либо ростку кроветворения.

В таких случаях только при изучении бластных клеток методом электронной микроскопии удалось обнаружить миелопероксидазу, локализованную по типу, специфическому для тромбоцитов, что позволило отнести этот острый лейкоз к острому мегакариобластному [Sulton et al., 1981; Bain et al., 1981; Kass, 1982]. Можно думать, что форма лейкоза, подобного описанному, называемая отдельными авторами острым миелофиброзом, действительно есть острый мегакариобластный лейкоз, так как оказалось, что и в норме потомство мегакариобластов — мегакариоциты и тромбоциты, сек-

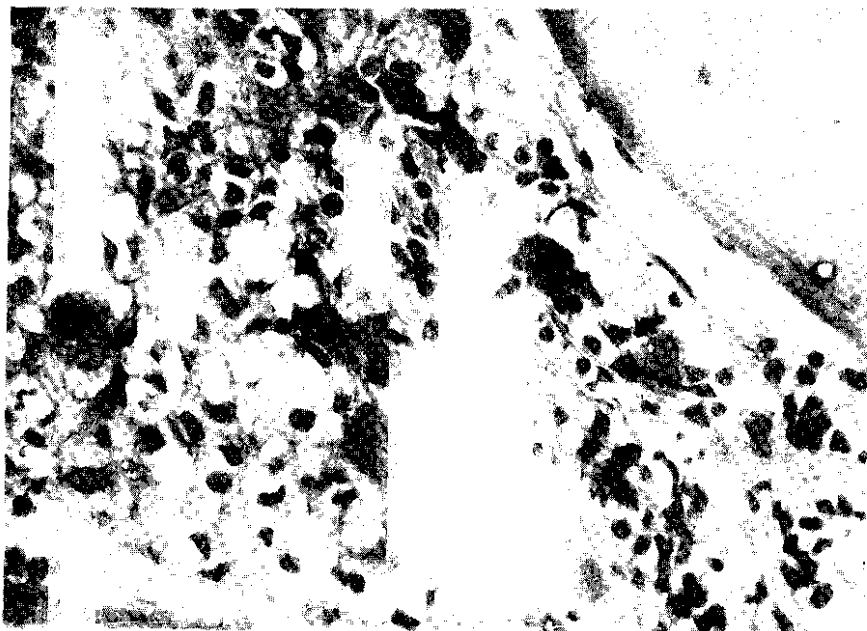


Рис. 79. Мегакариоцитоз в костном мозге при остром мегакариобластном лейкозе (трепанат костного мозга подвздошной кости). Ув. 400.

ретируя ростковый фактор, индуцируют пролиферацию фибробластов [Antonides et al., 1979; Castro-Malaspina et al., 1981], продуцирующих коллаген и ретикулин; это свойство, по-видимому, сохраняют и лейкозные клетки мегакариоцитарного ряда. Вместе с тем миелофиброз, как уже отмечалось, может наблюдаться при любой форме острого лейкоза и гемобластоза вообще.

Данную форму острого лейкоза трудно отличить от сублейкемического миелоза с цитопенией и ранним появлением бластных клеток в костном мозге и крови.

Миелофиброз и невысокое содержание бластов, медленно нарастающих, следовательно, редко делящихся, затрудняют цитостатическую терапию, необходимую из-за глубокой цитопении. В большинстве случаев цитостатическая терапия не дает хорошего эффекта и даже усугубляет цитопению. Описаны кратковременные эффекты терапии цитозаром и рубомицином, назначаемыми по схеме «7+3» в половинных дозах. В наблюдаемом нами случае в течение полугода удавалось контролировать процесс преднизолоном, а затем винкристином и преднизолоном в сочетании с небольшими дозами рубомицина. Частые гемотрансфузии могут осложнить острый малопроцентный лейкоз гемосидерозом, который сам по себе усугубляет цитопению.

Наиболее перспективным и эффективным методом терапии острого мегакариобластного лейкоза с выраженным миелофиброзом является трансплантация костного мозга [Smith et al., 1982; Metjha et al., 1982].

Острый малопроцентный лейкоз

Острый малопроцентный лейкоз, впервые описанный как «smouldering leukemia» — тлеющий лейкоз Knospe, Gregory в 1971 г., позже стал чаще называться «малопроцентным», «олигобластным» [Лорие Ю. И. и др., 1974;

del et al., 1974]. Это название сначала было присвоено острому лейкозу, как правило, миелобластной природы, встречающемуся у лиц старше 60—70 лет, протекающему с невысоким (менее 10—20%) бластозом в костном мозге и с таким же низким (нередко чуть выше, чем в костном мозге) содержанием бластных клеток в крови, в большинстве случаев с упорной хронической анемией без ретикулоцитоза или с панцитопенией и с длительным (1—3 года) отсутствием прогрессии лейкоза. Позже острым малоцентным лейкозом стали называть любой острый лейкоз с невысоким содержанием бластных клеток в костном мозге и в крови независимо от лечения и медленно нарастающим бластозом в крови и в костном мозге даже у молодых людей.

По FAB-классификации малоцентный острый лейкоз включен в число процессов, относимых к миелодисплазией (рефрактерная анемия с бластозом менее 30%), хотя авторы FAB полагают, что миелодисплазия — еще не лейкоз, а только способна трансформироваться в него. Между тем острый малоцентный лейкоз, с каким бы малым бластозом и как бы долго он ни протекал, является острым лейкозом. Медленная прогрессия приводит эту форму лейкоза к тотальному бластозу. Таким ответом на цитостатическую терапию, особенно если пытаться с самого начала лечить его цитостатиками. Редкие ремиссии, как правило, оказываются кратковременными.

Нередко трудно отличить острый малоцентный лейкоз (или, по FAB-классификации, рефрактерную анемию с бластозом или без бластоза) от лейкемического миелоза с невысоким лейкоцитозом или даже с лейкоцитозом (фиброз, остеомиелосклероз могут быть или не быть как при остром лейкозе, так и при сублейкемическом миелозе). В дифференцировке этих двух форм лейкоза помогает культура костного мозга: агаровая, характеризующая гранулоцитарно-моноцитарные клетки-предшественницы, и монослойная культура фибробластов костного мозга. Как показали Б. В. Афанасьев (80), Б. В. Афанасьев с соавт. (1982), при остром малоцентном лейкозе гранулоцитарно-моноцитарные клетки-предшественницы в агаре дают малое число колоний, т. е. низкую эффективность колониеобразования, а как при сублейкемическом миелозе рост агаровых колоний имеет морфологический тип — эффективность колониеобразования высокая. Фибробласты костного мозга, как показали Е. В. Домрачева с соавт. (1981), при остром малоцентном лейкозе имеют высокую эффективность колониеобразования в культуре, а при сублейкемическом миелозе, как правило, не удается обнаружить роста колоний фибробластов.

G. Milner с соавт. (1977) показали, что острый малоцентный лейкоз можно характеризовать термином “рефрактерная анемия с бластозом”) можно отличить от рефрактерной анемии без бластоза, т. е. лейкоз от не лейкоза мощностью метода агаровых колоний: в отличие от малоцентного острого лейкоза при рефрактерной анемии без бластоза наблюдается высокая эффективность роста гранулоцитарно-макрофагальных колоний в культуре.

Вторичные острые нелимфобластные лейкозы

К этой группе относятся индуцированные цитостатиками, радиацией или химическими мутагенами лейкозы, возникшие у больных другими формами лейкозов, лимфогранулематозом, у лиц с эпителиальными опухолями или неопухолевыми заболеваниями. По данным Rowley (1982), частота вторичных лейкозов возрастает у людей старше 50 лет. Чаще это миелодисплазия, миеломонобластные острые лейкозы и эритромиелоз. Они в большинстве случаев сопровождаются глубокой цитопенией, гипертермией, но без выраженных изменений. Пункция костного мозга может быть затруднена из-за обильного фиброза, связанным с лучевой терапией или с самим острым

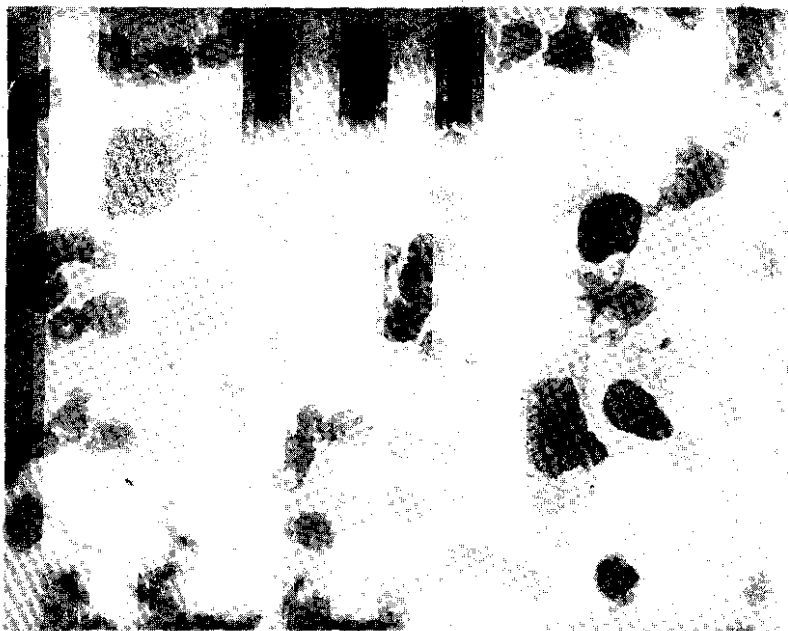


Рис. 80. Макрофагальные бласты в костном мозге больного с острым макрофагальным лейкозом. Ув. 900.

лейкозом. Характерны кариологические особенности этих форм: отсутствие 5, 7 или обоих этих хромосом или их короткого плеча, а также трисомия 8-й хромосомы. Нередко появление клона с такими кариологическими признаками предшествует обнаружению бластных клеток в костном мозге. В крови бластные клетки могут быть единичными.

Вторичные лейкозы, как правило, не дают ремиссий или ремиссии бывают очень короткими. В целом процесс занимает менее полугода. Кариологическая картина может эволюционировать: например, клетки, в которых отсутствует 5-я хромосома, сменяются клетками, у которых нет 5-й и 7-й хромосом, — это типичный пример повышенной мутабельности и появления субклонов новых атипичных клеток в процессе опухолевой прогрессии.

Острый макрофагальный лейкоз

Острый макрофагальный лейкоз относится к группе макрофагальных опухолей. Эти опухоли, представленные клетками макрофагальной природы, чаще начинаются внекостномозговыми поражениями, поэтому подробное их описание дано в главе «Нелейкемические гемобластозы». Острый лейкоз из клеток макрофагальной природы наблюдается реже, чем хронический, и менее труден для диагностики, так как опухолевая природа макрофагальных элементов бластного типа, представляющих острый макрофагальный лейкоз, очевидна. Эти клетки отличаются атипизмом и значительным полиморфизмом бластного ядра и цитоплазмы (рис. 80).

Моноцитарно-макрофагальная природа клеток устанавливается цитохимически с помощью тех же реакций, что и природа монобластов и моноцитов. О макрофагальной природе бластов нередко, кроме того, удается

видить по косвенным признакам: они обнаруживаются в скоплениях атипичных клеток, включающих уродливые макрофаги, имеющие структурные ядра. Наряду с макрофагальными элементами в костном мозге, в увеличенной селезенке может быть повышен процент лимфоидных клеток, часть из них, как и макрофагальные клетки, дает положительную реакцию на альфа-нафтилэстеразу, подавляемую фторидом натрия.

В отличие от острого монобластного лейкоза острый макрофагальный лейкоз редко вызывает гиперплазию десен, миндалин, но гепатоспленомегалия может оказаться более частой. Инфильтрация печени при этой форме лейкоза нередко осложняется желтухой. Важнейший и постоянный признак — высокая асептическая лихорадка, иногда с ознобами.

Острый макрофагальный лейкоз нередко сопровождается анемией, гранулоцитопенией.

Острый лимфобластный лейкоз

Острый лимфобластный лейкоз чаще поражает детей, его пик приходится на 2—4 года; среди взрослых эта форма острого лейкоза встречается у 10—15% больных. По данным Ellison, среди наблюдаемых им больных старше 49 лет были всего 4% лиц с острым лимфобластным лейкозом; мы наблюдали эту форму у 17% взрослых, причем более половины были старше 60 лет. Частота этого лейкоза в популяции приблизительно 2—3 на 100 000 в год.

К моменту диагностирования острого лимфобластного лейкоза опухоль уже достаточно велика и ее масса достигает, как правило, $1 \cdot 10^{12}$ клеток на 1 м^2 поверхности тела и составляет около 3—4% его массы [Freireich et al., 1968]. Такое число лейкозных клеток может образоваться за 1—3 мес болезни при удвоении числа лейкозных клеток в костном мозге в 4—10 дней. К моменту наступления ремиссии от преднизолона и винкристина содержание лейкозных клеток снижается до $1 \cdot 10^8$ — $1 \cdot 10^9$ на 1 м^2 .

Особенность клинической картины этого лейкоза у детей заключается в частом увеличении лимфатических узлов (54%), селезенки (71%) (Н. С. Кисляк). В зависимости от места преимущественного увеличения лимфатических узлов меняется и клиническая симптоматика. При их локализации в средостении возможны сухой кашель, одышка; увеличенные центриальные узлы могут вызывать боли в животе (А. Ф. Тур).

Другой особенностью являются оссалгии, чаще — боли в голенях. Это обуславливает диагностические ошибки: боли в ногах, грубый систолический шум (анемической природы) и субфебрилитет толкают на поиски ревматизма. Возможны и описанные выше признаки, связанные с угнетением нормальных ростков кроветворения (анемический синдром, инфекции, геморрагии). Однако начало острого лимфобластного лейкоза у детей нечасто сопровождается глубоким угнетением гемопоэза, обычно отмечают лишь нормохромная анемия и умеренная лейкопения.

Картина крови при остром лимфобластном лейкозе такая же, как и при других формах. Клиническое начало болезни может совпадать с алейкемической и лейкемической фазой. Нередко появляются неспецифические изменения в крови, связанные с нарушением структуры костного мозга: смитичные эритрокарициты, миелоциты, промиелоциты — признаки миеломии. Какой бы ни была запутанной клиническая и гематологическая картина начала болезни, пункция костного мозга, обнаруживающая десятки процентов бластов, разрешает все диагностические трудности.

Морфология бластных клеток имеет некоторые особенности (хотя непреложным правилом является установление принадлежности

бластов к тому или иному росту лишь по их гистохимическим признакам): ядро с нежной сетью хроматина, как у всех бластов, обычно круглое, имеет 1—2 крупные нуклеолы во многих ядрах, цитоплазма зернистости не содержит (см. рис. 70, в, г). Как и при всех острых лейкозах, форма ядра в процессе болезни меняется: оно становится неправильным, его размеры растут; также увеличивается и ободок цитоплазмы, клетка может напоминать моноцит при бластной структуре ядра. Специфические гистохимические особенности этого лейкоза: бластные клетки не обнаруживают пероксидазы, фосфолипидов, эстераз (или имеются следы неспецифической эстеразы и хлорацетатэстеразы), а гликоген, выявляемый PAS-реакцией, распределяется в цитоплазме глыбками в виде ожерелья вокруг ядра. На рис. 81 (см. на цвет. вкл.) приведена электронограмма бласта при остром лимфобластном лейкозе.

Изучение Т- и В-маркеров на бластных клетках острого лимфобластного лейкоза показало, что он представляет собой неоднородную группу. Имеются по крайней мере 3 формы этого лейкоза, выявляемые по антигенным маркерам: острый лимфобластный лейкоз с бластными клетками, имеющими маркеры В-лимфоцитов, имеющими маркеры Т-лимфоцитов и не имеющими маркеров Т- или В-лимфоцитов (последнее не означает, что они не содержат никаких антигенов). В настоящее время показаны некоторые клинические и лабораторные особенности отдельных форм. Приблизительно в 2—4% случаев острого лимфобластного лейкоза наблюдается В-форма, примерно в 25% — Т-форма; основную группу составляет острый лимфобластный лейкоз ни Т- ни В-формы. У детей и взрослых соотношение этих форм, по данным Brouet, Seligman (1978), приблизительно равно.

К В-форме острого лимфобластного лейкоза чаще относятся лейкомизирующиеся стадии лимфосарком, особенно лимфосаркомы Беркитта, очень редкие бластные кризы хронического лимфолейкоза; случаев собственно В-формы острого лимфобластного лейкоза совсем мало. Лейкозным клеткам при этой форме свойственна высокая плотность IgM на поверхности.

Клинически более четко очерчены особенности Т-формы острого лимфобластного лейкоза. Эта форма чаще встречается у детей старшей группы, средний возраст больных составляет 10 лет, причем среди них преобладают лица мужского пола (соотношение полов составляет 4:1). Т-форма характеризуется повышенной частотой поражения средостения более чем у 50% больных, высокой пролиферативной активностью клеток. По данным Frei, Sallan (1978), средняя продолжительность жизни больных с этой формой острого лейкоза менее 24 мес, рецидив в половине случаев начинается с экстрамедуллярного роста — чаще с поражения нервной системы.

Бластные клетки по антигенной характеристике напоминают скорее тимоциты и претимоциты, чем периферические Т-клетки, обладающие в то же время и некоторыми их свойствами: рецепторами к FcIgM или FcIgG, как хелперы или супрессоры. Эти клетки сохраняют и некоторые функциональные свойства супрессоров. Цитохимической особенностью Т-бластов является высокая активность кислой фосфатазы, ее локализованность — пятно в цитоплазме [Тихонова Л. Ю., 1978], и, как правило, отрицательная PAS-реакция.

Общая характеристика острого лимфобластного лейкоза относится преимущественно к его ни Т- ни В-форме, включающей около 70% случаев.

По антигенным и энзиматическим особенностям представляющие ни Т- ни В-форму клетки лишены детерминант периферических Т- и В-лимфоцитов, но имеют черты предшественников тимоцитов, например, реагируют с антисывороткой к тимусным антигенам, с некоторыми антисыворотками хронического лимфолейкоза, содержат много дезоксирибонуклеотидилтрансферазы [Brouet, Seligman, 1978]. В то же время эти клетки имеют много

антигена, свойственного В-клеткам, и внутрицитоплазматический cIg при отсутствии SmIg на поверхности, как у предшественников В-клеток.

В остром лимфобластном лейкозе, кроме 3 основных выделенных раньше антигенных маркеров лимфоцитов форм (Т-острый лимфобластный лейкоз, В-острый лимфобластный лейкоз и ни Т- ни В-острый лимфобластный лейкоз) — в последнее время определено еще несколько. Новые формы в основном отделились от ни Т- ни В-формы. Так, выделена пре-В форма острого лимфобластного лейкоза: представляющие его бласты относятся к ранним клеткам — предшественницам В-лимфоцитов, так как они содержат цитоплазматический иммуноглобулин — тяжелую цепь IgM и не имеют иммуноглобулинов на поверхности. Эта форма острого, по существу В-клеточного, лейкоза отличается значительно более благоприятным течением, чем В-форма, она отвечает на терапию винкристином и преднизолоном. На поверхности клеток пре-В-клеточного острого лимфобластного лейкоза находят бластоидный антиген, в цитоплазме — нередко TdT-фермент — дезоксирибонуклеотидилтрансферазу.

От ни Т- ни В-формы отделился лейкоз, представленный лимфобластами теми же антигенными маркерами, но содержащими Ph'-хромосому. Эта форма острого лимфобластного лейкоза встречается у детей старшего возраста — после 10 лет; она течет неблагоприятно, давая короткую ремиссию.

В небольшом проценте случаев встречается острый лимфобластный лейкоз, бласты которого относятся по иммунологической характеристике к пре-Т-лимфоцитам, т. е. к клеткам-предшественницам Т-лимфоцитов. В отличие от пре-В-формы острого лимфобластного лейкоза пре-Т, как и другие Т-клеточные острые лейкозы, относится к неблагоприятным по течению формам.

Одна из форм лейкоза с транслокацией t(4; 11), относимая прежде к лимфобластным формам, теперь отнесена к миелобластной, представленной очень ранними клетками-предшественницами миелоидной природы. На бластных клетках, представляющих данную форму острого лейкоза с помощью моноклональных антител, обнаружен антиген клеток миелоидной природы [Parken et al., 1982].

Т-клеточные формы острого лимфобластного лейкоза могут сопровождаться высокой эозинофилией (Т-клетки продуцируют фактор, стимулирующий эозинофилопоэз). В крови при этом бывает лейкоцитоз, эозинофилия достигает 80—90%, а бластные клетки могут отсутствовать. Высокая эозинофилия требует пункции костного мозга, при которой в случае лейкоза находят высокий процент бластных клеток. В ремиссии эозинофилия исчезает и появляется вновь, иногда как первый признак рецидива.

У детей увеличение подчелюстных лимфатических узлов встречается часто из-за хронического тонзиллита, а увеличение селезенки — обычной реакция на инфекцию. Лейкозная инфильтрация лимфатических узлов придает им плотность (узлы обычно безболезненны), чаще увеличиваются надключичные лимфатические узлы, а не подчелюстные, как при тонзиллите. В сомнительных случаях всегда показана пункция органа: особенно это касается селезенки, так как в ней может быть местный рецидив с почти сплошным содержанием бластов в пунктате. Своевременная диагностика острого лимфобластного лейкоза как "быстрого" лейкоза имеет важнейшее значение не только из-за стремительности самого процесса, но и из-за заноса патологических клеток в мозговые оболочки, яички и т. д.

У взрослых начало острого лимфобластного лейкоза может быть еще менее неспецифическим, чем у детей, самочувствие дольше остается удовлетворительным при одинаковой распространенности процесса. По клинической картине, способности оставлять сохранными нормальные ростки кроветво-

рения, частоте первой ремиссии острый лимфобластный лейкоз у взрослых похож на детский вариант.

Селезенка и лимфатические узлы при остром лимфобластном лейкозе увеличиваются большей частью одновременно с процессом в костном мозге. В отличие от острого миелобластного лейкоза это увеличение при данном лейкозе не есть новый этап прогрессии. Лейкемические клетки, инфильтрирующие лимфатические узлы и селезенку, оказываются, как правило, чувствительными к тем же цитостатическим препаратам, что и клетки в костном мозге.

Без терапии течение острого лимфобластного лейкоза не имеет особенностей: нарастает угнетение нормальных ростков кроветворения, появляются инфекционные осложнения, геморрагии, прогрессирует анемия. До применения 6-меркаптопурина и преднизолон продолжительность жизни больных детей составляла около $2\frac{1}{2}$ — $3\frac{1}{2}$ мес, взрослых — 2 мес [Henderson, Samaha, 1969]. В настоящее время, как правило, ремиссия достигается применением комплекса цитостатических средств. Дальнейшая непрерывная цитостатическая терапия удерживает ремиссию месяцы или годы. Однако у взрослых (как правило) и у детей (часто) возникает рецидив болезни. Предугадать развитие рецидива обычно не удается.

Рецидив может быть либо только местным, например, появление нейролейкемии, инфильтрации нервных корешков или инфильтрации яичка, лейкоэмический эписклерит и т. п., либо костномозговым. Местный рецидив замечен органолептически (яички обязательно пальпируют при каждом осмотре больного), определяется при спинномозговой пункции либо по появлению болевого синдрома, обусловленного инфильтрацией корешков. Костномозговой рецидив может не сопровождаться выходом бластных клеток в кровь, поэтому стерильную пункцию следует производить регулярно: ежемесячно в первый год ремиссии, а затем — 1 раз в 3 мес. Кроме того, стерильную пункцию делают при появлении бластов в крови и цитопении, не зависящей от цитостатиков.

Безусловным показанием к исследованию костного мозга должны быть явные клинические признаки рецидива: увеличение лимфатических узлов, появление болей в костях, корешковый синдром, субфебрилитет, просто немотивированное ухудшение общего состояния. Проявления болезни в рецидиве острого лимфобластного лейкоза упорнее, чем при ее первом приступе. Каждый последующий рецидив течет более злокачественно, чем предыдущий, и имеет худший прогноз. Однако заранее никогда нельзя предугадать ответ очередного рецидива на новую комбинацию цитостатиков. Само по себе возникновение рецидива существенно снижает вероятность выздоровления, хотя полная ремиссия и при рецидиве достигается довольно часто, если первая ремиссия была длительной (87% при первом рецидиве) [Aur et al., 1973].

Метастазирование процесса в яички и мозговые оболочки, наиболее частое при остром лимфобластном лейкозе детей, представляет собой новый этап (следующую ступень) опухолевой прогрессии, хотя нередко очень рано возникающий.

Внекостномозговые метастазы при этом лейкозе в большинстве случаев имеют значительно лучший прогноз, чем при миелобластном. От момента появления нейролейкемии до смерти больного может пройти несколько лет, в течение которых терапия сохраняет общее состояние вполне удовлетворительным. Облучение опухолевого очага, ликвидируя его, не обязательно сопровождается вспышкой процесса в других местах и костном мозге и первую очередь.

Прогноз. Частота ремиссии у детей при этой форме лейкоза составляет 94%, у лиц старше 15 лет — около 80%. Частота выздоровления у

детей более 50%. Прогностически неблагоприятными факторами, которые влияют на продолжительность жизни больных острым лимфобластным лейкозом, являются распространенность процесса к моменту постановки диагноза (увеличение массы опухоли, о которой косвенно можно судить по лейкоцитозу в крови, содержанию бластных клеток в костном мозге, увеличению печени, селезенки и лимфатических узлов), лейкоцитоз выше $5 \cdot 10^3$ в 1 мкл, увеличение селезенки (выступание более чем на 5 см из-под реберного края), вовлечение в процесс узлов средостения, раннее поражение центральной нервной системы и возраст (молочные и старше 10 лет). У негритянских детей острый лимфобластный лейкоз имеет худший прогноз, чем у белых [Simone, 1975].

Острый плазмобластный лейкоз

Особенностью этой формы лейкоза является способность образующих его клеток продуцировать патологические иммуноглобулины. Плазмобластный острый лейкоз представлен в костном мозге и крови преимущественно плазмобластами (см. рис. 73, г), нередко атипичными, и недифференцируемыми бластами с лишенной базофилии цитоплазмой, возможно, относящимися к клеткам-предшественникам; встречаются плазмциты и в крови, их процент увеличен также в костном мозге. В сыворотке крови больных обнаруживается М-градиент за счет резкого увеличения продукции лейкозными клетками моноклонального иммуноглобулина.

Дифференцировка с миелобластными лейкозами цитохимическая (отсутствие пероксидазы в лейкоэмических клетках плазмобластного лейкоза).

Острый плазмобластный лейкоз протекает с подавлением нормальных ростков гемопоэза, но нередко и с внекостномозговыми очагами лейкоэмического роста, с увеличением селезенки, лимфатических узлов, печени (собственное наблюдение).

В одном случае острого плазмобластного лейкоза мы наблюдали появление в финале болезни лейкоэмидов в коже, лейкоэмическую инфильтрацию височек и тяжелое угнетение нормальных ростков кроветворения. По клиническому развитию и ответу на терапию цитостатическими препаратами, обычно применяемыми при остром лейкозе, данный лейкоз ничем не отличается от других форм острого лейкоза.

Острый неклассифицируемый лейкоз

Необходимость выделения этой формы, которая, как это ясно из названия, не поддается строгой классификации, продиктована следующими обстоятельствами. Весьма редко встречаются лейкозы, характеризующиеся присутствием в крови и костном мозге уродливых явно атипичных клеток, имеющих омоложенное ядро, но с неправильной структурой хроматина blastов. В то же время цитоплазма этих клеток либо не имеет зернистости, либо присутствующие в ней гранулы (в том числе крупные базофильные) лишены специфических для какой-либо формы острого лейкоза особенностей. Иногда эти лейкозы протекают как малопроцентный вариант. Мы наблюдали больного, у которого на фоне панцитопении имелись единичные blastы в крови и костном мозге. Казалось бы, речь идет о малопроцентном остром лейкозе. Вместе с тем в костном мозге был обнаружен анеуплоидный клон, составлявший основную массу делящихся клеток. Следовательно, blastы острого лейкоза в данном случае созревали нормально. Отнести этот случай к какой-либо известной форме лейкоза не удавалось. Процесс был агрессивным, не контролировался обычными при острых лейкозах цитостатиками.

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ

За исключением малопроцентного острого лейкоза и острого эритромиелоза установление диагноза острого лейкоза требует немедленной активной цитостатической терапии и только по специальным программам: всякого рода цитостатические полумеры, создание схем для данного больного недопустимы.

Целью терапии острых лейкозов является достижение и максимальное продление ремиссии или выздоровление.

Острые лимфобластный и недифференцируемый лейкозы у детей (от 1 года до 15 лет). Лечение проводится по программам, которые позволяют более чем у 50% детей сохранять ремиссию дольше 5 лет. Одна из таких программ разработана Aug с соавт. (1972).

Ремиссия достигается за 4—6 нед с помощью одной из 3 схем.

1. Винкристин по 1,4 мг/м² 1 раз в 7 дней внутривенно, преднизолон по 40 мг/м² в день (в схемах, рассчитанных на 4—6 нед преднизолон отменяют в течение 6—8 дней).

2. Винкристин по 1,4 мг/м² 1 раз в 7 дней внутривенно, преднизолон по 40 мг/м² в день, рубомицин по 60 мг/м² 2 дня подряд на 2-й неделе терапии (на 10-й и 11-й дни курса).

3. Винкристин по 1,4 мг/м² 1 раз в 7 дней внутривенно, преднизолон по 40 мг/м² в день, L-аспарагиназа в течение 10 дней по 100 ЕД/кг в день внутривенно после 4—6 нед применения винкристина и преднизолона (если нет полного эффекта).

Условия индукции ремиссии. 1. Для индукции ремиссии можно использовать любую из приведенных схем. Для детей до 10 лет наилучшей является комбинация винкристина и преднизолона, а для детей старше 10 лет и тогда, когда лечение начато спустя большой срок после появления первых симптомов болезни и не сразу после постановки диагноза, или при исходном лейкоцитозе выше $25 \cdot 10^3$ (25 000) в 1 мкл ("группа риска"), целесообразно применять комбинацию, включающую рубомицин (схема 2). Как показали И. М. Менделеев с соавт. (1977, 1978), в этой возрастной группе эффективна индукция ремиссии и с помощью рубомицина, вводимого 1 раз в неделю в течение 4—6 недель в дозе 25 мг/м² (остальные условия индукции те же, что в схеме 2).

2. При неэффективности лечения по схеме 1 в течение 4—6 нед (у лиц моложе 10 лет) назначают лечение по схеме 2 или 3.

3. При отсутствии эффекта от терапии по приведенным 3 схемам следует переходить к комбинациям СОАР, РОМР; СОР (с онковином) или СVP (с винбластином), т. е. СОРР или CVPP (см. с. 366) без натулана.

4. Если ремиссия достигалась винкристином и преднизолоном (более 6 нед) или случайными сочетаниями препаратов, то проводится закрепляющая ремиссию терапия комбинацией СОАР. Если ремиссия достигалась с помощью VAMP-терапии или других цитостатических комбинаций или после достижения ремиссии был перерыв в лечении, то проводится закрепляющая ремиссию терапия комбинацией СОАР (табл. 9).

Закрепляющие курсы проводят 1—3 раза в зависимости от значительности нарушения условий выполнения терапии в период индукции ремиссии, продолжительности этого периода, распространенности лейкоемического процесса в начале терапии, полноты полученной ремиссии. Так, обнаружение селезенки в глубине подреберья может послужить основанием для повторения курса закрепляющей терапии. Если селезенка сокращается после закрепляющего лечения, то у больного не было ремиссии до закрепляющей терапии, и она наступила только после этого. Селезенку, оставшуюся увеличенной, нужно пунктировать, и в случае ее лимфоцитарного состава начинать

Т а б л и ц а 9. Отдельные цитостатические препараты и их комбинации, применяемые в лечении острых лейкозов

Препарат и схема	Дозы и схемы введения
VAMP Винкристин Метотрексат 6-Меркаптопурин Преднизолон	1,4 мг/м ² (максимум 2 мг) в 1-й день внутривенно 20 мг/м ² в 1-й и 4-й день курса внутривенно 60 мг/м ² ежедневно в течение 8 дней внутрь 40 мг/м ² ежедневно в течение 8 дней внутрь
ROMP 6-Меркаптопурин Винкристин Метотрексат Преднизолон	500 мг/м ² в течение 5 дней 2 мг в 1-й день внутривенно 7,5 мг/м ² в день в течение 5 дней внутривенно 200 мг внутрь ежедневно в течение 5 дней
Рубомицин	60 мг/м ² ежедневно в течение 5 дней внутривенно
Рубомицин Преднизолон	1 мг/(кг · сут) в течение 5 дней внутривенно одномоментно 60 мг/сут в течение 5 дней в таблетках
Цитозар	100 мг/(м ² · сут) в течение 5 дней внутривенно непрерывно или 200 мг/(м ² · сут) в течение 5 дней (дозу делят на 2 введения в день, внутривенных одномоментных)
COAP Циклофосфан Цитозар Винкристин Преднизолон	50 мг/м ² 3 раза в день (каждые 8 ч) в течение 4 дней внутривенно 50 мг/м ² 3 раза в день в течение 4 дней (каждые 8 час внутривенно капельно в течение 2 ч или одномоментно) 2 мг 1 раз внутривенно в 1-й день 60—200 мг/м ² внутрь в течение 4 дней
«1 + 2» Цитозар Рубомицин	100 мг/(м ² · сут) в течение 5 дней внутривенно непрерывно (капельно) или по 100 мг/м ² 2 раза в день одномоментно 100 мг/(м ² · сут) в течение 2 дней (в дни введения цитозара) одномоментно
«1 + 3» Цитозар Рубомицин	100 мг/м ² · сут внутривенно непрерывно в течение 7 дней или 2 раза в день по 100 мг/м ² одномоментно 45 мг/(м ² · сут) внутривенно 3 первых дня курса (препарат вводят одномоментно однократно)
Цитозар	100 мг/м ² каждые 12 ч внутривенно в течение 5 дней
Азотуанин	100 мг/м ² каждые 12 ч внутрь в течение 5 дней
IRAMPOL (Схема из 7—8 препаратов) Азотуанин Рубомицин Цитозар Метотрексат	100 мг/(м ² · сут) в течение 3—5 дней внутрь 40 мг/м ² в 1-й день внутривенно 100 мг/(м ² · сут) в течение 3—5 дней внутривенно 7,5 мг/(м ² · сут) в течение 3—5 дней внутривенно

Препарат и схема	Дозы и схемы введения
Преднизолон Циклофосфан Винкристин L-аспарагиназа (факультативно)	200 мг · сут в течение 5 дней внутрь 100 мг/м ² · сут в течение 3—5 дней внутривенно 2 мг в 1-й день внутривенно 8000 ЕД/м ² · сут в течение 28 дней
АВАМР Цитозинарабинозид Винкристин Метотрексат (аметоптерин) 6-Меркаптопурин Преднизолон	(предложена ЦОЛИПК) 100 мг внутривенно в 1-й и 8-й дни курса 2 мг внутривенно в 3-й и 10-й дни курса 20 мг внутривенно во 2-й, 5-й, 9-й дни курса 100—150 мг в день в таблетках в течение 10 дней 60 мг в день в таблетках с 1-го по 10-й день

терапию поддержания ремиссии. При бластозе в пунктате селезенки необходимо продолжать индукцию ремиссии по схемам РОМР, СОР (см. табл. 9).

5. Сразу после установления диагноза делают спинномозговую пункцию с введением в спинномозговой канал метотрексата в дозе 12,5 мг/м²; во время индукции ремиссии и курса, закрепляющего ремиссию, регулярно 1 раз в 2 нед повторяют спинномозговые пункции с введением метотрексата в дозе 12,5 мг/м². В случае обнаружения любого числа бластных клеток в спинномозговой жидкости начинают терапию нейрорлейкемии, профилактическое облучение головы (см. ниже) отменяется.

6. Достижение ремиссии обязательно подтверждается контрольной пункцией костного мозга; первую после диагностической пункцию костного мозга в период индукции ремиссии производят через 7 дней после начала терапии (уменьшение бластоза в этом пунктате на 50% исходного и более означает хороший прогноз), затем через 4 нед от начала терапии.

7. Пролиферативная активность лейкозных клеток резко возрастает после периода индукции ремиссии, как и после любого цитостатического курса. В связи с этим непосредственно после достижения ремиссии следует начинать терапию поддержания. В отдельных программах лечения предусмотрен даже курс наиболее активной цитостатической терапии, завершающий индукцию ремиссии и открывающий непрерывную терапию поддержания ремиссии, так называемый курс консолидации, например, курс СОАР.

8. В комбинации СОАР в период поддержания ремиссии дозы цитостатических препаратов, исключая винкристин и преднизолон, уменьшают вдвое при уровне лейкоцитов в крови $1 \cdot 10^3$ — $2 \cdot 10^3$ (1000—2000) в 1 мкл (исходном или появившемся во время лечения); это относится и к снижению тромбоцитов ниже $5 \cdot 10^4$ (50 000) в 1 мкл. При последующем повышении уровня лейкоцитов и тромбоцитов (соответственно более $2,5 \cdot 10^3$ (2500) или выше $5 \cdot 10^4$ (50 000) в 1 мкл) следует назначать полную дозу препаратов.

Развитие полиневрита (снижение сухожильных рефлексов, мышечного тонуса, онемение в пальцах рук и ног, а позже — парез конечностей с атрофией мышц и т. д.), обусловленное токсическим действием винкристина, требует снижения дозы этого препарата вдвое, а при выраженности или нарастании изменений — замены его винбластином (через несколько недель после отмены препарата полиневрит проходит). Цитостатическая терапия поддержания отменяется при уровне лейкоцитов ниже $1 \cdot 10^3$ (1000)

и 1 мкл, язвенном стоматите, диарее, тяжелой рвоте, при высокой температуре, сохраняющейся более 2 дней.

Профилактику нейрорлейкемии при острых лимфобластном и недифференцируемом лейкозах у детей проводят при цитологически нормальном составе спинномозговой жидкости (бластных клеток нет, цитоз менее 10 в 1 мкл) с первой недели ремиссии [Воробьев А. И., Бриллиант М. Д., 1976; Aug et al., 1973].

Первая схема профилактики: облучение головы в суммарной дозе 24 Гр и параллельно 5 введений метотрексата (по 2 введения в нед) эндолумбально по 12,5 мг/м² (инъекции начинают с 3-го дня обучения). Профилактику можно проводить в основном амбулаторно.

Условия проведения профилактики нейрорлейкемии:

1. Дозу 24 Гр на голову дают на 3 нед по 1,5 Гр за сеанс с двух латеральных полей; граница облучаемой зоны происходит позади заднеорбитального пространства и по верхней площадке С₇, экранировать основание черепа и лобные отделы нельзя; глаза и передние отделы шеи экранируются.

2. Одну из двух инъекций метотрексата, вводимого 2 раза в неделю в спинномозговой канал, во время облучения головы, целесообразно производить в субботу, так как в этот день, как правило, не бывает лучевой терапии, другую — в один из первых дней недели после сеанса облучения головы; в день эндолумбального введения метотрексата больной остается в стационаре.

3. В период профилактики нейрорлейкемии с помощью как облучения, так и введения метотрексата и цитозара (см. ниже) больные получают внутрь 6-меркаптопурин ежедневно в дозе 25 мг/м² и циклофосфамид в дозе 100 мг/м² 1 раз в неделю внутрь.

4. После окончания профилактики нейтрорлейкемии делают пункцию костного мозга и если признаков рецидива нет, то начинают терапию поддерживания.

Вторым методом профилактики нейрорлейкемии, не уступающим по эффективности первому, является эндолумбальное введение метотрексата и цитозара. Препараты вводят с интервалом 3—4 дня (при плохой переносимости 1 раз в неделю), метотрексат по 12,5 мг/м², цитозар — по 5, 15, 30, 30 и 30 мг [Воробьев А. И., Бриллиант М. Д., 1976]. В этой комбинации в связи с непропорциональностью роста поверхности тела и ткани мозга разовая доза метотрексата у взрослых не должна превышать 15 мг. При плохой переносимости дозу цитозара можно не доводить до 30 мг.

Оба метода профилактики нейрорлейкемии надежны и позволяют отказаться от поддерживающих интралумбальных введений метотрексата [Менделеев И. М. и др., 1976, 1978].

Непрерывная поддерживающая терапия периода ремиссии острых лимфобластного и недифференцируемого лейкозов детей проводится амбулаторно в течение 5 лет полной ремиссии. Начинают терапию сразу после достижения полной ремиссии или после курсов, закрепляющих достигнутую ремиссию.

Дети получают непрерывную цитостатическую терапию 3 препаратами по следующей схеме: 6-меркаптопурин по 50 мг/м² внутрь ежедневно; метотрексат по 20 мг/м² внутрь на 6-й день недели; циклофосфамид по 200 мг/м² внутрь на 7-й день недели, в эти дни 6-меркаптопурин не отменяют.

Для "группы риска" в период непрерывной поддерживающей терапии 3 препаратами каждые 1½—2 мес проводится курс СОАР. Во время курса СОАР и в течение недели после него поддерживающая терапия 3 препаратами отменяется, а затем в течение недели проводится половинными дозами. После этого поддерживающая терапия проводится полными дозами.

Условия проведения непрерывной терапии: 1) анализ крови с определением тромбоцитов и ретикулоцитов делают 1 раз в неделю; 2) при снижении уровня лейкоцитов до $1 \cdot 10^3$ — $2 \cdot 10^3$ (1000—2000) в 1 мкл дозу цитостатических препаратов снижают вдвое, при последующем его повышении более $2,5 \cdot 10^3$ (2500) в 1 мкл восстанавливают прежнюю дозу; 3) лечение прерывают на любом этапе при падении уровня лейкоцитов в крови ниже 1000 в 1 мкл, при значительном повышении температуры, стоматите, диарее; 4) пункцию костного мозга в первый год ремиссии производят 1 раз в месяц; на 2—5-м году ремиссии — 1 раз в 3 мес.

Терапия острого лимфобластного лейкоза усиливается, когда речь идет о процессе Т-клеточной природы. По программе американских педиатров-онкологов, индукцию ремиссии при Т-лимфобластном остром лейкозе начинают с внутривенного введения циклофосфана по 1200 мг/м^2 в 1-й день лечения или между 2-м и 5-м днем (при уровне лейкоцитов более $5 \cdot 10^4$ (50 000) в 1 мкл и значительной органомегалии, требующих предварительного назначения аллопуринола из-за высокого уровня мочевой кислоты в сыворотке и опасности развития мочекишечного диатеза) [Pullen et al., 1982]. С 3—4-го дня (или в 1-й день, если введение циклофосфана отсрочено) еженедельно (1 раз в неделю) по этой программе, как и по программе Aug, вводится винкристин в течение 4 нед и применяют преднизолон и рубомицин в дозах и в сроки, соответствующие схеме 2 лечения острого лимфобластного лейкоза.

При достижении ремиссии проводится курс ее консолидации, включающий 5-дневное непрерывное введение цитозара по $100 \text{ мг/(м}^2 \cdot \text{сут.)}$, прием тиогуанина (или 6-меркаптопурина) по 50 мг/м^2 каждые 12 ч в течение 5 дней введения цитозара. Проводят 3 курса лечения цитозаром и тиогуанином (6-меркаптопурином) с интервалом между курсами 14 дней.

Затем в течение 7—14 дней внутривенно капельно вводят L-аспаргиназу по 200—300 ед/кг. Через неделю после окончания курса L-аспаргиназы вводят однократно BCNU внутривенно в дозе 60 мг/м^2 . В случае высокого уровня лейкоцитов и большой массы опухолевых лимфатических узлов, спленомегалии или гепатомегалии терапию нужно проводить, назначая больному большое количество жидкости, щелочное питье, наряду с аллопуринолом для профилактики мочекишечного диатеза, подробно описанного Ю. И. Лорие с соавт. (1974).

Если при Т-клеточном остром лейкозе в средостении определяются увеличенные лимфатические узлы, плохо сокращающиеся от химиотерапии, то рекомендуется локальное облучение этой области в дозе 30 Гр; локальное облучение целесообразно и при значительном увеличении лимфатических узлов любой другой области (см. "Нелейкемические лимфатические гемобластозы").

Терапия поддержания в ремиссии при Т-клеточном лейкозе должна быть усилена: наряду с непрерывной терапией 6-меркаптопурином, метотрексатом, циклофосфаном необходимо каждые $1\frac{1}{2}$ мес проводить реиндукцию, чередуя СОАР и РОМР.

Острые нелимфобластные лейкозы. В лечении основных острых нелимфобластных лейкозов (острого миелобластного, миеломонобластного, монобластного) в последние 5—7 лет произошли изменения, позволившие достичь серьезных успехов. Терапия этих форм острых лейкозов, как и острого лимфобластного лейкоза детей, становится программной: она состоит из периода индукции ремиссии, из терапии поддержания ремиссии, а в отдельных программах — и из этапа консолидации и профилактики нейтролейкемии.

Основным принципом терапии острых нелимфобластных лейкозов взрос-

рых является быстрое освобождение костного мозга от опухолевых клеток с помощью комбинации цитостатических препаратов в достаточных дозах. Более быстрое исчезновение бластов из костного мозга ведет к более быстрому восстановлению нормального гемопоэза.

Другим принципом лечения острых нелимфобластных лейкозов является обеспечение периода индукции ремиссии вспомогательной терапией, тоже называемой терапией поддержания, как и терапия в ремиссии (по-видимому, сходство терминов в этих случаях определяется неточностью перевода с английского языка, где для обозначения терапии поддержания индукции ремиссии употребляется слово *supportive*, которое имеет значение вспомогательная, а для обозначения терапии поддержания ремиссии слово *maintenance*, что можно перевести как сохраняющая). Вспомогательная терапия индукции ремиссии включает изоляцию больных в палатах, предотвращающую экзотенное инфицирование, применение неабсорбируемых антибиотиков, санирующих желудочно-кишечный тракт и предотвращающих эндогенную инфекцию, профилактическое применение тромболитической массы, защищающее от геморрагических осложнений. Такие мероприятия, как правило, не нужны при лечении острого лимфобластного лейкоза детей. Наконец, программное лечение острых нелимфобластных лейкозов взрослых, достаточно интенсивное, проводится у больных как моложе, так и старше 60 лет. Исследования последних лет показали, что эффективность применяемых при этих лейкозах средств существенно не зависит от возраста больных.

Лечение должно начинаться сразу после постановки диагноза, если речь не идет о малопрцентной форме острого лейкоза (см. ниже).

Лечение должно проводиться сразу по программе (эффективность терапии снижается при предшествующем программному лечению применении преднизолона, 6-меркаптопурина, комбинаций VAMP и т. д.).

Для индукции ремиссии при программном лечении острых нелимфобластных лейкозов используются комбинации: а) цитозара и рубомицина (даунорубицина) — схемы "7+3", "5+2"; б) рубомицина (даунорубицина), цитозара и тиогуанина (ДАТ) или в) сначала только цитозара и тиогуанина, к которым, если они не дают полного эффекта, присоединяют рубомицин; г) адриабластин, винкристин, преднизолон и цитозар (АД-ОАР); д) рубомицин, винкристин, цитозар и преднизолон.

Одной из лучших комбинаций для индукции ремиссии при острых нелимфобластных лейкозах оказалось сочетание цитозара и рубомицина [Rai, Holland et al., 1981]. Эта комбинация позволяет достичь ремиссии в 77% случаев у лиц моложе 60 лет и в 47% у лиц старше 60 лет, причем эффект оказался сходным при остром промиелоцитарном, монобластном и миеломонобластном лейкозах.

Ввиду быстрого разрушения в крови дозировка цитозара связана со скоростью его введения: доза увеличивается при быстром введении и уменьшается при непрерывном круглосуточном. Цитозар для индукции ремиссии вводят внутривенно капельно в течение 7 дней через катетер непрерывно в дозе $100 \text{ мг}/(\text{м}^2 \cdot \text{сут})$ или внутривенно одномоментно в дозе $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ 2 раза в день (т. е. в удвоенной дозе). Рубомицин вводят в 1-й, 2-й, 3-й дни 7-дневного курса внутривенно одномоментно в дозе $45 \text{ мг}/(\text{м}^2 \cdot \text{сут})$.

Комбинация 2 этих же препаратов применяется в схеме "5+2": 5 дней вводят цитозар, при этом первые 2 дня параллельно вводят рубомицин (суточные дозы препаратов и способ введения те же, что для схемы "7+3"). Комбинация "5+2" используется в индукции ремиссии в качестве второго и последующих курсов после комбинации "7+3". Комбинация "5+2" обычно применяется у лиц старше 60 лет, но лучший эффект и

у этих больных дает комбинация "7 + 3", причем дозу рубомицина нужно уменьшить до 30 мг/м² [Vates et al., 1982].

В большинстве случаев ремиссия достигается после 2—3 курсов лечения цитозаром и рубомицином, но возможна и после первого такого курса. Иногда после него обнаруживаются лишь отдельные признаки улучшения (исчезновение или уменьшение бластных клеток в крови, уменьшение blasts в костном мозге, повышение содержания тромбоцитов в случае тромбоцитопении, ретикулоцитоз как показатель восстановления красного ростка, увеличение содержания нейтрофилов в крови). Если 3 полных курса "7 + 3" и "5 + 2" не дают эффекта, то следует отказаться от этой комбинации.

При содержании лейкоцитов меньше $2 \cdot 10^3$ (2000) в 1 мкл и/или тромбоцитов меньше $5 \cdot 10^4$ (50 000) в 1 мкл дозу цитозара и рубомицина уменьшают вдвое.

Через 7 дней после проведенного курса терапии, если бластные клетки исчезают из крови или остаются единичными, то производится пункция костного мозга. При наличии в пунктате костного мозга больше 5% бластных клеток и достаточной клеточности (более 25% исходной) нужно повторять курс лечения цитозаром и рубомицином. Если клеточность костного мозга при этой пункции резко снижена (менее 25% исходной), то нужно продлить перерыв до 14 дней, повторить пункцию и при повышении клеточности возобновить лечение цитозаром и рубомицином [Rai, Holland et al., 1980; Weinstein et al., 1981].

Рубомицин в программе, описываемой Rai, Holland с соавт., можно заменить адриабластином. Авторы показали [Vates et al., 1982], что токсичность адриабластина уменьшается при его использовании в дозе 30 мг/м² (как и рубомицин, препарат вводится в 1-й, 2-й и 3-й дни курса одновременно).

Адриабластин входит во многие современные программы лечения острых нелимфобластных лейкозов [Weinstein et al., 1980; Lister et al., 1980; Keating et al., 1981; Peterson et al., 1981]. Однако большинство таких программ включает наряду с адриабластином и цитозаром, применяемыми и в программе "7 + 3", винкристин и преднизолон (AD-OAP). Это сочетание 4 препаратов чаще всего имеет такой вид: в 1-й день внутривенно вводят адриабластин в дозе 40 мг/м² и винкристин 1,5 мг/м²; с 1-го по 5-й день вводят внутривенно цитозар непрерывно в суточной дозе 100 мг/м² (как в программе "7 + 3", непрерывное введение можно заменить введением 2 раза в сутки по 100 мг/м²). С 1-го по 5-й день назначают преднизолон внутрь по 100 мг в день.

Для индукции ремиссии по некоторым программам [Shaikh, 1980] применяется тиогуанин. Оказалось, что сочетание тиогуанина с цитозаром позволяет достичь ремиссии только в 14% случаев острого нелимфобластного лейкоза и лишь добавление рубомицина повышает процент ремиссий до 50 и более.

Peterson с соавт. (1981) опубликовали программу химиотерапии острого нелимфобластного лейкоза, по которой для индукции ремиссии используют 5 цитостатических препаратов: адриабластин, цитозар, винкристин, тиогуанин, преднизолон. Дни введения и дозы адриабластина и цитозара такие же, как в программе "7 + 3": винкристин вводят в 1-й день в дозе 1,2 мг/м², преднизолон дают внутрь по 40 мг/м² ежедневно в течение 7 дней, тиогуанин — внутрь каждые 12 ч по 80 мг с 1-го по 7-й день. Второй курс, если он необходим, начинают через 14—21 день (в зависимости от времени выхода из цитопении); общая длительность этого курса 5 дней, причем адриабластин вводят в 1-й и 2-й день. Авторы программы добивались ремиссии в 82% случаев.

Хотя вопрос о поддерживающей цитостатической терапии в период ремиссии еще окончательно не решен для острых нелимфобластных лейкозов, опыт показывает, что неподдержанная ремиссия короче, по некоторым данным, вдвое (30 мес вместо 60 мес — Rai, Holland с соавт.).

Поддерживающее лечение в ремиссии можно проводить разным способом. Принятая в нашей стране тактика: повторять в период ремиссии ту комбинацию цитостатических препаратов, в частности, цитозар и рубомицин, которая позволила достичь ремиссии (Л. Г. Ковалева).

Курс повторяют через 2 нед (максимум 3 нед) после окончания предыдущего курса, с теми же дозами препаратов, что и в индукции ремиссии. Сейчас для поддержания ремиссии чаще используют несколько комбинаций цитостатиков, сменяющих друг друга. Возможно, такая тактика терапии поддержания связана с тем, что длительное применение рубомицина ограничено его кардиотоксичностью при суммарной дозе 450—500 мг/м² (35 мг/кг). Кроме того, применение в ремиссии разных комбинаций цитостатиков, а не только позволяющих достичь ремиссии, вызвано попыткой препятствовать отбору устойчивых к цитостатикам опухолевых клеток, тем самым способствуя более длительной, даже непрерывной, первой ремиссии.

Наиболее удобна программа терапии поддержания ремиссии, предлагаемая авторами комбинации "7 + 3" (Rai, Holland с соавт.). Она состоит из ежемесячных 5-дневных курсов цитозара, вводимого подкожно 2 раза в день по 100 мг на каждое введение в сочетании или с тиогуанином, даваемым внутрь 2 раза в сутки по 100 мг/м² (каждые 12 ч) в течение 5 дней, т. е. 10 доз, или с циклофосфамидом, вводимым внутривенно в дозе 1000 мг/м² в 1-й день 5-дневного курса цитозара, или в сочетании с CCNU, даваемым однократно в дозе 75 мг/м² внутрь, или в сочетании с рубомицином, вводимым в 1-й и 2-й день 5-дневного курса цитозара в дозе 45 мг/м² внутривенно.

Терапия поддержания проводится в течение всей ремиссии. Сведения о времени прекращения терапии при длительной ремиссии противоречивы. Мы кончаем лечение после 5 лет непрерывной ремиссии.

В среднем ремиссия при острых нелимфобластных лейкозах, леченных по рассматриваемым программам, продолжается 2 года.

При неэффективности сочетания цитозара и рубомицина, цитозара, рубомицина и тиогуанина или адриабластина, цитозара, винкристина и преднизолона можно применить любые комбинации, указанные в табл. 9, такие, как COAP, POMP или 8-препаратная схема индукции, так называемая TRAMPCOL, или рубомицин (5-дневное введение по 60 мг в день) с преднизолоном или без него.

При остром нелимфобластном лейкозе детей в 78% случаев ремиссии удается добиться при лечении по программе, разработанной в ФРГ [Creutzig et al., 1982]. Терапия индукции ремиссии при этом состоит из двух этапов. Первый этап считается предварительным, он рассчитан на уменьшение плацдарма опухоли. Лечение в это время проводится следующим образом: цитозар в течение 7 дней вводят внутривенно в суточной дозе 40 мг/м², тиогуанин в те же дни назначают внутрь в суточной дозе 30 мг/м² в 2 приема (каждые 12 ч). Второй этап лечения, назначаемый без перерыва, продолжается 4 нед, в течение которых тиогуанин дается в полной суточной дозе — по 60 мг/м² в 2 приема (каждые 12 ч), ежедневно назначают внутрь преднизолон по 60 мг/(м² · сут) (препарат отменяют с 5-й недели постепенно), 1 раз в неделю вводят винкристин в дозе 2 мг, 1 раз в неделю внутривенно вводят адриабластин по 25 мг/м², 4 раза в неделю внутривенно вводят цитозар по 75 мг/(м² · сут). В следующие 4 нед (перерыва после первых 4 нед нет), которые чаще всего уже представляют собой ремиссию, наряду с тиогуанином и цитозаром, применяемыми

в той же дозе, что и первые 4 нед второго этапа лечения, через каждые 10 дней вводят внутривенно циклофосфан по $500 \text{ мг}/(\text{м}^2 \cdot \text{сут})$, а адриабластин вводят внутривенно 1 раз в 2 нед (а не 1 раз в нед, как на предыдущем этапе) в дозе $25 \text{ мг}/(\text{м}^2 \cdot \text{сут})$. В течение этих вторых 4 нед проводится профилактика нейролейкемии: облучение головы в дозе 18 Гр и 5 эндолумбальных введений метотрексата по $12,5 \text{ мг}/\text{м}^2$. Последний 4-недельный этап терапии служит началом терапии поддержания, которая продолжается 2 года.

В среднем длительность ремиссии у детей с острым миелобластным лейкозом, которые лечатся по описываемой программе, 2 года.

В программах, применяемых для лечения острых нелимфобластных лейкозов взрослых, профилактика нейролейкемии предполагается при использовании комбинации AD-OAP для индукции ремиссии [Heating et al., 1981], она заключается в однократном эндолумбальном введении цитозара в дозе 100 мг.

Острый промиелоцитарный лейкоз. Эффективна терапия рубомицином и рубомицином в комбинации с цитозаром, проведение которой в полной дозе возможно при уменьшении геморрагического синдрома и повышении уровня тромбоцитов.

При остром промиелоцитарном лейкозе следует иметь в виду частоту ДВС-синдрома, существование в связи с ним тромбоцитопении потребления, необходимость использования контрикала, гепарина, свежезамороженной плазмы для подавления ДВС-синдрома. В подобных случаях при отсутствии выраженного фибринолиза не нужно применять ϵ -аминокапроновую кислоту.

Поскольку нередко при этой форме острого лейкоза наблюдается глубокая нейтропения, больного нужно поместить в палату-изолятор (см. главу «Цитостатическая болезнь»). В первые дни наблюдения за таким больным, если нет тромбоцитной массы, для подавления геморрагического синдрома используют большие дозы преднизолона, препятствующего выходу протеолитических ферментов из клеток, и контрикал по 80 000—100 000 ЕД несколько раз в сутки (400 000—500 000 ЕД) внутривенно капельно как антипротеолитическое средство и средство, помогающее поддерживать нормальную гемодинамику, что необходимо в случаях тяжелой интоксикации. ДВС-синдром требует применения гепарина по 1000—2000 ЕД каждые 2—4 ч внутривенно. Кровотечения, обусловленные ДВС-синдромом, останавливает, наряду с большими дозами контрикала и гепарина, переливание больших количеств свежезамороженной плазмы — 600 мл и более одномоментно струйно.

Переливания тромбоцитной массы по 2—4 дозы (1 доза — $0,7 \cdot 10^{11}$ клеток) 2—3 раза в неделю — следующее мероприятие, необходимое для достаточной цитостатической терапии как при промиелоцитарном, так и при других формах лейкоза с глубокой тромбоцитопенией (ниже $20 \cdot 10^9$ в 1 мкл). При повышении уровня тромбоцитов применение рубомицина или рубомицина с цитозаром в комбинации «5+2» или «7+3» становится менее опасным. Рубомицин в этих курсах вводят в суммарной дозе 120—200 мг на курс за 3—5 дней. При отсутствии тромбоцитной массы приходится вводить рубомицин в малых дозах (20—40 мг в день), добавляя преднизолон, переливая контрикал; можно использовать 6-меркаптопурин в сочетании с преднизолоном и винкристином, но достижение ремиссии становится существенно менее вероятным.

Переливания эритроцитной массы или отстоя цельной крови при остром промиелоцитарном лейкозе производят лишь по жизненным показаниям (появление гемодинамических нарушений); они возможны лишь после подавления геморрагического синдрома, так как усиливают ДВС-синдром.

При остром промиелоцитарном лейкозе цитостатические препараты,

ведущие к ликвидации лейкоэмических клеток, являются основным средством стойкого подавления ДВС-синдрома. Назначать их надо рано.

Для острого эритромиелоэа пока не удается подобрать адекватной цитостатической терапии. Применение антисыворотки к эритрокариоцитам (сыворотки больных парциальной красноклеточной аплазией и ПККА), предложенное Л. И. Идельсоном с соавт. (1979), дает кратковременный эффект.

Плохие результаты дает цитостатическая терапия при острых нелимфо-бластных лейкозах, которые какое-то время текут с относительно невысоким процентом (приблизительно до 30) бластов в костном мозге, но с парциальной цитопенией или с панцитопенией, т. е. те формы, которые по FAB-классификации относятся к так называемой миелопоэтической дисплазии. На стадии невысокого бластоэа и в период лейкоэмизации процесса он, как правило, не контролируется цитостатиками, назначаемыми в комбинации или по отдельности. Процент ремиссий при этих формах острого лейкоэа не более 20.

Лишь в 10% случаев [Gale, 1979] удается достичь ремиссии при так называемых вторичных острых нелимфобластных лейкозах, развивающихся у лиц, лечившихся цитостатиками и облучением или только цитостатиками от лимфогранулематоза, рака и других заболеваний. Эта ремиссия короткая (3 мес).

Малопроцентная форма острого лейкоэа не требует активной цитостатической терапии. Терапия ограничивается назначением небольших доз стероидных гормонов (20 мг/сут) или подключением на 10—14 дней каждого месяца к этой терапии небольших доз 6-меркаптопурина (100 мг), если он не вызывает нарастания нейтропении, или небольших доз цитозара (10 мг/сут). Чаще всего такие больные нуждаются в поддержании показателей красной крови, гемоглобина приблизительно на уровне 8,3 г/л (50 ед.) с помощью повторных переливаний эритроцитной массы (лучше замороженной).

Лечение острых нелимфобластных лейкоэов в рецидиве. Проблема лечения острых лимфобластных лейкоэов в рецидиве остается нерешенной. Не существует специальных программ терапии этого этапа болезни. Эффективными в рецидиве этих форм лейкоэов в ряде случаев, как и острого лимфобластного и недифференцируемого, могут оказаться те цитостатические препараты, которые использовались для индукции первой ремиссии. В эпоху применения 6-меркаптопурина и преднизолона, ВАМП-терапии для достижения ремиссии в первый активный период болезни эффективным в рецидиве вновь мог оказаться 6-меркаптопурин или комбинация ВАМП, если они не использовались для терапии поддержания ремиссии. В настоящее время эффективными в рецидиве могут быть цитозар и рубомицин (схема «7+3»), если после достижения с их помощью первой ремиссии они не были включены в терапию поддержания или использовались в поддерживающем лечении не постоянно, а только один раз в 4 месяца, как это делается по некоторым программам сегодня [Glucksberg et al., 1983]. Вместе с тем в условиях современной программной терапии острых нелимфобластных лейкоэов, основанной на применении в период индукции ремиссии и в период самой ремиссии комбинации наиболее активных цитостатических препаратов, какими являются цитозар и антрациклины, достижение повторной ремиссии в рецидиве с помощью химиотерапии стало еще более сложной задачей, чем в эпоху химиотерапии 60-х — начала 70-х годов. Рассчитывать на эффективность в этой стадии лейкоэа 6-меркаптопурина с преднизолоном, комбинации ВАМП, вообще отдельных цитостатических препаратов, как правило, не приходится. В рецидиве надо применять либо комбинацию цитостатиков, позволившую добиться первой ремиссии, если рецидив возник не на фоне

использования именно этой комбинации цитостатиков, либо другие комбинации активных цитостатических препаратов, приведенные в табл. 9. Чаще эффективны POMP, COAP, TRAMPCOL. Могут оказаться эффективными также высокие дозы цитозара — по 3 мг/м^2 2 раза в день в течение 6 дней при двухчасовом внутривенном введении.

Повторные ремиссии при нелимфобластных лейкозах, при острых лейкозах лимфатической природы, как правило, короче предыдущих, особенно первой.

В связи с малой перспективностью химиотерапии рецидива острых нелимфобластных лейкозов (при современной химиотерапевтической тактике) разрабатывается лечение этих форм лейкозов в рецидиве и особенно в ремиссии с помощью трансплантации костного мозга. Профилактика рецидива острого лейкоза с помощью трансплантации костного мозга в период первой ремиссии оказалась плодотворнее такого лечения в рецидиве [Томас Э., 1983]. Для подготовки трансплантации костного мозга используются разные схемы: например, циклофосфан в дозе 50 мг/кг в день 4 дня и затем одномоментное тотальное облучение в дозе 10 Гр или фракционированное в суммарной дозе 14 Гр; или комбинация сильных цитостатических препаратов типа миелосана в дозе $4 \text{ мг/(кг} \cdot \text{сут)}$ 4 дня и циклофосфана $50 \text{ мг/(кг} \cdot \text{сут)}$ 4 дня [Nathan, 1983]. После такой подготовки может оказаться эффективной и ауто трансплантация костного мозга, заготовленного в ремиссии. Для уничтожения переживающих в таком нормальном костном мозге опухолевых клеток используют 4-hydroperoxycyclophosphamid (4-HC), предложенный в США, или синтетический аналог этого соединения-ASTA, созданный в ФРГ, а также моноспецифические антитела (при остром лимфобластном лейкозе в ряде случаев антиtimoцитарный глобулин—АТГ) [Schaefer, 1982; Ritz, 1983; Kaizer et al., 1983; Körbling, Hunstein, 1984].

Для представления о скорости роста лейкозных клеток при острых нелимфобластных лейкозах и остром лимфобластном важно, что ремиссия, достигаемая трансплантацией костного мозга в рецидиве или в ремиссии лейкоза (последнее точнее установлено), для острых нелимфобластных лейкозов оказалась длительнее, чем для лимфобластных.

Лечение острого лимфобластного и недифференцируемого лейкозов взрослых. Острый лимфобластный и недифференцируемый лейкозы взрослых, как и детский, целесообразно лечить по программе.

В период индукции ремиссии при этих формах лейкозов взрослых эффективной оказывается комбинация винкристина, преднизолона и рубомицина (или адриабластина), которая применяется в программе лечения острого лимфобластного и недифференцируемого лейкозов детей из группы риска. Как и в детской программе, терапия проводится 4—6 нед и препараты назначаются в тех же дозах. Ремиссии удается добиться и у лиц старше 60 лет.

В эффективности терапии острого лимфобластного и недифференцируемого лейкозов взрослых винкристином, рубомицином и преднизолоном мы убедились на собственном опыте, пользуясь этой комбинацией с 1978 г.: по данным литературы, она позволяет достичь ремиссии у 74—79% больных [Gee et al., 1976; Baccarani et al., 1982].

Однако без терапии поддержания и профилактики нейрорлейкемии достигнутая ремиссия оказывается короткой, и только в условиях выполнения всей программы ее длительность достигает в среднем 24 мес.

Терапию поддержания у взрослых можно проводить 6-меркаптопурином в дозе $50 \text{ мг/(м}^2 \cdot \text{сут)}$, метотрексатом — по 20 мг/м^2 1 раз в неделю, циклофосфаном — по 200 мг/м^2 1 раз в неделю (оба препарата даются на фоне терапии пуринетолом), т. е. теми же препаратами, что и при остром лимфобластном лейкозе у детей, но вводя в эту непрерывную терапию курсы

реиндукции — СОАР или РОМР каждые $1\frac{1}{2}$ —2 мес. Спустя 7 дней после этих курсов терапия 3 препаратами (6-меркаптопурин, метотрексат, циклофосфан), прерываемая на время курса и на неделю после него, возобновляется; первые 7 дней эти препараты назначают в половинной дозе и лишь затем — в полной. Можно чередовать курсы реиндукции СОАР и РОМР.

Stein с соавт. (1982) применили у взрослых с острым лимфобластным лейкозом для индукции ремиссии преднизолон ежедневно в дозе 40 мг/м^2 в день в течение 4—6 нед, винкристин по 2 мг внутривенно 1 раз в неделю в течение 4—6 нед и адриабластин в дозе 25 мг/м^2 1 раз в неделю 4—6 нед. При гранулоцитопении ниже 500 в 1 мкл адриабластин вводят только в 1-й и 8-й дни индукции, доза и ритм введения адриабластина не меняются. Затем следует курс консолидации ремиссии, включающий введение цитозара по 300 мг/м^2 2 раза в первую неделю ремиссии и L-аспарагиназы по $10\,000\text{ ЕД/м}^2$ 2 раза в течение следующей недели, после которых проводят 3—6 курсов СНОР (синоним АЦОП — русская транскрипция) (в первый день курса внутривенно вводят адриабластин в дозе 50 мг/м^2 , циклофосфан 750 мг/м^2 и винкристин — 2 мг или вибластин 6 мг/м^2 ; 5 дней назначают преднизолон по 100 мг/сут). Перерыв после курса СНОР — 3 нед. Терапия поддержания ремиссии по этой программе проводится только 6-меркаптопурин по 50 мг/м^2 ежедневно и метотрексатом 1 раз в неделю по 20 мг/м^2 внутрь. С помощью этой программы авторы получили в среднем 3-летнюю ремиссию.

Профилактика нейтролейкемии у взрослых больных с острым лимфобластным лейкозом проводится по тем же схемам, что и у детей. Однако в целом результаты программного лечения острого лимфобластного лейкоза взрослых оказались не лучше, чем острого нелимфобластного лейкоза.

Лечение рецидива острого лимфобластного и недифференцируемого лейкозов у детей и взрослых. Рецидив острого лимфобластного лейкоза возникает или в костном мозге или в центральной нервной системе, в яичках (в этом органе чаще у детей, чем у взрослых).

Повторные ремиссии, как правило, бывают короткими. По собственным наблюдениям, достичь ремиссии при рецидиве после длительной (4 года) программной терапии острого лимфобластного лейкоза детей в большинстве случаев очень трудно, хотя, по данным отдельных авторов, она наступает в 87% случаев (Aug et al.).

Первой схемой терапии, которая чаще других позволяет добиться ремиссии в рецидиве, является комбинация винкристина, преднизолона и рубомицина, применяемых 4—6 нед, — такая же схема, как и для индукции первой ремиссии. Если эта терапия не дает эффекта, то можно пробовать последовательно СОАР, РОМП, СОР. Как правило, в рецидиве эффективна L-аспарагиназа (доза 300 ЕД/кг в день в течение 10—30 дней), ее стоит держать в резерве на это время [Махонова Л. А. и др., 1973]. Однако применять L-аспарагиназу в рецидиве целесообразно, лишь испробовав винкритин, преднизолон, рубомицин, СОАР, СОР, РОМР, так как полученная с ее помощью ремиссия длится обычно не более 3 мес.

В качестве терапии поддержания ремиссии можно использовать СОАР, СОР, РОМР, если они позволили достичь ремиссии или винкристина, преднизолон, рубомицин. Терапия поддержания 3 препаратами (6-меркаптопурин, метотрексат, циклофосфамид), если они применялись в первой ремиссии, во второй нецелесообразна, поскольку рецидив развился на фоне терапии этими препаратами.

Kimball с соавт. (1980) предложили для достижения ремиссии в рецидиве комбинацию, названную ими «Djerassi — метотрексат — бомба» (Djerassi — фамилия). В эту комбинацию входит введение большой дозы метотрексата в первый день курса — 3 мг/кг внутривенно капельно в течение 4 ч, затем на 14-й день вводят внутривенно: адриабластин в дозе 1.5 мг/кг , винкристин — 2 мг, с этого же дня на 5 дней назначают 6-мерка-

иптопурин — по $100 \text{ мг/м}^2 \cdot \text{сут}$) и преднизолон по $120 \text{ мг/(м}^2 \cdot \text{сут)}$ внутрь.

В рецидиве острого лимфобластного лейкоза у детей необходимо делать спинномозговую пункцию и вводить эндолумбально метотрексат в дозе $12,5 \text{ мг/м}^2$, повторяя затем это введение каждые 2 нед в период индукции ремиссии. При достижении ремиссии проводят профилактику нейрорлейкемии метотрексатом и цитозаром по принятой схеме (см. «Профилактика нейрорлейкемии»). Эффективность такой тактики ведения больных в рецидиве проверена в нашей клинике [Джериева А. В., 1982]. Kimball с соавт. показали вдвое большую длительность ремиссии, полученной в рецидиве, если программа лечения включала профилактику нейрорлейкемии по сравнению с программой без нее.

Если не удастся достичь гематологической ремиссии, то нейрорлейкемия, развившаяся в период рецидива, нередко не контролируется, процесс в центральной нервной системе рецидивирует даже при лечении метотрексатом и цитозаром. Для взрослых с рецидивом острого лимфобластного и недифференцируемого лейкоза, как и для детей, нужно предусматривать контрольную спинномозговую пункцию при диагностике рецидива и введение метотрексата. При достижении повторной ремиссии у взрослых также целесообразна профилактика нейрорлейкемии.

В рецидиве острого лимфобластного и недифференцируемого лейкоза у взрослых и детей возможна трансплантация костного мозга (аллогенного или аутологичного, заготовленного в ремиссии).

Беременность и острый лейкоз. После 5-летней ремиссии женщина, перенесшая острый лейкоз, по-видимому, может рожать — дети обычно здоровы, рецидивов в связи с беременностью и родами нет. В остром периоде и в начале ремиссии беременности нужно избегать, а если она наступает, то прерывать, хотя дети рождаются здоровыми (если не было цитостатической терапии) [Стренева Т. Н., 1975].

МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ОПУХОЛИ

Под этим собирательным названием понимается группа опухолей системы крови — хронических лейкозов, которые возникают на уровне ранних предшественников миелопоэза, все потомство которых — гранулоциты, моноциты, эритрокарионы, мегакарионы (но не лимфоциты) принадлежат к опухолевому клону. Вместе с тем при этих лейкозах в большинстве случаев безграничная пролиферация касается преимущественно какого-нибудь одного или двух ростков, хотя при некоторых заболеваниях этой группы отмечается и трехростковая пролиферация (в таких случаях говорят о «панмиелозе»).

Основными заболеваниями в этой группе лейкозов являются хронический миелолейкоз, сублейкемический миелоз, эритремия, хронический моноцитарный лейкоз. Они в свою очередь подразделяются на ряд форм, близких по патогенезу и клиническим проявлениям.

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ

Хронический миелолейкоз — опухоль, возникающая из ранних клеток — предшественников миелопоэза, дифференцирующихся до зрелых форм. Клеточный субстрат лейкоза составляют преимущественно гранулоциты, в основном нейтрофилы. Заболевание закономерно проходит 2 стадии: развернутую доброкачественную (моноклоновую) и терминальную злокачественную (поликлоновую). Хронический миелолейкоз чаще наблюдается у лиц

30—70 лет; среди больных отмечено небольшое преобладание мужчин. В 86—88% случаев хронического миелолейкоза отмечается появление Ph'-хромосомы (филадельфийской), которая присутствует почти во всех клетках костного мозга — гранулоцитах, моноцитах, эритрокариоцитах и мегакариоцитах, в лимфоцитах ее нет.

Несмотря на то, что, казалось бы, лейкозными являются все 3 ростка костного мозга, безграничный рост в развернутой стадии, как правило, касается только одного ростка — гранулоцитарного. Реже бывает и повышенная продукция мегакариоцитов.

Форма с филадельфийской хромосомой. Истинной начальной стадией хронического миелолейкоза, когда только небольшая часть клеток костного мозга оказалась бы с Ph'-хромосомой, а значительный процент составляли бы клетки без Ph'-хромосомы, практически обнаружить не удается. Имеются лишь единичные сообщения [Флешман Е. В., Волкова М. А., 1970; Brandt et al., 1976; Wayne, 1979] и собственные наблюдения (Е. В. Домрачева, неопубликованные данные) о подобном малом содержании лейкозных клеток в костном мозге больных хроническим миелолейкозом. Следовательно, болезнь, как правило, диагностируется на стадии тотальной генерализации опухоли по костному мозгу с обширной пролиферацией опухолевых клеток в селезенке, а часто и в печени, т. е. в развернутой стадии. Попытка выделить начальную стадию по клиническим признакам (самочувствие больных, уровень лейкоцитоза, размеры селезенки) оказывается несостоятельной из-за ненадежности этих показателей и отсутствия их связи с показателями крови.

Патогенез развернутой стадии хронического миелолейкоза заключается в развитии в первую очередь астенического синдрома (слабость, утомляемость и т. п.), обусловленного повышенным клеточным распадом, который в отдельных случаях может сопровождаться ростом содержания мочевой кислоты в крови (гиперурикемия) и в моче (гиперурикурия), появлением камней в почках, но может быть обусловлен и особенностями продукции гранулоцитов, например, гистаминемией. При очень высоком лейкоцитозе, достигающем $5 \cdot 10^5$ в 1 мкл и более, возможно нарушение кровообращения в первую очередь в головном мозге в связи со стопами лейкоцитов (в желудочно-кишечном тракте такие стопы могут осложниться кровотечением в связи с последующим развитием ДВС-синдрома).

В последние десятилетия в связи с развитием химиотерапии с подобными уровнями лейкоцитов при хроническом миелолейкозе встречаться почти не приходится. В развернутой стадии процесса выраженной анемии обычно не наблюдается. Также нечасто в этой стадии процесса наблюдается и тромбоцитопения. Генез этих цитопенических ситуаций неясен. Наименее вероятен цитоллиз, так как ретикулоцитоза, увеличения числа эритрокариоцитов в костном мозге, повышения билирубина в крови или появления гемосидерина в моче при этом не наблюдается.

Развернутая стадия хронического миелолейкоза характеризуется моноклональностью миелоидных клеток, элементы нормального кроветворения практически вытеснены: процент клеток с Ph'-хромосомой в костном мозге составляет около 98—100 [Пяткин Е. К., 1967; Флейшман Е. В., 1973]. Однако через несколько лет хромосомный анализ может обнаружить единичные анеуплоидные клетки (чаще — гипердиплоидные), которые могут стать источником новых субклонов, начинающих терминальную стадию процесса. Ph'-хромосома во всех новых кариологических клеточных вариантах всегда сохраняется [Юргутис Р. П., 1968; Lielleyman et al., 1978]. Значительно реже встречаются случаи хронического миелолейкоза с частичным, иногда значительным сохранением нормального кроветворения, а клетки с Ph'-хромосомой составляют не более 20—50%. Такой процесс развивается

сравнительно медленно, с медленным нарастанием лейкоцитоза (Е. В. Домрачева).

В прошлом веке хронический миелолейкоз называли «селезеночной лейкемией» (термин Вирхова), подчеркивая тем самым важнейший симптом болезни — спленомегалию. Однако современная ранняя диагностика лейкоза показала, что увеличение селезенки (при компьютерной томографии или эхолакации) есть почти всегда, но нередко многие месяцы и годы ее пальпировать не удастся. В основе спленомегалии лежит миелоидная метаплазия в селезенке.

Патологическая анатомия развернутой стадии хронического миелолейкоза характеризуется разрастанием миелоидной ткани в костном мозге с почти полным вытеснением жира в плоских костях, появлением костномозгового кроветворения в трубчатых костях (эпифиз, диафиз), разрастанием миелоидной ткани в селезенке, печени. Везде есть трехростковая пролиферация, резко преобладает гранулоцитарный росток. В костном мозге обычно несколько увеличено содержание мегакариоцитов; они встречаются и в селезенке. Лимфатические узлы в развернутой стадии болезни обычно не поражены лейкозным процессом. В отдельных случаях в костном мозге может развиваться миелофиброз, однако это чаще бывает после длительной терапии миелосаном. Терапия миелосаном довольно быстро приводит женщин к аменорее. Отмечаются гипоплазия матки, атрофия ее слизистой оболочки, гипоплазия яичников. Кожа больных, особенно женщин, длительно принимавших миелосан, имеет серовато-коричневый оттенок (выраженная меланодермия). Как следствие длительной терапии миелосаном возможен пневмосклероз. Печень в большинстве случаев мало инфильтрирована опухолевыми клетками.

Клинически начальную стадию болезни определить не удастся. Первым симптомом является нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом до миелоцитов и промиелоцитов при нормальном самочувствии больного. С нарастанием лейкоцитоза возникают потливость, слабость, повышенная утомляемость. Эти признаки обычно появляются уже при лейкоцитозе, превышающем $20 \cdot 10^3 - 30 \cdot 10^3$ в 1 мкл. Правда, приходилось наблюдать больных, которые и при уровне лейкоцитов выше $20 \cdot 10^4$ в 1 мкл не отмечали каких-либо неприятных ощущений, но это бывает редко. Иногда первыми симптомами служат тяжесть и небольшая боль в левом подреберье в связи с увеличением селезенки.

Если цитостатическая терапия не проводится, то болезнь постепенно прогрессирует: нарастает лейкоцитоз, увеличиваются селезенка, печень, ухудшается самочувствие (слабость, утомляемость, потливость).

Спонтанное течение хронического миелолейкоза без цитостатического лечения в последние годы практически не наблюдается.

Нелеченные больные с огромной селезенкой и высоким лейкоцитозом встречаются редко.

Картина крови в развернутой стадии характеризуется нейтрофильным лейкоцитозом со сдвигом до миелоцитов и промиелоцитов, которые представлены единицами (рис. 82, см. на цвет. вкл.). Красная кровь в начале болезни существенно не меняется; иногда в крови присутствуют единичные эритрокариоциты. Количество тромбоцитов в отдельных случаях может быть снижено, чаще оно нормально. В 20—30% случаев с самого начала отмечается тромбоцитоз, который может достигать высоких цифр: $1,5 \cdot 10^6 - 2 \cdot 10^6$ в 1 мкл и более. Без лечения лейкоцитоз неуклонно растет, количество тромбоцитов либо стабильно, либо медленно увеличивается.

Костный мозг в развернутой стадии очень богат клеточными элементами. В трепанате костного мозга отмечается почти полное вытеснение жира преимущественно гранулоцитарными клетками. При высоком тромбоцитозе много мегакариоцитов. В мазке костного мозга преобладают грануло-

циты: соотношение лейко/эритро достигает 10:1, 20:1 и более в результате увеличения гранулоцитов.

Морфология клеток крови и костного мозга в развернутой стадии существенно не отличается от нормы. Лишь в гранулоцитах нередко бывает скудность зернистости.

Патологический характер созревания клеток гранулоцитарного ростка в развернутой стадии хронического миелолейкоза проявляется изменением содержания азурофильных и специфических гранул, иногда их отсутствием, низким содержанием миелопероксидазы в промиелоцитах, миелоцитах и в зрелых нейтрофилах [Kass, 1982], в ряде случаев присутствием в миелоцитах наряду с ферментами гранулоцитарного ряда ферментов моноцитарного ряда [Тихонова Л. Ю., 1981]. Снижение содержания щелочной фосфатазы в зрелых нейтрофилах (иногда до нуля) является специфическим признаком развернутой стадии хронического миелолейкоза.

Изучение хронического миелолейкоза в культуре показало ряд собственных ему регуляторных нарушений [Broxmeyer et al., 1978]. При хроническом миелолейкозе очень высок уровень гистамина в сыворотке, он выше, чем при любой другой форме хронического лейкоза, происходящего из клетки — предшественницы миелопоэза [Gingold, 1978].

Одна из особенностей хронического миелолейкоза — повышенное содержание витамина B_{12} в сыворотке крови и высокая витамин B_{12} -связывающая способность сыворотки. Это повышенное содержание витамина B_{12} в сыворотке объясняют высоким уровнем транскобаламина I, одного из транспортных белков, который секретируют клетки гранулоцитарного ряда.

В лейкоцитарной формуле, кроме омоложения состава гранулоцитов, может быть увеличен процент базофилов или эозинофилов, редко и тех и других одновременно («базофильно-эозинофильная ассоциация»). Кроме того, в крови могут быть единичные бластные клетки, без признаков атипизма.

В пунктате увеличенной селезенки в развернутой стадии обнаруживается преобладание миелоидных клеток [Дульцин М. С., 1965].

Постепенно процесс прогрессирует. Это выражается в медленном, но неуклонном увеличении селезенки, в постепенном нарастании лейкоцитоза, требующего увеличения дозы миелосана, в некотором снижении показателей красной крови и тромбоцитов.

На каком-то непредсказуемом этапе монотонно развивающаяся доброкачественная опухоль превращающейся в опухоль поликлоновую, злокачественную, т. е. процесс вступает в терминальную стадию. Клинически это проявляется внезапным изменением всей картины болезни: либо начинают быстро расти селезенка и в ней появляются инфаркты, либо без видимой причины повышается температура, либо появляются сильные боли в костях, либо развиваются плотные очаги саркомного роста и коже, лимфатических узлах и т. п. Все эти новые проявления болезни связаны с возникновением новых мутантных субклонов в рамках основного опухолевого клона, неспособных к дифференцировке, но непрерывно пролиферирующих, вытесняющих исходный дифференцирующийся клон клеток. Изредка болезнь дебютирует с терминальной стадией.

Развитие терминальной стадии меняет всю клиническую и гематологическую картину болезни. Какого-либо одного обязательного симптома терминальной стадии нет, равно как нет и обязательных сочетаний признаков. Терминальная стадия лейкоза характеризуется качественными изменениями процесса. В этой стадии становятся яркими признаки опухолевой прогрессии, отсутствовавшие прежде. Обычно наступает тромбоцитопения, в ряде случаев наблюдается глубокая лейкопения, а бластоэз крови еще нет. Чаще бластоэзу предшествует своеобразная «деформация» лейкоцитарной форму-

лы — процент сегментов и палочкоядерных нейтрофилов уменьшается, но увеличивается процент миелоцитов, промиелоцитов и бластных клеток (составляющих по-прежнему единицы процентов).

Гематологические изменения в терминальной стадии чаще проявляются бластным кризом. Какого-то определенного уровня бластов, несомненно соответствующего терминальной стадии, нет. В очень редких случаях и в развернутой стадии содержание бластов может достигать 5—10% и даже 15% (собственное наблюдение) и сохраняться на протяжении ряда лет без каких-либо признаков изменения качества болезни. Бластный криз характеризуется нарастанием содержания бластов в костном мозге и крови. Морфология бластов в терминальной стадии меняется по сравнению с той, что была у бластов в развернутой стадии: появляются атипичные формы с широкой цитоплазмой, с неправильными контурами ядра и цитоплазмы.

Морфология бластного криза отличается большим разнообразием. Он может быть преимущественно миелобластным, или миеломонобластным, или монобластным, или эритробластным (картина острого эритромиелоза), или мегакариобластным. Цитохимический анализ, как правило, позволяет идентифицировать бластные клетки, которыми представлен криз.

Бластные клетки могут содержать ферменты ранних стадий созревания гранулоцитарного ряда и одновременно ферменты моноцитарного ряда, что свидетельствует об их принадлежности к раннему потомству колониобразующей клетки культуры (КОЕ-ГМ), до ее дифференцировки на миелобласты и монобласты [Тихонова Л. Ю., 1981]. Эритробластическую природу бластного криза можно подтвердить и морфологически, и с помощью сочетания цитогенетического анализа с цитохимическими (окраска на сидеробласты). Вместе с бластными клетками, имеющими четкие цитохимические признаки родоначальников того или иного ряда, в крови и костном мозге находят и недифференцируемые бластные элементы.

Наряду с теми случаями, когда бластный криз проходит несколько морфологических этапов, «дифференцируясь» из миелобластного в морфологически недифференцируемый, есть и такие, когда уже при первом появлении в терминальной стадии бластные клетки оказываются морфологически и цитохимически неидентифицируемыми. Именно морфологически и цитохимически неидентифицируемые бласты дали основание для трактовки соответствующих случаев бластного криза как криза лимфобластоидного. Культивирование подобных лейкозных клеток в агаре и в диффузионной камере позволило установить, что в большом проценте случаев такие неидентифицируемые бласты растут в агаре и отвечают на колониестимулирующий фактор как миелоидные клетки или даже дифференцируются до более зрелых клеток гранулоцитарного ряда [Алмазов В. А., Афанасьев Б. В., 1978].

В терминальной стадии иногда резко возрастает процент базофилов: они представлены преимущественно зрелыми формами или молодыми вплоть до бластных форм с зернистостью, как у базофилов. Довольно редким вариантом является моноцитарный криз — появление и нарастание числа зрелых, молодых и атипичных моноцитов в крови и костном мозге.

В связи с нарушением костномозговых барьеров в терминальной стадии обнаруживают в крови осколки ядер мегакариоцитов (в развернутой стадии они появляются крайне редко, лишь при очень высоком уровне тромбоцитов), и много эритрокариоцитов — миелемия. Важнейшим элементом терминальной стадии независимо от ее морфологической картины является угнетение нормального кроветворения. Именно гранулоцитопения, тромбоцитопения и анемия непосредственно отягощают состояние больных.

В ряде случаев начало терминальной стадии сопровождается быстрым увеличением селезенки. Ее пункция обнаруживает высокий процент бластов.

Если имеется диссоциация между бластозом в селезенке и костном мозге, где содержание бластов может быть и нормальным, то появляются показания к спленэктомии. В крови при этом может быть высокий бластоз в результате выхода этих клеток из селезенки. Нередким симптомом терминальной стадии становится увеличение печени с развитием в ней миелоидной ткани.

Одно из проявлений терминальной стадии — возникновение лейкемидов в коже. Как правило, они представлены бластными клетками, однако встречаются (довольно редко) лейкемиды и из более зрелых гранулоцитов — промиелоцитов, миелоцитов вплоть до сегментоядерных. Лейкемиды кожи выглядят слегка приподнимающимися над поверхностью пятнами коричневатого или розового цвета (лейкемиды из зрелых миелоидных клеток не меняют цвет кожи). Лейкемиды обычно плотной консистенции, на ощупь безболезненны. Появление лейкемидов уже определяет терминальную стадию, так как отражает возникновением нового субклона клеток, лишенных тканевой специфичности. Вместе с тем зрелоклеточные лейкемиды могут долго не трансформироваться в бластные, эта трансформация вообще не обязательна. Появившиеся в одном месте бластные лейкемиды склонны к метастазированию по коже, а затем и в другие органы и системы.

В последнее время в связи с продлением жизни больных в терминальной стадии стала сравнительно часто встречаться нейтролейкемия, клинически ничем не отличающаяся от таковой при острых лейкозах.

Другим очагом роста клеток являются лимфатические узлы, где развиваются солидные опухоли типа сарком, в клетках которых (бластах) обнаружена Ph'-хромосома. Появление саркомного лимфатического узла при хроническом миелолейкозе всегда означает наступление терминальной стадии. Очаги саркомного роста в терминальной стадии хронического миелолейкоза могут возникать в любом органе, вызывая нарушения его функции, а также в костной ткани.

Когда терминальная стадия начинается с разрастания бластов вне костного мозга, в ряде случаев удается подавить этот какое-то время локальный процесс или химиотерапией, или лучевой терапией, или спленэктомией (при изолированной локализации бластов в селезенке) и получить ремиссию, иногда длительную. Однако это не означает, что опухолевая прогрессия при хроническом миелолейкозе связана с селезенкой.

Важнейшим и ранним признаком терминальной стадии и приближающегося бластного криза является развитие рефрактерности к миелосану. Нередко в начале терминальной стадии миелосан ведет к снижению количества лейкоцитов, однако остается увеличенной или даже растет селезенка или печень. В этом случае уже появляется разнокачественность лейкоцитов: одни подавляются миелосаном, другие к нему рефрактерны. Такая своеобразная «парциальная» рефрактерность к миелосану иногда развивается до отчетливых признаков бластного криза.

В 90% случаев в терминальной стадии хронического миелолейкоза обнаруживается анеуплоидия; преобладают гипердиплоидные клоны.

Хронический миелолейкоз детей подразделяют на 2 формы — инфантильную, которая преобладает у детей моложе 3 лет, и ювенильную, встречающуюся чаще после 5 лет. Хронический миелолейкоз у детей составляет 1,5—3% всех лейкозов.

Инфантильная форма хронического миелолейкоза отличается от хронического миелолейкоза взрослых рядом особенностей: отсутствует Ph'-хромосома, хотя возможны иные неспецифические хромосомные аномалии, в эритроцитах значительно повышено содержание фетального гемоглобина: его уровень достигает 100% (при норме менее 2%).

В крови при инфантильной форме хронического миелолейкоза отме-

чаются тенденция к тромбоцитопении уже в развернутой стадии болезни, нередко моноцитоз и эритрокарицитоз, повышение процента незрелых форм. В сыворотке и моче значительно повышено содержание лизоцима. В клинической картине при инфантильной форме наблюдаются лимфаденопатия, тогда как селезенка нередко лишь умеренно увеличена, высыпания на лице, повышается восприимчивость к инфекции. Инфантильная форма хронического миелолейкоза течет неблагоприятно, средняя продолжительность жизни не превышает 8 мес.

Ювенильная форма характеризуется наличием Ph'-хромосомы в миелоидных клетках; она мало отличается от хронического миелолейкоза взрослых, хотя у детей и при этой форме нередко в развернутой стадии обнаруживается лимфаденопатия и увеличение не только селезенки, но и печени.

Форма хронического миелолейкоза без Ph'-хромосомы встречается у детей и взрослых больных [Whang-Peng, 1968; Bousser, 1973]. Она отличается неблагоприятным течением и малой средней продолжительностью жизни больных.

Неблагоприятный прогноз имеет хронический миелолейкоз с Ph'-хромосомой, протекающий с тенденцией к тромбоцитопении уже в развернутой стадии или с высоким содержанием миелоцитов или базофильных клеток в периферической крови (при умеренном повышении уровня лейкоцитов).

Следует выделять хронический миелолейкоз с Ph'-хромосомой у лиц старше 60 лет. Нередко он развивается медленно, больные живут долго.

Лечение. В развернутой стадии в настоящее время основным средством лечения является миелосан (милеран, бусульфан). Применяют малые дозы препарата — 4—6 мг/сут. От лечения большими дозами отказались в связи с риском аплазии и трудностью контроля за терапией. Непременное правило терапии миелосаном в дозе 4—6 мг/сут — уменьшение ее вдвое при снижении уровня лейкоцитов наполовину от исходной величины и отмена лечения, а затем переход к поддерживающим дозам препарата при падении лейкоцитов до $15 \cdot 10^3$ — $20 \cdot 10^3$ в 1 мкл. Это определяется тем, что число лейкоцитов продолжает снижаться и после отмены препарата, вследствие чего возникает угроза аплазии.

Показанием к назначению миелосана служит установление диагноза хронического миелолейкоза, хотя у больных при очень медленно развивающемся процессе (нередко у пожилых людей) цитостатическую терапию начинают лишь при прогрессирующем увеличении числа лейкоцитов. Так называемое первично сдерживающее лечение [Кассирский И. А., Волкова М. А., 1961; Волкова М. А., 1979] направлено на подавление плацдарма еще относительно небольшой опухоли.

При лейкоцитозе до $1 \cdot 10^5$ в 1 мкл (100 000 в 1 мкл) обычно доза миелосана не должна превышать 4 мг/сут, при лейкоцитозе около $20 \cdot 10^3$ в 1 мкл (20 000 в 1 мкл) она составляет 2 мг/сут (для взрослых). Ближайшими показателями эффективности миелосанотерапии становятся быстро наступающее уменьшение или исчезновение признаков интоксикации (потливости, слабости) и сокращение селезенки. В течение первых 2—3 нед лечения количество лейкоцитов в крови возрастает иногда вдвое против исходного, состав клеток несколько омолаживается. След за этим начинается неуклонное падение числа лейкоцитов, сокращается процент молодых клеток. Временное повышение уровня лейкоцитов — своеобразный показатель эффективности терапии.

Когда уровень лейкоцитов в крови становится близким к нормальному, переходят к поддерживающей терапии — постоянному применению небольших доз (например, 2 мг 1—2—3 раза в неделю в зависимости от уровня лейкоцитов и его стабильности). Иногда пользуются интермиттирую-

щим методом лечения: полная отмена миелосана после снижения лейкоцитов до $15 \cdot 10^3$ — $20 \cdot 10^3$ в 1 мкл и возобновление лечения обычными дозами препарата, когда число лейкоцитов вновь повысится до $40 \cdot 10^3$ — $50 \cdot 10^3$ в 1 мкл. Результаты лечения этими методами существенно не различаются.

Иногда даже один курс (20—40 дней) лечения миелосаном приводит к длительной (несколько месяцев или год) нормализации уровня лейкоцитов в крови; чаще уровень лейкоцитов стабилизируется при поддерживающих дозах миелосана. Долго не требуется изменения ритма лечения. Отмена препаратов в развернутой стадии процесса не приводит к быстрому нарастанию лейкоцитоза. Эта особенность частично обусловлена медленной пролиферацией клеток при хроническом миелолейкозе, но в большей мере — механизмом действия миелосана.

В развернутой стадии болезни, как правило, не происходит «привыкания» к миелосану; лечение эффективно в течение всей этой стадии. Больные хроническим миелолейкозом сохраняют хорошее самочувствие в течение всего развернутого этапа болезни: они работоспособны.

При терапии миелосаном продолжительность жизни больных, по данным Conrag (1973), Jasquillat и соавт. (1978), удлинилась по сравнению с нелечеными с 31 до 42 мес, в среднем по данным Cervantes, C. Rozman (1982) — до 45,7, а по данным М. А. Волковой (1979) — до 54,8 мес.

Особенности эффекта миелосана [Paddow, Temmis, 1953] определяются механизмом его действия. Elson (1958), Dunn, Elson (1970) установили, что у крыс миелосан подавляет прежде всего стволовые клетки, он не действует непосредственно на пролиферирующие клетки и на клетки созревающего пула; последние определенное время (около 2 нед) даже при гибели клеток-предшественниц и отсутствии абортивного кроветворения поддерживают показатели крови на исходном уровне.

Действуя на родоначальную клетку хронического миелолейкоза, миелосан останавливает продукцию лейкозных клеток. В нелеченых случаях терминальная стадия хронического миелолейкоза наступает раньше.

Длительное применение миелосана ведет к повреждению клеток эпителия большинства органов, особенно бронхов, легочных альвеол, шейки матки и т. д. Это обуславливает фиброз легочной ткани; в эксперименте показано развитие катаракты у кроликов, длительно получающих миелосан [Koss et al., 1965].

Наряду с миелосаном в терапии развернутой стадии хронического миелолейкоза в ряде случаев используют такие препараты, как миелобромол, 6-меркаптопурин, гексафосфамид, гидроксимочевина (НУ). В отличие от миелосана эти препараты действуют преимущественно на пролиферирующие клетки, следовательно, в основном на более низкие уровни гемопоэза, чем миелосан. Эффект этих препаратов (уменьшение массы клеток, снижение лейкоцитоза в крови) наступает раньше, чем миелосана. Однако улучшение менее стабильно и требует более частого контроля показателей крови. Миелобромол обычно дают в дозе 250 мг/сут ежедневно или реже в течение 2—3 нед. Доза 6-меркаптопурина — 100—150 мг/сут, гидроксимочевины — 1000—2500 мг. Если после нормализации уровня лейкоцитов препараты отменяют без назначения поддерживающей терапии, то вскоре может начаться бурный рост числа лейкоцитов.

Терапия хронического миелолейкоза в развернутой стадии облучением селезенки долго существовала паритетно с терапией миелосаном (этот метод был введен в практику Sepp на 50 лет раньше миелосанотерапии — в 1903 г.). Облучение селезенки было эффективным для снижения уровня лейкоцитов в крови и уменьшения клеточности костного мозга.

При однократном облучении селезенки в дозе 2—4 Гр снижение лейкоци-

тов в крови до близких к норме цифр происходило через 2—6 нед. Быстрота эффекта, обнаруженная в этом случае, как и найденное Gunz снижение числа митозов в костном мозге уже в первые часы после облучения, и в то же время относительно медленный ответ на однократное облучение свидетельствуют о том, что облучение селезенки действует на митотирующие клетки разных уровней гемопоэза. Изучение клеток — предшественниц миелопоэза в культуре при хроническом миелолейкозе до и после облучения селезенки (те же результаты и при сублейкемическом миелозе) показало снижение числа циркулирующих клеток-предшественниц, в частности КОЕ-ГМ [Забелина Т. С. и др., 1980; Barett et al., 1977; Koeffler et al., 1979]. Цитопенический эффект обнаруживается во всех 3 ростках: и в гранулоцитарном, и в тромбоцитарном, и в эритроцитарном. В терминальной стадии облучение селезенки не дает эффекта.

Продолжительность жизни 50% больных, получающих миелосан, почти на год больше, чем больных, леченных облучением селезенки. Эти результаты, удобство применения миелосана и возможность проведения с его помощью поддерживающей терапии привели к тому, что он вытеснил облучение селезенки в терапии хронического миелолейкоза. Однако при резкой спленомегалии лучевая терапия может оказаться целесообразной.

Спленэктомия как метод лечения больных хроническим миелолейкозом применялась еще в конце XIX века. Ее цель — уменьшение массы опухолевых клеток. На это же рассчитан и лейкаферез, проводимый в развернутой стадии хронического миелолейкоза. Интермиттирующий (4—5 раз в мес) или интенсивный (4—5 раз в неделю) лейкаферез уменьшает лейкоцитоз на 75%, а тромбоцитоз — на 35%; удается поддерживать состояние компенсации иногда в течение многих лет.

Приблизительно с 1972 г. начались попытки интенсивной терапии хронического миелолейкоза в развернутой стадии. Целью интенсивной терапии, включающей комбинацию химиопрепаратов, облучение селезенки и спленэктомию, является достижение истинной ремиссии: уничтожение Ph'-позитивных клеток. В первой программе интенсивной терапии (L-5) использовали цитозар и тиогуанин 5-дневными курсами, повторяемыми с интервалом 9—14 дней до глубокой цитопении. Эта программа, в которую, кроме химиотерапии, входили облучение селезенки и спленэктомия, позволила добиться ремиссии приблизительно в 40% случаев хронического миелолейкоза. Иногда ремиссия продолжалась несколько лет, однако чаще оказывалась кратковременной [Cunningham et al., 1979].

В настоящее время разработана программа L-15 интенсивной терапии хронического миелолейкоза [Goto et al., 1982]. Как и по программе L-5, лечение начинается со спленэктомии при невысоких показателях крови или с облучения селезенки, а затем спленэктомии, если уровень лейкоцитов и тромбоцитов высок и есть угроза тромбоцитических осложнений после операции. Следующая затем химиотерапия периода индукции включает цитозар, рубомицин и тиогуанин и проводится по схеме «4+2» [цитозар 100 мг/(м² · сут) и тиогуанин — 100 мг/м² 2 раза в день назначают 4 дня подряд, а рубомицин по 45 мг/(м² · сут) — 2 первых дня]. Курсы индукции ремиссии повторяются не менее 3 раз с кардиологическим контролем после каждого. Если нет уменьшения клеток, содержащих Ph'-хромосому, и появления Ph'-негативных клеток, то данная программа отменяется. При эффективной терапии за курсами индукции следует консолидационная терапия.

Консолидация ремиссии состоит из 5 циклов цитозара, вводимого в течение 4 дней, параллельно которому в первом цикле применяют гидроксимочевину, во втором — метотрексат, в третьем — тиогуанин, в четвертом — циклофосфан и винкристин, в пятом — рубомицин и тиогуанин. Перерыв

между курсами 3—4 нед. За периодом консолидации следует терапия поддержания ремиссии, которая может быть такой же, как при остром нелимфобластном лейкозе (см. «Лечение острых нелимфобластных лейкозов»).

Программа L-15 позволила добиться ремиссии у 50% больных хроническим миелолейкозом в развернутой стадии. Длительность ремиссии оказалась и в этих случаях, как и при лечении по программе L-5, различной (от нескольких месяцев до нескольких лет). Окончательно судить о влиянии периода ремиссии на длительность жизни больных хроническим миелолейкозом пока трудно, однако в тех случаях, где удавалось достичь ремиссии, жизнь больных нередко существенно удлинялась [Goto et al., 1982].

В развернутой стадии хронического миелолейкоза оказалась эффективной трансплантация костного мозга от близнеца [Fefer et al., 1979, 1982]. Описаны 7-летние ремиссии после такой трансплантации. В последнее время появилось несколько сообщений об эффективной аллогенной трансплантации костного мозга в развернутой стадии хронического миелолейкоза [Томас Э. Д., 1983; Clift et al., 1982; Goldman et al., 1982].

Лечение хронического миелолейкоза в терминальной стадии принципиально отличается от его лечения в развернутой стадии. Терапия, как правило, рассчитана на уничтожение бластных клеток.

В течение первых месяцев терминальной стадии, иногда года, еще эффективна длительная непрерывная монотерапия миелобромолом по 250 мг/сут сначала ежедневно, затем с интервалами (возобновлять терапию, когда начинается повышение лейкоцитов выше $3 \cdot 10^9/\text{л}$ при нормальном уровне тромбоцитов), или 6-меркаптопурином по 100 мг/сут ежедневно внутрь 2—3 нед с последующим коротким перерывом, отменяемым в случае начинающегося повышения лейкоцитов. Монотерапия нередко позволяет добиться исчезновения бластных клеток, а в отдельных случаях даже возврата чувствительности лейкозных клеток к миелосану. Еще некоторое время может быть эффективной терапия миелобромолом и преднизолоном; затем, когда появляется резистентность к монотерапии, ее приходится заменять курсовой терапией по цитостатическим схемам POMP, COP, «7+3», COAP, TRAMPCOL (см. табл. 9). Если терминальная стадия начинается с цитопении, то могут быть эффективными сочетания винкристина и преднизолона (4—6-недельный курс), винкристина, преднизолона и рубомицина (4—6-недельный курс — см. «Лечение острого лимфобластного лейкоза детей»), ВАМП.

В целом описываемая тактика в терминальной стадии позволила продлить жизнь больных приблизительно до 10—12 мес. Однако и при этой терапии процесс в терминальной стадии остается прогрессирующим.

Добиться истинной ремиссии в терминальной стадии, особенно в ее начале, иногда удается с помощью программы интенсивной терапии L-15 и трансплантации костного мозга [Goto et al., 1982; Champlin et al., 1982]. Наряду с трансплантацией костного мозга от близнеца или аллогенного костного мозга [Thomas et al., 1971; Floersheim, Storb, 1973; Fever et al., 1982] в терминальной стадии можно применить аутологичный костный мозг или аутологичные клетки крови, полученные от данного больного в развернутой стадии процесса или в ремиссии с помощью лейкафереза. Клетки — предшественницы гранулоцитов, эритроцитов, смешанные клетки-предшественницы — КОЕ-ГЭММ в костном мозге, в лейкоконцентрате сохраняют в жидком азоте в течение нескольких лет [Goldman et al., 1978, 1980; Lasky et al., 1981; Goldman, Bayghan, 1983] и с успехом используют после интенсивной цитостатической и лучевой подготовки больного.

Внекостномозговые лейкоэмические инфильтраты, нередко в терминальной стадии, лечат чаще всего облучением, но они могут оказаться избирательно

чувствительными к цитостатической терапии. Например, лейкоиды кожи в ряде случаев удается полностью ликвидировать с помощью сочетания цитозара и рубомицина (схема «7+3»). При инфильтрации мозговых оболочек, как и для лечения нейролейкемии при остром лейкозе, с хорошим эффектом применяют метотрексат с цитозаром эндотриомбально.

В заключение необходимо подчеркнуть, что важную роль в удлинении жизни больных хроническим миелолейкозом, в обеспечении соматической и социальной компенсации играет правильно поставленная амбулаторная терапия [Кост Е. А.; Волкова М. А., 1979]. В развернутой стадии больные не нуждаются в госпитализации, а в большинстве — и в освобождении от работы. Даже в терминальной стадии на протяжении месяцев больные в отдельных случаях сохраняют трудоспособность (все внутривенные вливания цитостатиков производят амбулаторно).

СУБЛЕЙКЕМИЧЕСКИЙ МИЕЛОЗ

Сублейкемический миелоз (миелосклероз с миелоидной метаплазией, идиопатический — первичный миелофиброз, агногенная миелоидная метаплазия, миелоидная спленомегалия, алейкемический миелоз, остеомиелопозитическая миелодисплазия — синонимы) относится к гемобластомам, проявляющимся миелопролиферацией типа панмиелоза или миеломегакариоцитарного миелоза, ранним развитием миелофиброза и остеомиелосклероза (необязательный признак), трехростковой миелоидной метаплазией селезенки и лейкоэритробластической картиной периферической крови.

Принадлежность заболевания к гемобластомам и вторичный, реактивный характер миелофиброза доказаны в последнее время с помощью исследования типов Г-6-ФД в клетках крови и в фибробластах костного мозга и кожи у мулаток, гетерозиготных по этому ферменту [Jacobson et al., 1978; Fialkow, 1980].

Патогенез миелофиброза и остеомиелосклероза при данном заболевании мало изучен. Допускаются индукция фибробластной активности неопластическим клоном, серотонинемией, свойственной сублейкемическому миелозу аноксией, и, наконец, причинная роль пролиферации мегакариоцитов в развитии миелофиброза [Groopman, 1980; Malaspia, 1980; Burkhardt et al., 1982]. Топография миелофиброза соответствует участкам скопления мегакариоцитов [собственные наблюдения 1969; Ханджан К. Г., 1970; Heller et al., 1945; Burkhardt, 1969].

Согласно одной из новых концепций патогенеза миелофиброза, его развитие обусловлено при данной форме лейкоза мегакариоцитами и тромбоцитами, продуцирующими ростовой фактор, усиливающий пролиферацию фибробластов [Groopman, 1980; Phadke et al., 1981].

Патологическая анатомия. С помощью прижизненного морфологического исследования костного мозга больных методом трепанобиопсии установлено, что морфологической основой заболевания является миелопролиферация типа панмиелоза или миеломегакариоцитарного миелоза [Хасанова К. Д., 1969; Кассирский И. А., 1971; Абрамов М. Г., 1974; Неменова Н. М., 1974; Dameshek, 1951; Lennert et al., 1975; Buysens et al., 1977]. Выявлена определенная морфологическая стадийность заболевания: оно начинается с неравномерной пролиферации клеток 3 рядов и особенно мегакариоцитов (рис. 83) (I стадия), постепенно присоединяется миелофиброз (II стадия) (рис. 84), а затем остеомиелосклероз (III—IV стадия) (рис. 85). Мегакариоциты отличаются большими размерами и атипизмом строения. В гиперпластическом костном мозге, как правило, уже имеется ретикулиновый миелофиброз, выявляемый импрегнацией нитратом серебра (рис. 86). Позднее появляются очаги грубоволокнистого коллаgenoвого миелофиброза, нарушающие архитектуру костного мозга, вплоть до беспорядочного его строения. В тяжках

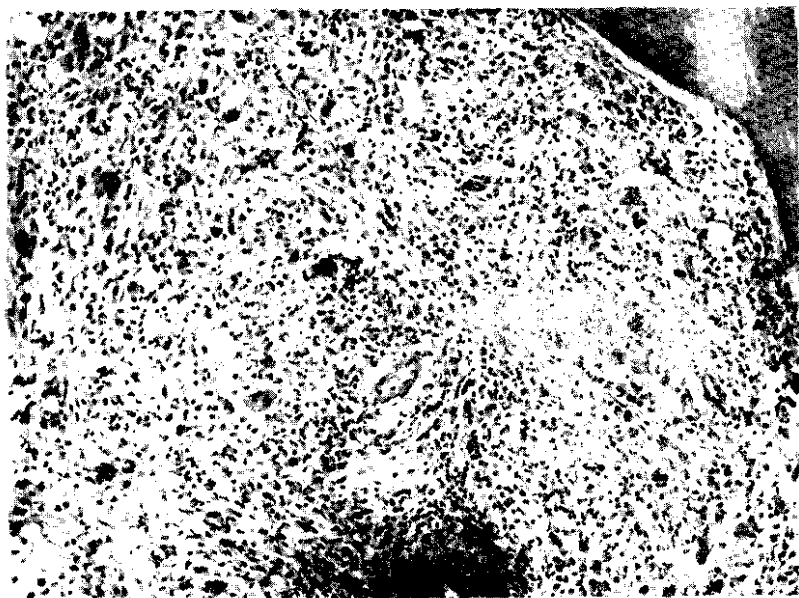


Рис. 83. Гистологический препарат костного мозга. Пrolиферация 3 ростков костного мозга с преобладанием мегакариоцитарного у больного сублейкемическим миелозом. Ув. 120.

соединительной ткани сохраняются очаги гемопоэза, среди которых по-прежнему преобладают мегакариоциты, запаянные между волокон, сдавленные и уродливые (рис. 87).

В стадии образования неполноценной остеонидной кости резко увеличивается число трабекул, имеющих причудливый вид, суживаются костномозговые пространства, заполненные тяжами соединительной ткани и редуцированным кроветворным костным мозгом (см. рис. 87). 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 клеток, рядом участки жира, грубоволокнистого миелофиброза и остеосклероза.

В селезенке (и в печени) выявляется трехростковое кроветворение с локализацией в синусах (рис. 88). 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 служит 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 (4 собственных наблюдений).

Функциональные и топографические особенности гемопоэза. Радиологическими методами исследования функционального состояния гемопоэза установлено, что эритропоэз при данном заболевании усилен и часто неэффективен [Christensen, 1975; Barosi, 1981], тромбоцитопоэз значительно усилен [Weinfeld et al., 1975], но тромбоциты часто отсутствуют.

Регистрируется экстрамедуллярный эритропоэз в селезенке (и печени), а также в трубчатых костях; захват изотопа костным мозгом плоских

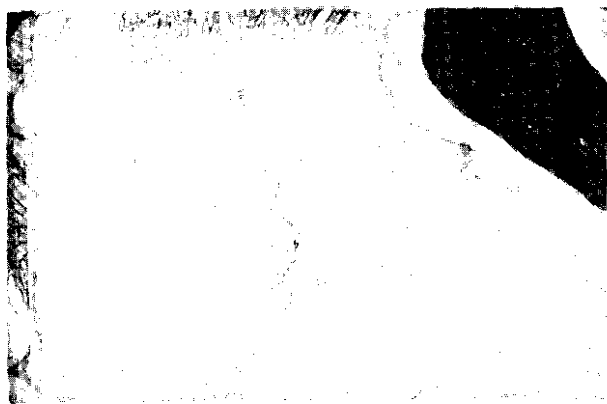


Рис. 84. Гистологический препарат костного мозга. Резко выраженный коллагеновый миелофиброз. Ув. 120.



Рис. 85. Гистологический препарат костного мозга. Миелофиброз, остеомиелосклероз. Гиперплазия гемопоэтических клеток. Ув. 90.

Рис. 86. Гистологический препарат костного мозга. Ретикулярный миелофиброз. Окраска питратом серебра. Ув. 120.



костей часто снижен, вплоть до полного отсутствия; в отдельных случаях единственным местом эритропоэза является селезенка.

Эритроцитокинетика, изучаемая с помощью добавочной метки эритроцитов ^{51}Cr , выявляет усиленную секвестрацию эритроцитов, нарастающую по мере увеличения селезенки [Сахибов Я. Д., Демидова А. В., 1975; Christensen, 1975]. 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 ежесуточной продукции [Christensen, 1975].

Исследования топографии костномозгового гемопоэза с помощью ^{99}Tc , [Сахибов Я. Д., Демидова А. В., 1982], 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 [Montz, Schneider, 1968], 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



Рис. 87. Гистологический препарат костного мозга. Резко выраженный миелофиброз, остеомиелосклероз, подавление миелопоэза, новообразование сосудов. Ув. 120.



Рис. 88. Гистологический препарат печени (биопсия) у больной сублейкемическим миелозом, осложненным циррозом печени. Дискомплексаия печеночных балок, новообразование соединительной ткани, клеточные пролифераты. Ув. 150.

которой составляет 10—20% [Laszlo, 1976]. Ее причинами являются циррозы печени [Климова Н. Ф., 1976; Sherlock, 1966], вторичные по отношению к миелоидной метаплазии с сопутствующим образованием фиброзной ткани (см. рис. 88) [Кассирский И. А., 1970]; обструкция тока крови очагами миелопоэза 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 миелоэза изменения в крови и в трепанате костного мозга подвздошной кости [Демидова А. В., Зеленкина Л. И., 1980].

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 и тромбоцитемии; в их реализации, а также в развитии истинных тромботических осложнений имеют значение не только количество, но и вышеупомянутые «дефекты хранения» тромбоцитов. Опыт спленэктомии показал исходную несостоятельность гемостаза у многих больных, чаще гипокоагуляцию [Демидова А. В., Жердева Л. В. и др., 1979], а также хронический ДВС-синдром с острой геморрагической фазой, развивающейся после спленэктомии (собственные наблюдения).

Несостоятельность гемостаза, а также тромбоцитопения определяют различные геморрагические осложнения, в частности, нередкие кровотечения из 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 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 — подобная аплазии картина крови, напоминающая злокачественный миелофиброз [Lewis, Szur, 1963].

По данным А. И. Воробьева, А. В. Демидовой (1979), заболевание проходит те же фазы, что и хронический миелодисплазический синдром. Симптомы терминальной фазы: высокий бластоз, нарастающее омоложение формулы крови или наводнение крови эритрокариотами и осколками ядер мегакариоти-

тов, нередко лихорадка. Ей часто соответствуют III—IV морфологическая стадия заболевания и гиперспленизм.

Возможна и ускоренная терминальная фаза [Bearman et al., 1979]. Причиной смерти становятся недостаточность кроветворения, сердечная, почечная, печеночная недостаточность, дистрофия, инфекционные осложнения и др. Главный фактор отрицательного прогностического значения — развитие миелофиброза и остеосклероза [Chelool, Briere, 1976].

Критерии диагноза: спленомегалия с миелоидной метаплазией, преобладающим эритропоезом, лейкоэритробластическая картина периферической крови (умеренный лейкоцитоз, нейтрофилез, сдвиг в формуле крови до единичных миелоцитов, эритрокарицитоз); миелофиброз и остеомиелосклероз в гистологических препаратах костного мозга в сочетании с мегакарицитозом, миеломегакариоцитарным миелозом или панмиелозом.

Необходимо исключить заболевания, которые могут сопровождаться реактивным миелофиброзом и остеосклерозом: эритремию, хронический миелолейкоз, хронический мегакариоцитарный миелоз, острые лейкозы, лимфопролиферативные заболевания, миелокарциноматоз.

При дифференциальной диагностике с хроническим миелолейкозом, который может сопровождаться реактивным миелофиброзом и выраженной спленомегалией, а иногда 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 мегакарицитов 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 анемизу: тяжесть плевры, эффективность цитостатической терапии, рецидивы по эритремической линии свидетельствуют об эритремии. Возможны «гибридные» формы заболеваний с признаками 2 и 3 миело-пролиферативных 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 эритрокарицитами. В литературе эти формы описаны под названием «злокачественный» [Lewis, Szur, 1963] или «острый миелофиброз» [Bearman et al., 1979]. Хотя клинко-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 [Van Slyck et al., 1970; Bird, Proctor, 1977], острый мегакариоцитарный лейкоз [Bain et al., 1982], так называемый острый панмиелоз (классификация ВОЗ 1982 г.), сублейкемический миелоз без спленомегалии с возможными аутоиммунными цитопеническими осложнениями [Демидова А. В., 1981].

Дифференциальная диагностика с раковым остеосклерозом основана на обнаружении в трепанате подвздошной кости или пунктате 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 внепочечной портальной гипертензией, синдромом 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: трепано-биопсия костного мозга, пункция селезенки, биопсия печени, уточняющие диагнозы. Следует помнить о возможности осложнения сублейкемического миелоза портальной гипертензией и циррозами 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.

Применяют цитостатики в комплексе с преднизолоном. Используют миелосан, миелобромол, имифос, гидроксимочевину (Hydrea), алкеран. Следует проявлять осторожность в определении суточной дозы (рекомендуются половинные дозы по отношению к применяемым при хроническом миелолейкозе) и систематически контролировать гематологические показатели.

Лучевая терапия назначается главным образом при большой селезенке, обычно в комплексе с преднизолоном. Разовые дозы облучения составляют 0,5—1 Гр, курсовые — 7 Гр, суточные дозы преднизолона в этой комбинации — 20—30 мг. Удастся уменьшить селезенку на срок до 6 мес, но цитопенические осложнения лучевой терапии часты и прогностически неблагоприятны. При бластном кризе используют принципы терапии острого лейкоза.

Анемический синдром иногда диктует необходимость гемотранфузий. Глюкокортикостероидные гормоны являются средством выбора для лечения гемолитической анемии, тромбоцитопении как аутоиммунной, так и гиперсеквстрационной. В зависимости от тяжести анемии применяют 2 схемы лечения: при одной назначают средние дозы преднизолона (30—50 мг/сут), при второй большие — 2 мг/кг на 2 нед 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 мес. 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 энантата по 600 мг внутримышечно 1 раз в неделю на протяжении 6 мес на фоне ежемесячного контроля за функциональными пробами печени и побочным действием терапии в целом. Вместо андрогенов можно применять анаболические гормоны — неробол по 30 мг/сут. Если их назначают для борьбы с истощением, то доза уменьшается до 10—15 мг/сут.

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

В практике терапии ряда осложнений заболевания в последнее время широко применяется спленэктомия [Демидова А. В. и др., 1980; Silverstein, 1979]. Прежнее отрицательное отношение к ней сменилось рациональным применением по дифференцированным показаниям.

Этому способствовали улучшение хирургической техники, успехи реанимационной службы, адекватное исследование гемостаза и при необходимости его коррекция, а также представление о гемолитическом процессе в селезенке. Вместе с тем спленэктомия остается серьезным вмешательством, чреватым опасными непосредственными осложнениями: кровотечениями, инсультным поджелудочной железы, пневмонией, тромбозами сосудов и более

отдаленными — так называемым постспленэктомическим гематологическим синдромом — лейкомизацией трехростковой направленности с наводнением периферической крови эритрокариоцитами и молодыми элементами гранулоцитарного ряда, с тромбоцитозом или тромбоцитопенией.

Показания к спленэктомии: 1) выраженная гемолитическая анемия, не поддающаяся консервативной терапии и требующая частых гемотрансфузий; 2) тромбоцитопения ниже $1 \cdot 10^5$ (100 000) в 1 мкл при неэффективности консервативной терапии в отношении геморрагического синдрома; 3) рецидивирующие инфаркты селезенки и механические компрессионные явления; 4) внепеченочный портальный блок. Вопрос о показаниях к спленэктомии при внутрипеченочном портальном блоке остается открытым. Очевидно, в подобных случаях спленэктомия нужно дополнять наложением спленоренального шунта, однако мы наблюдали положительные результаты и только при спленэктомии [Демидова А. В., Зеленкина Л. И., 1980].

Противопоказания к спленэктомии: 1) ДВС-синдром; 2) одновременное значительное увеличение печени; 3) терминальные в гематологическом и клиническом отношении стадии заболевания с быстрым ростом селезенки, бластозом, цитопенией, лихорадкой, оссалгией; 4) лейкоцитозные формы заболевания; 5) тромбоцитоз.

Операция мало перспективна у больных с редукцией гемопоэза в плоских и трубчатых костях и локализацией кроветворения только в увеличенной селезенке [Сахибов Я. Д.], при резко выраженном миелофиброзе и остеомиелосклерозе с угнетением гемопоэза, при лихорадке, которая нередко предвещает бластный криз.

Обязательным условием спленэктомии являются коррекция нарушений гемостаза, профилактика и лечение тромбозов и ДВС-синдрома с помощью гепарина, который следует назначать с первых же дней послеоперационного периода, если нет противопоказаний, в малых дозах (5000 ЕД под кожу живота дважды в сутки) или в лечебных дозах по показаниям. При послеоперационных тромбоцитозах показаны дезагреганты: ацетилсалициловая кислота до 1 г/сут (осторожно!), курантил до 200 мг/сут, в острых случаях — реополиглюкин.

При правильном отборе больных для спленэктомии достигается значительный терапевтический эффект до 5 лет и более.

ЭРИТРЕМИЯ

Эритремия (истинная полицитемия, болезнь Вакеза) — хронический лейкоз с поражением на уровне клетки — предшественницы миелопоэза — 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 метоплазия в селезенке.

Заболеваемость составляет от 0,6 до 1,6 на 100 000 населения [Silverstein, 1973]. Наблюдаются семейные случаи болезни.

Патогенез. Клональная природа миелопролиферации 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 [Fialkow, 1976; Adamson et al., 1980].

Специфических цитогенетических аномалий при эритремии не найдено. По данным Wurster—Hill и сопр. (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 12p [Westin et al., 1982].

Дефекты хромосом — анеуплоидия, псевдоплоидия, структурные аберрации — имеют клональный характер и не обнаруживаются в лимфоцитах. У леченных цитостатиками они встречаются чаще. По данным авторов, больные с первоначально обнаруженными нарушениями кариотипа не predisположены 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 [Bendjamin et al., 1979].

Патологическая анатомия. Характерными патологоанатомическими признаками нелеченой эритремии являются переполнение всех органов и тканей кровью, тромбы в сосудах и их органные 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 (рис. 89).

Помимо этого классического варианта, могут наблюдаться изменения еще 3 типов: гиперплазия эритроидного и мегакариоцитарного ростков (см. рис. 89), гиперплазия эритроидного и гранулоцитарного ростков; гиперплазия преимущественно эритроидного ростка [Frisch et al., 1982]. Запасы железа в костном мозге значительно уменьшены [Ellis et al., 1975]. Плазмодарм кроветворения часто расширен, жировой костный мозг может выглядеть красным, кроветворным.

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, дисконфлексация 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 фибрирован. 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 синдрома или геморрагического диатеза.

Функциональное состояние эритропоэза, по данным радиологических исследований с применением ^{59}Fe и ^{52}Fe , резко усилено: укорочен период полувыведения ($T_{1/2}$) радиоактивного железа, введенного в вену, усилена его утилизация костным мозгом и ускорен кругооборот [Сахибов Я. Д., 1976; Lewis, Szur, 1975].

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 [Сахибов Я. Д., Демидова А. В., 1980].

Наблюдается ускорение захвата ^{59}Fe без должного роста радиоактивности эритроцитов, что свидетельствует о гибели части эритроидных элементов на ядерных стадиях [Pollycove et al., 1966]. «Селезеночные» эритроциты имеют маркеры эмбрионального эритропоэза [Christensen, 1975].

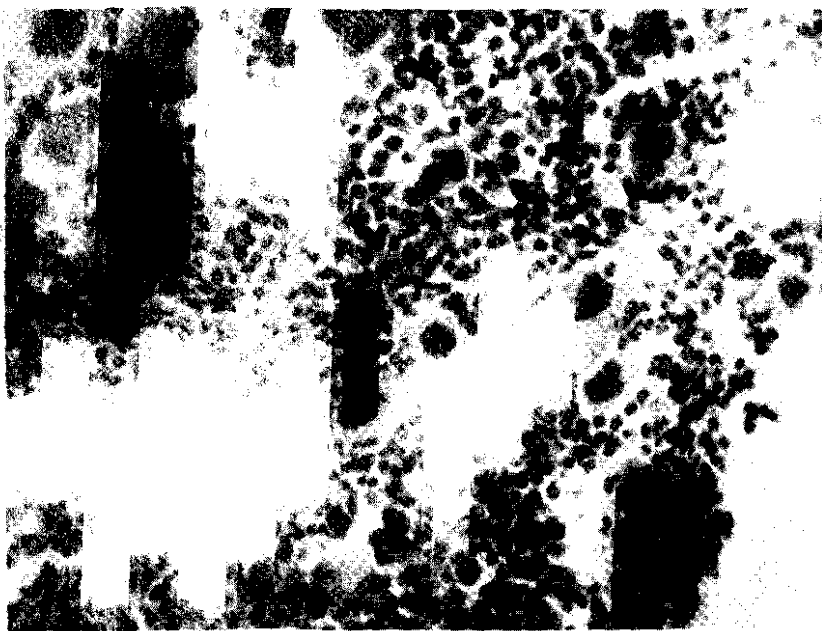


Рис. 89. Гиперплазия костномозговой ткани и вытеснение жира в трепанате костного мозга при эритремии; множество мегакариоцитов. Ув. 200.

Продолжительность жизни эритроцитов при эритремии может быть нормальной и укороченной, причем по мере увеличения селезенки она укорачивается [Сахибов Я. Д. и др., 1976]. Тромбоцитопоз, исследованный Weinfeld (1975, 1978) 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.

К л и н и к а. 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 более крупных артерий нижних и верхних конечностей, тромбофлебит, тромботический инсульт, инфаркт миокарда или легкого и, особенно, эритромелалгия — острые жгучие боли в кончиках пальцев, устранимые 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 миелодной метаплазией селезенки.

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 костном мозге — картина панмиелоза. 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 (см. ниже). Селезенка обычно не пальпируется, но скинтиграфическое исследование нередко выявляет ее небольшое увеличение. Тромботические осложнения возможны и в этой стадии заболевания.

IIА стадия процесса — эритроэмическая — является развернутой, для нее нехарактерна миелоидная метаплазия селезенки. Продолжительность этой стадии составляет 10—15 лет и более. Субъективное состояние в это время чаще нарушено. Выражены плетора, спленомегалия, а несколько ранее — и гепатомегалия. Тромбозы артериальных и венозных сосудов, геморрагические осложнения на этой стадии наблюдаются чаще, чем на I. 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.

Ко IIБ стадии также относится эритроэмический, развернутый процесс, но с миелоидной метаплазией селезенки. Плетора может быть выражена в большей или меньшей степени, наблюдается спленомегалия и гепатомегалия. В крови в этой стадии отмечается панцитоз с лейкоцитозом выше $15 \cdot 10^3$ (15 000) в 1 мкл и сдвигом лейкоцитарной формулы до миелоцитов, единичные эритрокарициты. В костном мозге, как и в IIА 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 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 в этой стадии могут быть острый лейкоз, хронический миелолейкоз (Ph^+ = позитивный и Ph^- = негативный), гипопластическое состояние кроветворения и трудно классифицируемые гематологические изменения.

Артериальная гипертензия, возникающая при эритремии в 35—50% случаев, обусловлена повышением периферического сопротивления в ответ на увеличенную вязкость крови [Шербак Е. М., Демидова А. В., 1964], развитием уратового диатеза, хронического пиелонефрита, нарушениями кровообращения в паренхиме почек, тромбозом и склерозом почечных артерий и т. д.

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 (см. выше), преходящих нарушений церебрального и коронарного кровообращения, геморрагических отеков голеней, а также тромбозы венозных и артериальных сосудов и кровотечения. Уже на этой стадии могут быть нарушения

гемостаза, которые, по Л. Д. Сидоровой и соавт. (1981), выглядят нередко как латентная тромбогенная опасность, 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 [Wetherly-Mein, 1978]. Их развитию способствуют тромбоцитоз и качественные нарушения тромбоцитов. В плазме крови нередко определяются циркулирующие агрегаты тромбоцитов, что бывает следствием не только их количественного увеличения, но и нарушения функциональных свойств тромбоцитов.

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 нормализуется показатель гематокрита [Wasserman, 1976]. С развитием эритремии (IIБ стадия), нередко наблюдается дефицит железа, нивелирующий плетору. Клинические проявления дефицита железа: слабость, глоссит, снижение сопротивляемости инфекциям, истончение ногтей — чаще наблюдаются у лиц старшего возраста.

Развитию анемической стадии предшествует определенная динамика клинико-геморрагических 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 [Демидова А. В., 1969].

Благодаря достижениям современной терапии продолжительность жизни больных приближается к популяционной, а медиана длительности болезни составляет от 11 до 15 лет [Lawrence, 1955; Gilbert, 1981]. Основную угрозу для жизни больных в эритремической стадии представляют сосудистые осложнения, а в анемической — гематологические, среди которых вырос удельный вес острого лейкоза, увеличившегося особенно 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. Petit и соавт. (1979) обозначают эти формы 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 идиопатического миелофиброза — наличием плеторы и длительностью миелопролиферации, отсутствием тенденции к быстрому завершению ретикулинового миелофиброза обычным, коллагеновым.

Duhamel (1970) относит эти формы к эритремии второго типа; американ-

ские авторы — просто к эритромии. Мы обозначаем их как эритромию в развёрнутой 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 эритромии, может иметь различные патогенез [Silverstein, 1975], не всегда связана с прогрессией процесса и во многих случаях с успехом лечится.

Анемия может быть железодефицитной, обусловленной кровотечениями и кровопусканиями; гемодилуционной, связанной с увеличением объема циркулирующей плазмы вследствие спленомегалии, гемолитической, вызванной вторичным гиперспленизмом. Наконец, анемия при эритромии может быть следствием неэффективного эритропоэза или сужения плацдарма эритропоэза при резко выраженном миелофиброзе. При исходе эритромии в острый лейкоз или в гипоплазию кроветворения наблюдается анемия, свойственная этим процессам.

Частота исхода эритромии в острый лейкоз составляет 1% у нелеченных и 11—15% у леченных цитостатиками — хлорбутином, ³²P [Modan, Lilienfeld, 1965; Landau, 1975], чаще развивается 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.

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

Закономерности опухолевой прогрессии гемобластозов [Воробьев А. И., 1973] распространяются и на эритромию, что подтверждается и цитогенетическими исследованиями.

Диагностика эритромии осложняется тем, что она не является единственной причиной эритроцитоза. Различают следующие виды красновровия.

I. Эритромия.

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 шунты, 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): гипернефронидный рак почек, гемангиобластома мозжечка, синдром Гиппеля—Линдау, гепатома, миома матки, опухоли (или гиперплазии) коркового и мозгового слоев надпочечников, феохромангенома 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, псевдополицитемия и др.

IV. Первичный эритроцитоз¹.

Эритремию в настоящее время диагностируют по определенным стандартизированным критериям. Можно заподозрить эритремию по увеличению показателей красной крови и гематокрита в периферической крови: для мужчин более $5,7 \cdot 10^6$ эритроцитов в 1 мкл, НВ более 177 г/л, Нт 52%; для женщин более $5,2 \cdot 10^6$ эритроцитов в 1 мкл, НВ более 172 г/л, Нт 48—40%.

Критерии диагностики эритремии:

Категория А. А1. Увеличение массы циркулирующих эритроцитов: для мужчин более 36 мл/кг, для женщин более 32 мл/кг.

А2. Нормальное насыщение артериальной крови кислородом (более 92%).

А3. Спленомегалия.

Категория В. В1. Лейкоцитоз более $12 \cdot 10^3$ в 1 мкл (при отсутствии инфекций и интоксикаций).

В2. Тромбоцитоз более $4 \cdot 10^5$ в 1 мкл (при отсутствии кровотечений).

В3. Увеличение содержания щелочной фосфатазы нейтрофилов (при отсутствии инфекций и интоксикаций).

В4. Увеличение ненасыщенной витамин В₁₂-связывающей способности сыворотки крови (более 2200 пг/мл).

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

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

Диагностические проблемы возникают в отношении чисто эритроцитарных 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 ⁵¹Cr, а иногда и объема циркулирующей плазмы с помощью сывороточного альбумина, меченного ¹³¹I).

При обнаружении нормальной массы циркулирующих эритроцитов и уменьшенного объема плазмы диагностируется относительный эритроцитоз, который, по данным Balcerzak, Bromberg (1975), встречается в 5 раз чаще, чем абсолютный.

Относительные эритроцитозы обычно возникают у мужчин пикнической конституции, имеющих избыточную массу тела, артериальную гипертонию и невращению, 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% [Smith, Landau, 1978; Gilbert, 1981].

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 диф-

¹ Под этим названием описан ряд семейных немиелопролиферативных заболеваний с неясным и очевидно неоднозначным патогенезом [Токарев Ю. Н. и др., 1981].

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 определяется $p_{50}O_2$ 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, реноваскулярной гипертонии и др. Изредка изменений костного мозга при эритремии нет (собственные данные, Ellis и соавт., 1975), и тогда диагноз эритремии можно поставить лишь при убедительной клинико-гематологической картине.

В настоящее время для дифференцировки эритремии и эритроцитозов предлагают исследовать эритропоэтины, количество которых при эритремии снижено, а при эритроцитозах увеличено, а также проводить культуральные исследования: рост эритроидных колоний без добавления эритропоэтина на эмбриональной телячьей плазме характерен для эритремии, если же он наблюдается только при добавлении эритропоэтинов, то предполагают эритроцитоз [Berlin, 1975].

Следует учитывать морфологические и функциональные характеристики клеток крови. Эритремию подтверждают крупные формы тромбоцитов и нарушение их агрегационных свойств; увеличение количества нейтрофилов более $7 \cdot 10^3$ в 1 мкл; повышение содержания в них щелочной фосфатазы; обнаружение высокого содержания на мембране нейтрофилов рецепторов к ^{125}I -G; повышение содержания лизоцима и витаминов B_{12} -связывающего протеина (продукты секреции нейтрофилов в плазму); увеличение абсолютного числа базофилов (окраска акриловым синим) более 65/мкл; увеличение содержания гистамина в крови и моче (продукт секреции базофилов).

Больные, у которых причины полицитемии выяснить не удалось, можно отнести к группе больных неклассифицируемой полицитемией. Цитостатическое лечение им не показано.

Лечение. Показаниями к кровопусканиям как самостоятельному методу лечения являются эритремия небольшой давности и доброкачественного течения, ее чисто эритроцитемический вариант, детородный возраст больного, рецидивы эритремии после цитостатической терапии со снижением уровня лейкоцитов и тромбоцитов.

Преимуществом кровопускания является отсутствие лейкозогенного действия и быстрая нормализация массы циркулирующих эритроцитов и вязкости крови, что надежно предупреждает геморрагические и в меньшей степени тромботические осложнения. Кровопускания уменьшают другие проявления эритремии, в частности, кожный зуд, уратовый диатез, висцеральные поражения и мало влияют на величину селезенки. Иногда они осложняются тромбозами сосудов в результате реактивного тромбоцитоза и гиперкоагуляции, вызывают дефицит железа.

В этой связи становятся ясными противопоказания к их назначению: первую очередь это тромбозы сосудов в острой стадии. Однако, по нашим

наблюдениям, на фоне дезагрегантной терапии (реополиглюкин, ацетилсалициловая кислота, курантил) и применения гепарина кровопускания в плеторе и тромбозах сосудов целесообразны и эффективны.

Задача терапии — нормализация количества гемоглобина до 140—150 г/л (85—90 ед) и показателя гематокрита (46—47%), 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 нед после окончания лечения (в зависимости от наличия или отсутствия реактивного тромбоцитоза к концу лечения) следует назначать дезагрегантную терапию — ацетилсалициловую кислоту по 0,5—1 г/сут и курантил по 150—200 мг/сут одновременно. Дополнительно непосредственно перед кровопусканием рекомендуется введение 400 мл реополиглюкина, а через иглу Дюфо — 5000 ЕД гепарина.

При противопоказаниях к применению ацетилсалициловой кислоты можно назначить курантил, папаверин или препараты никотиновой кислоты. По окончании лечения состояние больных и картину крови контролируют каждые 6—8 нед. Рецидив плеторического синдрома и гематокрит выше 50% требует повторения кровопусканий по той же схеме.

Показанием к назначению цитостатической терапии служат эритремия с лейкоцитозом, тромбоцитозом и спленомегалией, кожным зудом, висцеральными и сосудистыми осложнениями, тяжелым состоянием больного, а также недостаточная эффективность предшествующей терапии кровопусканиями, необходимость в их частом повторении, плохая переносимость и осложнение как стабильным тромбоцитозом, так и клинически проявляющимся дефицитом железа. В последнем случае на фоне терапии цитостатиками проводится заместительная терапия препаратами 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 лейкозогенного действия. Предпочтение отдается алкилирующим химиотерапевтическим препаратам. Наиболее эффективен имифос — отечественный этилениминный препарат, его назначают по 50 мг внутримышечно на 10 мл изотонического раствора хлорида натрия через день, на курс 400—600 мг. Эффективность лечения имифосом с учетом полных ремиссий — 2 года. Лейкозогенный эффект препарата незначителен.

Миелобромол удобен для поликлинического лечения. Его назначают по 250 мг/сут в течение 10—15 сут, затем через день и реже, на курс 5—15 г; ремиссии достигаются у 81% больных и продолжают в среднем 7 мес. Препарат особенно показан при лейкоцитозе и тромбоцитозе.

Миелосан применяют при неэффективности других цитостатических препаратов, а также при миелоидной метаплазии селезенки, лейкоцитозе и лейкоэритробластической картине крови. Суточная доза 4—6 мг, реже 2 мг; первые 2—3 нед его назначают в этой дозе ежедневно, затем уменьшают дозу до 2 мг/сут, затем дают с интервалом в 1—2 дня и более до наступления ремиссии или падения числа лейкоцитов до $5 \cdot 10^3$ в 1 мкл или тромбоцитов до 10^5 (100 000) в 1 мкл; на курс 100—350 мг.

Эффективность хлорбутина составляет 90%, но ремиссии непродолжительны, а частота острых лейкозов у леченных хлорбутином высока. Суточная доза 10, реже 6 мг; вводят ежедневно в течение 4—5 нед, на курс не более 400—350 мг.

При эритремии с тромбоцитемией, а также у больных молодого возраста желательное лечение гидроксимочевойной. Препарат назначают внутрь в дозе 30 мг/(кг · сут), разделенной на 2 приема, в течение 1 нед. Затем назначают поддерживающую дозу 15 мг/(кг · сут) ежедневно, пока число лейкоцитов превышает $3,5 \cdot 10^3$ (3500) в 1 мкл и число тромбоцитов — 10^5 (100 000) в 1 мкл. При необходимости поддерживающую дозу увеличивают до 20 мг/(кг · сут). Достоинством этого препарата является малое мутагенное действие, а недостатком — необходимость в постоянном лечении.

Цитостатическая терапия обычно комбинируется с кровопусканиями, назначаемыми до нормализации гематокрита и количества гемоглобина с самого начала цитостатической терапии.

Гематологический контроль за ходом лечения проводят еженедельно, а к концу лечения — каждые 5 дней. В процессе лечения не следует допускать падения числа лейкоцитов ниже $5 \cdot 10^3$ в 1 мкл и тромбоцитов ниже 10^5 в мкл. Результаты оценивают через 2—3 мес.

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 гипертонии, не устраняемой кровопусканиями, назначают гипотензивные средства адекватно тяжести и патогенезу гипертензии, но не салуретики.

Кожный зуд, связанный с мытьем, по данным Wasserman (1972), Gilbert (1975), лечится периактином (антигистаминный и антисеротониновый препарат) в суточной дозе от 4 до 6 мг.

Уратовый диатез является показанием к назначению милурита (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.

Микроциркуляторные расстройства и, в частности, эритромелалгия, обусловленные преимущественно агрегационным блоком артериального кровотока на уровне капилляров и мелких артерий, с успехом лечатся ацетилсалициловой кислотой по 0,3—1 г в день. Эффективность одного курантила при эритромелалгии, по нашим наблюдениям, значительно ниже.

Нельзя не отметить появившихся в связи с широким применением ацетилсалициловой кислоты желудочно-кишечных кровотечений, в том числе длительных и представляющих реальную опасность. Возможны длительные носовые и десневые кровотечения.

Это осложнение терапии вызвано как нераспознанными язвенными поражениями желудочно-кишечного тракта, свойственными эритремии и протекающими бессимптомно, так и исходной функциональной дефектностью тромбоцитов, усугубляемой ацетилсалициловой кислотой.

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 или фолиевой кислоты, назначается соответствующая заместительная терапия. Лечение гемодилюционной анемии должно быть направлено на уменьшение селезенки с помощью лучевой

терапии, цитостатиков и (или) преднизолона. Анемию, вызванную недостаточным образованием эритроцитов, предпочтительно лечить андрогенами или анаболическими стероидами (см. главу «Сублейкемический миелоз»). Преднизолон назначают преимущественно при подозрении на аутоиммунный генез анемии и тромбоцитопении, а также с целью уменьшения селезенки. Используют две схемы лечения: 1) назначение высокой дозы преднизолона — 90—120 мг/сут на 2 нед с последующим переходом на средние и небольшие дозы при эффекте и отменой препарата при неэффективности, или 2) назначение с самого начала средних суточных доз (20—30 мг), а затем малых доз (15—10 мг) на 2—3 мес с обязательной отменой препарата. Во многих случаях наблюдается четкий положительный эффект стероидной терапии, хотя механизм ее действия до конца не ясен.

В анемической стадии эритремии в последнее время находят применение спленэктомия [Демидова А. В. и др., 1979]. 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 высокой эритрокариоцитоз при хороших показателях красной крови. Возможен возврат заболевания в эритремическую фазу, особенно у спленэктомированных по поводу портальной гипертензии, а также случаи частичной реверсии миелодифиброза.

При исходах в острый лейкоз используют полихимиотерапию с учетом гистохимического варианта, а при исходах в типичный и атипичный миелолейкоз — миелосан и миелобромол, гидроксимочевину, но с малым эффектом. При постэритремическом миелодифиброзе, нарастающем лейкоцитозе (более $3 \cdot 10^4$ в 1 мкл) и прогрессировании спленомегалии целесообразны короткие курсы терапии миелобромолом (по 250 мг/сут) или миелосаном (4—2 мг/сут в течение 2—3 нед).

При анемическом и тромбоцитопеническом синдромах применяют глюкокортикостероиды, нередко в сочетании с цитостатиками (в небольших дозах) при подозрении на гиперспленизм. С этой же целью можно применять гамма-терапию на область селезенки в курсовой дозе 5 Гр, иногда несколько больше, если позволяет число тромбоцитов. Замечено положительное действие небольших доз преднизолона (15—20 мг/сут), назначаемых 2—3 мес, на размеры селезенки, общие проявления заболевания и картину крови, но оно ограничивается периодом лечения и ближайшим временем после его отмены. Статистических доказательств положительного влияния сдерживающей цитостатической терапии на медиану выживаемости пока нет.

ХРОНИЧЕСКИЙ ЭРИТРОМИЕЛОЗ

Хронический эритромиелоз встречается очень редко, он относится к лейкозам, происходящим из общей клетки — предшественницы миелопоза, представлен в костном мозге и крови преимущественно эритрокариоцитами. От острого эритромиелоза этот процесс отличается полным или почти полным отсутствием в крови, небольшим процентом в костном мозге эритробластов 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 эритрокариоцитоз; в костном мозге — резкая гиперплазия красного ростка, нередко мегалобластного, хотя нет снижения уровня витамина B_{12} в сыворотке. Гранулоцитарный росток в костном мозге нередко омоложен, встречаются уродливые метамиелоциты, палочкоядерные клетки с нарушенной сегментацией ядра, микрогенерации одноядерных мегакариоцитов [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 картина так называемого неэффективного

эритропоэза разной природы обусловлена внутрикостномозговым гемолизом эритрокариоцитов, в данном случае речь идет об опухоли красного ростка и определяемым ею нарушении его дифференцировки. Морфология эритрокариоцитов может быть нормальной, что 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 миелоидная метаплазия с большим числом эритрокариоцитов.

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 эритрокариоциты при этом процессе могут давать положительную реакцию на α -нафтилатацетэстеразу, не полностью (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 blastозом в костном мозге и крови, саркомным ростом в лимфатических узлах, селезенке или других органах.

Терапия хронического эритромиелоза пока не разработана. Спленэктомия не дает эффекта. Как правило, необходимы повторные переливания эритроцитарной массы. Целесообразно применение антисыворотки к эритрокарицитам (см. «Острый эритромиелоз»).

ХРОНИЧЕСКИЙ МОНОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ

Под хроническим моноцитарным лейкозом подразумевается опухолевый процесс со значительным увеличением содержания моноцитарных клеток в крови и костном мозге при нормальном или невысоком лейкоцитозе.

У некоторых больных хроническим моноцитарным лейкозом долго нет подавления эритроцитарного и тромбоцитарного ростков, но иногда рано появляется и не поддается терапии анемия. Она может несколько лет оставаться единственным проявлением болезни [Воробьев А. И., Бриллиант М. Д., 1973].

Поскольку увеличение числа моноцитов и моноцитоподобных клеток в периферической крови бывает реактивным, например при туберкулезе, макроглобулинемии Вальденстрема, раке, для диагностики хронического моноцитарного лейкоза иногда требуются более или менее длительное наблюдение за картиной крови, исключение иных соматических заболеваний как причины реактивного моноцитоза.

Заблевают хроническим моноцитарным лейкозом пожилые люди, как правило, старше 50 лет [Sonn, Dick, 1956; Nordenson, Asplund, 1956], редкую форму болезни представляет собой хронический моноцитарный лейкоз, развивающийся у детей первых лет (первого года) жизни.

Клиническая картина болезни долго не имеет характерных особенностей. Ретроспективный анализ амбулаторных карт наших больных показал, что лишь через 3—4 года после обнаружения в крови высокого процента моноцитов самочувствие нарушалось. Бессимптомность отличает хронический моноцитарный лейкоз от реактивного моноцитоза, означающего, как правило, обострение того процесса, которым он обусловлен (туберкулез, рак и т. д.). Можно подумать, что хронический моноцитарный лейкоз в действительности встречается значительно чаще, чем диагностируется. Анемия, как правило, нормо- или гиперхромная.

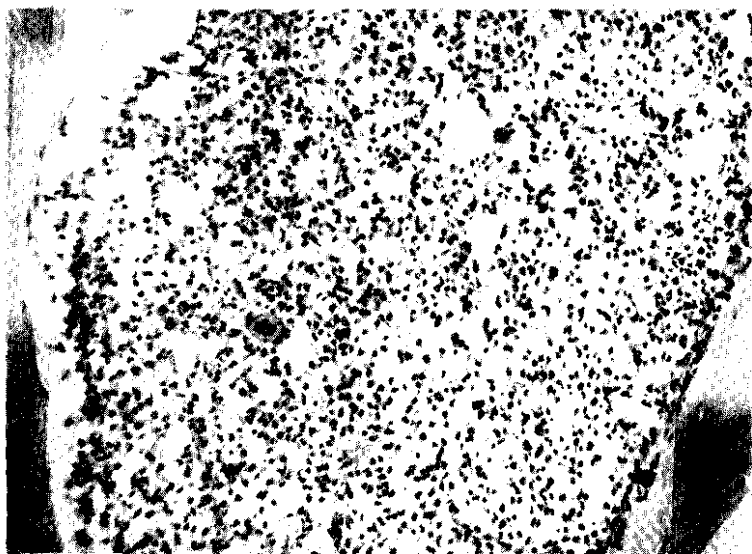


Рис. 90. Костный мозг при хроническом моноцитарном лейкозе (трепанат) — полиморфноклеточная гиперплазия. Ув. 200.

Увеличение селезенки отмечено приблизительно у половины наших больных; существенного увеличения печени и лимфатических узлов не наблюдается.

Гематологическая картина болезни так же скромна, как и клиническая. Костномозговое кроветворение при этом лейкозе долго почти не нарушается. Соотношение лейко- к эритро- близко к нормальному, хотя в трепанате обнаруживается полиморфноклеточная гиперплазия костного мозга, причем крупные мононуклеары не образуют больших скоплений (рис. 90).

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: круглое, с небольшим вдавлением ядро грубоватой структуры, почти бесцветную цитоплазму со скудной, иногда пылевидной зернистостью. У одного и того же больного в разных лабораториях эти клетки принимают то за моноциты, то за миелоциты. Иногда моноциты имеют причудливо изрезанные контуры. Молодые формы — промоноциты и монобласты — можно обнаружить практически лишь в терминальной стадии болезни.

В крови больных хроническим моноцитарным лейкозом часто встречаются единичные ядросодержащие клетки красного ряда.

У большинства больных отмечается значительное ускорение СОЭ; в отдельных случаях это может служить одним из наиболее ранних лабораторных признаков болезни. Кариологический анализ не выявляет нарушений числа и структуры хромосом.

Благодаря работам Osserman, Lawler (1966) стало известно, что при моноцитарных лейкозах (остром и хроническом) в сыворотке и моче больного содержится много лизоцима, иногда в десятки раз больше нормального. Если в норме в сыворотке находят 4—7 мкг/мл лизоцима, то при моноцитарном лейкозе — 40—150 мкг/мл, в моче — 24—420 мкг/мл и более. По этому

признаку можно отличить моноцитарные лейкозы от других лейкозов и от лейкоэмидных моноцитарных реакций, при которых содержание лизоцима в сыворотке и моче, если и повышено, то не столь резко.

Таким образом, диагностика хронического моноцитарного лейкоза основывается на моноцитозе в крови, моноцитозе в костном мозге (нередко меньшем, чем в крови), полиморфноклеточной гиперплазии костного мозга в трепанате, с. диффузным, не образующим пролифератов разрастанием клеток моноцитарного ряда (см. рис. 90), на выявлении высокого уровня лизоцима в сыворотке и моче больного.

Вариантом хронического моноцитарного лейкоза является хронический миеломоноцитарный лейкоз при котором в крови и костном мозге наблюдается не только моноцитоз, но и повышено содержание миелоцитов (если при кариологии находят Ph⁻-хромосому, то речь идет о варианте хронического миелолейкоза). Морфологически отдельные клетки трудно с определенностью отнести к моноцитам или миелоцитам. В миелограмме нередко в таких случаях можно обнаружить лишь превышающий нормальный процент миелоцитов — 30 и более. Цитохимически в части таких миелоцитов при хроническом миеломоноцитарном лейкозе можно обнаружить признаки как гранулоцитарного, так и моноцитарного ростка. Уровень лизоцима в сыворотке и моче повышен и при этом варианте моноцитарного лейкоза. Клиническая картина хронического миеломоноцитарного лейкоза мало отличается от картины моноцитарного лейкоза, но чаще наблюдается увеличение селезенки, иногда значительное [Яворковский Л. И., 1974; Hurdle, Garson, 1972].

По мере развития патологического процесса признаки подавления нормальных ростков кроветворения становятся все более выраженными, и еще до терминальной стадии выявляются умеренная тромбоцитопения и анемия. В частности, некоторым нашим больным с хроническим моноцитарным лейкозом, страдавшим этим заболеванием по нескольку лет (более 2 лет), приходилось в течение всей болезни переливать эритроцитную массу (1—2 раза в неделю амбулаторно) в связи с глубокой анемией. Процесс может закончиться терминальной стадией, как при хроническом миелозе.

Продолжительность жизни больных хроническим моноцитарным лейкозом превышает 5—10 лет.

Лечение. Хронический моноцитарный лейкоз в доброкачественной стадии долго не требует никакой специальной терапии. Больные с анемией нуждаются в повторных (нередко амбулаторных) переливаниях эритроцитной массы. При нарастании тромбоцитопении и появлении геморрагического синдрома целесообразно назначить небольшие дозы глюкокортикостероидов. В терминальной (злокачественной) стадии процесса показан весь комплекс цитостатической терапии, применяемый для лечения острого лейкоза.

Наряду с формой хронического моноцитарного лейкоза, свойственной лицам старше 50—60 лет, есть хронический моноцитарный лейкоз детей. Эта форма встречается еще реже первой, ее наблюдают только педиатры. Как и у взрослых больных хроническим моноцитарным лейкозом, у детей основным проявлением остается постоянный моноцитоз в крови. Эту особенность можно принять за наследственную нейтропению, для которой тоже характерен моноцитоз (см. «Наследственные нейтропении»). Предположение о наследственной нейтропении подкрепляется тем, что и то, и другое заболевание обнаруживают уже в период новорожденности.

В действительности картина крови при хроническом моноцитарном лейкозе отличается от таковой при наследственной нейтропении: при хроническом моноцитарном лейкозе нейтрофилы в крови есть всегда, возможен даже небольшой левый сдвиг в формуле, хотя бывает более или менее выраженная нейтропения. При хроническом моноцитарном лейкозе детей нередко лейко-

цитоз в крови, увеличение печени и селезенки. Эти признаки не характерны для наследственной нейтропении.

Впервые обнаруженные изменения могут наводить на мысль об инфекционном мононуклеозе, особенно если они сочетаются с повышением температуры, катаральными явлениями в носоглотке, ангиной, которые нередко при данной форме лейкоза у ребенка, прежде всего при выраженной нейтропении. Однако наблюдение и повторные анализы крови, вновь и вновь выявляющие моноцитоз, должны заставить подумать о лейкозе, об уточнении диагноза с помощью трепанобиопсии и пункции костного мозга. В трепанате костного мозга при хроническом моноцитарном лейкозе ребенка, как и у взрослого, имеется полиморфная миелоидная гиперплазия, хотя очаги скопления моноцитов могут быть более отчетливыми, чем у взрослого. Содержание клеток моноцитарного ряда в костном мозге повышено (может достигать десятков процентов), причем наряду с моноцитами есть промоноциты и даже бластные клетки. Картина пунктата и трепаната костного мозга подтверждает диагноз лейкоза. Этот хронический лейкоз, как и другие, заканчивается терминальной стадией: в крови и костном мозге появляется бластоз, увеличиваются печень и селезенка, нередко появляется гипертермия, не обусловленная инфекцией.

В отдельных случаях хронический моноцитарный лейкоз ребенка наряду с моноцитозом в крови сопровождается значительным увеличением и уплотнением подчелюстных лимфатических узлов, содержащих преимущественно зрелые моноцитарные элементы.

Длительность заболевания у ребенка с хроническим моноцитарным лейкозом может превышать 10 лет.

Лечение. В развернутой стадии хронический моноцитарный лейкоз детей не требует применения цитостатических препаратов. Если процесс характеризуется выраженной анемией, нейтропенией или значительным увеличением лимфатических узлов, то длительное время удается вести больных на глюкокортикостероидной терапии, назначая препарат курсами: по 15 мг/м^2 в день в течение месяца с последующим перерывом в 3—4 мес. При необходимости глюкокортикостероидного лечения целесообразно пользоваться методом пульс-терапии: препарат принимают 3 дня подряд или 3 раза, через день одну неделю, суточная доза составляет при этом $30\text{--}40 \text{ мг/м}^2$; интервалы между такими курсами зависят от эффекта и могут быть многотрудными. Переливания эритроцитной массы детям нужны при снижении гемоглобина до 55 г/л и ниже.

ХРОНИЧЕСКИЙ МЕГАКАРИОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ

Хронический мегакариоцитарный лейкоз относится к группе миелопролиферативных опухолей. Эту форму лейкоза нередко не отграничивают от похожего на нее сублейкемического миелоза или описывают под названием «геморрагическая тромбоцитемия», хотя геморагии — совсем не обязательный признак этого лейкоза. Хронический мегакариоцитарный лейкоз сопровождается гипертромбоцитозом в крови — обычно более $8 \cdot 10^3\text{--}1 \cdot 10^6$ (800 тыс. — 1 млн.) (иногда 3—4 млн.) в 1 мкл. Лейкоцитоза, сдвига лейкоцитарной формулы влево, эритроцитоза при этой форме миелоза либо нет, либо они выражены слабо. Иными словами, это опухоль преимущественно мегакариоцитарного роста.

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 роста: в поле зрения более 5—6 мегакариоцитов (в норме

1—2). Селезенка при хроническом мегакариоцитарном лейкозе большей частью сколько увеличена; пальпируется у реберного края.

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 кровотечениям (чаще десен) и кровоподтекам. Если повышенная активность легкого объяснима при гипертромбоцитозе, то для выявления природы повышенной кровоточивости необходимо исследовать все факторы свертывания. Она может быть обусловлена нарушенной агрегацией тромбоцитов, повышенным фибринолизом, хроническим ДВС-синдромом с потреблением факторов гемостаза и т. д. Хронический мегакариоцитарный лейкоз может клинически проявляться эритропеллагиями, как и эритропения, что обусловлено стазами в со- повышенной агрегацией тромбоцитов. Возможны вторичные изменения эндососудов при этом процессе в связи с нарушением его «подкормки» тромбоцитов развитием эндартериита. Это осложнение может быть обусловлено разном фибробластов под влиянием росткового фактора, вырабатываемого мегакариоцитами.

Хронический мегакариоцитарный лейкоз приходится дифференцировать с реактивным тромбоцитозом. Гипертромбоцитоз бывает при сепсисе более 1 (1 млн.) в 1 мкл. 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 тромбоцитопенией. В этой ситуации не всегда помогает трепанобиопсия, так как и при циррозе бывает тенденция к миелоидной гиперплазии в трепанате костного мозга, а мегакариотоз 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 базофилию или единичные нормоциты, уродство тромбоцитов. Это говорит в пользу лейкоза, а не цирроза печени.

Хронический мегакариоцитарный лейкоз требует терапии в случае упорной эритропеллагии и склонности к тромбозам. При этом назначают дезагреганты, гепарин и небольшие дозы миелосана или миелобромола.

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

Неидентифицируемые хронические миелоидные лейкозы. Наряду с классическими формами хронического миелолейкоза и сублейкемического миелоза есть группа хронических миелоидных лейкозов, не выделяемых 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 удается 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 первых исследованиях миелоидной гиперплазии в трепанате костного мозга нет, она обнаруживается лишь через много месяцев.

Наконец, в эту группу неидентифицируемых миелоидных лейкозов отнесены случаи, где диагноз миелоидного лейкоза основывается на обнаружении повышенного процента базофилов в крови (10—15). Поскольку для миелоидных реакций базофильного типа неизвестны, такая высокая базо-

филия 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 долго складывается из применения неспецифических средств: переливания эритроцитарной массы, терапии интеркуррентных инфекционных осложнений. Цитостатического воздействия может потребовать симптом парциальной красноклеточной аплазии. Терминальное бластное обострение лечится, как бластный криз хронического миелолейкоза.

ТУЧНОКЛЕТОЧНЫЙ ЛЕЙКОЗ

Тучные клетки (мастоциты, гепариноциты) встречаются почти повсеместно, как большинство клеток гематогенного происхождения.

Опухоли из тучных клеток бывают редко. Среди них наиболее распространена пигментная крапивница — опухолевое тучноклеточное поражение кожи, проявляющееся мелкими папулезными, уртикарными, буллезными и диффузными розоватыми высыпаниями. Процесс может прогрессировать и захватывать внутренние органы: костный мозг, печень, селезенку, лимфатические узлы. При костном поражении имеет место диффузный остеолитиз или остеосклероз. В первом случае рентгенологически наблюдается рассасывание костей вплоть до образования больших деструктивных зон.

Поражение костного мозга, печени и селезенки позволяет говорить о тучноклеточном лейкозе (мастоцитозе); его следует отнести к хроническим формам, так как он представлен преимущественно зрелыми с малым атипизмом тучными клетками [Абрамов М. Г. и др., 1982].

Мастоцитозы встречаются и у новорожденных, и у детей, и у взрослых. Заболевание прогрессирует очень медленно; у детей иногда бывает обратное развитие процесса. Патогенетическая терапия не разработана.

Острая форма тучноклеточного лейкоза, будучи также очень редкой, до последнего времени относилась, по-видимому, к промиелоцитарной форме [Friedman et al., 1958]. В отличие от клеток острого промиелоцитарного лейкоза, клетки тучноклеточного острого лейкоза дают отрицательную реакцию на пероксидазу при положительной реакции на хлорацетат-эстеразу. Реакция на кислые сульфатированные гликозаминогликаны (мукополисахариды) у тучных клеток выше, чем у атипичных элементов острого промиелоцитарного лейкоза, и окраска продукта реакции несколько различается у этих типов клеток.

МАКРОФАГАЛЬНЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

В 1939 г. английские ученые Scott, Robb-Smith описали новую форму опухоли, которую они отнесли к ретикулезам (тогда так называли гемобластозы), найдя ее сходной по преимущественному поражению гемопоэтической и лимфатической тканей с острым лейкозом и лимфогранулематозом, но отличающейся от них типом пролиферирующих клеток и топографией поражения тканей.

Микроскопия пораженных тканей (срезов) выявляла гиперплазию гистиоцитов разной дифференцированности: от нефагирующих (прогистиоцитов) и фагирующих эритроциты гистиоцитов до отдельных многоядерных клеток той же природы.

Авторы показали, что в лимфатических узлах и селезенке гистиоциты располагаются преимущественно в синусах и мозговом слое (в селезенке — в красной пульпе), более или менее сохраняя фолликулярную структуру этих органов. Исходя из клеточного состава опухоли и особенностей гистологии, авторы дали этой форме название «гистиоцитарный медуллярный ретикулез» (от слова medulla — мозговой слой лимфатических узлов и селезенки).

Длительность болезни в случаях, описанных Scott, Robb-Smith, не превышала 8 мес, все больные умерли. До 70-х годов описания этой формы опухоли встречались довольно редко, их насчитывалось не более 100 [Seligman et al., 1972].

В 1966 г. Rappaport, проанализировав 24 случая макрофагальных опухолей, назвал их «злокачественными гистиоцитозами», подчеркнув словом «злокачественные» их опухолевую природу в отличие от болезней Леттерера—Зиве, Хенда—Крисчена—Шюллера как реактивных процессов. При этих реактивных состояниях нет атипии клеток [Rappaport, 1966; Byrne, Rappaport, 1973].

С 70-х годов сообщения о макрофагальных опухолях становятся частыми и включают большие группы наблюдений [Ho, Todd, 1978; Zucker et al., 1980; Carbone et al., 1981]. Возраст больных разный: 2—13 лет; 20—40 лет и старше 40 лет. Диагноз чаще ставят при вскрытии. Появляются единичные описания цитологической картины процесса в пунктатах костного мозга, лейкоконcentратах крови [Томилов А. Ф., 1981; Warnke et al., 1975; Ho, Todd, 1978; Lampert et al., 1978; Vilpo et al., 1980], цитохимической и иммунохимической характеристики клеток, составляющих основу опухоли, доказывающей их моноцитарно-макрофагальную природу [Huhn, Meister, 1978; Mendelsohn et al., 1980; Carbone et al., 1981]; приводятся отдельные описания электронно-микроскопической ультраструктуры этих клеток [Tubbs et al., 1980], выделяются разные формы болезни [Воробьев А. И., Бриллиант М. Д., 1983].

Клиническая картина болезни прежде всего проявляется повышением температуры, как правило, фебрильным, нередко ознобом и выраженной потливостью. У многих больных постепенно увеличивается селезенка. Печень в начале болезни немного увеличена. В дальнейшем инфильтрация печени, выраженная желтуха могут стать основным признаком.

Увеличение лимфатических узлов непостоянно, большей частью увеличены не периферические, а висцеральные группы. Поражение серозных оболочек сопровождается экссудацией (асцит, плеврит, перикардит), в экссудате определяется много атипичных макрофагов. На коже живота, спины, конечностей или других частей тела появляются красноватые крупные (2—3 см в диаметре) папулы (часто зудящие, иногда болезненные). Макрофагальные инфильтраты бывают в подкожной клетчатке. На местах исчезнувших после лечения инфильтратов образуются провалы клетчатки.

Гингивит, столь характерный для острого монобластного лейкоза, при макрофагальных опухолях обычно не встречается, хотя специфическая инфильтрация слизистой оболочки полости рта может быть, появляясь в виде плотных инфильтратов под слизистой оболочкой и т. п. Поражение костей (нечастый признак макрофагальных опухолей в отличие от реактивных макрофагальных процессов) характеризуется и диффузной инфильтрацией, и появлением крупных очагов деструкции преимущественно в плоских костях скелета. Костная патология обуславливает поражение турецкого седла со сдавлением гипофиза и развитием несахарного диабета (чаще при истиицитозе X). На поздних стадиях болезни при макрофагальных опухолях могут быть поражения оболочек и вещества мозга, подобные таковым при остром лейкозе [Alexander, Daniels, 1977, и др.].

В крови бывает как нейтрофильный лейкоцитоз, так и глубокая лейкопения с палочкоядерным сдвигом; нередко моноцитоз. Уровень тромбоцитов нормальный или сниженный. Красная кровь в начале процесса обычно существенно не изменена, затем нарастает анемия, она может быть гипохромной, но чаще — нормохромная. СОЭ при типичной форме макрофагальной опухоли нередко нормальная, что говорит против инфекционной природы гипертермии. При макрофагальных опухолях возможна эозинофилия, хотя чаще она наблюдается при реактивных макрофагальных процессах. В отдельных случаях в костном мозге уже с первых недель и месяцев



Рис. 91. Скопления лейкозных макрофагальных элементов разной степени зрелости в костном мозге при хроническом макрофагальном лейкозе в терминальной стадии, встречаются бластные клетки. Ув. 900.

болезни можно обнаружить повышенное число не только моноцитарных клеток (5—10%) и макрофагов, но и лимфоидных клеток, которые при гистохимическом исследовании оказываются макрофагально-моноцитарными элементами. Морфология макрофагальных и моноцитарных клеток в мазках костного мозга при описываемых опухолях своеобразна. Во-первых, они довольно полиморфны: имея иногда очень молодое, даже бластной структуры ядро, часто содержащее нуклеолы, они могут быть разных размеров с широкой голубой или светлой серо-голубой цитоплазмой без зернистости, но иногда с азурофильной зернистостью в отдельных клетках при круглой, овальной, часто отростчатой их форме. Ядра могут быть и круглыми, и неправильной формы в одном и том же мазке. Моноцитарно-макрофагальные элементы в мазках костного мозга могут лежать небольшими группами по несколько клеток разной зрелости (рис. 91).

Диагностика типичных форм макрофагальных лейкозов при всей запутанности клинической картины оказывается не столь уж сложной, если помнить, что во всех случаях необъяснимой гипертермии необходимо иметь в виду макрофагальную опухоль.

Обнаружение в кожном инфильтрате при цитологическом исследовании почти чистой культуры макрофагально-моноцитарных элементов (их природа устанавливается гистохимически), а в гистологической картине — выраженной инфильтрации дермы крупными с грубым (бесструктурным, без нуклеол) ядром неправильной формы клетками подтверждает опухолевую природу кожного пролиферата. Для макрофагальной опухоли в отличие от гистиоцитоза X характерно поражение глубоких слоев дермы.

Гистологическая картина пораженного костного мозга в типичном

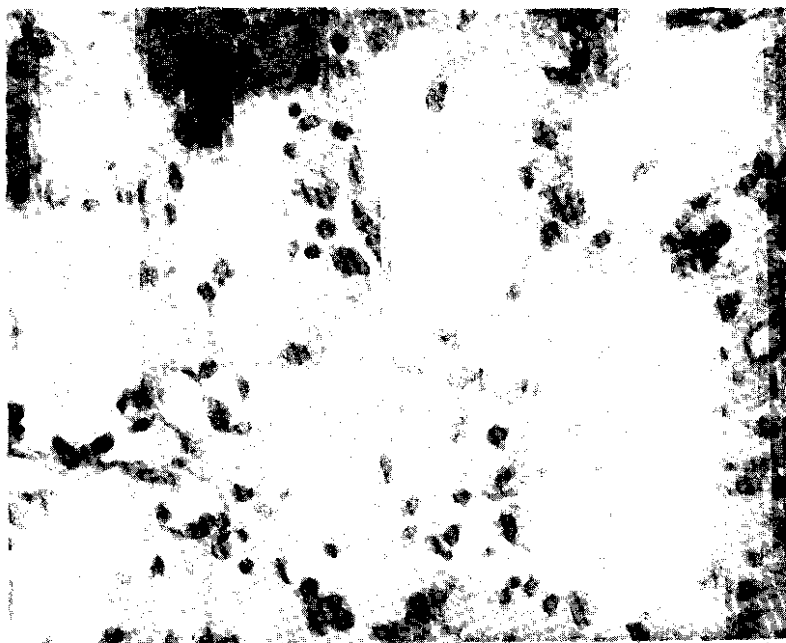


Рис. 92. Инфильтрация селезенки атипичными макрофагальными элементами при макрофагальном лейкозе. Ув. 400.

случае выглядит как полиморфноклеточная гиперплазия, лишь при большом увеличении можно найти гнездовые скопления «ретикулярных» клеток с широкой розовой цитоплазмой. Эти макрофагальные элементы сколь угодно выраженных скоплений-пролифератов в костном мозге на начальных этапах болезни не образуют. Этим макрофагальные процессы отличаются от лимфопролиферативных, от острых лейкозов, при которых уже в начале болезни можно обнаружить лейкоэмические пролифераты. По мере развития процесса очаги пролиферирующих опухолевых клеток все же образуются, хотя и не имеют однородного клеточного состава — в них много нейтрофилов, присутствуют лимфоидные элементы.

Гистологическая картина макрофагальных опухолей в селезенке характеризуется пролиферацией макрофагальных элементов в мозговом веществе и под капсулой органа, обычно при сохранных фолликулах, хотя при далеко зашедшем процессе фолликулы могут быть заметно редуцированы. Опухолевые клетки обычно не инфильтруют капсулу селезенки.

В пунктате или в отпечатке удаленной селезенки при макрофагальных лейкозах, как правило, можно обнаружить преобладание клеток с положительной реакцией на α -нафтилэстеразу, подавляемой фторидом натрия, и обилие атипичных описанных выше клеток. Макрофагальное преобладание в цитологическом препарате селезенки (при атипизме этих клеток) — один из тестов на макрофагальный опухолевый процесс (рис. 92).

Поражение лимфатического узла гистологически выглядит как разрастание на фоне сохранных фолликулов (иногда рисунок стерт) макрофагальных элементов, образующих местами большие (по нескольку десятков клеток и более) группы, преимущественно в мозговом веществе. Сколь угодно существенного прорастания капсулы узла обычно не бывает.

С момента повышения температуры болезнь неуклонно прогрессирует. Она может быть как бурной, так и постепенной (месяцы и годы). Температура остается повышенной и месяцы, и годы. Гипертермия обусловлена эндогенным пирогеном, продуцируемым опухолевыми макрофагами.

Применение комбинации адриабластина с циклофосфаном, преднизолоном и винкристином (винбластином) настолько изменило течение болезни, что сейчас невозможно определять прогноз без учета этого лечения, а его эффективность для отдаленного прогноза покажет будущее. Описаны 3-летние ремиссии при такой терапии [Nuhn, 1982]. Вместе с тем длительное время может быть эффективна непрерывная терапия преднизолоном (дозы произвольны) или пульс-терапия преднизолоном по 60 мг/сут 3 раза в неделю в течение 2 нед с последующим 2-недельным перерывом (собственное наблюдение). Клинические и морфологические отличия макрофагальных опухолей от моноцитарно-монобластных и отсутствие их взаимопереходов заставляет полагать, что макрофагальные опухоли возникают (или начинают свою опухолевую пролиферацию) на уровне своих собственных предшественников, имеющих внешний вид лимфоидных клеток.

Приведенное описание касается наиболее частой формы болезни — хронического макрофагального лейкоза, который начинается в виде зрелоклеточной внекостномозговой макрофагальной опухоли постепенно распространяясь и на костный мозг.

Существенно реже встречаются острый макрофагальный лейкоз. Вероятно, он также является клиническим продолжением локальной бластной макрофагальной опухоли — макрофагальной саркомы. Клиническая картина определяется одними и теми же признаками, описанными выше. Различия заключаются в морфологии опухолевых клеток: преобладание бластных элементов свидетельствует о саркомном росте, а зрелых макрофагов — о зрелоклеточной макрофагальной опухоли. Если описываемые клетки, обнаруживаются в костном мозге, то речь идет о соответствующих лейкозах.

ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ОПУХОЛИ

К лимфопролиферативным относится группа опухолей лимфатической системы, происходящих из В- и Т-лимфоцитов: острые лимфобластные лейкозы (они рассматриваются в разделе острых лейкозов), все формы хронического лимфолейкоза, включая и волосатоклеточный лейкоз, который обычно описывается в качестве самостоятельной нозологической единицы, к лимфопролиферативным процессам следует отнести и внекостномозговые лимфоцитарные новообразования — лимфоцитомы и лимфосаркомы, и секретирующие иммуноглобулины лимфоцитарные и плазмочитарные опухоли — парапротеинемические гемобластозы; к ним принадлежат также кожные лимфоцитарные опухоли — болезнь Сезари, грибовидный микоз и В-клеточные поражения кожи.

Недостаток сведений о лимфоцитах, как циркулирующих, так и находящихся в костном мозге, лимфатических узлах и в различных органах не позволяет сегодня дать исчерпывающую классификацию лимфоцитарных опухолей, в том числе и парапротеинемических гемобластозов, провести четкую границу между некоторыми нозологическими формами.

Собирательное понятие «лимфопролиферативные опухоли» представляют собой не более чем удобный термин, объединяющий группу сходных болезней и в то же время отграничивающий их от группы болезней объединенных другим термином — «миелолиферативные опухоли». Это подчеркивает разный гистогенез двух указанных групп болезней, отсутствие взаимопереходов между ними.

Хронический лимфолейкоз

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.

Патогенез. Основные внешние признаки хронического лимфолейкоза — лимфатический лейкоцитоз и увеличение лимфатических узлов, а позже селезенки и печени — обусловлены разрастанием лимфоцитов.

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. Уже морфологический анализ хронического лимфолейкоза выявляет разнообразие клеточных вариантов: преобладание узкоплазменных или, напротив, широкоплазменных форм, клеток с ядрами более молодыми или грубо пикнотичными, с цитоплазмой выражено базофильной или почти бесцветной. Как показано ниже, столь же разнообразны и ответы болезни на химиотерапевтические воздействия: в одних случаях лучше помогает хлорбутин, в других — циклофосфан, в третьих — сочетание иных цитостатиков.

К настоящему времени удалось кариологически подтвердить клональность и Т- и В-форм хронического лимфолейкоза [Gahrton, Robert, 1982]. Клоны лимфоцитов с аберрантным набором хромосом получены при Т-формах с помощью действия на лимфоциты ФГА как митогена. При В-лимфолейкозе, чтобы вызвать деление лимфоцитов, понадобилось воздействие поливалентных митогенов: вируса Эпштейна—Барр, липополисахарида из *E. coli*, митогена лаконоса и др. (см. главу «Цитогенетика гемобластозов»). Кариологические данные доказывают не только клональность, но и мутационную природу хронического лимфолейкоза и появление субклонов по мере развития процесса, о чем можно судить по эволюции хромосомных изменений в отдельных случаях. Например, если при одном из первых цитогенетических обследований больного была найдена дополнительная хромосома в 12-й паре, наиболее частый тип анеуплоидии при В-клеточном хроническом лимфолейкозе, то в дальнейшем при кариологии наряду с такой анеуплоидией могут быть обнаружены и другие или перестройка хромосом. (Эволюция хромосомных изменений характерна для опухолевой прогрессии, но при хроническом лимфатическом лейкозе В-клеточной природы пока мало сопоставлений кариологии и клинических симптомов, подтверждающих их соответствие озлокачествлению процесса.)

Показано, что большинство лейкоэмических В-лимфоцитов при хроническом лимфолейкозе содержит моноклональный цитоплазматический иммуноглобулин, вернее, тяжелую цепь иммуноглобулина μ - или δ - или обоих тяжелых цепей иммуноглобулинов [Nap et al., 1982]. Моноклональность цитоплазматического иммуноглобулина доказывается четче, чем поверхностного. Обнаружение цитоплазматического иммуноглобулина в В-лимфоцитах хронического лимфолейкоза подтверждает предположение о том, что эти лимфоциты представляют собой клетки одной из ранних ступеней дифференцировки В-лимфоцита и делает понятным малое содержание иммуноглобулинов на их поверхности.

Цитопения при хроническом лимфолейкозе может быть разной природы. Хотя хронический лимфолейкоз чаще (94% случаев — van der Reijden с соавт., 1982) происходит из клетки — предшественницы В-лимфоцитов, при нем может повышаться содержание Т-супрессоров в крови и селезенке [Catovsky et al., 1981]. Повышенное содержание этих клеток, неопухолевых

по природе, может вести к подавлению пролиферации клеток — предшественниц эритропоэза, в частности БОЕ-Э, гранулоцитарно-макрофагальной клетки-предшественницы — КОЕ-ГМ, возможно, и общей клетки — предшественницы миелопоэза [Nathan et al., 1978; Lipton, Nathan, 1980; Sritzer, Verma, 1982; Frassoni et al., 1982].

Другой генез цитопении при хроническом лимфолейкозе — аутоиммунный, связанный с образованием антител к кроветворным клеткам, к созревающим клеткам костного мозга или к зрелым элементам крови и костного мозга [Идельсон Л. И. и др., 1975; Файнштейн Ф. Э. и др., 1976]. Аутоиммунный характер гемолиза при хроническом лимфолейкозе доказывается появлением положительной прямой пробы Кумбса, а сам гемолиз — ретикулоцитозом в крови, повышенным содержанием эритрокариоцитов в костном мозге, сокращением продолжительности жизни эритроцитов, билирубинемией. Если анемия не сопровождается ретикулоцитозом, а в костном мозге повышено содержание эритрокариоцитов и имеется непрямая билирубинемия, то можно предполагать внутрикостномозговую лизис эритрокариоцитов. Иммунная природа анемии доказывается в этих случаях положительной агрегатгеммагглютинационной пробой.

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

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.

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, 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 100 000 в 1 мкл и более — анемии часто нет, количество тромбоцитов нормально или незначительно снижено.

Пунктат костного мозга показывает увеличение процента лимфоцитов в миелограмме — обычно более 30. Этот признак надежен для диагностики хронического лимфолейкоза, если пунктат значительно не разбавлен периферической кровью. В трапанате отмечаются характерные разрастания лимфоидных клеток, чаще диффузные.

Морфология лимфоцитов при хроническом лимфолейкозе не имеет стабильных и типичных признаков. Она может меняться в течение болезни под влиянием вирусных инфекций. 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. В крови большинство клеток составляют зрелые лимфоциты, ничем не отличающиеся от нормальных. Наряду с такими клетками могут быть лимфоцитарные элементы более гомогенным ядром, не имеющие еще грубой глыбчатости хроматина зрелого лимфоцита, с широким ободком цитоплазмы, которая иногда, как п

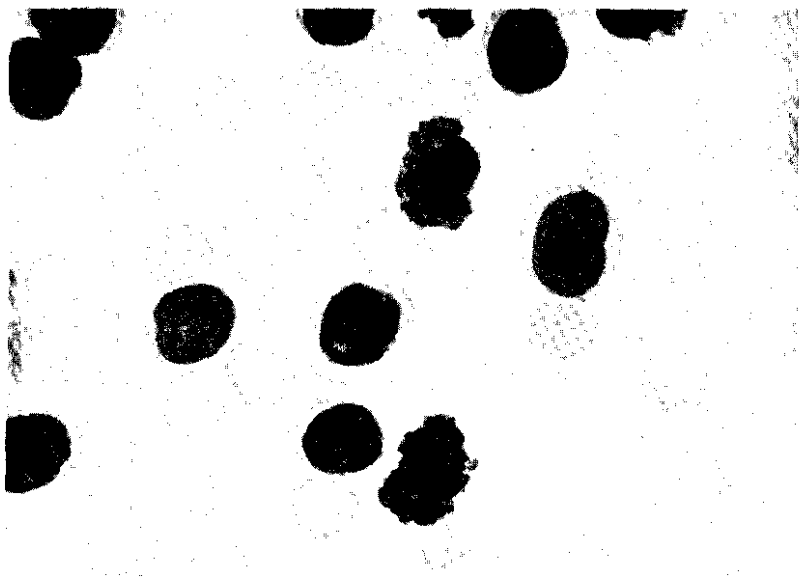


Рис. 93. Кровь больного хроническим лимфолейкозом. Видны зрелые лимфоциты с глыбчатым ядром, некоторые с остатками нуклеол и тени Гумпрехта. Ув. 900.

инфекционном мононуклеозе, имеет перинуклеарное просветление. Ядра клеток могут иметь своеобразную скрученность хроматиновых петель или быть правильно круглыми; встречаются и бобовидные ядра; цитоплазма бывает с обрывчатыми контурами, иногда с элементами «волосатости» (см. ниже), но без гистохимических особенностей волосатоклеточного лейкоза.

Характерный признак хронического лимфолейкоза — полуразрушенные ядра лимфоцитов — тени Гумпрехта (рис. 93). Их количество не является показателем тяжести процесса. 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, на ранних этапах болезни этот признак имеет диагностическую ценность.

В начале болезни пролимфоцитов и лимфоцитов 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 хронического лимфолейкоза. Иногда такой лейкоз может протекать с секрецией моноклонального иммуноглобулина (впрочем, это не составляет большой редкости и при обычном зрелоклеточном хроническом лимфолейкозе).

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

Стадии хронического лимфолейкоза. В начальной ста-

ди процесса отмечается незначительное увеличение нескольких лимфатических узлов одной или двух групп, лейкоцитоз не превышает $30 \cdot 10^3 - 50 \cdot 10^3$ в 1 мкл и самое главное, на протяжении месяцев не обнаруживается тенденции к заметному его увеличению, когда больной соматически компенсирован. В этой стадии больные остаются под наблюдением гематолога, а цитостатическая терапия не проводится. Развернутая стадия характеризуется нарастающим лейкоцитозом, прогрессирующим или генерализованным увеличением лимфатических узлов, появлением рецидивирующих инфекций, аутоиммунными цитопениями. Эта стадия требует активной терапии. К терминальной стадии относят случаи злокачественной трансформации хронического лимфолейкоза.

В современной гематологии делению хронического лимфолейкоза на стадии уделяется довольно большое место; отчасти им подменяют еще не совсем разработанную классификацию форм лимфолейкоза.

Система, предложенная Rai в 1975, Binet в 1977 г., выделяла нулевую стадию только с лимфоцитозом в крови и костном мозге, и последующие 4 стадии, отражающие распространение процесса по лимфатическим узлам, селезенке и печени. К последним стадиям относили процесс с цитопенией (анемией, тромбоцитопенией) независимо от лимфатической инфильтрации органов.

В 1981 г. была разработана новая Международная система [Binet et al., 1981], по которой хронический лимфолейкоз делится на стадии А, В и С. Первые две стадии соответствуют процессу, распространенному по 3(А) и более (В) лимфатическим полям — лимфатические узлы всех периферических групп, селезенка, печень, а третья (С) — процессу с цитопенией: анемией — 100 г/л и ниже, тромбоцитопенией — $1 \cdot 10^5$ ($100\,000$) в 1 мкл и ниже.

Диагностика хронического лимфолейкоза нетрудна. Критерии следующие: абсолютный лимфоцитоз в крови, более 30% лимфоцитов в пунктате костного мозга при диффузной лимфатической гиперплазии в трепанате костного мозга. Увеличение лимфатических узлов и селезенки — необязательный признак хронического лимфолейкоза, но при вовлечении в процесс в этих органах наблюдается диффузная пролиферация лимфоцитов. Вспомогательным диагностическим признаком лимфатической опухолевой пролиферации являются тени Гумпрехта в мазке крови.

Хронический лимфолейкоз приходится дифференцировать с другим зрелоклеточным лимфоцитарным опухолевым процессом — лимфоцитомой (см. главу «Нелейкемические гемобластозы лимфатической природы»). 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, например при трепанобиопсии.

О с л о ж н е н и я. Хроническому лимфолейкозу, как и многим другим лимфопролиферативным процессам, свойственна гипогаммаглобулинемия. Могут быть снижены все 3 обычно исследуемых иммуноглобулина (А, G и М) или некоторые из них. При секретирующих лимфопролиферативных процессах наряду с увеличением моноклонального иммуноглобулина обычно снижается уровень нормальных иммуноглобулинов (как при парпротеинемических гемобластозах). В сомнительных диагностических ситуациях, при невысоком лимфоцитозе снижение уровня нормальных иммуноглобулинов может служить аргументом в пользу лимфопролиферативного процесса. Вместе с тем возможна типичная картина при нормальном уровне гаммаглобулинов и иммуноглобулинов в сыворотке крови. Гипогаммаглобулинемия не связана с длительностью болезни и выраженностью лимфоцитоза [Slungaard, Smith, 1974]. Ее механизм сложен. Она может быть обуслов-

лена, например, нарушением взаимодействия Т- и В-лимфоцитов, сниженным содержанием Т-супрессоров, неспособностью лейкозных В-лимфоцитов отвечать на лимфокины, вырабатываемые нормальными Т-лимфоцитами, и т. д. [Nagasawa et al., 1981].

Повышенная чувствительность к инфекции больных хроническим лимфолейкозом является одним из важнейших факторов, обрывающих их жизнь. Причины такой восприимчивости не совсем ясны и, по-видимому, их несколько. По данным Э. Г. Брагиной, склонность к инфекционным осложнениям не всегда параллельна гипогаммаглобулинемии, она может быть и при нормальном уровне гамма-глобулинов в сыворотке. Частые инфекционные осложнения не всегда параллельны росту лейкоцитоза.

Частоте воспаления легких особенно при хроническом лимфолейкозе способствует лимфатическая инфильтрация самой легочной ткани, гиперплазия лимфатических фолликулов бронхиального дерева, ведущая к ателектазам, нарушению вентиляции легких и дренирующей функции бронхов. Обычно с течением болезни эти явления нарастают. Частыми осложнениями бывают флегмоны, вызываемые стафилококком или грамотрицательными бактериями.

Вместе с тем 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. Повторению и затяжному течению инфекций могут способствовать недостаточные курсы антибиотикотерапии, иными словами, 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». Мы стремимся госпитализировать больных с лимфопролиферативными заболеваниями лишь по витальным показаниям.

Тяжелым, нередко смертельным осложнением является герпетическая инфекция. Чаще больные страдают опоясывающим лишаем (*herpes zoster*). Он может быть как типичным, так и генерализованным, вызывая тотальное поражение кожи (обычно 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.

У больных хроническим лимфолейкозом нередко возникает выраженная инфильтрация на месте укусов комаров; при множественных укусах возможна тяжелая интоксикация. Больных хроническим лимфолейкозом комары «любят». Оспопрививание сопровождалось развитием огромных некротизирующих папул и лимфаденитом.

Иммунокомплексные осложнения хронического лимфолейкоза и других лимфопролиферативных заболеваний встречаются нечасто. Они могут выражаться синдромом Шенлейна — Геноха, полиневритом (приходилось наблюдать случаи, где первым клиническим проявлением лимфопролиферативного процесса был полиневрит, а небольшой лимфоцитоз и легкая гипогаммаглобулинемия не привлекали к себе внимания).

При хроническом лимфолейкозе нередко бывает инфильтрация VIII пары черепных нервов с ослаблением слуха, чувством «заложенности», шумом в ушах. Как и при других лейкозах, возможно развитие нейтролейкемии; как правило, это терминальное обострение, когда мозговые оболочки инфильтрируются молодыми лимфоидными клетками. Клиническая картина нейтролейкемии не отличается от таковой при остром лейкозе; в мозговых оболочках процесс удавалось ликвидировать интракраниальным введением цитозара с метотрексатом (см. «Нейролейкемия»). Одновременно с инфильт

рацией мозговых оболочек может возникать инфильтрация вещества мозга. для лечения которой необходимо облучение. Корешковый синдром, вызванный лимфатической инфильтрацией корешков, обычно встречается в терминальной стадии болезни.

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

Генез специфического лимфопролиферативного плеврита не совсем ясен, лечение осторожное, эмпирическое. Местное введение цитостатических препаратов (сарколизин, ТиоТЭФ, циклофосфан) обычно не очень эффективно. Лучшие результаты дает общая цитостатическая терапия по схеме СОР, СНОР. Иногда приходится прибегать к облучению плевры (по касательной), увеличенных групп лимфатических узлов средостения. При резко увеличенной селезенке спленэктомия может привести к ликвидации плеврита на многие годы.

Активная терапия должна быть своевременной, так как вынужденные повторные эксфузии плеврального экссудата довольно быстро приводят к истощению, гипопальбуминемическим отекам и т. п. При разрыве грудного протока показано оперативное восстановление его целостности.

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

Как правило, при хроническом лимфолейкозе долго нет качественного изменения в поведении опухолевых клеток. Признаков 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 и т. д.).

Переход хронического лимфолейкоза в терминальную стадию чаще сопровождается саркомным ростом в лимфатическом узле, 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 выбухание такого «кровоизлияния» говорят о его природе.

В терминальной стадии, начало которой иногда установить невозможно, большие трудности представляют 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 невыявляемом рентгенологически туберкулезном брон-

хадените). 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 на такое предположение. Если все остальные причины поражения почек исключены, то следует провести облучение (суммарная доза около 40 Гр) почек, которое быстро устраняет анурию.

Прогноз. Выздоровления от лимфолейкоза до последнего времени не наблюдалось. В отдельных случаях комплексная химиотерапия позволяла получить многолетние ремиссии. Продолжительность жизни больных колеблется в очень широких пределах — от нескольких месяцев до 2—3 десятилетий, в среднем 75 мес [Волкова М. А., 1979; Skinnider et al., 1982].

Формы хронического лимфолейкоза. Хотя до настоящего времени нет общепринятой классификации хронического лимфолейкоза, на основании морфологических и клинических признаков, включающих и ответ на терапию, можно выделить следующие его формы: 1) доброкачественная; 2) прогрессирующая (классическая); 3) опухолевая; 4) спленомегалическая; 5) костномозговая; 6) хронический лимфолейкоз, осложненный цитоллизом; 7) пролимфоцитарная; 8) хронический лимфолейкоз, протекающий с парпротеинемией; 9) волосатоклеточный лейкоз; 10) Т-клеточная.

Доброкачественная форма хронического лимфолейкоза вызывает очень медленное, заметное лишь на протяжении лет, но не месяцев нарастание лимфоцитоза в крови параллельно с ростом числа лейкоцитов. На первых порах лимфатические узлы либо не увеличены, либо шейные увеличены весьма незначительно. При инфекции бывает высокий $2-3 \cdot 10^4$ (20—30 тыс.) в 1 мкл лимфатический лейкоцитоз, исчезающий вместе с инфекционным осложнением. Очень медленное нарастание лимфоцитоза до заметного увеличения лимфатических узлов может продолжаться и годы, и десятилетия. Все это время больные находятся под диспансерным наблюдением, они полностью трудоспособны, им только запрещают повышенную инсоляцию (загорать нельзя, но можно купаться и отдыхать на юге, кроме июля и августа). Исследования крови с подсчетом тромбоцитов и ретикулоцитов делают каждые 1—3 мес. При описываемой форме до того момента, когда ухудшение состояния может потребовать терапии, во многих случаях не делают диагностической стеральной пункции, трепанобиопсии и биопсии лимфатического узла. Эти исследования существенно травмируют психику больного, которому зачастую до конца дней не потребуются цитостатических препаратов, но не могут ничего добавить к диагностике этой формы болезни. Правда, принимать подобные решения может лишь опытный специалист.

Прогрессирующая (классическая) форма хронического лимфолейкоза начинается так же, как и доброкачественная, но количество лейкоцитов нарастает от месяца к месяцу, как и величина лимфатических узлов. Консистенция узлов может быть тестовой, мягкой или слегка эластичной. «Деревянной» плотности обычно не бывает, а если такие узлы являются, то их следует биопсировать. Цитостатическая терапия этим типом обычно назначается при заметном нарастании всех проявлений болезни, лейкоцитоза и размеров лимфатических узлов в первую очередь.

Опухолевая форма хронического лимфолейкоза. Особенностью этой формы, определившей ее название, является значительное увеличение плотная консистенция лимфатических узлов, при невысоком лейкоцитозе. Узлы увеличены, часто они почти смыкаются друг с другом. Увеличение селезенки обычно умеренное, но бывает и значительным (она на

несколько сантиметров выступает из-под реберного края). В лейкоцитарной формуле сохраняется достаточный — 20 и более — процент нейтрофилов. В костном мозге обычно не более 20—40% лимфоцитов, хотя бывает и тотальное его поражение.

Несмотря на значительную гиперплазию лимфатической ткани, интоксикация долго мало выражена в отличие от генерализованной лимфосаркомы, с которой иногда отождествляют эту форму хронического лимфолейкоза (см. ниже).

Спленомегалическая форма хронического лимфолейкоза по существу была выделена уже при определении стадии хронического лимфолейкоза по Rai [Skinnider et al., 1982; Vascaranì et al., 1982], когда оказалось, что стадия процесса, текущего только с лимфоцитозом и увеличением селезенки — II стадия, прогностически более благоприятна, чем все остальные, кроме нулевой, проявляющейся только лимфоцитозом в крови и костном мозге. I. Dighiero с соавт. (1979) предложили выделять селезеночную форму хронического лимфолейкоза с преимущественным увеличением селезенки при умеренном увеличении лимфатических узлов и различным уровнем лейкоцитоза. От лимфоцитомы селезенки (см. «Нелейкемические гемобластозы») эта форма отличается диффузным ростом лимфатических элементов в костном мозге (трепанат), лимфатических узлах, селезенке. Нередко увеличивается (не очень значительно) и печень.

Костномозговая форма хронического лимфолейкоза *lymphadenia ossium* (И. А. Кассирский). Быстро прогрессирующая панцитопения, тотальное или частичное замещение костного мозга диффузно растущими зрелыми лимфоцитами. Лимфатические узлы не увеличены, селезенка за очень редким исключением также не увеличена, печень нормальных размеров. Морфологически отмечается гомогенность структуры ядерного хроматина, иногда его пикнотичность, реже имеются элементы структурности, отдаленно напоминающей бластную; цитоплазма с выраженной базофилией, узкая, часто обрывчатая (рис. 94). Раньше эта форма быстро приводила больных к смерти, продолжительность жизни редко превышала 2 года (14 — 26 мес, Binet и соавт., 1981).

В 1978 г. мы предложили для лечения этой формы болезни использовать схему ВАМП (поскольку, за исключением морфологии клеток, лейкоз очень напоминал острый лимфобластный), что позволило добиваться ремиссии и существенно удлинять жизнь больных.

Хронический лимфолейкоз, осложненный цитозом, строго говоря, не представляет собой самостоятельной формы. Возможно как значительное увеличение лимфатических узлов, так и отсутствие лимфаденопатии, может быть очень высоким лимфатический лейкоцитоз или болезнь протекает по опухолевому сублейкемическому варианту. Гемолиз документируется ретикулоцитозом, повышением уровня билирубина и процента эритрокариоцитов в костном мозге, а иммунная форма — положительной прямой пробой Кумбса. Повышенный лизис тромбоцитов определяется тромбоцитопенией, высоким или нормальным мегакариоцитозом в костном мозге, который лучше выявляется в трепанате, а не в пунктате.

Гораздо труднее определить повышенный лизис гранулоцитов, так как содержание их предшественников в костном мозге на фоне тотальной лимфатической пролиферации определить не удастся. О повышенном распаде гранулоцитов с некоторой долей вероятности можно судить по их внезапному исчезновению из периферической крови (определять уровень гранулоцитов в этом случае следует в абсолютных числах). Правда, цитолитическая природа процесса при этом не доказана, так как в равной мере возможны и избирательное подавление гранулоцитопоэза в костном мозге.

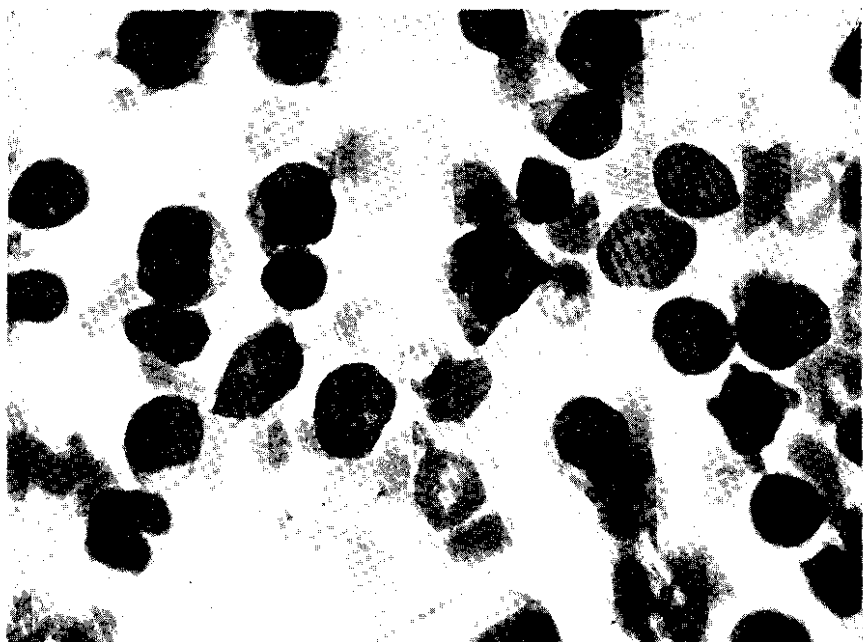


Рис. 94. Лимфоцитарные элементы в костном мозге больного с костно-мозговой формой хронического лимфолейкоза. Ув. 900.

В некоторых случаях хронический лимфолейкоз, протекающий с цитозом, сопровождается выраженной гипертермией.

Парциальное исчезновение какого-либо роста в костном мозге позволяет предположить внутрикостномозговую цитоплизу.

Пролимфоцитарная форма хронического лимфолейкоза, как ее описывают в литературе [Волкова М. А., 1979; Catovsky, 1977; Taylor et al., 1982], отличается прежде всего морфологией лимфоцитов, которые в мазках (крови и костного мозга), отпечатках имеют крупную четкую нуклеолу (рис. 95) конденсация хроматина в ядре, как показывает электронная микроскопия, выражена умеренно и в основном по периферии. В гистологических препаратах лимфатических узлов и селезенки при этой форме лейкоза лимфоциты также содержат нуклеолы. Цитохимических особенностей у этих клеток нет. Иммунологическая характеристика выявляет то В-, то Т-клеточную природу лимфолейкоза, чаще первую. В отличие от В-лимфоцитов типичного хронического лимфолейкоза при данной форме на поверхности лейкозных лимфоцитов обнаруживается обилие иммуноглобулинов, чаще М- или D-типа; кроме того, эти лимфоциты образуют мало розеток с эритроцитами мыши. Иными словами, по характеристике иммунологических маркеров пролимфоцитарная форма старше обычного зрелоклеточного лимфолейкоза.

Клиническими особенностями данной формы являются быстрое развитие, значительная спленомегалия и умеренное увеличение периферических лимфатических узлов.

По-видимому, эту форму хронического лимфолейкоза стоит выделять по совокупности клинических морфологических признаков, а не только по характеристике лимфоцитов. Нам приходилось наблюдать больных с пролим-

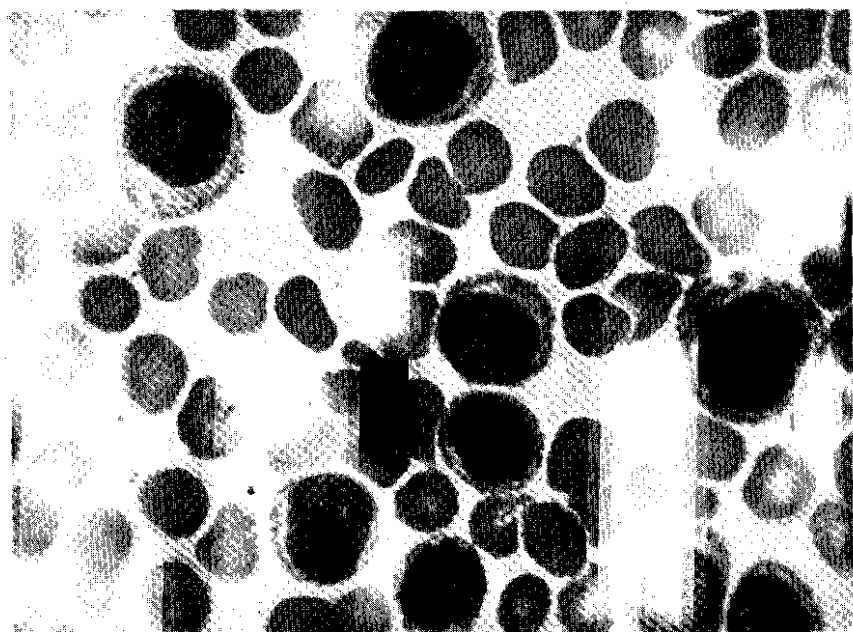


Рис. 95. Лимфоцитарные клетки в крови больного с пролимфоцитарной формой хронического лимфолейкоза. Ув. 900.

фоцитарной характеристикой лейкозных лимфоцитов, но с опухолевой формой хронического лимфолейкоза, которая клинически более благоприятна, чем пролимфоцитарная.

Хронический лимфолейкоз, протекающий с парапротеинемией, характеризуется обычной клинической картиной одной из перечисленных ранее форм процесса, но сопровождается моноклональной М- или G-гаммапатией. В первом случае принято говорить о болезни Вальденстрема. Следует подчеркнуть, что какой-либо специфической особенности в зависимости от секреции или типа секретируемого иммуноглобулина отметить не удается, хотя высокая секреция парапротеина может вести к синдрому повышенной вязкости (см. «Парапротеинемические гемобластозы»).

Волосатоклеточная форма. Название формы происходит с морфологических особенностей представляющих ее лимфоцитов. Эти клетки имеют «моложавое» ядро; гомогенное, иногда напоминающее структурно ядро бластов, иногда остатки нуклеол, нередко неправильную форму и нечеткие контуры. Цитоплазма клеток разнообразна: может быть широкой и иметь фестончатый край, бывает обрывчатой, не окружающей клетку по всему периметру, может иметь ростки, напоминающие волоски или ворсинки (рис. 96). В отдельных случаях цитоплазма лимфоцитов при данной форме хронического лимфолейкоза базофильная, чаще серовато-голубая. Зернистости в цитоплазме нет. Особенности структуры лимфоцитов, заставляющие заподозрить волосатоклеточную форму хронического лимфолейкоза, видны в световом микроскопе, но более детально — в фазово-контрастном микроскопе и при электронной микроскопии.

Диагностическим тестом, подтверждающим диагноз волосатоклеточного лейкоза, является цитохимическая характеристика лейкозных клеток. Ка-

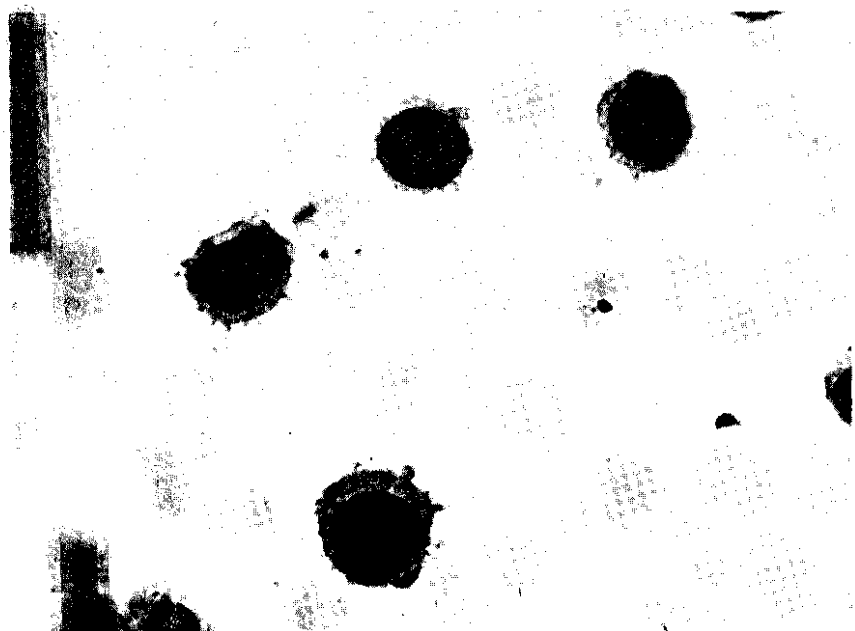


Рис. 96. Волосатоклеточные лимфоциты в крови при волосатоклеточном лимфатическом лейкозе. Ув. 900.

показали Li с соавт. (1970), Yam с соавт. (1971), лимфоциты при этой форме дают очень яркую диффузную реакцию на кислую фосфатазу, не подавляемую тартратом натрия. Процент клеток с такой цитохимической реакцией в мазках крови, костного мозга, в пунктате или отпечатке селезенки соответствует, как правило, проценту «волосатых» клеток на этих мазках. Если реакция на устойчивость кислой фосфатазы к тартarikовой кислоте почему-либо оказывается не вполне убедительной, данную форму хронического лимфолейкоза следует устанавливать по морфологическим особенностям лимфоцитов и совокупности цитохимических признаков, характерных для них: яркой реакции на кислую фосфатазу, положительной диффузной (мелкие отдельные гранулы реакции на α -нафтилэстеразу, не подавляемую фторидом натрия), слабopоложительной реакции на хлорацетатэстеразу, положительной PAS-реакции, выпадающей в диффузно-гранулярном виде [Тихонова Л. Ю., 1982], гранулярной, подобной серпу возле ядра, реакции на бутиратэстеразу [Higgy et al., 1978; Varia Kojis et al., 1980]. Описанная цитохимическая характеристика лимфоцитов волосатоклеточного лейкоза несколько напоминает цитохимическую характеристику миелоидных элементов. По данным Catovsky (1981), при электронной микроскопии клеток волосатоклеточного лейкоза иммунохимический метод позволил обнаружить присутствие в них миелопероксидазы.

Известно также, что лимфоциты при данной форме лейкоза обладают некоторой способностью к фагоцитозу частиц латекса. Эти особенности клеток волосатоклеточного лейкоза делают понятными длительные сомнения в их лимфатической природе. Иммунологические методы показали, что в большинстве случаев это В-клеточная форма хронического лимфолейкоза [Альпидовский с соавт., 1976; Catovsky et al., 1974; Jansen et al., 1979], хотя описаны случаи волосатоклеточного лейкоза Т-лимфоцитарной природы

[Golde, 1978; Li, 1981]. Исходные нормальные лимфоциты, из которых произошел волосатоклеточный лейкоз, пока неизвестны.

Клиническая картина волосатоклеточного лейкоза довольно характерна: цитопения от умеренной до выраженной (хотя возможны случаи без цитопении), увеличение селезенки (однако мы наблюдали больного волосатоклеточным лейкозом с изолированным поражением костного мозга), нормальные размеры периферических лимфатических узлов. В трепанате костного мозга можно наблюдать интерстициальный (термин ввели Rozman с соавт., 1981) рост лейкозных клеток, как правило, не образующих пролифератов и не полностью вытесняющих гемопоэтическую ткань и жир. Гистология селезенки свидетельствует о диффузном росте лейкозных лимфоцитов и в красной, и в белой пульпе, стирающих структуру этого органа.

Течение волосатоклеточного лейкоза различное. Он, как и другие формы хронического лимфолейкоза, может годами не обнаруживать признаков прогрессии [Томилов А. Ф. и др., 1977]. Наблюдаются гранулоцитопения, которая иногда приводит к смертельным инфекционным осложнениям, и тромбоцитопения с геморрагическим синдромом.

Т - форма. Хронический лимфолейкоз, представленный Т-лимфоцитами, встречается приблизительно в 5% случаев. [В Японии в 1977 г. описано 16 больных с редкой формой Т-клеточного лейкоза взрослых, причем большинство из них оказались родом из одного города и одного района страны [Uchiyama et al., 1977], к настоящему времени в Японии известно около 100 таких случаев (1982).] Этот лейкоз характеризуется значительной спленомегалией, нередко и гепатомегалией, непостоянным увеличением периферических лимфатических узлов с более частым поражением висцеральных, нередким поражением кожи [Brouet et al., 1975; Ueshima et al., 1981]. Лейкемическая инфильтрация при данной форме лейкоза в отличие от болезни Сезари поражает, как правило, глубокие слои дермы и кожную клетчатку. Болезнь начинается у лиц 25—78 лет.

Картина крови включает лейкоцитоз разной выраженности, нейтропению, анемию. Лейкемические лимфоциты имеют большие круглые, бобовидные, полиморфные уродливые ядра, грубый, нередко скрученный, хроматин в цитоплазме могут быть видны азурофильные гранулы, более крупные, чем гранулы обычных лимфоцитов. Размер клеток (особенно при японской форме) различный. Цитохимически в этих клетках может выявляться высокая активность кислой фосфатазы (лизосомальной природы), α -нафтилацетат-эстеразы, расположенных в цитоплазме локально. Иммунологически лимфоциты, составляющие субстрат данной формы лейкоза, как показывает изучение маркеров их поверхности с помощью моноклональных антител, могут быть Т-хелперами в одних случаях, Т-супрессорами — в других и хелперами и супрессорами — в третьих [Aisenberg et al., 1982; Pandolfi et al., 1982].

При кариологическом анализе лимфоцитов Т-формы лейкоза в Японии в 90% случаев найдены изменения кариотипа: особенно частым признаком оказалась трисомия 7-й пары хромосом, тогда как транслокация хромосом 14 встречалась реже, чем при других формах лимфатических гемобластозов [Ueshima et al., 1981].

Наряду с этой быстро прогрессирующей Т-клеточной формой лейкоза описана благоприятная форма с большими зернистыми Т-лимфоцитами [Reynolds, Foon, 1984].

Лечение (общие принципы). Показаниями к терапии хронического лимфолейкоза являются ухудшение общего состояния, развитие цитопении, быстрое увеличение лимфатических узлов, селезенки, печени, появление лейкемической инфильтрации нервных стволов, и некроветворных органов, приводящее к болевому синдрому или нарушению функции; неуклонное на

растание уровня лейкоцитов ($1 \cdot 10^5$ в 1 мкл и более). Чаще всего при хроническом лимфолейкозе применяют хлорбутин и циклофосфан.

Хлорбутин (хлорамбуцил, лейкеран), назначаемый в дозе 0,1—0,2 мг/(кг · сут) с последующим перерывом на 4—6 нед, применяется при высоком лейкоцитозе (более $1 \cdot 10^5$ в 1 мкл) и увеличении лимфатических узлов. К хлорбутину чувствительны 50—79% больных [Galton, Spiers, 1971]. В 50% случаев уменьшаются увеличенные лимфатические узлы, в 25% случаев — селезенка. При первичной резистентности к хлорбутину повторно его не назначают. Доза хлорбутина для поддерживающей терапии составляет 10—15 мг 1—2 раза в неделю.

Циклофосфан назначают при хроническом лимфолейкозе, резистентном к хлорбутину, а также нарастании лейкоцитоза, значительном увеличении лимфатических узлов или селезенки и тенденции к тромбоцитопении. Доза циклофосфана — 2 мг/кг в день. Может быть эффективным прерывистое лечение большими дозами — 600 мг/м² 1 раз в неделю. Эффект циклофосфана нестабилен, препарат подавляет иммуногенез, поэтому его не следует применять длительно [Файнштейн Ф. Э., 1980].

Стероидные гормоны в лечении хронического лимфолейкоза занимают особое место: они приводят к быстрому уменьшению лимфатических узлов, снятию интоксикации, нормализации температуры, улучшению самочувствия, но нет ничего опаснее назначения преднизолона для лечения этих больных. На одном из заседаний Московского гематологического общества Ю. И. Лорие сказал, что преднизолон следует считать противопоказанным при хроническом лимфолейкозе. Если это положение нельзя понимать дословно, так как имелось в виду лишь лечение преднизолоном самого лимфолейкоза, а не его осложнений, то основной смысл и сейчас несомнен: в стремлении улучшить самочувствие больного нельзя рисковать его жизнью.

Изолированная терапия преднизолоном или его присоединение в качестве постоянного препарата к другой прерывистой цитостатической терапии или лейкоферезу смертельно опасно очень частыми и тяжелыми инфекционными осложнениями, с одной стороны, и весьма неэффективно в онкологическом плане — с другой. Уменьшение лимфатических узлов сопровождается ростом лейкоцитоза, нормализация температуры и исчезновение других признаков интоксикации наблюдаются лишь при постоянном приеме преднизолона, возобновляются с еще большей силой сразу же после его отмены. Из-за синдрома отмены, своеобразного при лимфопролиферативных зрелоклеточных опухолях, даже после применения цитостатических программ, куда входит преднизолон (СОР, VAMP и др.), приходится начинать снижение его дозы до конца программного лечения и продолжать применение, уменьшая дозу, несколько дней после окончания программы.

При хроническом лимфолейкозе одним из эффективных средств лечения является лучевая терапия. При нарастании периферических лимфатических узлов брюшной полости в условиях цитопении или при высоком уровне лейкоцитов и тромбоцитопении, значительных размерах селезенки, лейкоэмической инфильтрации в области нервных стволов или деструктивном процессе в костной ткани локальная лучевая терапия становится необходимой.

При локальном облучении разовая доза составляет 1,5—2 Гр. Суммарная доза на очаг определяется местом его локализации. Селезенку, как правило, облучают в суммарной дозе — 6—9 Гр, так как большие дозы могут привести к глубокой цитопении, в связи с чем требуется постоянный контроль периферической крови в процессе лечения. Облучение селезенки ведет к уменьшению не только этого органа, но нередко шейных и подмышечных лимфатических узлов. При деструкции позвонка локальная суммарная доза облучения составляет 25 Гр. Локальная лучевая терапия нередко дает

стойкий эффект: в зоне облучения, как правило, лимфатическая инфильтрация не рецидивирует.

В 1903 г. Зенн, Тишендорф и Хойблин предложили методы общего облучения. Тотальное облучение не часто используется в терапии хронического лимфолейкоза, однако в руках отдельных специалистов оно дает хорошие результаты. Длительным тотальным облучением при разовой дозе 0,03, 0,06, 0,12 Гр в отдельных случаях удается достичь полной ремиссии, в других — частичной, но многомесячной [Johnson, 1967, 1970, 1976]. Фракционированное тотальное облучение при хроническом лимфолейкозе в 50-х годах с успехом применялось Osgood (1951, 1955). Этот метод лучевой терапии может быть эффективен там, где затруднено применение химиотерапии или она оказалась неэффективной. В последние годы возродился интерес к фракционированному тотальному облучению при хроническом лимфолейкозе [Rubien et al., 1981].

В комплексе лечебных мероприятий при хроническом лимфолейкозе стали широко использовать спленэктомию. Развитие глубоких цитопений, не вызванных цитостатиками, требует назначения глюкокортикостероидных гормонов. Если месячный курс гормонов не дал стойкого эффекта и вслед за их отменой вновь стала нарастать цитопения, то необходимо произвести спленэктомию.

Другим важным показанием к спленэктомии служат размеры селезенки (см. раздел «Нелейкемические гемобластозы»). Если при лимфоцитоме селезенки сама диагностика этой опухоли является основанием для спленэктомии, то при хроническом лимфолейкозе со спленомегалией вопрос об операции решается не столь однозначно. При хроническом лимфолейкозе после операции может наступить довольно быстрое увеличение печени в результате прогрессирующей лимфоцитарной пролиферации в ней (правда, это встречается довольно редко).

Помимо обсуждавшихся выше цитопений, показаниями к спленэктомии при хроническом лимфолейкозе служат быстрый рост селезенки, не контролируемый цитостатиками, появление инфарктов селезенки, упорной боли в левом подреберье, очень большие размеры органа с неконтролируемостью процесса медикаментозными средствами (нарастание лейкоцитоза, рецидивы инфекций, начинающееся истощение, сопутствующее увеличение печени, упорная неинфекционная гипертермия).

Лейкаферез используется в случаях выраженного лейкоцитоза [Полянская А. М. и др., 1984], при которых цитостатическая терапия обычными дозами препаратов оказывается неэффективной; лейкоферез обычно эффективен и при тромбоцитопении, агранулоцитозе на фоне высокого лейкоцитоза. Нередко к лейкоферезу прибегают при очень высоком лейкоцитозе (близко к 10^6 в 1 мкл) до начала цитостатической терапии, так как ее эффект (к тому же необязательный) может наступить нескоро, а такой уровень лейкоцитов в крови, чреват мозговыми нарушениями из-за лейкоцитарных стазов в сосудах мозга. Поскольку лейкоферез в какой-то степени сопровождается потерей нормальных антител (хотя объем удаляемой плазмы невелик), эту процедуру целесообразно сопровождать введением гамма-глобулина.

Плазмаферез при хроническом лимфолейкозе применяется в случаях синдрома повышенной вязкости, развивающегося при секретирующих формах болезни (болезнь Вальденстрема, хронический лимфолейкоз с моноклональной секрецией иммуноглобулина G); длительный плазмаферез показан при полиневрите, осложняющем лимфатическую пролиферацию. Вероятно, в основе такого полиневрита лежит циркуляция иммунных комплексов, обусловленных секрецией иммуноглобулинов.

ТЕРАПИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ФОРМ

Вычленение из группы болезней, ранее объединенных понятием «хронический лимфолейкоз», некоторых самостоятельных форм позволило начать разработку дифференцированных терапевтических программ, кстати, обычно заимствованных из лечения других гемобластозов [Воробьев А. И., Бриллиант М. Д., 1983].

При доброкачественной форме хронического лимфолейкоза цитостатическую терапию долго не начинают. Показанием к цитостатической терапии является нарастание субъективных неприятных ощущений (слабость, потливость) с ростом числа лейкоцитов; как правило, оно уже достигает $50 \cdot 10^3$ в 1 мкл. В этом случае начинают терапию хлорбутином (лейкераном) в суточной дозе 5—10 мг под контролем крови, стремясь не переходить в снижения лейкоцитоза порог $2 \cdot 10^4$ — $3 \cdot 10^4$ в 1 мкл. Терапия призвана добиться не ремиссии, а только клинической компенсации; она проводится амбулаторно, и обычно при этом больные трудоспособны.

При прогрессирующей форме наиболее целесообразным принципом лечения многие годы был первично сдерживающий подход [Кассирский И. А., Волкова М. А., 1970], суть которого сводится к ограничению лейкоэмического процесса постоянными умеренными дозами цитостатических препаратов уже на ранних его этапах, когда лейкоцитоз еще не достигает очень высоких цифр. Используют следующие программы.

1. Хлорбутин в дозе 5—10 мг/сут или циклофосфан в дозе 200 мг/сут (при преимущественном росте числа лейкоцитов на фоне умеренной лимфаденопатии обычно предпочитают хлорбутин, при выраженной лимфаденопатии на фоне медленно растущего и не очень высокого лейкоцитоза чаще назначают циклофосфан, хотя эти оговорки не обязательны). Цель цитостатической терапии — достижение соматической компенсации при гематологической стабильности на фоне невысокого, желательно менее $50 \cdot 10^3$ в 1 мкл, лейкоцитоза в крови. Эта программа наиболее распространенная, но она не может существенно повлиять на течение процесса, либо обеспечивая сохранение трудоспособности на протяжении непредсказуемого отрезка времени, либо в значительной степени устраняя плохое самочувствие больных. Ремиссий эта терапия не дает.

2. Программа М-2 [Kempin et al., 1982]: в 1-й день курса вводят внутривенно 2 мг винкристина, 600—800 мг циклофосфана (10 мг/кг), BCNU из расчета 0,5 мг/кг (при уровне тромбоцитов менее 10^5 в 1 мкл препарат вводится в половинной дозе); остальные препараты дают внутрь — мелфалан (алкеран) по 0,25 мг/кг (или сарколизин по 0,3 мг/кг) 1 раз в день в течение 4 дней подряд, преднизолон в дозе 1 мг/(кг · сут) в течение 7 дней, половина этой дозы следующие 7 дней и четверть первоначальной дозы в течение 15—35 дней лечения. По данным авторов, описанная программа лечения позволяет получать ремиссию в 17% случаев со средним сроком переживания более 73 мес. Прекращение лечения приводило к рецидиву, поэтому необходимо разрабатывать программу поддерживающей терапии. В качестве поддерживающей мы применяем прерывистую терапию: циклофосфан по 200 мг через день внутрь 5—6 раз с перерывом между курсами 10—12 дней.

Лечение опухолевой формы хронического лимфолейкоза также оказалось более успешным при использовании программ интенсивной полихимиотерапии — COP, CNOP, М-2 (BCNU, циклофосфан, сарколизин, винкристин, преднизолон). При использовании программы М-2 описаны ремиссии [Kempin et al., 1982], которые сохраняются лишь при продолжении лечения. Первые 2 программы сравнительно редко приводят к ремиссии, но позволяют добиться существенного сокращения лимфатических узлов, что

особенно важно для конгломератов в брюшной полости. Для поддержания достигнутого улучшения можно использовать монотерапию — прерывистые курсы циклофосфана.

Многократные повторения курсов СОР и СНОР довольно трудны для больных хроническим лимфолейкозом, так как отмена преднизолона в этих курсах часто приводит к внезапным подъемам температуры до фебрильных цифр, резкому ухудшению общего состояния, потливости, слабости, значительному учащению инфекций. Проводя эти курсы, приходится начинать уменьшение дозы преднизолона еще на 9—10-м дне лечения, затягивая его отмену на 3—6 дней после окончания курса.

После достижения стабильного улучшения с помощью курсов СОР или СНОР (обычно проводится 6 курсов) через 2 нед назначается прерывистая терапия циклофосфаном: 200 мг циклофосфана внутрь ежедневно или через день в течение соответственно 5 или 10 дней (суммарная доза препарата 1000 мг), перерыв между курсами 10—12 дней. При снижении уровня тромбоцитов — менее $1,5 \cdot 10^5$ в 1 мкл или лейкоцитов — менее $4-5 \cdot 10^3$ в 1 мкл перерывы между курсами циклофосфана удлиняются до улучшения или нормализации этих показателей.

Продолжительность прерывистой терапии циклофосфаном непредсказуема: ее проводят, добиваясь стабильного соматически компенсированного состояния больных. В основном вся описываемая терапия должна проводиться в амбулаторных условиях. В течение первых одного или двух дней курса СОР или СНОР больные обычно нетрудоспособны. Тяжелый физический труд, ночные смены, длительные командировки во время лечения противопоказаны.

В качестве самостоятельной программы лечения опухолевой формы болезни используется фракционное тотальное облучение по 0,03—0,06—0,12 Гр на сеанс ежедневно, суммарная доза — 0,5—1,2 Гр [Johnson, 1976; Rubin et al., 1982]. Эта терапия может быть опасной при уровне лейкоцитов ниже $2 \cdot 10^3$ в 1 мкл и тромбоцитов ниже 10^5 в 1 мкл.

При малой эффективности полихимиотерапевтических программ используется локальная лучевая терапия на область увеличенных лимфатических узлов и селезенки. Обычно первой облучается селезенка (при резком увеличении миндалин первыми облучаются они), дальнейшая программа облучения планируется в зависимости от уменьшения периферических узлов и лейкоцитоза после облучения селезенки.

В лечении спленомегалической формы в последние годы мы, как правило, стали использовать в качестве первого этапа спленэктомию, которая нередко приводит к многолетней соматической компенсации больных при гематологической стабильности без дополнительной терапии. Проявление субъективных нарушений (потливость, слабость, снижение трудоспособности), нарастание лейкоцитоза, прогрессирующее увеличение печени после операции требуют назначения цитостатической терапии в соответствии с клинической и гематологической картиной развивающейся болезни.

Лечение костномозговой формы хронического лимфолейкоза (lymphadenia ossium), ранее практически некурабельной, теперь осуществляется с помощью программы VAMP: 8 дней лечения и 9 дней перерыв. Лечение по этой программе назначается в полной дозе, несмотря на исходно низкие цифры лейкоцитов и тромбоцитов. Проводится не менее 8—10 курсов, хотя через 3—4 курса картина крови и костного мозга обычно уже показывает полную ремиссию. Иногда через несколько месяцев — год наступает рецидив процесса, который удается купировать повторными курсами VAMP. Поскольку существенное удлинение жизни больных lymphadenia ossium, равно как и достижение ремиссии во всех встретившихся случаях, стали реальностью, на очереди — использование других программ интен-

сивной терапии для индукции ремиссии и разработка программы терапии поддержания ремиссии.

Программы лечения цитолитического процесса при лимфолейкозе практически всегда начинаются с назначения преднизолона в дозе 60—80—100 мг/сут до стойкого купирования цитолиза. Если в течение месяца терапии преднизолоном высокий цитолиз не будет остановлен, то следует отказаться от стероидной терапии и произвести спленэктомию.

Цитолитический процесс, развившийся при высоком лейкоцитозе, нередко удается купировать лейкоферезом. Обычно производят 5—7 лейкоферезов (мы пользуемся прерывистым лейкоферезом, извлекая лейкоциты из 1,5—2 л крови за сеанс), прежде чем будет положительный эффект. Лейкоферез оказался наиболее эффективным при тромбоцитолитическом процессе. Риск удаления одновременно с лейкоцитами и какого-то количества тромбоцитов, содержание которых в крови и без того низко, по-видимому, невелик: обычно уже после первого лейкофереза уменьшается кровоточность, хотя прироста тромбоцитов еще нет.

После прекращения цитолитического процесса проводится терапия соответственно форме хронического лимфолейкоза. В случае рецидива цитолиза на фоне умеренной лимфаденопатии целесообразно использовать схему VAMP. Однако предсказать эффективность той или иной схемы невозможно.

Предлагаемая терапия цитолитического синдрома не зависит от его природы, так как в настоящее время нельзя определить, возникает ли цитолиз в результате появления аутоантител к клеткам крови или он определяется цитотоксическим действием лейкозных лимфоцитов либо нелейкозных Т-супрессоров, содержание которых может резко возрастать при В-клеточном хроническом лимфолейкозе. Местом накопления неопухолевых Т-супрессоров может быть селезенка [Catovsky, 1981; McCann et al., 1982].

В некоторых случаях хронический лимфолейкоз с цитолизом сопровождается выраженной гипертермией, однако она сама по себе не становится основанием для изменения обычной программы лечения. Природа этой гипертермии не ясна.

Парциальное исчезновение какого-либо роста в костном мозге позволяет предполагать внутрикостномозговой цитолиз, вероятно, обусловленный антителами к клеткам костного мозга или цитотоксическим влиянием самих лимфоцитов. Терапия этого синдрома проводится так же, как и явного периферического цитолиза.

Терапия, обычно применяемая при хроническом лимфолейкозе, как правило, неэффективна при пролимфоцитарной форме. В отличие от спленомагалической формы хронического лимфолейкоза не дают эффекта облучение селезенки и спленэктомию. В последнее время предлагают равно применять при пролимфоцитарной форме хронического лимфолейкоза цитостатическую комбинацию СНОР [Taylor et al., 1981]. Более эффективной может быть комбинация цитозара с рубомицином [Lambertenghi et al., 1984].

Хронический лимфолейкоз с продукцией парпротеина лечится по тем же принципам, что и остальные формы болезни, описанные выше, но не связанные с секрецией иммуноглобулина. Поскольку секретирующая форма болезни может протекать и как доброкачественная, и как прогрессирующая, опухолевая, костномозговая, спленомагалическая, ее лечат по тем же цитостатическим программам, что и соответствующие формы. Важным дополнением к цитостатической терапии является плазмаферез, назначаемый при синдроме повышенной вязкости.

Наиболее эффективным средством лечения волосатоклеточной формы является спленэктомию. Она неэффективна только в 25% случаев.

Оказалась эффективной длительная терапия хлорбутином в небольших дозах — 2—4 мг в день [Golomb, 1981]. Нормализация состава крови при такой терапии наступает через 6—10 мес от начала лечения. Применяют также дезоксиформин (ингибитор аденозиндезаминазы, высокоактивной в Т-клетках), комбинацию малых доз винбластина и хлорбутина, интерферон.

Т-клеточный хронический лимфопролейкоз плохо контролируется цитостатической терапией, однако Омига продемонстрировал эффективность длительного непрерывного (48—72 ч) введения цитозара при Т-форме хронического лимфопролейкоза, которое ликвидирует и кожные поражения. Длительность эффекта, по данным автора, 2—3 мес.

ПАРАПРОТЕИНЕМИЧЕСКИЕ ГЕМОБЛАСТОЗЫ

Парапротеинемические гемобласты представляют собой опухоли системы В-лимфоцитов, дифференцирующиеся до стадии секреции иммуноглобулинов (Ig).

Моноклональные Ig (парапротеины) при опухолевой пролиферации в большинстве случаев не несут грубых структурных дефектов и соответствуют нормальным Ig одного клона.

Что касается истинно аномальных моноклональных Ig (свободные легкие цепи — белок Бенс-Джонса (BJ), полумолекулы Ig, состоящие из H- и L-цепей без дисульфидных связей, дегенерированные димеры H-цепей при БТЦ [см. рис. 47]), то их принято считать следствием несбалансированного синтеза или генетических структурных аномалий, возникающих в результате мутаций, возможных и в норме, но проявляющихся лишь при значительной (обычно опухолевой) пролиферации соответствующего мутантного клона.

Простая криоглобулинемия характерна для парапротеинемических гемобластов, хотя Broquet с соавт. (1974) отмечают ее у единичных больных с ревматоидным артритом и аутоиммунным гемолизом. Смешанная криоглобулинемия II типа встречается как в группе лимфопролиферативных В-клеточных опухолей, «спектр которых колеблется от болезни Вальденстрема до ретикулоэпителиальной саркомы» (доклад научной группы ВОЗ «Роль иммунных комплексов при заболеваниях», Женева, 1978), так и при аутоиммунно-агрессивных заболеваниях (синдром Шегрена, ревматоидный артрит, аутоиммунный гемолиз) и даже инфекционных и паразитарных заболеваниях. Криоглобулинемия III типа не содержит моноклонового компонента, она редко сопровождает лимфопролиферативные процессы и характерна скорее для группы аутоиммунных, инфекционных, паразитарных заболеваний и гельминтозов.

Криоглобулинемия всех трех типов известны как «эссенциальные» формы. По мнению экспертов ВОЗ, смешанная криоглобулинемия чаще проявляется как первичное заболевание, но это не означает, что за «эссенциальными» формами не скрыта начальная фаза гемобластога, невыясненная инфекция или аутоагрессия.

Криоглобулинемия далеко не всегда проявляется клинически. Симптоматика простой формы (тип I) обычно соответствует синдрому повышенной вязкости, а смешанных форм (типы II и III) — иммунокомплексной патологии в различных вариантах.

Патогенез. При парапротеинемических гемобластах опухолевые клетки сохраняют способность синтеза и, как правило, секреции Ig. Однородность парапротеинов по классу, типу L-цепей, алло- и идиотипу, а также строгое соответствие количества секретируемых Ig массе опухоли [Salmon, 1973; Hobbs, 1978] указывают на происхождение парапротеинемических гемобластов из одной клетки. Концепция моноклоновости подтверждена

для этой группы опухолей одновременным использованием антиидиотипических антисывороток в иммуофлюоресцентном анализе клеточного субстрата и изучением Г-6-ФД у тех же больных — гетерозигот по этому ферменту [Fialkow, 1980]. Выявление хромосомных маркеров опухолевого клона при этих формах технически трудно осуществимо, в развернутых стадиях заболеваний хромосомные аномалии выявляются редко [Пяткин Е. К., 1967; Захарова А. В., 1975; Бондаре Д. К., Баравика И. Я., 1979; Philip et al., 1980].

По данным иммуноморфологических исследований последних лет, опухолевый субстрат при генерализованной плазмодите и макроглобулинемии Вальденстрема включает пул циркулирующих и костномозговых лимфоцитов, несущих поверхностные Ig-рецепторы, идиотипически идентичные секретируемым P Ig [Abdou, Abdou, 1975; Petterson, Holm, Melstedt, 1974—1980]. Kubagawa (1978, 1979) при помощи антиидиотипических антисывороток очень высокой активности показал при миеломе A₂ наличие идиотипического однородного клона В-лимфоцитов, отдельные клетки которого несли на своей поверхности Н-цепи μ , σ , γ и α , т. е. весь спектр дифференцировок с этапами переключения Н-цепей. Эти результаты, по мнению авторов, показывают, что миелома и макроглобулинемия Вальденстрема представляют собой «онкологический результат событий, имевших место по крайней мере на уровне пре-В-клеточных стадий моноклонального развития». Следовательно, опухоль возникает на уровне В-клеток-предшественниц и не зависит от антигенного стимула.

Таким образом, по уровню малигнизации и способности к дифференцировке парапротеинемические гемобластозы повторяют закономерности, установленные для хронического миелолейкоза, и по существу являются хроническими В-клеточными лейкозами, опухолевые предшественники которых сохраняют способность к дифференцировке до конечной стадии — плазмодита (миелома) или до Ig-секретирующих переходных лимфоидных и лимфоидно-плазматических клеток (макроглобулинемия Вальденстрема).

Проявления опухолевой прогрессии и стадийность парапротеинемических гемобластозов обычно выражены не так отчетливо, как при хроническом миелолейкозе. Это объясняется, с одной стороны, особенностями исходного морфологического субстрата (стадии лимфатических дифференцировок плохо различаются в световом микроскопе) и многообразием форм и вариантов опухолей, с другой — тяжелыми осложнениями в виде синдрома белковой патологии и иммунодефицита, обрывающими жизнь больных до терминальной стадии опухоли.

Наряду с общими для всех гематологических опухолей проявлениями терминальной стадии — нарастанием морфологического атипизма, агрессивности с выходом за пределы органов гемопоэза и связанных с ними гематологических (лейкемизация, миелодепрессия, миелемия) и общих симптомов (истощение, лихорадка, потливость), развитием резистентности к ранее эффективным противоопухолевым средствам, парапротеинемические гемобластозы демонстрируют специфические черты изменения качественного состава опухоли на этапах прогрессии, выражающиеся в количественных и качественных изменениях продукции моноклональных Ig [Андреева Н. Е., 1974, 1981].

Поскольку доказано, что плазматические клетки (и секретирующие Ig лимфоциты) опухолевого клона обладают строгим постоянством качества и скорости секреции Ig, а мутантные субклоны приобретают новые свойства, их продукция меняется структурно и происходит в другом темпе, а иногда утрачивается вовсе [Weitzmann et al., 1976; Liebson et al., 1979], динамический контроль P Ig позволяет объективизировать опухолевую прогрессию при всех формах Ig-секретирующих опухолей.

Доказательствами качественного изменения опухолевого субстрата в терминальной стадии могут служить следующие симптомы: 1) появление ранее отсутствовавшего белка BJ; 2) увеличение количества белка BJ при снижении или стабилизации уровня сывороточного P_{lg}; 3) снижение или исчезновение P_{lg} при явных признаках нарастания опухолевой массы; 4) появление второго P_{lg}; 5) утрата способности секретиции одного P_{lg} при двойных парапротеинемиях; 6) стремительное нарастание парапротеинемии на фоне более или менее длительной фазы первичного или вторичного «плато»; 7) появление или утрата антительной активности P_{lg}.

Миеломная болезнь

Миеломная болезнь (генерализованная плазмоцитома, болезнь Рустицкого—Калера)—самый частый парапротеинемический гемобластоз, встречающийся не реже, чем другие хронические лейкозы, лимфогранулематоз и острые лейкозы. Ее частота, по данным З. Ф. Тереховой (1979), составляет 1 : 100 000 населения в год.

Достоверных описаний миеломы у детей нет, наибольшая частота заболевания приходится на возраст 40—70 лет. Под нашим наблюдением находились 3 больных 18, 24 и 26 лет с несомненно доказанным диагнозом. Waldenström (1971) упоминает о 25-летнем больном, Hewell, Alexanian (1976) приводят 3 хорошо документированных наблюдения у мужчин 17, 20 и 22 лет. Болезнь одинаково часто поражает мужчин и женщин.

Таблица 10. Основные иммунохимические варианты миеломной болезни

P _{lg} сыворотки	P _{lg} мочи (тип легких цепей)	Название	Частота, %
G _κ G _λ G _κ или G _λ	κ λ (—)	G-миелома	55—65
A _κ A _λ A _κ или A _λ	κ λ (—)	A-миелома	20—25
D _κ D _λ D _κ или D _λ	κ λ (—)	D-миелома	2—5
E E _κ E _κ или E _λ	κ λ (—)	E-миелома	?
Нет	κ	Болезнь легких цепей (миелома Бенс—Джонса)	12—20
Нет	λ		
Нет	(—)	Несекретирующая миелома	1—4
Разные соотношения двух и более P _{lg}	κ или λ (—)	Диклоновые миеломы	1—2
M _κ M _λ M _κ или M _λ	κ λ —	M-миелома	Около 0,5

Клинико-анатомическая классификация, основанная на данных рентгенологического исследования скелета и морфологическом анализе пунктатов и трепанатов костей, позволяет выделить следующие формы генерализованной плазмцитомы: диффузно-очаговая — 60% всех случаев, диффузная — 24%; множественно-очаговая — 15%; редкие формы (склерозирующая, преимущественно с висцеральными поражениями) — 1%.

Класс и тип секретируемых миеломой Ig определяют иммунохимический вариант заболевания (табл. 10).

Существенной разницы в клинической симптоматике, морфологии клеток и ответе на лечение между разными иммунохимическими вариантами нет, хотя некоторые особенности регистрируются в отдельных группах чаще. Так, средний возраст больных при миеломе D ниже, частота протеинурии ВJ больше, а прогноз в целом хуже, чем при других вариантах.

Изучение типов и частоты мутаций позволило выявить определенные закономерности их появления. С наибольшей частотой (1 : 1000) возникают мутанты, секретирующие L-цепи без H-цепей (миелома BJ). Несколько реже продуценты L-цепей превращаются в несекретирующие клетки и далее в непродуцирующие саркомы. Среди клеток-мутантов возможно появление продуцентов с измененным V-районом, частота таких мутаций составляет 0,1—1% [Scharff, Cook, 1978]. Применение цитостатических средств значительно увеличивает число мутантов. Так, мелфалан не только ускоряет появление продуцентов L-цепей, но и изменяет структуру H-цепей (аминокислотные делеции) у 30—40% мутантных клонов.

Показано, что в фазе клинических проявлений, когда опухолевая масса превышает $10^{12}/\text{м}^2$ (1 кг/м²), рост плазмцитомы относительно медленный — ее масса удваивается через 4—6 мес. Минимальное количество Ig выявляется при количестве опухолевых клеток 10^{10} — $10^{11}/\text{м}^2$ (20—200 г). Продолжительность доклинического этапа опухоли точно не известна, по расчетам Hobbs, она составляет 19—21 год, по Salmon, всего 1—2 года. Salmon методом непрямого радиоиммунологического теста на изолированных клетках костного мозга человека исследовал скорость секреции Ig клеткой и строил графики зависимости массы опухоли от количества Ig сыворотки с учетом скорости катаболизма разных классов Ig. Повторные исследования в динамике у нелеченых больных и компьютерный анализ полученных данных показали, что мие-

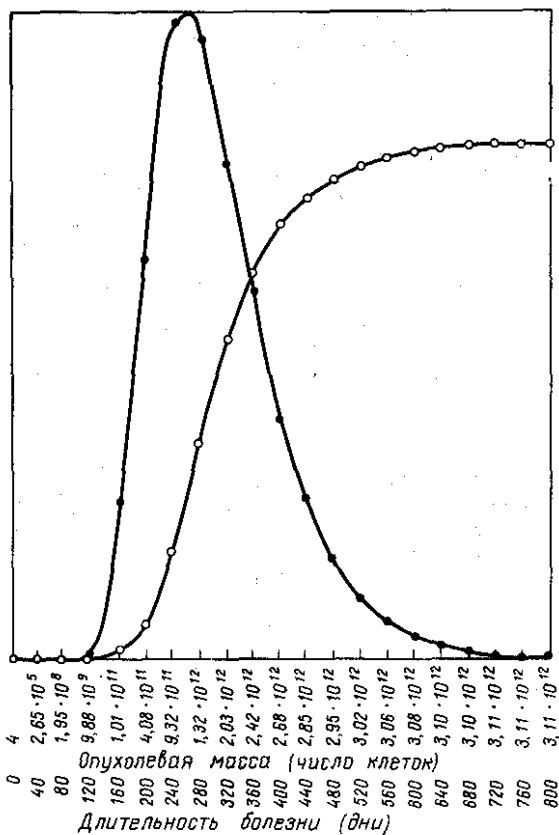


Рис. 97. Кривые, демонстрирующие динамику опухолевой массы (линия с кружочками) (кривая Gompertz) и скорость роста (сплошная линия с точками) миеломы у человека (по Ludwig, 1982).

доме свойствен неравномерный прирост опухолевой массы, соответствующий кривой Gompertz (рис. 97).

Кривая Gompertz характерна для большинства экспериментальных опухолей; экспоненциальный (линейный на полулогарифмическом графике) рост свойствен только их инициальным стадиям, затем наступает постепенное замедление, приводящее к плато. Теоретически при $5-10 \cdot 10^{12}$ ($5-10$ кг) клеток, что немного выше летального уровня, миелома должна выйти в стабильное плато. Клинические наблюдения показывают, что плато возможно и при сравнительно малой клеточной массе в фазе клинических проявлений опухоли — «вялотекущие формы» [Андреева Н. Е., 1981].

Регрессия плазмоцитомы под влиянием цитостатических средств происходит линейно по экспоненте с дальнейшим замедлением и образованием плато, несмотря на продолжающуюся терапию. В остаточной массе опухоли у половины больных резко ускоряется пролиферация (на порядок и более). Длительность терапевтического плато различна, выход из-под контроля цитостатических препаратов приводит к новому подъему кривой, обычно более крутому.

На основании многочисленных клинических исследований с определением опухолевой массы по Salmon создана схема стадий плазмоцитомы до лечения [Durie, Salmon, 1975].

Т а б л и ц а 11. Стадии множественной миеломы по Durie, Salmon (1975)

Стадии	Критерии	Опухолевая масса, кг/м ² (10^{12} клеток $\approx$ 1 кг опухолевой массы)
I	Совокупность признаков: гемоглобин более 100 г/л нормальный уровень кальция сыворотки отсутствие остеолиза или солитарный костный очаг низкий уровень М-компонента: IgG менее 50 г/л IgA менее 30 г/л BJ в моче менее 4 г/сут	0,6 (низкая)
II	Показатели, средние между I и III стадиями	0,6—1,2 (средняя)
III	Один или несколько признаков: гемоглобин менее 85 г/л уровень кальция сыворотки более 12 мг/100 мл Выраженный остеодеструктивный процесс высокий уровень М-компонента: IgG более 70 г/л IgA более 50 г/л BJ в моче более 12 г/сут	1,2 (высокая)

Дополнительный признак для всех стадий, определяющий подстадию: нормальная почечная функция (креатинин сыворотки менее 180 мкмоль/л, или менее 2 мг %) — А (IA; IIA; IIIA), почечная недостаточность (уровень креатинина более 2 мг %) — Б (IB; IIB; IIIB).

Поскольку стадии заболевания по Durie и Salmon отражают только опухолевую массу на первом, исключительно или преимущественно однородном по качеству клеток (моноклоновом), этапе миеломы, использование этого разделения на стадии затруднено в терминальном обострении, когда продукция P-Ig клетками опухоли резко меняется (вплоть до исчезновения) или наступают качественные изменения секретируемых Ig.

Термины «развернутая» («хроническая») и «терминальная» («острая») стадии миеломы употребляются при этом заболевании для обозначения

качественно различных этапов опухоли с тем же основанием, как и при других формах хронических лейкозов.

Клиническая картина. В хронической (развернутой) стадии опухоль обычно не выходит за пределы костного мозга и не прорастает кортикальный слой кости, признаки миелодепрессии отсутствуют или выражены умеренно, количество Plg отражает динамику опухолевой массы, общие симптомы (лихорадка, потливость, истощение) нехарактерны; монохимиотерапия эффективна у 75% больных.

В терминальной стадии быстро нарастает разрушение костей с прорастанием опухоли в мягкие ткани, появляются метастазы во внутренние органы и в мозговые оболочки, меняется морфология клеточного субстрата (саркоматизация), иногда миелома лейкомизируется, падают показатели красной крови, появляется периферический эритрокарицитоз, миелемия или гранулоцитопения, тромбоцитопения. Общее состояние больных ухудшается, они худеют, появляются потливость, лихорадка без определенных очагов инфекции, не поддающаяся антибактериальной терапии. Изменяется скорость секреции Plg, регистрируются указанные выше их качественные изменения. В этой стадии монохимиотерапевтические программы обычно неэффективны. Замена препаратов или применение полихимиотерапевтических схем дает короткий и неполный эффект.

У ряда больных, особенно при ранней диагностике, наблюдается практически непрогрессирующая так называемая вялотекущая форма (стадия) болезни, 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 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), патогенез которой окончательно не выяснен. Прямая зависимость между тяжестью анемии и величиной костных поражений нет. СОЭ увеличена не более чем у 70% больных. Миелома Бенс-Джонса, варианты с низкой секрецией сывороточного Plg протекают с нормальной СОЭ. Реже СОЭ замедлена из-за присутствия криоглобулинов.

В картине белой крови характерных изменений нет, иногда наблюдается нейтрофилез с умеренным левым сдвигом в формуле, редко гранулоцитопения, 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 лейкоэмические формы составляют менее 1% наблюдений.

Как и при других формах паранеопластических гемобластозов, 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 пунктатах костного мозга.

Костномозговой синдром. Большинство вариантов плазмцитомы отличается выраженной тенденцией к очаговому опухолевому росту. Пролиферирующие в костном мозге миеломные клетки приводят к разрушению костного вещества. Работами Norton с соавт. (1974), Mundy (1974) показан остеокластстимулирующий эффект супернатантной жидкости органной культуры костного мозга больных миеломой. Остеокластактивирующий фактор (ОАФ) секретируется миеломными клетками. В отличие от паратиреоидного



Рис. 98. Рентгенологические изменения при множественно-опухолевой и диффузно-узловой формах миеломной болезни. Деструктивные изменения в черепе больного.

гормона, синтез ОАФ и связанное с ним освобождение кальция отчетливо подавляются кортикостероидными гормонами.

В первую очередь деструктивные процессы развиваются в плоских костях и позвоночнике, иногда — в проксимальных отделах трубчатых костей (плечо, бедро); дистальные отделы конечностей и кости лицевого черепа поражаются редко.

Рентгенологические находки зависят от морфологического варианта плазмоцитомы, они убедительны при множественно-очаговой и диффузно-очаговой формах (рис. 98) и нередко отсутствуют при диффузном поражении костного мозга (10% всех наблюдений). Иногда миеломой сопровождается развитие очагового или диффузного остеосклероза.

Гистологическое изучение костного мозга показывает обычно гиперплазию в результате миеломноклеточных разрастаний, вытеснение нормальных миелоидных элементов. Чаше 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.

Цитологическое изучение костномозговых пунктатов выявляет специфическую картину 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 диагноза заболевания.

Выраженность морфологического атипизма плазматических клеток при миеломной болезни, как показано на рис. 99 (см. на цвет. вкл.), очень различна.

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 трехкостовую пролиферацию. Характерным гематологическим симптомом у этих больных является миелемия, нередко с эритрокариоцитозом. Поражение лимфатических узлов для развернутой стадии заболевания нетипично.

Опухолевые плазмоклеточные инфильтраты могут обнаруживаться практически во всех внутренних органах. Они редко проявляются клинически, обычно их находят на вскрытии. Генерализованная плазмоцитома с преимущественно висцеральными поражениями встречается очень редко [Андреева Н. Е., 1981].

Синдром белковой патологии. Миеломная нефропатия (парапротеинемический нефроз) — наиболее частое и серьезное проявление парапротеинемии. Почечная недостаточность занимает одно из первых мест среди причин смерти больных. Клиника миеломной нефропатии складывается из упорной протеинурии и постепенно развивающейся почечной недостаточности. При этом отсутствуют классические признаки нефротического синдрома: отеки, гипопроteinемия, гиперхолестеринемия, нет симптомов сосудистых почечных поражений — гипертензии, ретинопатии.

В основе развивающейся почечной недостаточности лежит восходящий нефросклероз (нефротическое сморщивание почек), причиной которого является реабсорбция белка ВJ. Дополнительную роль играют такие факторы, как выпадение в канальцах микромолекулярного парапротеина с развитием очагов внутрипочечного некроза, кальциноз почек, амилоидоз стромы, лейкоэмическая инфильтрация и восходящая инфекция мочевыводящих путей. Работами Martin (1972) и О. В. Войно-Ясенецкой (1976) доказано раннее вовлечение в патологический процесс базальных мембран и мезангиума клубочков, отложение амилоидоподобных веществ в приводящих сосудах и капиллярах клубочков с их последующим склерозированием.

Наряду с указанными выше признаками хронического поражения почек у многих больных наблюдаются явления острого некронефроза, нередко (23%) они остаются единственным субстратом почечной недостаточности. В различных стрессовых ситуациях (переломы костей, инфекции, лекарственная непереносимость и пр.) у больных миеломной болезнью наступает острая почечная недостаточность или резко декомпенсируется имевшийся до этого почечный процесс, нередко с развитием олиго- или анурии и быстрым нарастанием азотемии.

Некоторое значение в реализации почечной недостаточности могут иметь гемодинамические нарушения, связанные с повышением вязкости плазмы (гиперпарапротеинемия), гиперкальциемия, а также резкая анемия и тенденция к артериальной гипотонии у этих больных.

Параамилоидоз выявляется в среднем у 15% больных миеломной болезнью. По современным представлениям, параамилоидоз относится к группе «вторичных» форм амилоидоза с периколлагеновым типом распределения белковых отложений. Это упорядоченные белково-кристаллоидные структуры — амилоидные фибриллы, главным компонентом которых являются моноклоновые L-цепи или их N-концевые фрагменты (V-район), причем преобладают λ -цепи или их дериваты [Glennner, 1973].

Параамилоидоз, в отличие от классического вторичного амилоидоза, в первую очередь и главным образом поражает органы, богатые коллагеном: адвентицию сосудов, мышцы (сердце, язык), дерму, сухожилия и суставы. Печень, селезенка, почки обычно не страдают или амилоидные отложения в них бывают очень скромными. Следует помнить, что без других причин,

нарастающая глухота сердечных тонов, упорная тахикардия, снижение вольтажа ЭКГ, сердечная недостаточность, макроглоссия, разнообразные дерматозы, упорные ревматоидные боли в суставах с их деформацией, синдром карпального канала, диспепсические расстройства, упорный геморрагический синдром, дистрофия роговицы при миеломной болезни могут быть следствием параамилоидных отложений в соответствующих органах. В ряде случаев параамилоид 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 миеломы 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 миеломы. Успешная цитостатическая терапия, уменьшающая или прекращающая секрецию амилоидогенных парапротеинов (особенно белка BJ), может приводить к рассасыванию амилоидных отложений.

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).

Синдром недостаточности антител. Характерным симптомом миеломной болезни является резкое снижение уровня нормальных иммуноглобулинов (Nlg). При иммунизации больных миеломой образование антител против вводимых антигенов происходит слабо или не наблюдается совсем. По мере прогрессирования заболевания уровень Nlg закономерно снижается вплоть до полного их исчезновения.

Показано, что опухолевые плазмциты секретируют растворимое вещество неиммуноглобулиновой природы, тормозящее нормальный ответ В-лимфоцитов на антигенную стимуляцию. Эффект иммунодепрессии опосредуется моноцитами. Вторичная гипогаммаглобулинемия в ряде случаев сопровождается синдромом недостаточности антител, выражающимся склонностью больных к бактериальным инфекционным осложнениям, особенно в дыхательных и мочевыводящих путях.

Выраженный геморрагический диатез у нелеченых больных миеломой в развернутой стадии — явление редкое. Тромбоцитопенические кровотечения обычно служат результатом цитостатической терапии. Как правило, происходят сочетанные изменения тромбоцитарных, плазменных и сосудистых компонентов свертывания. Причиной этих нарушений становятся гиперпротеинемия и парапротеинемия. Высокая гиперпротеинемия (выше 130 г/л), как правило, сопровождается кровоточивостью, в патогенезе которой наряду с нарушениями тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза играет роль повышение вязкости крови.

Синдром повышенной вязкости 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 парапротеинемической комы. При криоглобулинемии эти симптомы резко выражены после охлаждения.

Периферическая сенсорная нейропатия [Mangalik, Velialti, 1970; Cohen et al., 1975] встречается у 5% больных. Она выражается в нарушениях тактильной и болевой чувствительности, парестезиях. Синдром не связан со сдавлением, инфильтрацией или амилоидозом нервных стволов, нередко осложняет солитарные опухоли. Гистологически обнаруживают демиелинизацию нервных волокон. У некоторых больных успешная лучевая терапия солитарных опухолей приводила к исчезновению сенсорных расстройств.

Гиперкальциемия встречается у 20—40% больных, чаще всего в терминальных стадиях болезни, особенно при азотемии. Ее патогенетическая связь с

миеломным остеолизом доказываемая эффективностью терапии цитостатиками, подавляющими опухолевую плазмоклеточную пролиферацию. Уровень кальция резко повышается при вынужденном обездвижении больных.

Клинические проявления гиперкальциемии: тошнота, рвота, сонливость, потеря ориентации. Иногда наблюдаются психотические эпизоды, сопорозные состояния и даже кома.

Для диагностики миеломной болезни необходимо получить морфологическое (цитологическое) подтверждение опухолевого процесса плазмоклеточной природы и выявить продукт синтеза опухолевых клеток — P_{Ig}. Только сочетание этих признаков делает диагноз заболевания бесспорным. Дополнительную роль в распознавании болезни играет рентгенологический метод выявления остеодеструкций. Следует помнить, что не существует специфических изменений скелета, характерных для миеломы. Отсутствие костных изменений не исключает миелому, а их присутствия недостаточно для диагностики.

На миелограмме видна отчетливая миеломноклеточная пролиферация опухолевых клеток более 15% у большинства больных (90—95%). При невысоком проценте плазмодитов в костном мозге (до 10—15) цитологический диагноз обычно вызывает сомнения, не разрешимые и признаками омоложения клеток.

Высокие реактивные плазмцитозы при раке, гепатите, ревматических заболеваниях, иммунных цитопениях могут давать неясную цитологическую картину. Так, при гапленовом агранулоцитозе, парциальной красноклеточной аплазии, в активной фазе хронического гепатита мы наблюдали костномозговой плазмцитоз до 30—32% с отдельными плазмклеточными скоплениями. В большинстве подобных случаев отсутствие парапротеинемии и остеолиза и явная клиническая симптоматика основного процесса позволяют исключить миеломную болезнь. Однако «малая» сывороточная парапротеинемия (менее 30 г/л) у больных с парциальной красноклеточной аплазией (ПКА) и гепатитом всегда оставляет вероятным сочетание двух болезней. Только клиническая динамика, контроль P_{Ig}, N_{Ig} и рентгенограммы скелета со временем разрешают сомнения (см. раздел «Парапротеинемия неясного генеза»).

При множественно-очаговых формах, когда диффузного поражения костного мозга нет, миелограмма может оставаться нормальной. В этой ситуации при подозрении на плазмцитому (остеолитические очаги, парапротеинемия) необходимо производить повторные проколы грудины в разных участках, пунктировать или трепанировать подвздошную кость, места остеолитических дефектов или костных опухолей, наконец, резецировать пораженный участок кости (ребро, лопатку и др.).

В редчайших случаях, несмотря на все эти приемы, получить морфологическое подтверждение диагноза все же не удастся. У таких больных диагноз плазмцитомы высоковероятен лишь при одном из следующих симптомов: 1) высокая парапротеинемия (P_{Ig} более 30 г/л); 2) парапротеинемия ниже 30 г/л с выраженным снижением N_{Ig}; 3) протеинурия Бенс-Джонса (выше 50 мг/л).

Опыт показал, что у больных с одним или несколькими очагами остеолиза без изменений в белковой картине сыворотки крови и мочи выжидательная тактика приводит к тяжелым последствиям. Поиски «источника метастазов» сопровождаются обременительными, иногда опасными диагностическими процедурами, уходит время, солитарный очаг генерализуется, предпосылки для радикального удаления или лучевой терапии опухоли исчезают. Нередко остеодеструкцию рентгенологи уверенно считают проявлением болезни Педжета или костной ангиомы, а нормальные показатели стерильного пунктата «подтверждают» это предположение. Для диагностики в подобных ситуациях единственно доказательным методом остается

биопсия кости в участке поражения, где бы он ни локализовался. До настоящего времени диагноз миеломной болезни устанавливается поздно, почти 60% больных поступают под наблюдение в III стадии по Durie и Salmon и только в 15% в I стадии [Андреева Н. Е., 1981].

При несекретирующих вариантах миеломы P_{Ig} обнаруживаются только в клетках опухоли, однако симптом гипогаммаглобулинемии за счет снижения содержания N_{Ig} характерен и для них, хотя и регистрируется непостоянно (в 60% наблюдений). Доказательством плазмоклеточной природы опухоли при этом служит обнаружение P_{Ig} внутри клеток методом иммунофлуоресценции с моноспецифическими антисыворотками против легких и тяжелых цепей Ig или электронно-микроскопическое исследование опухолевых клеток, выявляющее характерные для плазмочитов особенности. Диагноз несекретирующей плазмоцитомы всегда очень труден, если указанные методы недоступны. Нередко метастазы рака в костный мозг, особенно гипернефромы, опухолей щитовидной железы по цитологической картине неотличимы от уродливых плазмочитов при миеломе. В далеко зашедших стадиях рака изредка встречается гипогаммаглобулинемия. В связи с этим диагностика несекретирующей плазмоцитомы обычно требует всестороннего онкологического обследования и при его отрицательных результатах практически становится достоверной лишь после многомесячного или даже многолетнего наблюдения.

Много диагностических ошибок до сих пор встречается при миеломе B_J. Отсутствие увеличенной СОЭ, большой мочевого синдром годами расцениваются как проявления почечной патологии (нефрит, амилоидоз, опухоли почек). При этом больных обычно обследуют методом внутривенной урографии, абсолютно противопоказанным при протеинурии Бенс-Джонса из-за возможности необратимой анурии (выпадение белка B_J в канальцах с блокадой почек).

Электрофорез белков мочи следует считать обязательным для всех больных с неясной протеинурией.

Многообразие морфологических вариантов плазмоцитомы, резкий атипизм опухолевых клеток, порой затрудняющий точную цитологическую диагностику, делают абсолютно обязательным в каждом случае выявлении специфического маркера опухоли — P_{Ig}.

Парапротеины определяются при помощи электрофореза сыворотки и (или) мочи больных в виде узкой полосы моноклонового белка в зоне миграции γ - и δ -глобулинов (М-градиент) и снижения концентрации γ -фракции вне этой полосы. Отсутствие полосы P_{Ig} на сывороточной электрофореграмме не исключает парапротеинемии. При болезни легких цепей (миелома B_J) P_{Ig} обнаруживается только в моче, в сыворотке определяется только более или менее выраженная гипогаммаглобулинемия.

Легкие цепи Ig (белок B_J) обычно в виде димеров фильтруются и концентрируются почками, в крови их содержание ничтожно (за исключением терминальных фаз почечной недостаточности). При электрофорезе белок B_J дает феномен изолированной глобулинурии. Прочие виды нефрозов, кроме парапротеинемического сопровождаются протеинурией смешанного типа за счет нормальных сывороточных белков, главным образом альбуминов.

Для определения классов, подклассов и типов P_{Ig}, а также для исследования уровней N_{Ig} используют методы иммуноэлектрофореза (ИФЭ) и радиальной иммунодиффузии (РИД) в агаре с моноспецифическими сыворотками [Чернохостова Е. В. и др., 1977]. Выявление D-парапротеинемии в электрофорезе на бумаге сопряжено с трудностями, поскольку концентрация IgD обычно низкая, М-градиент выявляется не всегда. Характерный признак этой формы — протеинурия B_J (как правило, типа λ). Поэтому во всех случаях миеломы B_J сыворотку больных необходимо исследовать в радиальной иммунодиффузии или иммуноэлектрофорезе с антисывороткой против IgD. Иммунохимический анализ сывороточных и мочевых белков абсолютно

необходим также для диагностики низкосекретирующих вариантов болезни, выявления белка ВJ на фоне смешанной протеинурии, распознавания редких случаев миеломы с двойной секрецией Ig.

Другие лабораторные проявления парапротеинемии — гиперпротеинемия, повышение СОЭ, положительные осадочные белковые реакции, панагглютинация эритроцитов одногруппной крови, криоглобулинемия — не имеют диагностического значения, хотя и могут вызвать подозрение на парапротеинемический гемобластоз.

Наибольшие затруднения возникают при распознавании начальных, обычно доклинических, фаз миеломы, когда отсутствует деструктивный процесс, нет отчетливой миеломноклеточной метаплазии костного мозга, протеинурии ВJ, М-градиент в сыворотке крови невелик (до 30 г/л) и нет выраженной гипогаммаглобулинемии. Эти фазы плазмодитомы неотличимы от моноклоновых гаммапатий неясного генеза, о которых сказано ниже.

Применение цитостатического лечения в подобных случаях недопустимо до момента окончательного установления диагноза опухоли.

Современная терапия миеломной болезни включает цитостатические средства (химиопрепараты, лучевая терапия), глюкокортикостероиды и анаболические стероиды, ортопедические и хирургические восстановительные приемы, лечебную физкультуру, а также комплекс мер, устраняющих или предупреждающих метаболические нарушения.

Цитостатическое лечение. При большой опухолевой массе практически всегда имеются прямые показания к цитостатической терапии (боли, патологические переломы, анемия, синдром повышенной вязкости, кровоточивость, почечная недостаточность, гиперкальциемия). У соматически и гематологически компенсированных больных (стадии IА и IIА), когда нет абсолютных показаний к применению цитостатических средств, рекомендуется выжидательная тактика с контролем показателей крови и уровня РIg ежемесячно. У части таких больных можно выявить «вялотекущую» форму болезни без признаков прогрессирования в течение нескольких лет. Ясно, что при симптомах нарастания опухолевой массы (развитие болевого синдрома, анемии, рост количества РIg) откладывать лечение нельзя.

Практика показала, что после установления диагноза перед началом лечения всем больным миеломой необходимо провести ряд обязательных исследований, которые позволяют сориентироваться в форме и распространенности процесса, выявить противопоказания к применению отдельных химиопрепаратов, а также в последующем объективно следить за эффективностью лечения.

Минимальный объем этих исследований следующий: 1) рентгенограммы всех костей скелета; 2) определение общего белка сыворотки крови; 3) электрофорез сывороточных белков с подсчетом количества белка в М-градиенте; 4) при протеинурии — оценка суточной потери белка с мочой и электрофорез белков концентрированной мочи; 5) общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов и ретикулоцитов; 6) общий анализ мочи; 7) определение концентрационной способности почек по Зимницкому; 8) анализ уровней креатинина, остаточного азота, мочевины (или азота мочевины), мочевой кислоты, кальция сыворотки крови; 9) определение содержания в сыворотке билирубина, холестерина, трансаминаз (АЛТ, АСТ).

Для уточнения класса и типа РIg, определения уровней Nlg, выявления малой парапротеинемии и протеинурии, для обнаружения белка ВJ в крови и в моче на фоне смешанной нефротической протеинурии следует использовать радиальную иммунодиффузию и иммуноэлектрофорез с моноспецифическими антисыворотками против Н- и L-цепей.

Поскольку в клинической фазе заболевания пролиферирующая фракция опухоли мала (2—10%), наибольший эффект достигается применением алкилирующих препаратов: сарколизина (алкеран, мельфалан), циклофосфана и производных нитрозомочевины (BCNU, CCNU), действующих независимо от фазы клеточного цикла.

В фазе терапевтического плато, когда в остаточной массе опухоли фракция роста достигает 30—45%, рационально включение «циклоактивных» агентов, наилучшим из которых оказался винкристин [Durie et al., 1980]. В большинстве случаев рецидива после более или менее устойчивого плато, а также у первично резистентных к терапии больных добиться сколько-нибудь устойчивого эффекта применением самых разнообразных препаратов и их комбинаций не удается вообще. Это свидетельствует о наступлении терминальной поликлоновой фазы опухоли с набором клеток разной чувствительности и постоянным непрогнозируемым изменением этого многообразия.

По данным всех исследователей, эффективность сочетания мельфалан+преднизолон (M+P)¹, циклофосфан+преднизолон (C+P), BCNU+преднизолон (B+P) для индукции ответа одинакова (50—70%). Перекрестной резистентности к этим препаратам нет, поэтому их можно применять последовательно или одновременно, а также при вторичной резистентности после успешного лечения одним из них.

Преднизолон в этих комбинациях, как и применявшийся самостоятельно, видимо, не дает существенного цитостатического эффекта, но повышает чувствительность к терапии с 50 до 70%, кроме того, он явно блокирует остеолиз (действие на OAF) и эффективен в профилактике и лечении гиперкальциемии.

Поскольку предсказать ответ на каждый из цитостатических препаратов невозможно и для оценки их эффективности нужно 6, а то и 12 мес, пытаются определить чувствительность к планируемой терапии *in vitro* [Salmon et al., 1978; Durie et al., 1979], однако культуральные методы мало доступны и результаты испытания препаратов *in vitro* и *in vivo* не всегда совпадают.

Сравнение результатов прерывистой терапии ударными дозами M+P, C+P и пролонгированного лечения умеренными и малыми дозами не выявило существенной разницы выживаемости при условии тщательного контроля эффективности и своевременной замены неэффективного препарата, но ударная прерывистая терапия удобнее для амбулаторного лечения в связи с меньшим риском миелотоксического эффекта [Андреева Н. Е., 1977].

По восстановлению миелопоэза после цитостатического воздействия определены оптимальные перерывы при лечении ударными дозами M+P (4—6 нед) и C+P (3 нед).

К сожалению, испытание всех известных алкилирующих препаратов и циклоактивных средств в фазе индукции ремиссии не превышало эффективности простых комбинаций M+P и C+P; исключение, пожалуй, составляет винкристин, добавление которого в известные схемы улучшает результаты терапии.

Проблемой остается цитостатическая терапия первично резистентных больных, а также лечение рецидивов. Из химиотерапевтических схем наиболее полезны программа M-2 и комбинации с адриабластином и BCNU, но длительность и глубина вызванных ими ремиссий невелики.

Мутагенный эффект алкилирующих препаратов (учащение острых миело-

¹ Доза сарколизина в этих схемах, по нашему опыту, соответствует 1/4 дозы мельфалана.

и миеломнобластных лейкозов у длительно леченных больных) заставляет ограничивать постоянную терапию успешно леченных больных 2 годами (включая период индукции ответа).

Предвидеть резистентность опухоли к определенному средству, пока нельзя; препарат и схему лечения выбирают практически произвольно. Первые 1—2 курса (2—6 мес) цитостатической терапии по существу являются пробными.

Однако при почечной недостаточности следует чрезвычайно осторожно назначать сарколизин, поскольку препарат разрушается и выводится почками (возможен кумулятивный миелотоксический эффект¹): в течение первых 2—3 нед по 10 мг/сут через 2 дня на 3-й. У таких больных удобно начинать терапию серией сеансов плазмафереза с последующим использованием циклофосфана. Этот препарат предпочтителен и при исходной выраженной лейко- и тромбоцитопении (лейкоцитов менее $2 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитов менее $70 \cdot 10^9/\text{л}$). При гепатите и циррозе печени назначение циклофосфана крайне нежелательно. Ударные курсы лечения противопоказаны больным с высокой гипертензией, сахарным диабетом, язвенной болезнью. Не рекомендуется проводить цитостатическую терапию при инфекции, а также при острой почечной недостаточности.

Основные принципы цитостатической химиотерапии: 1) подбор цитостатического препарата (или комплекса средств) по объективным критериям эффективности (см. ниже); 2) непрерывное применение подобранной схемы лечения со строгим соблюдением доз и сроков ее проведения (в течение 2 лет после достижения эффекта); 3) переход к другому цитостатическому препарату (или схеме) при появлении признаков прогрессирования на фоне лечения прежними цитостатиками в достаточных дозах.

Основные схемы цитостатической терапии

А. Пролонгированная терапия умеренными дозами цитостатиков с поддерживающим лечением ударными прерывистыми курсами.

Показания: поздно диагностированные случаи болезни (III стадия по Durie и Salmon).

Схема 1. Сарколизин внутрь по 10 мг в день ежедневно или через день в зависимости от исходных уровней лейкоцитов и тромбоцитов и скорости их снижения под влиянием терапии. При отсутствии почечной недостаточности можно рекомендовать ориентировочно ежедневный прием 10 мг сарколизина при уровне лейкоцитов более $3 \cdot 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов более $100 \cdot 10^9/\text{л}$. На курс 250—350 мг сарколизина. Преднизолон внутрь по 10—15 мг в день в течение курса терапии. Неробол внутрь по 10—15 мг в день (или ретаболил по 50 мг внутримышечно 1 раз в нед).

Перерыв 4 нед, далее поддерживающее лечение по схеме B1.

Схема 2. То же, что в схеме 1 + винкристин² внутривенно по 1 мг/м² 1 раз в 2 нед до конца курса.

Перерыв 4 нед, далее поддерживающее лечение по схеме B2.

Схема 3. Циклофосфан по 400 мг внутривенно (реже внутримышечно или внутрь) через день; на курс 8—10 г. Преднизолон, неробол (ретаболил) по схеме A1.

Перерыв 3 нед, далее поддерживающее лечение по схеме B3.

Схема 4. То же, что в схеме A3 + винкристин внутривенно 1 мг/м² 1 раз в 2 нед до конца курса. Перерыв 3 нед, далее поддерживающее лечение по схеме B4.

Б. Ударная прерывистая терапия.

Показания: I и II стадии по Durie и Salmon (кроме вялотекущих форм); поддерживающая терапия после курсового лечения по схемам А.

Схема 1. Сарколизин внутрь по 12,5 мг/м² с 1-го по 4-й день. Преднизолон

¹ Сарколизиновый миелотоксический агранулоцитоз, как правило, бывает отсроченным (возникает через 2—3 нед после отмены препарата), длительным и глубоким.

Введение винкристина противопоказано при появлении признаков полиневрита.

внутри по 60 мг/м² с 1-го по 4-й день цикла с постепенным снижением дозы с 5-го дня лечения и отменой на 9-й день.

Перерыв 5—6 нед (от 1-го дня лечения). Доза преднизолона снижается в каждом последующем курсе на 5—10 мг/сут. К концу первого года лечения при отсутствии выраженной лейко- и тромбоцитопении в межкурсовых периодах лечение продолжается без преднизолона.

Неробол по 10—15 мг/сут в течение 2 нед каждого месяца независимо от приема основных препаратов.

Схема 2. То же, что в схеме Б1 + винкристин внутривенно по 1 мг/м² на 9-й или 14-й день курса.

Схема 3. Циклофосфан внутривенно (реже внутримышечно или внутри по 1 г/м² в 1-й день курса (или по 0,25 г/м² с 1-го по 4-й день). Преднизолон и неробол по схеме Б1.

Перерыв 3 нед (от 1-го дня лечения).

Схема 4. Циклофосфан, преднизолон и неробол, как в схеме Б3 + винкристин внутривенно как в схеме Б2. Перерыв 3 нед (от первого дня лечения).

В. Полихимиотерапия резерва¹

Показания: первично и вторично резистентные формы (фазы), терминальная стадия болезни.

Схема 1 [Alexanian et al., 1977]. Мельфалан внутри по 4 мг/м² с 1-го по 4-й день курса. Циклофосфан внутривенно 300 мг/м² — 1-й день курса. BCNU внутривенно 30 мг/м² — 1-й день. Преднизолон внутри по 60 мг/м² с 1-го по 4-й день.

Перерыв 4 нед (от 1-го дня лечения).

Схема 2 [Alexanian et al., 1977]. Мельфалан по 6 мг/м² с 1-го по 4-й день курса внутри. Адриабластин внутривенно по 25 мг/м² — 1-й день курса. Преднизолон внутри по 60 мг/м² — с 1-го по 4-й дни курса.

Перерыв 4 нед (от 1-го дня лечения).

Схема 3. То же, что в схеме В2, но вместо мельфалана — циклофосфан 100 мг/м² — 1—4-й дни лечения. Перерыв 3 нед (от первого дня лечения).

Схема 4. То же, что в схеме В3 + винкристин 1 мг/м² внутривенно в 1-й день курса.

Схема 5 (программа М-2, Case et al., 1977). Винкристин 0,03 мг/кг — 1-й день курса. BCNU внутривенно 0,5—1 мг/кг — 1-й день курса. Циклофосфан внутривенно 10 мг/кг — 1-й день курса. Мельфалан внутри по 0,25 мг/кг — с 1-го по 4-й день (или 0,1 мг/кг с 1-го по 7—10-й день).

Преднизолон внутри по 1 мг/кг в 1-й—7-й день, 0,5 мг/кг — 8-й—14-й день, 0,25 мг/кг — 15-й—21-й день.

Перерыв 35 дней (от 1-го дня лечения).

Схема 6 [Cohen et al., 1979]. Циклофосфан внутривенно 400 мг/м² — 1-й день. BCNU внутривенно 75 мг/м² — 1-й день. Преднизолон внутри 80 мг/м² — 1—7-й дни, снижение и отмена к 11-му дню лечения. Перерыв 4 нед (от первого дня лечения).

Схема 7. [Alberts, Salmon, 1976]. BCNU внутривенно 30 мг/м² — 1-й день. Адриабластин внутривенно 30 мг/м² — 1-й день. Преднизолон внутри 60 мг/м² — 1—4-й дни, со снижением и отменой к 9—11-му дню. Перерыв 3—4 нед (от первого дня лечения).

Схема 8. [Presant C. A., Klahr C., 1978]. BCNU внутривенно 50 мг/м² — 1-й день. Циклофосфан внутривенно (сразу после BCNU) — 1-й день. Адриабластин внутривенно 20 мг/м² — 2-й день. Преднизолон внутри 60 мг/м² — 1—5-й дни. Перерыв 4 нед (от первого дня лечения).

Практически наиболее рациональны схемы А2 и А4 для тяжелобольных с III стадией болезни и схемы Б2 и Б4 для относительно компенсированных больных с I и II стадиями.

Критерии эффективности цитостатической терапии миеломы разработаны Национальным раковым институтом США (1968, 1973).

¹ Приведены лишь некоторые из возможных полихимиотерапевтических программ. Кроме того, используются схемы с блеомицином, допаном, хлорбутином, представленные в разделах по лимфогранулематозу и лимфосаркомам.

Объективное улучшение регистрируется при одном из следующих показателей, сохраняющемся более 2 мес: 1) снижение концентрации PIg в сыворотке более чем на 50% (ниже 40 г%); 2) снижение экскреции белка BJ более чем на 50% (не выше 0,5 г/сут) по отношению к исходному уровню; 3) регрессия площади опухолей, определяемой произведением двух наибольших диаметров, на 50%; 4) появление рентгенологических признаков заживления скелетных поражений.

Кроме того, лечение считается эффективным только у больных, имеющих стабильные или нарастающие показатели красной крови (гемоглобин выше 90 г/л), сывороточного альбумина (более 30 г/л) и уровень кальция сыворотки ниже 3 ммоль/л (12 мг%) без увеличения количества и размеров остеодеструктивных очагов. Дополнительные критерии исключают неверную оценку динамики опухоли по изменению количества PIg в фазе терминального обострения, когда прямая зависимость между опухолевой массой и уровнем секреции непредсказуемо изменяется.

Динамика сывороточного и мочевого парапротеина не может служить критерием эффекта при несекретирующих и низкосекретирующих вариантах заболевания. Терапия этих форм контролируется по дополнительным признакам (улучшение показателей красной крови, тромбоцитопоза, снижение уровня кальция), клиническим симптомам (исчезновение болей) и рентгенологическим данным (репарация костных дефектов). Ясно, что при отсутствии исходной миелодепрессии, гиперкальциемии и болевого синдрома единственным признаком успешного лечения является отсутствие динамики или репарация костных деструкций, о которых можно судить обычно не ранее чем через полгода.

Эффективность терапии определяют через 3 мес от начала лечения. При отсутствии перечисленных признаков больных считают «нереагирующими».

Локальная лучевая терапия показана при ограниченных опухолевых узлах в костях и мягких тканях, радикулярных болях, связанных со сдавлением корешков спинного мозга опухолью или компрессированными телами позвонков, начальных этапах сдавления спинного мозга. При отсутствии болевого синдрома локальная лучевая терапия показана при всех случаях угрозы патологических переломов в опорных частях скелета (позвоночник, крестцово-подвздошная область, лонные, седалищные кости, тело подвздошной кости над вертлужной впадиной, бедро, кости голени, плечевые кости).

Своевременная лучевая терапия предотвращает развитие парализа и параличей у больных с ярким радикулярным синдромом при экстрадуральной локализации метастазов плазмоцитомы, когда рентгенологических признаков поражения позвоночника нет. Практически 60—70% больных, подлежащих цитостатическому лечению, нуждаются в лучевой терапии.

Генерализация процесса не исключает локальное облучение. Профилактика патологических переломов является важнейшим средством предупреждения обездвиживания больных миеломой, которое, как правило, становится роковым из-за быстрого нарастания остеопороза и присоединения инфекции. В стадии терминальной резистентности к химиотерапии и у отдельных первично резистентных больных локальная лучевая терапия — единственное средство реальной помощи. Радикальными считаются дозы 40—50 Гр в очаге.

Антибактериальная терапия инфекционных осложнений проводится по общим правилам под контролем посевов крови, мочи, мокроты с подбором антибактериальных средств. Используют высокие дозы γ-глобулина (7—10 доз внутримышечно ежедневно или через день до ликвидации процесса).

При выраженном синдроме недостаточности антител (часто рецидивирующие инфекционные осложнения) профилактически ежемесячно вводят γ -глобулин внутримышечно по 7—10 доз в течение 5 дней.

Любая инфекция у больных миеломой угрожает развитием острой почечной недостаточности, поэтому в комплекс лечения включают вливание жидкости (изотонический раствор хлорида натрия) и гемодеза, обильное питье. Необходимо контролировать артериальное давление и суточный диурез.

Лечение почечной недостаточности включает диету с ограничением белков до 0,5—1 г/(кг·сут), обильную гидратацию, при задержке жидкости — применение диуретиков, ошелачивание, противозотемические препараты — гемодез, кофитол, леспенефрил. Показаны повторные процедуры плазмафереза с удалением 1—1,5 л плазмы 2—3 раза в неделю, гемосорбция, в тяжелых случаях — гемодиализ. Имеются сообщения об успешной аллотрансплантации почки у больных миеломой с хронической почечной недостаточностью [Humprey et al., 1975; Spence et al., 1975]. Практически всем больным с протеинурией назначают обильное питье. Бессолевая диета не рекомендуется.

Синдром повышенной вязкости, а также кровоточивость при высокой гиперпротеинемии и нормальном уровне тромбоцитов успешно лечатся плазмаферезом. Абсолютным показанием для массивного плазмафереза является парапротеинемическая кома.

Ликвидация гиперкальциемии достигается через 2—3 нед путем комплексной цитостатической и кортикостероидной терапии; дополнительную роль играет гидратация больных (обильное питье, капельные вливания изотонического раствора хлорида натрия, 5% раствора глюкозы, гемодеза), при задержке жидкости применение мочегонных средств. В острых случаях с выраженной неврологической симптоматикой (тошнота, рвота, сонливость, потеря ориентации, кома) показаны внутривенное введение 60—100 мг преднизолона, плазмаферез, а при сочетании с азотемией — гемодиализ. Максимальная физическая активность, лечебная физкультура остаются важнейшими средствами предупреждения гиперкальциемии.

Для устранения осложнений, связанных с гиперурикемией (обычно на фоне успешной цитостатической терапии), используют милуриг.

Больным с компрессионными переломами позвонков и радикулярным синдромом наряду с основным цитостатическим лечением показаны вытяжение на лямках на шите (угол наклона около 30°), ходьба на костылях.

При явлениях сдавления спинного мозга, наблюдающихся в 10% случаев, консервативное лечение (локальная лучевая терапия, ударные курсы химиотерапии) помогает редко и только на начальных этапах, которые редко диагностируются. При развитии парализов и параличей необходима хирургическая декомпрессия спинного мозга в возможно ранние сроки, а затем лучевая и цитостатическая терапия. Декомпрессивная ламинэктомия должна сочетаться с пластическими приемами, обеспечивающими фиксацию позвоночника и возможность ходьбы (обычно в корсете).

Патологические переломы ребер не требуют специального лечения, они срастаются за 2—3 нед. При переломах длинных трубчатых костей необходимо использование всего арсенала травматологических приемов для хорошей репозиции и фиксации отломков. В принципе лечение патологических переломов при миеломе не отличается от лечения переломов костей у здоровых людей. Сроки консолидации при правильном лечении в большинстве случаев приближаются к нормальным. При переломах в местах крупных опухолевых узлов с большим диастазом отломков применяют хирургические восстановительные операции, эффективность локального

облучения опухоли, разрушившей кость на большом протяжении, в смысле сращения перелома спорна. Большие опухоли верхней трети бедра, плеча, ключицы при сохранности скелета в целом успешно удаляют хирургически с последующим эндопротезированием [Зацепин С. Т. и др., 1980].

Всем больным (в том числе лежащим) постоянно проводят лечебную физкультуру, обеспечивающую нагрузку на опорные части скелета. Рекомендуется максимальная физическая активность, пределы которой определяются индивидуально. 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, перенесших декомпрессию ламинэктомии.

Показания к госпитализации следует максимально ограничивать в связи с угрозой внутрибольничной инфекции, а также из деонтологических соображений.

Прогноз. Современная терапия значительно продлевает жизнь больных миеломой. Медиана длительности болезни адекватно леченных больных достигает 50 мес (7—13 мес без лечения). Из всех биохимических вариантов прогностически наиболее благоприятна миелома G; различия в других группах не достоверны. Тип легких цепей секретируемого Ig не имеет прогностического значения [Андреева Н. Е., 1981].

Длительность жизни в большой степени зависит от чувствительности опухоли к цитостатической терапии, крайне неблагоприятно сказывается на прогнозе стабильная почечная недостаточность. Так, медиана длительности болезни успешно леченных больных, по нашим данным, составляет $46\frac{1}{2}$ мес., в группе первично резистентных пациентов 18 мес (25,4% всех наблюдений), средний срок болезни больных с исходной почечной недостаточностью равняется 6,7 мес. Из 34 больных с синдромом сдавления спинного мозга полный эффект консервативного лечения (цитостатические химиопрепараты, локальное облучение), примененного у 19, получен у 4, а при оперативной декомпрессии с последующей цитостатической терапией у 12 из 15. Средняя продолжительность жизни после развития парапареза умерших в I группе (12 человек) равнялась 1,9 мес, во II (6 человек) — 22 мес.

После длительного периода цитостатической терапии при миеломе возникает проблема учащения острых лейкозов, развивающихся, как правило, у хорошо отвечающих на лечение больных и почти исключительно в фазе ремиссии.

Общая частота этого осложнения сегодня около 2%, а с учетом фазы сидеробластной анемии достигает 6%. Частота острого лейкоза не зависит от применявшихся схем лечения, возраста пациентов и иммунохимической характеристики вариантов заболевания [Rosner, Grünwald, 1980].

Явно преобладают миелобластные, миеломонобластные и монобластные формы острого лейкоза, нередок эритромиелоз.

У большинства больных при цитогенетическом исследовании обнаруживаются грубые хромосомные аномалии (анеуплоидия, разрывы хромосом, дисцентрики и маркерные хромосомы), которые определяются и в фазе сидеробластной анемии.

Известно не менее 18 случаев развития острого лейкоза у нелеченных больных миеломой (см. обзор Н. Е. Андреевой, 1981). Эти данные позволяют поставить под сомнение цитостатическое воздействие как единственный патогенетический фактор в развитии острого лейкоза при миеломе.

Солитарные плазмоцитомы (костные и внекостные), видимо, очень редкие опухоли (1—4% всех случаев плазмоцитом); как правило, они представляют собой более или менее стабильную начальную фазу генерализованной опухоли. Внекостномозговые

солитарные плазмцитомы чаще всего встречаются в носоглотке и верхних дыхательных путях, в желудочно-кишечном тракте, реже в других органах и тканях, включая оболочки и вещество головного мозга.

Современные представления о циркулирующем пуле опухолевых лимфоцитов, среди которых находятся и стволовые клетки миеломы, ставят под сомнение существование истинно солитарных плазмцитом. Действительно, если носитель солитарной опухоли живет достаточно долго, то генерализация может наступить через 12—20 лет и более, несмотря на проведенную «радикальную» терапию основного очага» [Wiltshaw, 1976; Woodruff et al., 1979, собственное наблюдение].

Критерии диагноза солитарных плазмцитом, сформулированные Christopherson, Miller (1950), как 1) плазмклеточная природа опухоли; 2) нормальные показатели крови; 3) отсутствие парапротеина в сыворотке и моче; 4) нормальный костный мозг (менее 10% плазмцитом); 5) отсутствие данных о генерализации в течение 3 лет, весьма условны и мало надежны [Waldenström, 1970; Woodruff et al., 1969].

Диагноз солитарных плазмклеточных опухолей должен быть доказан морфологически (биопсия, пункция), объем исследований, необходимых для выявления возможной генерализации, такой же, как и при диагностике миеломной болезни. Современные методы выявления минимальных количеств P Ig нередко позволяют обнаружить парапротеин у носителей солитарных опухолей.

Вопрос о существовании солитарных плазмцитом и их взаимоотношениях с множественной миеломой до конца не ясен. Тем не менее надежда на искоренение плазмцитомы *in situ* и даже на отсрочку генерализации оправдывает выделение этой формы. В отношении солитарных очагов опухоли, когда генерализацию нельзя доказать существующими приемами (но нельзя и исключить!), требуется радикальное лечение хирургическими или лучевыми методами либо (чаще) сочетанием обоих. Целесообразность последующей химиотерапии сомнительна.

Макроглобулинемия Вальденстрема

В 1944 г. Waldenström сообщил о 3 больных с картиной сублейкемического лимфолейкоза, моноклоновым IgM, высокой вязкостью сыворотки крови и геморрагическим синдромом без тромбоцитопении. Как в первой, так и в последующих работах на эту тему (1960—1970) Waldenström не определил нозологических рамок болезни, рассматривая макроглобулинемию как синдром, присущий ряду нозологических форм, прежде всего лимфопролиферативного характера.

Клинико-морфологические проявления заболеваний, протекающих с моноклоновой макроглобулинемией даже в группе лимфопролиферативных, опухолевых процессов, столь различны, что и сейчас точного определения макроглобулинемии Вальденстрема как нозологической формы нет.

Если отойти от крайней позиции объединения термином «макроглобулинемия Вальденстрема» всех опухолевых лимфопролифераций с продукцией моноклонового IgM, что противоречит клиническому и особенно терапевтическому подходам к нозологической классификации, и взять за основу наиболее четкие и частые морфологические критерии, то макроглобулинемию Вальденстрема нужно определять как хронический лейкоз В-клеточной природы, морфологически представленный лимфоцитами, плазмцитами и всеми переходными формами клеток. Локальные внекостномозговые формы лимфопролиферации с продукцией IgM (секретирующие лимфомы) к этой нозологической форме, видимо, относить не следует, во всяком случае до стадии костномозговой генерализации, когда они становятся практически неразличимыми. Поскольку соотношение лимфоцитов и плазмцитом в морфологическом субстрате макроглобулинемии Вальденстрема весьма различно, практически невозможно отделить хронический лимфолейкоз с однородным лимфоцитарным составом субстрата и макроглобулинемией от классической формы болезни. Еще труднее дифференцировать плазмцитому с макроглобулинемией (М-миелому) и макроглобулинемию Вальденстрема. Эти ред-

кие случаи описываются как в одной, так и в другой нозологических формах.

Цитокинетика лимфопролиферации при этом заболевании изучена плохо, судя по отдельным сообщениям, она принципиально не отличается от таковой при плазмцитоме [Salmon, 1973], однако клиническая динамика и в целом большая продолжительность жизни больных позволяют считать, что скорость пролиферации при макроглобулинемии ниже. Доказано, что терминальные фазы болезни, нередко выражающиеся в саркомном росте, реже в терминальном blastoze, представляют собой проявление качественно новой популяции клеток, несущих Ig-маркеры клона хронической фазы [Brouet et al., 1976; Matcуда et al., 1978].

По нашим данным, частота макроглобулинемии Вальденстрема в 10 раз ниже частоты миеломной болезни. Средний возраст больных около 60 лет (от 32 до 92 лет). Около 70% больных составляют мужчины. Выделяют бессимптомную, медленно прогрессирующую (продолжительность жизни более 5 лет) и быстро прогрессирующую (длительность жизни около 2½ лет) формы [Мокеева Р. А., 1968].

Клинические проявления макроглобулинемии Вальденстрема обуславливаются пролиферацией лимфоидных элементов в костном мозге, печени, селезенке и лимфатических узлах (нередко и в других органах и тканях), с одной стороны, и накоплением в сыворотке крови высокомолекулярного IgM — с другой. Из общих симптомов наиболее часты слабость, потливость, артралгии, субфебрилитет, похудание, кожный зуд.

В отдельных случаях наблюдается диффузный или очаговый остеопороз или даже миеломоподобные множественные остеолитические дефекты в костях. Гепатоспленомегалия и лимфаденопатия считаются характерными, хотя и не обязательными признаками болезни.

Увеличение печени, селезенки и лимфатических узлов, как и поражение костного мозга, связано с разрастанием лимфатических элементов, морфология которых бывает разной не только у отдельных больных, но и в каждом наблюдении. Чаше в цитологических препаратах преобладают крупные лимфоциты с плазматизированной цитоплазмой, а в вакуолях можно выявить ШИК-положительные белковые включения P₁IgM. Наряду с ними обнаруживается много моноцитоподобных клеток, напоминающих клетки инфекционного мононуклеоза, и обычных малых лимфоцитов. Нередко морфологический субстрат болезни идентичен волосатоклеточному лейкозу. Как правило, увеличен процент плазмочитов, иногда значительно (до 15—20), в отдельных случаях — тучных клеток. У некоторых больных морфологическая картина костного мозга неотличима от таковой при хроническом лимфолейкозе.

Картина крови указывает на более или менее выраженную анемию, патогенез которой изучен недостаточно: кроме возможного лейкоэмического подавления эритропоэза, иногда играют роль повышенный гемолиз и кровопотери из-за развития геморрагического синдрома.

Нередко наблюдаются лейкопения с нейтропенией, чаще количество лейкоцитов нормальное и довольно редко повышенное. В формуле, как правило, преобладают лимфоциты и лимфоидные клетки, часто наблюдается абсолютный моноцитоз. Иногда гемограмма остается нормальной. По мере прогрессирования болезни обычно нарастает тромбоцитопения. СОЭ всегда резко увеличена (за исключением случаев с криоглобулинемией).

Геморрагический синдром, обусловленный макроглобулинемией, нередко бывает первым и ведущим признаком болезни. В патогенезе кровоточивости главную роль играют гиперпротеинемия с резким повышением

вязкости крови, замедлением кровотока, тромбозами, стазами и разрывами мелких сосудов. В связи с функциональной неполноценностью тромбоцитов, окутанных «муфтой» белка, нарушается тромбопластинообразование: избыток макроглобулина блокирует гемостаз на разных этапах, ингибируя различные факторы свертывания или выступая в роли антикоагулянта [Журавлев В. С., 1969].

Частота простой и смешанной криоглобулинемии (как правило, $\text{PIgM} \rightarrow \text{IgG}$) составляет 10—15%. Моноклоновые IgM нередко проявляют аутоантительную 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% наблюдений.

Синдром повышенной вязкости выражен при макроглобулинемии значительно реже, чем при миеломной болезни. Наиболее грозное его проявление — парапротеинемическая кома, связанная с нарушением кровообращения в артериолах и капиллярах головного мозга. Макроглобулинемическая ретинопатия выявляется, по данным Р. А. Моисеевой, у 82% больных.

Снижение гуморального иммунитета и развитие синдрома недостаточности антител встречаются с такой же частотой, как и при миеломной болезни.

Частота протеинурии BJ достигает 60—70%, но количество белка в моче редко превышает 200 мг/сут. Клиническая симптоматика парапротеинемического нефроза обычно существенно мягче, чем при миеломе. В редких случаях поражения почек имеют вид иммунокомплексного диффузного гломерулонефрита (собственные наблюдения).

Проявления амилоидоза при макроглобулинемии такие же, как при миеломе. Патогенез артропатий, полиневритов, кожного зуда принято связывать с лейкоемической инфильтрацией, отложениями амилоида и иммунокомплексными поражениями сосудов.

Диагноз макроглобулинемии Вальденстрема не всегда прост. Это связано с существованием большой группы различных заболеваний, сопровождающихся развитием неопухолевой (ассоциированной) макроглобулинемии (гепатиты, гемолитические анемии и пр.), а также с неоднородностью морфологического субстрата болезни.

Практически для распознавания макроглобулинемии Вальденстрема необходимо и достаточно два симптома: морфологическое доказательство преимущественно костномозгового лимфопролиферативного процесса и выявление моноклоновой макроглобулинемии.

Электрофорез белков сыворотки (и мочи) на бумаге выявляет узкую полосу макроглобулина в зоне миграции γ -, α -глобулинов. При наличии белка BJ получают феномен изолированной глобулинурии.

В целом макроглобулинемии Вальденстрема свойственны хроническое, спокойное течение, медленное развертывание симптомов, а иногда многолетний бессимптомный период. Частота «вялотекущих» форм достигает 18%, длительность стабильного клинического плато — 7—9 лет [Андреева Н. Е., 1981], показанием к началу терапии служит появление клинических симптомов болезни или выраженная динамика нарастания PIgM.

Лечение. Цитостатическая терапия макроглобулинемии Вальденстрема принципиально не отличается от лечения хронического лимфолейкоза. В качестве цитостатического средства с наибольшим успехом используется лейкеран (хлорбутин) в дозе от 4 до 12 мг в день в зависимости от показателей периферической крови и выраженности лейкоемической гиперплазии. Средняя курсовая доза хлорбутина — 300 мг.

Эффективность лечения оценивается по гемограмме (повышение показателей красной крови и тромбоцитов, уменьшение лимфоцитов, рост числа нейтрофилов), динамике размеров селезенки, печени, лимфати-

ческих узлов, снижению уровня PIGM, прекращению или уменьшению кровоточивости и других симптомов, обусловленных вязкостью крови.

После достижения клинико-гематологического улучшения больных переводят на систематическое лечение поддерживающими дозами лейкерана. При его неэффективности, особенно в случаях с выраженной лимфаденопатией и спленомегалией, с успехом применяют циклофосфан и местную лучевую терапию. Иногда цитостатический эффект достигается винбластином (10 мг 1 раз в 5 дней).

При исходной панцитопении или гемолизе цитостатическую терапию сочетают с глюкокортикостероидными гормонами (30—60 мг преднизолона в день), трансфузиями эритроцитарной массы и назначением анаболических стероидов (неробол по 10—20 мг/сут, ретаболил по 1 мл внутримышечно каждые 10—20 дней).

Аутоиммунный гемолиз, не купируемый гормональными и цитостатическими средствами, делает показанной спленэктомию. Инфекционные осложнения лечат антибиотиками и большими дозами γ -глобулина.

Выживаемость больных макроглобулинемией Вальденстрема от 36 до 117 мес [Мокеева Р. А., 1977], в среднем составляет, по нашим данным, 82 мес.

Особое место в терапии макроглобулинемий принадлежит плазмаферезу. У больных с высокой макроглобулинемией, особенно с явлениями синдрома гипервязкости и нарушениями гемостаза, этот метод является средством неотложной терапии и очень эффективен [Мокеева Р. А., Журавлев В. С., 1969; Мокеева Р. А., 1976]. Известны наблюдения, когда систематическими сеансами плазмафереза удавалось вывести больных в полную компенсацию и поддерживать ее годами без применения химиопрепаратов [Buskard et al., 1977; Messmore et al., 1978]. В связи с высоким риском развития вторичных нелимфатических опухолей у больных макроглобулинемией, отмеченным Р. А. Мокеевой (1977), Waldenström (1965), MacKenzie, Fudenberg (1972) у 15,7% больных, а также вероятностью индукции острого миелобластного лейкоза при длительной терапии алкилирующими препаратами [Rosner, Grünwald, 1980], лечение плазмаферезом следует использовать когда это возможно до или вместо химиотерапии.

У больных, исходно резистентных к монохимиотерапии алкилирующими препаратами, а также в терминальных фазах болезни применяются сложные комбинации с BCNU, адриабластином, циклофосфаном, винкристином и преднизолоном, а также программа М-2.

Болезни тяжелых цепей (БТЦ)

БТЦ представляют собой опухолевые В-лимфопролиферативные заболевания с очень разнообразной морфологией и клиническими проявлениями. Характерной особенностью БТЦ является секретация фрагментов Н-цепей различных классов Ig.

Известны 4 разновидности БТЦ: γ , α , μ и δ (по названию Н-цепей соответствующих классов Ig).

БТЦ- γ впервые диагностирована Franklin с соавт. в 1963 г. К настоящему времени опубликовано более 50 хорошо документированных наблюдений, в том числе случай, описанный Л. И. Яворковским и соавт. (1978). Среди них имеются БТЦ всех подклассов IgG, главным образом IgG₃. Она встречается чаще у мужчин, преимущественно моложе 40 лет, различной расовой принадлежности. Клиническая картина и морфологические данные при этой форме очень разнообразны и неспецифичны. Наиболее часто увеличены лимфатические узлы, селезенка, печень, поражено вальдейерово кольцо с эритемой и отеком мягкого неба и языка, отмечаются неправильная лихорадка, прогрессирующая анемия, тромбоцитопения, относительная

нейтропении, протеинурия. Костнодеструктивный процесс описан только у 2 больных, поражение костного мозга не является правилом. Уровень патологического Ig в сыворотке крови обычно невысок, СОЭ часто нормальна. Свободные легкие цепи (белок BJ) ни в сыворотке крови, ни в моче не встречаются. Снижение уровней NIg и синдром недостаточности антител с развитием тяжелых септических состояний становятся одной из основных причин смерти больных.

Морфологическую основу опухоли, как правило, составляют лимфоидные элементы и плазматические клетки (разной степени зрелости), часто наблюдается значительная примесь эозинофилов и «ретикулярных» клеток. В терминальной фазе у некоторых больных регистрируется плазмоклеточная лейкемия. Течение болезни обычно тяжелое, быстро прогрессирующее и кончающееся смертью в течение нескольких месяцев. Однако некоторые пациенты живут 5 лет и более. Длительные ремиссии бывают редко. Терапия БТЦ-γ не разработана.

В 1968 г. Seligmann с соавт. описали БТЦ-α. Эта форма оказалась самой частой, в 1979 г. Doe, Danon и Seligmann сообщили об иммунодиагностике 128 случаев БТЦ-α. В Советском Союзе 2 первые публикации принадлежат Е. В. Чернохвостовой и соавт. (1978, 1980).

БТЦ-α поражает главным образом детей и молодых людей обоего пола (до 30 лет), а после 40 лет встречается очень редко. Около 85% случаев БТЦ-α зарегистрировано в бассейне 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. Поражает система IgA-секретирующих клеток.

БТЦ-α известна в двух вариантах — абдоминальном и легочном; последняя форма очень редка, она протекает с бронхопульмональными поражениями и медиастиальной лимфаденопатией.

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.

Клиника этой формы БТЦ определяется синдромом нарушенного всасывания (malabsorption syndrome): хронической диареей, стеатореей, истощением, отеками, гипокальциемией и гипокалиемией, а также облысением и аменореей. Эти симптомы сочетаются с эпизодической лихорадкой и приступами болей в животе. Только в редких случаях и на поздних стадиях опухоль метастазирует в пределах органов брюшной полости и почти никогда не выходит за эти пределы. Протеинурии не бывает или она очень мала, белок BJ при этой форме БТЦ не зарегистрирован.

Seligmann с сотр. пришли к выводу, что БТЦ-α протекает двухфазно. В I фазе инфильтрация реактивная зрелоклеточная лимфоцитарно-плазмочитарная (но моноклоновая!), во II фазе проявляются черты атипизма, и признаки агрессивного опухолевого роста. БТЦ-α, видимо, является только одним из вариантов средиземноморской лимфомы кишечника, так как не во всех ее случаях зарегистрирована характерная Ig-аномалия [Ramot, Huli, 1975].

Seligmann с сотр. предлагают длительную (до 6 мес) антибактериальную терапию тетрациклиновыми препаратами, если гистологические и макроскопические данные (лапаротомия) укладываются в «реактивную» фазу болезни. В фазе опухолевого роста временный эффект получают при лечении циклофосфаном или мельфаланом (с преднизолоном) или облучением живота в дозе 30 Гр в течение 4 нед (с экранированием печени и почек).

БТЦ-α впервые диагностирована Forte с соавт. и независимо Ballard с соавт. в 1970 г. К 1979 г. было известно 21 наблюдение.

Возраст больных, как правило, пожилой, заболевание проявляется как алейкемический или сублейкемический лимфолейкоз, обычно без выраженного увеличения периферических лимфатических узлов, но с гепато- и (или) спленомегалией. В костном мозге почти у всех больных обнаруживались лимфоцитарная инфильтрация и повышенный процент вакуолизированных лимфоцитов.

За исключением 3 случаев, в моче определялся белок BJ. У 3 больных обнаружены остеодеструктивные изменения и переломы костей, у 2 — амилоидоз; картина лимфоплазмноклеточной лимфомы и лимфосаркомы наблюдалась у 3 пациентов с БТЦ-μ, у 2 признаков лимфопрлиферации не обнаружено [Андреева Н. Е., и др., 1976; Franklin, Buxbaum, 1977; Wetter et al., 1979].

В 1978 г. финские исследователи (Vilpo с соавт.) сообщили об 1 случае БТЦ-δ с типичной клинико-морфологической картиной плазмоцитомы.

Д и а г н о с т и к а всех вариантов БТЦ целиком основывается на иммунохимическом анализе сывороточных белков. Обычные электрофоретические исследования в большинстве случаев не выявляют типичного М-компонента. Электрофоретическая гетерогенность P_{lg} при БТЦ объясняется большим содержанием углеводов, высокой склонностью к полимеризации и, возможно, истинной гетерогенностью за счет ограниченного внутриклеточного протеолиза, происходящего после синтеза P_{lg}.

При иммуноэлектрофоретическом исследовании с моноспецифическими антисыворотками к Н- и L-цепям патологические Ig при БТЦ преципитируют с антисыворотками против соответствующих Н-цепей и не реагируют с антисыворотками против L-цепей.

Трудноклассифицируемые парапротеинемические гемобластозы

Многообразие морфологических форм и иммунохимических вариантов парапротеинемических гемобластозов не ограничивается представленными выше нозологическими формами. Существует небольшая, но очень разнообразная группа опухолей трудно определяемой нозологической принадлежности. Наблюдения этой группы нередко с одинаковым правом можно отнести в разные нозологические рубрики. Такие затруднения возникают при «несоответствии» секретируемого Ig морфологии опухоли (плазмоцитомы с макроглобулинемией, лимфоидные и лимфоидно-плазмноклеточные лейкозы с продукцией IgG, IgA, белка BJ, с двойной парапротеинемией IgM + IgG; IgG + IgA, IgA + IgM и др.), или при разном морфологическом субстрате в разных участках пролиферации (преимущественно плазмноклеточной в очагах остеолитиза и лимфоидной вне их) макроглобулинемии с остеодеструктивными изменениями и при плазмноклеточной лейкемии у больных с IgM-секретирующими лимфомами и пр.

Парапротеинемии неясного генеза (доброкачественные парапротеинемии)

С 1952 г., когда Waldenström, а затем Owen, Rider (1957) и Osserman (1959) обнаружили М-градиент в сыворотке практически здоровых людей и больных без признаков миеломы или опухолевой макроглобулинемии, появились сотни работ, посвященных этому феномену.

Парапротеинемия регистрируется у здоровых взрослых людей с частотой 0,1—0,25%, после 70 лет — около 3%, после 80 — у 5,6%, а после 90 лет — у 19% [Axelsson et al., 1965—1972; Engliš, Englišova 1970; Radl et al., 1975].

По данным Radl (1979), частота парапротеинемий в 100 раз превышает частоту парапротеинемических гемобластозов. Поскольку носители доброкачественной парапротеинемии — обычно практически здоровые люди, они не попадают под наблюдение врачей, и в клинических сериях частота

«доброкачественной γ -патии» колеблется от 6 до 63% среди всех моноклональных Ig-патий.

Все доброкачественные парапротеинемии удобно разделить на реактивные, ассоциированные и идиопатические.

Реактивная преходящая моноклоновая Ig-патия регистрируется при наследственных и приобретенных иммунных дефицитах в раннем детском возрасте и очень редко у взрослых при инфекционной и неинфекционной антигенной стимуляции. Ее патогенез принято связывать с ограниченной гетерогенностью В-клеточных клонов [Radl, 1979]. Эта форма парапротеинемии в отличие от остальных форм дифференциально-диагностических затруднений обычно не вызывает.

Ассоциированная доброкачественная парапротеинемия известна при заболеваниях, в патогенезе которых предполагается механизм аутоиммунотензии (гепатит, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, аутоиммунные гемолитические анемии), при доброкачественных и злокачественных опухолях, острых и хронических лейкозах (не-В-клеточной природы), лимфогранулематозе, болезни Гоше, острых и хронических инфекциях.

Сегодня практически невозможно назвать заболевание, при котором не описано несколько случаев парапротеинемии. Однако только при некоторых из них моноклоновая Ig-патия регистрируется постоянно (смешанная криоглобулинемия II типа) или почти постоянно (болезнь холодовой агглютинации). При этих заболеваниях доказана аутоантительная активность P₁g (против нормальных Ig и против Ii-антигенов оболочки эритроцитов). Обе эти формы известны и как синдромы, сопровождающие парапротеинемические гемобластозы. Парапротеинемия почти постоянно сопровождается 3 редких кожных заболевания: нормохолестеринемическую кожную ксантому, гангренозную пиодермию и папулезный муциноз [Яворковский Л. И., 1975; Cordier, Creyssel, 1979]. Остается предположительной и патогенетическая роль парапротеинемии при гепатитах и других аутоиммунных процессах.

Идиопатическая парапротеинемия характеризуется стабильно невысоким уровнем моноклонового Ig в сыворотке практически здоровых людей (преимущественно пожилых).

На первых этапах изучения «доброкачественной Ig-патии» казалось, что это «премиелома» [Waldenström, 1952]. Однако в дальнейшем выяснилось, что В-лимфопролиферативные заболевания диагностируются у этих больных редко [Андреева Н. Е., 1981; Axelsson et al., 1977]. Хорошо известны случаи развития миеломы и макроглобулинемии Вальденстрема через много лет после обнаружения бессимптомной парапротеинемии [Андреева Н. Е., 1980, — до 17 лет; Kyle, Bayrd, 1966, — 18 лет; Nørgaard, 1971, — от 15 до 24 лет], а также поздняя генерализация солитарных плазмочитом (через 20 лет и более).

Не оспаривая возможности опухолевого генеза малых стабильных парапротеинемий, Seligmann и Salmon в 1973—1974 гг. выдвинули гипотезу «двух ударов», объясняющую происхождение ограниченной моноклоновой пролиферации с ее последующим необязательным превращением в прогрессирующую опухоль. Суть этой гипотезы сводится к следующему: в результате антигенной стимуляции (первый удар) наступает реактивная неопухолевая пролиферация комплементарных клонов; у некоторых генетически предрасположенных особей она выступает в виде преимущественно моноклонового ответа. Второй удар — «онкогенный стимул» — качественно меняет характер роста, делает его независимым от антигена, т. е. опухолевым.

Собственные многолетние клинические наблюдения над большой группой моноклоновых Ig-патий, а также новые данные о регуляции В-клеточ-

ной системы позволили нам предложить для объяснения стабильных форм «доброкачественной Ig-патии» (при доказанной аутоантительной активности P_{lg}) гипотезу недостаточной Т-клеточной супрессии потенциально аутоагрессивных В-клонов [Андреева Н. Е., 1980].

Оценка клинических признаков моноклональных Ig-патий неясного генеза в сопоставлении с показателями при парапротеинемических гемобластозах, казалось бы, дает отчетливые критерии для разграничения этих форм. Так, при «доброкачественной» Ig-патии не удается обнаружить опухоль морфологически, нет признаков миелодепрессии, остеодеструкций, уровни P_{lg} обычно невысокие, Nlg нормальны, повышены или незначительно снижены, белок ВJ в моче, как правило, отсутствует или его концентрация очень мала.

Однако сопоставление перечисленных данных с показателями при ранних фазах парапротеинемических гемобластозов показало, что эти критерии абсолютно несостоятельны [Андреева Н. Е., 1981].

Морфологическое исследование костного мозга при количестве плазматических клеток менее 10—15%, а лимфоцитов менее 20—30% не позволяет быть уверенным в опухолевой природе пролиферации. Обнаружение лимфоидных скоплений в трепанате, как известно, возможно и в норме, и отличить их от начальных стадий зрелоклеточных лимфом обычно не удается [Riwin et al., 1974]. Никто не может сегодня точно указать количественный критерий, за которым морфологический диагноз опухолевой В-лимфопротиперации становится абсолютно достоверным. Убедительная для миеломы картина костного мозга появляется практически тогда, когда клеточная масса опухоли увеличивается на порядок по сравнению с 10¹¹ плазматических клеток, характеризующих объем пролиферации при парапротеинемиях неясного генеза.

Снижение Nlg нехарактерно для «доброкачественной» Ig-патии, но и при парапротеинемических гемобластозах оно обычно наступает не раньше, чем появляются клинические признаки опухоли. Исключения из этого правила известны как для парапротеинемий неясного генеза, так и для опухолевых В-лимфопротипераций [Андреева Н. Е., 1981].

Наиболее надежным критерием опухоли является, видимо, присутствие в моче белка ВJ, но и это классическое положение было поколеблено в связи с обнаружением небольших количеств свободных L-цепей одного типа (чаще κ) в сильно концентрированной моче пациентов с неопухолевой Ig-патией, когда в практику вошли современные методы исследования.

В целом можно утверждать, что дифференциальный диагноз «доброкачественной моноклоновой Ig-патии» и ранних фаз парапротеинемических гемобластозов в момент обнаружения патологии крайне труден или вообще невозможен.

Исключая истинно реактивные, преходящие формы парапротеинемии, все пациенты с моноклоновой Ig-патией должны считаться угрожаемыми по парапротеинемическому гемобластозу в течение многих лет [Андреева Н. Е., 1981]. Контроль динамики Ig, повторные морфологические и рентгенологические исследования позволяют у некоторых из них уловить новый (опухолевый) этап заболевания и своевременно приступить к лечению.

НЕЛЕЙКЕМИЧЕСКИЕ ГЕМОБЛАСТОЗЫ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

В настоящее время трудно предложить универсальный термин, объединяющий опухоли из зрелых лимфоцитов и лимфобластов, зрелых и бластных макрофагов, а также другие зрелые и молодые новообразования,

которые на первых этапах своего роста либо совсем не поражают костный мозг, либо опухолевая пролиферация в нем незначительна. Все эти опухоли в своем развитии могут трансформироваться в лейкоз, т. е. лейкемизироваться. При этом внекостномозговые опухоли из зрелых лимфоцитов (или лимфоцитов и пролимфоцитов) могут переходить в хронический лимфолейкоз, не меняя существенно клинической картины болезни и ответа на терапию. Эти же опухоли могут перейти в лимфосаркому (опухоль из бластных клеток или из лимфобластов и пролимфоцитов), а лимфосаркома может трансформироваться в острый лейкоз. В таких случаях не просто увеличивается плацдарм опухолевого роста как при лейкемизации лимфоцитарной локальной опухоли, а наступает очевидный этап опухолевой прогрессии, существенно меняющий и клиническую картину болезни, и ответ на терапию, и прогноз. Похожая картина наблюдается и в группе нелимфатических опухолей.

И. А. Кассирский делил все гемобластозы на лейкемические, протекающие с поражением костного мозга, и нелейкемические, при которых опухолевые клетки в костном мозге заметного представительства не имеют. Мы решили воспользоваться этим привычным разделением гемобластозов. Аналогом термина «нелейкемические гемобластозы» является термин «неходжкинские лимфомы». Он стал неудобоприемлемым, так как объединяет опухоли и лимфатической, и нелимфатической природы, а также опухоли лимфатических узлов и других локализаций.

Больше всего распространены и наиболее трудны для диагностики нелейкемические гемобластозы лимфатической природы. Лимфоцитарная природа опухоли доказывается по гистохимическим препаратам, а не только по обычно окрашенным мазкам. Внешне вполне зрелые лимфоциты или «очевидные» пролимфоциты при гистохимическом исследовании оказывались клетками макрофагально-моноцитарной природы и, наоборот, «гистоцитарные» саркомы — лимфосаркомами. В гистологических препаратах дифференцировка этих групп опухолей часто невозможна.

Общая классификация нелейкемических гемобластозов

1. Лимфоцитомы.
2. Лимфосаркомы.
3. Миелобластные саркомы.
4. Эритробластные саркомы.
5. Монобластные саркомы.
6. Плазмобластные саркомы.
7. Макрофагальные саркомы.
 - а) собственно макрофагальная саркома;
 - б) фиброзирующая злокачественная гистиоцитома.
8. Недифференцируемые гематосаркомы.

Строго говоря, каждый лейкоз может иметь в качестве тканевого внекостномозгового аналога локальный опухолевый процесс. Например, известно, что иногда в случаях острого промиелоцитарного лейкоза опухолевый рост на первых порах бывает локальным, но затем быстро лейкемизируется, поэтому такие саркомы здесь не описываются. Обсуждаются лишь те опухоли, которые встречаются достаточно часто и наблюдались авторами.

Цитологически нелейкемические гемобластозы лимфатической природы представлены, с одной стороны, в основном лимфоцитами и пролимфоцитами, с другой — лимфобластами и пролимфоцитами. Соответственно этому клеточному представительству опухоли делятся на лимфоцитомы и лимфосаркомы.

Лимфоцитомы — внекостномозговые опухоли, состоящие из зрелых лимфоцитов (или лимфоцитов и пролимфоцитов) или образованные разрастаниями, идентичными по структуре лимфатическому узлу.

Лимфосаркомы — внекостномозговые опухоли из бластных клеток лимфатической природы — лимфобластов (или лимфобластов и пролимфоцитов).

Выделение этих двух групп лимфатических гемобластозов имеет определенный патогенетический смысл и отвечает основным закономерностям лейкогенеза.

Деление лимфатических нелейкемических гемобластозов на лимфоцитомы и лимфосаркомы необходимо, так как диагностика может застать конкретную опухоль на разных стадиях (этапах) прогрессии. При моноклоновой стадии опухоли не стоит говорить о ней как о злокачественной, так как лечить нужно сегодняшний процесс, тем более, что озлокачествление доброкачественной опухоли не обязательно, а если и наступает, то нередко через многие годы. Лимфоцитомы как доброкачественные опухоли требуют специфического лечебного подхода. Лимфоцитомы также называют хорошо дифференцированными лимфоцитарными злокачественными лимфомами [Rappaport, 1966], лимфоцитарными лимфосаркомами (ВОЗ, 1976) или лимфомами с низкой злокачественностью [Lennert, 1981].

Как и лейкозы лимфатической природы, лимфоцитомы и лимфосаркомы представлены клетками, происшедшими из нормальных элементов разного уровня созревания В- и Т-лимфатических рядов. В онкологии сложилась традиция классифицировать опухоли по их первичной органной принадлежности, поскольку клеточный субстрат опухоли обычно определяется клеточным субстратом органа ее первичной локализации с его морфологическими и функциональными особенностями. В отличие от всех кроветворных опухолей лимфатические опухоли также демонстрируют органную специфику. Она связана со свойственным нормальной лимфатической клетке «инстинктом дома» — тропизмом и некоторыми специфическими особенностями лимфоцитов определенного органа и ткани.

«Инстинкт дома», по-видимому, эволюционно возник в результате встречи лимфоцитов разных тканей с разными типами бактериальной флоры, с разными антигенами. В связи с этим «инстинкт дома» вбирает в себя большую сумму признаков, в том числе В- и Т-принадлежность лимфоцитов, тип секреции, способность к определенному поведению в циркуляции, пролиферативные особенности клеток и т. п. Введенные в циркуляцию лимфоциты отдельного органа, например тонкого кишечника, проделав определенный путь, возвращаются в исходный орган [Sousa, 1981]. Одинаковые по морфологии, типу секреции, принадлежности к В- и Т-ряду, антигенным маркерам, но разные по локализации лимфатические опухоли отличаются по характеру и особенностям роста. Есть все теоретические основания при выделении нозологических форм опухолей лимфатической ткани учитывать первичные очаги их возникновения.

По характеру роста опухолевых клеток в лимфатическом узле или другом опухолевом очаге лимфоцитомы и лимфосаркомы делятся на нодулярные и диффузные. *Нодулярный рост* сопровождается расположением опухолевых клеток, напоминающим фолликулы, и сохранностью в связи с этим в какой-то мере структуры лимфатического узла. Даже при 1-2 фолликулах в исследуемом срезе опухоли ее рост считается нодулярным.

Как отметили Lukes, Collins (1974), при нодулярных формах лимфатических опухолей их субстрат нередко составляют клетки с расщепленным и нерасщепленным ядром, соответствующие клеткам с такими же ядрами, располагающимися в норме в центре фолликула. Иммунологически под-

тверждено сходство этих опухолевых элементов с клетками фолликулярных центров [Brouet et al., 1976] и доказана их В-клеточная природа.

Вместе с тем встречаются и псевдонодулярные формы роста, характеризующиеся разграничением опухолевых скоплений только соединительнотканными тяжами. Псевдонодулярный рост относится к *диффузной форме*, в чистом виде с полной стертой рисунка лимфатической ткани, выполненной однотипными, но разными по форме и размерам ядер клетками.

В редких случаях лимфобластной саркомы опухолевые клетки (они имеют Т-клеточную природу) располагаются в межфолликулярных пространствах [Леннерт К., 1981], фолликулы при этом сохранены.

В 1956 г. С. Раррапорт предложил разделять лимфомы на нодулярные и диффузные формы. До 1974 г. эта классификация с некоторыми модификациями (1966) в целом удовлетворяла исследователей, а затем почти ежегодно стали появляться все новые и новые классификации. Обилие классификаций было порождено появлением новых сведений о клетках лимфатической природы, из разделением по формам, стадиям созревания, функциональным особенностям. Вместе с тем новые методы терапии обнаружили неодинаковый ответ морфологически различных форм опухоли, разный прогноз, различную вероятность лейкоемизации и т. п.

Приводим основные и наиболее распространенные классификации «неходжкинских лимфом».

Классификация неходжкинских лимфом

Кильская (1974, 1976 гг.)	ВОЗ (1976 г.)	Рабочая (по Nathwani, 1979)
Лимфома с низкой степенью злокачественности	Лимфосаркомы	Фолликулярные лимфомы
Злокачественная лимфома лимфатическая	Диффузная лимфосаркома лимфоцитарная	Фолликулярные и/или диффузные
В-хронический лимфолейкоз		Малые расщепленные лимфомы
Т-хронический лимфолейкоз		Большие расщепленные лимфомы
Волосатоклеточный лейкоз	Диффузная лимфосаркома пролимфоцитарная	Малые нерасщепленные лимфомы
Грибовидный микоз и синдром Сезари		Большие нерасщепленные лимфомы
Т-зональная лимфома		
Злокачественная лимфома лимфоплазмоцитарная/цитотидная (ЛП-иммуноцитома)	Диффузная лимфосаркома лимфоплазмоцитарная	Диффузные лимфомы
плазмоцитарная		Диффузные малые лимфоцитарные лимфомы
центроцитарная	Плазмацитомы	Промежуточные лимфомы лимфоцитарные
		В-иммунобластные лимфомы
Злокачественная лимфома центробластно/центроцитарная	Нодулярная лимфосаркома пролимфоцитарная и лимфобластная	Т-иммунобластные лимфомы (редко)
фолликулярная ± диффузная	Диффузная лимфосаркома пролимфоцитарная и лимфобластная	Лимфобластные лимфомы
диффузная ± склероз		Неходжкинская лимфома типа Леннерта
		Грибовидный микоз
Лимфома с высокой степенью злокачественности	Диффузная лимфосаркома иммунобластная	Неклассифицируемые лимфомы

Нелейкемические гемобластозы лимфатической природы

Нозологическая форма (название, локализация, иногда тип лимфоцита — источника опухоли)	Гистологическая характеристика роста
Л и м ф о ц и т о м а	
Лимфатических узлов В-клеточная Т-клеточная	Нодулярная, диффузная Псевдонодулярная (зональная), диффузная
Макрофоликулярная лимфома Брилля — Симмерса I стадия — доброкачественная (лимфоцитомы) II стадия — злокачественная (лимфосаркома)	Нодулярная Нодулярная, диффузная
Селезенки Кожи Болезнь Сезари Грибовидный микоз В-клеточная лимфома Взрослая Т-клеточная лимфома (японская форма)	Нодулярная Псевдонодулярная, диффузная Диффузная Нодулярная, диффузная Диффузная
Желудка лимфоцитарно-плазмочитарная лимфоцитарная	Нодулярная Нодулярная, диффузная
Легких, миндалин, конъюнктивы Тонкой кишки (средиземноморская лимфома, лимфоплазмочитома тонкой кишки) I стадия — доброкачественная (лимфоплазмочитома) II стадия — злокачественная (лимфосаркома)	Нуждается в изучении Нодулярная, диффузная Диффузная
Л и м ф о с а р к о м а	
Лимфатических узлов Тип детский (Т-клеточная) » » (В-клеточная) Тип взрослый (В-клеточная) иммунобластная » » Т-клеточная (включая иммунобластную)	Диффузная, псевдонодулярная (зональная) Нодулярная (редко), диффузная Нодулярная, диффузная Диффузная Диффузная, псевдонодулярная (зональная)
Тимуса детей взрослых	Диффузная »
Селезенки, желудка, легких, тонкой кишки (западный тип), миокарда, миндалин	Нодулярная, диффузная
Кожи Атипичные формы псевдоиммунобластная (ангиоиммунобластный лимфаденит; подобная иммунобластной лимфаденопатии), лимфоэпителиоидная лимфома (лимфома Леннера, лимфогранулематоз Х)	Диффузная Диффузная
Лимфома Беркитта африканская неафриканская	Диффузная Диффузная
Иммунобластная (В- или Т-клеточная саркома)	Диффузная

Нозологическая форма (название, локализация, иногда тип лимфоцита — источника опухоли)	Гистологическая характеристика роста
центробластная Беркитта типа «конволютированного клеточного типа» неклассифицируемая иммунобластная	диффузная лимфосаркома Беркитта — опухоль Диффузная лимфосаркома лим- фобластная Диффузная лимфосаркома имму- нобластная Неклассифицируемая

Представленные классификации, казалось бы, сугубо морфологические, но они недостаточно полно отражают и ранее хорошо известные формы патологии. В этих классификациях не нашла должного освещения цитологическая характеристика опухолей, хотя в ряде случаев она диагностически определяющая. Речь идет о цитологии в мазках и отпечатках, а не в гистологическом препарате, где можно рассмотреть только расщепленную или нерасщепленную форму ядра (классификация Lukes и Collins), конволютированный тип ядра (кильская классификация), большие или малые размеры (классификация Dorfman, см. Леннерт, 1981).

Не оговорено, что по гистологической картине нельзя судить о клеточной природе опухоли, в частности, о ее принадлежности к лимфатическим опухолям, необходимо гистохимическое типирование клеток.

В этих классификациях не выделены лимфоплазмочитарные опухоли кишечника — средиземноморская лимфосаркома тонкой кишки (болезнь тяжелых цепей) и европейская форма лимфосаркомы кишечника, в ряде классификаций опущена макроfolликулярная лимфома Брилля—Симмерса. В этих классификациях не отражена закономерная изменчивость опухолей: переход зрелоклеточной опухоли в бластную, хотя 2 типа — с низкой (доброкачественная опухоль) и с высокой злокачественностью (злокачественная опухоль) кильская классификация выделяет. Опухоли с «низкой злокачественностью» и с «высокой злокачественностью» (кильская классификация), опухоли «хорошо дифференцированные» и «плохо дифференцированные» [классификация Раппапорта, 1966 г., классификация ВОЗ, 1976 г.], опухоли лимфатические, лимфоцитарно-плазмочитарные (иммуноцитомы) и лимфобластные (кильская классификация, классификация ВОЗ) — все они называются лимфосаркомами, злокачественными лимфомами, в лучшем случае — лимфомами. Отнесение в ряде классификаций в общую группу лимфатических опухолей хронического лимфолейкоза не идет на пользу делу, так как все разновидности этого лейкоза в классификации потеряны.

Предлагаемая здесь классификация лимфоцитом, лимфосарком и других нелейкемических гемобластозов учитывает гистологические, цитологические, гистохимические особенности опухолей в динамике (прогрессии), их органное происхождение и возраст больных.

В приведенной классификации мы опустили, как и К. Леннерт, деление лимфоцитарных опухолей по признаку расщепленности или нерасщепленности ядра клетки. Этот признак, отмечаемый при описании препарата, пока не облегчает определение ни стадии процесса, ни его нозологической принадлежности.

Цель классификации — вооружить врача критериями выбора терапевтической тактики, пригодной для конкретной нозологической формы. Чист

морфологические классификации, помогая гистологу правильно оценить биопсийный материал, не позволяют терапевту правильно поставить нозологический диагноз и, следовательно, правильно лечить.

Критериями опухолевой природы лимфатической пролиферации могут быть, кроме специфической цитологической и гистологической картины, результаты иммуноморфологического исследования срезов: наличие полей клеток, содержащих в цитоплазме или на поверхности моноклональные маркеры (например, только лямбда- или только каппа-легкие цепи иммуноглобулина или моноклональные антигены другой природы, выявляемые с помощью моноклональных антисывороток). Для доказательства опухолевой природы В-лимфатической пролиферации в настоящее время разработан метод, определяющий клональную реарранжировку гена иммуноглобина. Поскольку такая генетическая перестройка свойственна в основном только дифференцировке В-лимфоцитов и конфигурация ее индивидуальна у каждой клетки и ее потомства, этот признак — абсолютный маркер В-лимфатического опухолевого процесса [Cleary et al., 1984]. Точность данного метода выше, чем иммуноморфологического, но выполнение его возможно лишь в лаборатории гибридизации.

Итак, общие принципы диагностики нелейкемических гемобластозов заключается в следующем. Диагноз можно поставить лишь после изучения удаленной опухоли или ее части цитологическим, гистохимическим и гистологическим методами. Ограничиваться каким-либо одним исследованием, цитологическим или гистологическим, недопустимо, равно как невозможно установить форму и клеточную принадлежность опухоли, а иногда различить рак и саркому без гистохимического анализа. Во всех случаях гематосаркомы, лимфоцитомы или других зрелоклеточных опухолей необходимо определить секрецию иммуноглобулина, сделать трепанобиопсию и пункцию костного мозга.

Диагностика нелейкемических лимфатических гемобластозов — одна из самых трудных проблем в современной онкологии [Абрикосов А. И., 1949; Краевский Н. А., Пробатова И. А., 1979], сопряженная с частыми ошибками [Головин А., 1982]. Уменьшить их число можно только придерживаясь перечисленных принципов диагностики.

Опухолевая сущность процесса не меняется от наличия или отсутствия секреции иммуноглобулинов. Тип секреции также не имеет принципиального онкологического значения. Секретирующие иммуноглобулин М лимфатические опухоли ничем существенным не отличаются как от не секретирующих, так и от секретирующих IgG. Это дает основание не отождествлять секретирующие IgM лимфоцитомы, например, с костномозговым лимфопролиферативным процессом, сопровождающимся секрецией IgM, который обычно называют макроглобулинемией Вальденстрема, а терапию проводят по принципу лечения хронического лимфолейкоза. В отдельных случаях лимфоцитом возможна поликлональная у-патия, которая при длительном течении обычно сменяется моноклональной.

Дифференцировка лимфоцитом и лимфосарком по нозологическим формам сама по себе не вполне определяет прогноз опухоли, который связан с ее распространенностью в пределах лимфатической системы и с наличием метастазов вне системы кроветворения и другими, пока не учитываемыми факторами. Лимфосаркомы по распространенности принято разделять на 4 стадии, исходя из тех же принципов, что и при разделении лимфогранулематоза (см. рис. 118). В выборе терапевтической тактики мы обычно исходим из максимально переносимой программы. В отличие от лимфогранулематоза для прогноза лимфосаркомы наличие или отсутствие признаков интоксикации в момент диагностики опухоли не всегда имеет значение [Круглова Г. В., Косухина Н. В., 1982; White, 1981].

Клиническая картина начала лимфоцитом довольно проста: появляется опухоль лимфатического узла или любой другой локализации, состоящая из зрелых лимфоцитов (рис. 100, б, см. на цвет. вкл.). Начало болезни часто не сопровождается токсикозом, небольшая опухоль не беспокоит больного.

Начале в картине крови при лимфоцитоме любой локализации или изменений нет, или есть абсолютный лимфоцитоз при невысоком [обычно до $2 \cdot 10^4$ (20 000) в 1 мкл] лейкоцитозе, красная кровь и количество тромбоцитов нормально. В костном мозге либо нет изменений, либо есть небольшие круглоклеточные пролифераты на фоне слабого вытеснения жира (трепанат) (рис. 101), небольшого повышения числа (до 20—30%) зрелых лимфоцитов (пунктат).

По наблюдениям некоторых исследователей [Stein et al., 1976; Ribas-Mundo, Rosenberg, 1979], вообще при лимфатических опухолях с нодулярным ростом костный мозг поражается часто — в 40—85% случаев, но его вовлечение в процесс не имеет плохого прогностического значения; при диффузных процессах костный мозг поражается значительно реже — в 5—17% случаев, но прогностическое значение этого плохое. Отдельные формы лимфоцитом очерчены достаточно четко, некоторые мало изучены. Лимфоцитомы могут локализоваться в разных органах и тканях.

К числу хорошо изученных лимфоцитом можно отнести лимфоцитому селезенки [Воробьев А. И., Бриллиант М. Д., 1982]. Возраст больных лимфоцитомой селезенки соответствует таковому больных хроническим лимфолейкозом; мы наблюдали лимфоцитому селезенки у лиц 22—85 лет.

Лимфоцитом селезенки демонстрирует ряд особенностей лимфоцитарной доброкачественной опухоли. Это форму впервые описали Hickling (1964), Duhamel с соавт. (1978, 1979).

Клиническая картина болезни складывается из обычных при всех гемобластозах слабости, повышенной утомляемости, потливости. В крови либо нормальный, либо слегка сниженный или незначительно повышенный уровень лейкоцитов с преобладанием в формуле зрелых лимфоцитов (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 $1 \cdot 10^5$ — $1,4 \cdot 10^5$ (100 000—140 000) в 1 мкл 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). В пунктате костного мозга может не быть лимфоцитоза или он не превышает 30% и не позволяет категорически говорить об опухолевой природе процесса.

В то же время в трепанате костного мозга можно увидеть отдельные очаги пролиферации зрелых лимфоцитов (см. рис. 101). Обнаружение таких пролифератов даже при нормальном составе крови и миелограммы должно приводить к установлению опухолевой природы болезни, к диагнозу лимфоцитомы селезенки в противовес предположению об ее увеличении в связи с гепатитом (у больных нередко отмечается некоторая плотность печени, заметно не увеличенной).

Морфология лимфоцитов периферической крови у разных больных неодинакова. В одних случаях лимфоциты с плотными пикнотическими ядрами и неширокой цитоплазмой, в других они имеют более крупное и рыхлое ядро, широкую цитоплазму с умеренной базофилией. Иногда эти лимфоциты

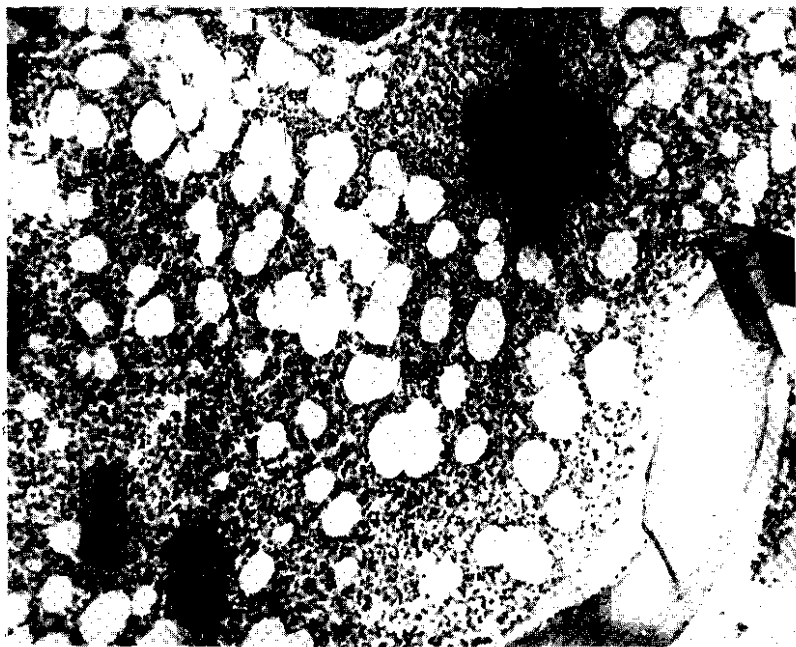


Рис. 101. Трепанат костного мозга больного с лимфоцитомой селезенки. Видны отдельные лимфатические пролифераты. Ув. 150.

имеют нуклеолы, и тогда заболевание некоторые авторы называют пролимфоцитарной лимфомой. Как и при хроническом лимфолейкозе, лейкоцитоз в крови нередко сопровождается обнаружением клеток лейкоза. Иммунологический анализ выявляет принадлежность опухолевых клеток к В-системе. Лимфоцитомы селезенки может сопровождаться секрецией иммуноглобулина, чаще — М, реже — G.

Спленэктомия является основным методом лечения этой опухоли на начальных этапах болезни. В ближайшие недели и месяцы после спленэктомии уменьшается лимфоцитоз в крови (вплоть до нормализации формулы), повышается уровень тромбоцитов, эритроцитов, если он был снижен, исчезает или существенно уменьшается лимфатическая инфильтрация костного мозга. Одновременно существенно улучшается общее состояние больных, уменьшаются или нормализуются размеры лимфатических узлов. Если была секреция моноклонального иммуноглобулина, его уровень после операции или существенно снижается, или перестает определяться, циркулирующие иммунные комплексы перестают определяться или резко снижается их уровень. Наблюдаемое при секретирующих лимфоцитомах селезенки некоторое снижение уровня нормальных иммуноглобулинов, после спленэктомии также может исчезнуть.

Гистологическая картина удаленной селезенки определяется нодулярным (рис. 102) зрелоклеточным типом лимфатической пролиферации. Лимфатические фолликулы могут быть практически нормальными, хотя их число увеличено в противоположность ожидаемой в норме редукции числа фолликулов у лиц пожилого возраста. В ряде случаев обнаруживаются большие, сливающиеся между собой фолликулы. В отличие от макрофолликулярной лимфомы Брилля—Симмерса с большими светлыми фолликулами в

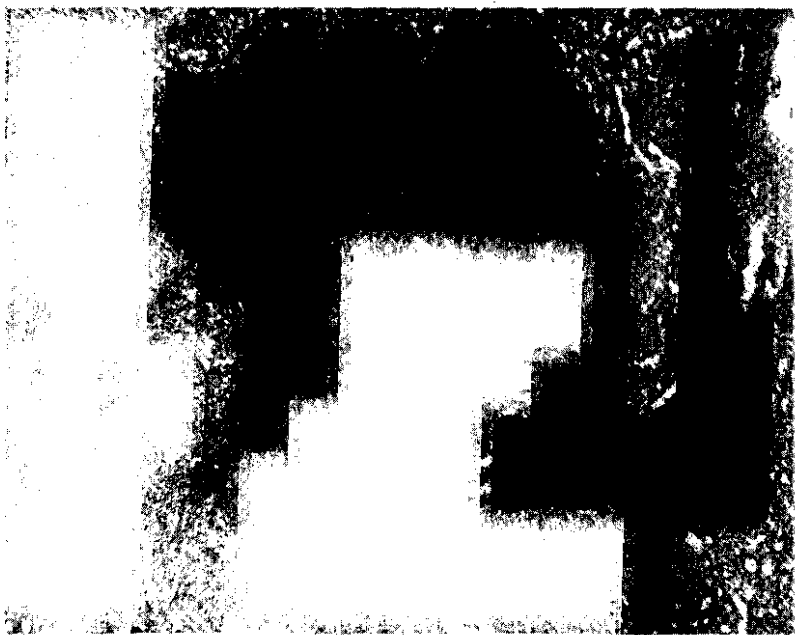


Рис. 102. Нодулярный характер лимфатической инфильтрации в селезенке больного с лимфоцитомой. Гистологический препарат. Ув. 70.

результате резкого увеличения зародышевого центра, при лимфоцитоме селезенки центры размножения, как правило, вообще отсутствуют, хотя в отдельных случаях они бывают весьма отчетливы.

Отпечаток удаленной селезенки и ее пунктат показывают обычный зрелоклеточный состав лимфоцитов и пролимфоцитов. Диагностической ценности пункция селезенки не имеет, хотя позволяет отвергнуть диагноз лимфосаркомы селезенки.

Показания к спленэктомии: значительное увеличение селезенки (выступает из-под реберного края), ощущение тяжести, тянущие боли в левом подреберье, возникновение и нарастание цитопении в периферической крови, для секретирующих лимфоцитом — прогрессирующее нарастание патологического иммуноглобулина в крови.

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. При осмотре больного отмечается некоторое увеличение печени. После спленэктомии размеры печени в большинстве случаев становятся нормальными: возможно, в сокращении печени после спленэктомии играет роль уменьшение лимфатической инфильтрации. 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.

Сокращение лимфатических узлов, печени, уменьшение лимфоцитоза в костном мозге после спленэктомии при лимфоцитоме селезенки позволяют предполагать, что именно в ней находятся опухолевые клетки-предшествен-

ницы, а в лимфатические узлы и костный мозг до поры до времени только метастазирует потомство этих клеток.

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 хронического лимфолейкоза.

Д и ф ф е р е н ц и р о в а т ь лимфоцитому селезенки с хроническим лимфолейкозом, особенно его селезеночной формой, следует на основании существенного увеличения селезенки (выступает из подреберья) при невысоком (до $2 \cdot 10^4$ в 1 мкл) 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 опухолю органом. Хронический лимфолейкоз демонстрирует иную картину: как правило, увеличиваются вначале шейные, затем подмышечные группы лимфатических узлов, лимфатический лейкоцитоз неуклонно нарастает в течение нескольких месяцев, как правило, превышая $2 \cdot 10^4$ в 1 мкл, прогрессирующее увеличение лимфатических узлов существенно опережает увеличение селезенки, в костном мозге отмечается либо диффузная лимфатическая пролиферация, либо очаги ее велики, многие сливаются с соседними, и эта пролиферация в костном мозге нарастает быстрее, чем в селезенке.

В финале оба процесса становятся почти одинаковыми. Впрочем через несколько лет после спленэктомии лимфоцитомы селезенки нередко превращается в обычный хронический лимфолейкоз, резко увеличиваются лимфатические узлы, лейкоцитоз достигает $8 \cdot 10^4$ — $1 \cdot 10^5$ (80 000—100 000) в 1 мкл и т. д. В это время терапия проводится так же, как и при хроническом лимфолейкозе.

Таким образом, лимфоцитомы селезенки представляет собой зрелоклеточную лимфоцитарную опухоль, локализирующуюся преимущественно в селезенке, хотя костный мозг, печень, лимфатические узлы могут быть в небольшой степени вовлечены в процесс. Рост опухоли в селезенке и других тканях при этой форме в большинстве случаев нодулярный.

Лимфоцитомы лимфатического узла нередко диагностируются или как хронический лимфолейкоз, или как лимфосаркома. Как и другие формы лимфоцитом, эта доброкачественная нелейкемическая форма лимфатической пролиферации длится много лет. Вначале эта лимфоцитома часто бывает случайной находкой: обнаруживается один или несколько увеличенных (чаще шейных или подмышечных) лимфатических узлов, постепенно в процесс вовлекаются новые узлы. Могут поражаться не только периферические, но и висцеральные лимфатические узлы.

В лимфатическом узле опухолевая пролиферация может быть и диффузной, и нодулярной, причем, как и при лимфоцитоме селезенки, нодулярные пролифераты, расположенные на месте фолликулов и вне их, имеют вид скоплений зрелых клеток одного размера и формы. Цитологически это лимфоциты (или лимфоциты и пролимфоциты). В костном мозге лимфатическая опухоль распространяется медленно, чаще растет нодулярно, причем сначала пролифераты могут быть единичными. Лимфоцитоз в костном мозге долго не превышает 30%. В картине крови лимфоцитоз появляется иногда через годы от первого обнаружения увеличенного лимфатического узла.

Ввиду редкости этой формы ее терапия не разработана. Обычно проводится лечение циклофосфаном, хлорбутином на стадии лейкомизации, так же, как и при хроническом лимфолейкозе.

Лимфоцитомы нередко диагностируются на стадии генерализации, когда в процесс вовлечены лимфатические узлы нескольких периферических групп, включая и висцеральные, значительно увеличена селезенка и нередко плотна и несколько увеличена печень. В костном мозге и на этой стадии могут быть только отдельные лимфатические пролифераты, умеренный лейкоцитоз в крови. Генерализованная лимфоцитомы напоминает опухолевую форму хронического лимфолейкоза, отличаясь от него малой пораженностью костного мозга и нодулярной пролиферацией в лимфатическом узле.

Несмотря на генерализацию лимфоцитомы, при спленомегалии терапию целесообразно начинать со спленэктомии. Нередко она приводит к некоторому уменьшению лимфатических узлов, а главное, удаляется большая масса опухоли. В дальнейшем хороший эффект дает поддерживающая терапия циклофосфамидом: по 200 г внутрь через день в суммарной дозе 1000—1400 мг с последующим перерывом на 10—14 дней.

Rappaport (1976) проанализировал 41 случай лимфоцитом, которые он назвал «хорошо дифференцированной лимфоцитарной лимфомой». Он показал, что средняя продолжительность жизни больных с этой формой опухолевого роста составляла 124 мес, а сходной группы больных с хроническим лимфолейкозом — 78 мес, т. е. это разные процессы. Более чем в половине случаев лимфоцитом, исследованных Rappaport, костный мозг был вовлечен в процесс, тем не менее это не изменило характер процесса: не превратило лимфоцитому в хронический лимфолейкоз и даже не всегда приводило к лимфоцитозу в крови.

Особую форму лимфоцитарной опухоли представляет макрофолликулярная лимфома Брилля—Симмерса, которую в современных классификациях либо опускают [Mathe, Rappaport, 1981], либо безоговорочно относят к лимфосаркоме.

В 1925 г. Brill с соавт. описали лимфому с фолликулярным ростом как самостоятельную форму болезни, проявляющуюся увеличением лимфатических узлов и селезенки. Rappaport и соавт. (1956) назвали опухоль, образующую фолликулярные структуры, фолликулярной лимфомой и утверждали, что опухоль Брилля—Симмерса составляет часть фолликулярных лимфом. В то же время Wright (1956), собравший 136 случаев такой лимфомы, отметил, что она встречается лишь у лиц среднего возраста (по данным автора, средний возраст больных 52 года), никогда не наблюдается у детей и подростков и имеет свои клинические и прогностические особенности.

Эта форма особенно ярко демонстрирует две стадии, которые обычно проходят гемобластозы: доброкачественную и злокачественную. На первой стадии речь идет о лимфоцитоме, опухоли из дифференцированных клеток, а не о лимфосаркоме.

На первый взгляд может показаться непринципиальным отнесение макрофолликулярной лимфомы Брилля—Симмерса либо к нодулярным лимфосаркомам, либо к лимфоцитомам: ведь в конце концов опухоль трансформируется в несомненную лимфобластную саркому. На самом деле различия существенные. При нодулярной форме лимфобластной саркомы сохраняется лишь видимость фолликулов, а в действительности никаких различий в молодости клеток центра и периферии фолликула нет — всюду лимфобласты (см. рис. 104, а, б). При макрофолликулярной лимфоме Брилля—Симмерса фолликулы сохранены, они очень велики, состоят в основном из пролимфоцитов и иммунобластов, а вокруг фолликулов располагаются зрелые лимфоциты (рис. 103). При этом, как показывают иммуно-морфологические исследования, моноклоновыми (опухолевыми) клетками являются клетки центров фолликулов, а вокруг них располагаются поликлоновые (неопухолевые) зрелые лимфоциты [Warnke, Levy, 1978]. Иными словами, нодулярная саркома и макрофолликулярная лимфома Брилля—

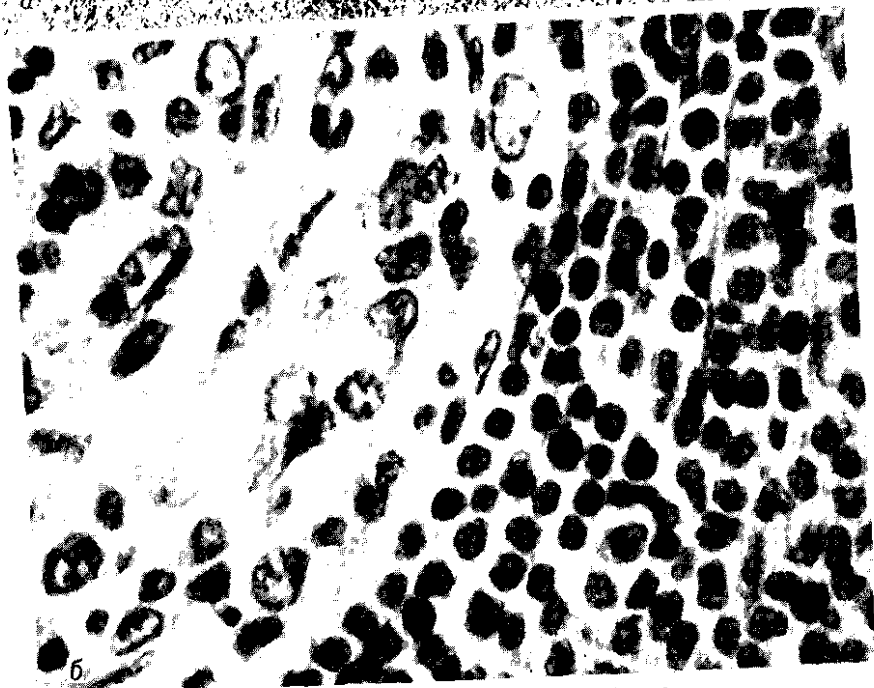
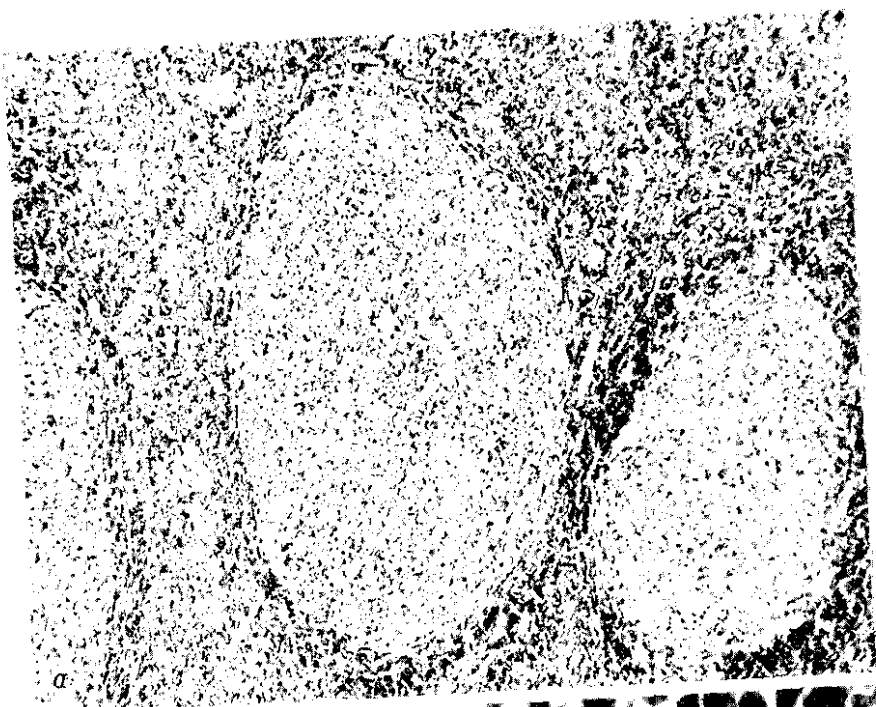


Рис. 103. Лимфома Брилля — Симмерса.
 а — гигантские фолликулы в опухолевом лимфатическом узле. Ув. 100; б — опухолевые
 элементы в центре фолликула — лимфоциты и пролимфоциты. Перифолликулярная зона
 представлена нормальными зрелыми лимфоцитами. Ув. 400.

Симмерса по цитологическим и гистологическим признакам различны. По клиническим показателям, ответу на терапию и прогностическим особенностям это также совершенно разные болезни.

В дальнейшем своем течении через 7—10 лет и более макрофолликулярная лимфома Брилля—Симмерса трансформируется в диффузную или диффузно-нодулярную лимфобластную саркому. При этом гистологическая и цитологическая картина становится характерной для обычной нодулярной (или диффузной) лимфосаркомы, структура лимфатического узла уже ничем не напоминает лимфаденит, перифолликулярные и межфолликулярные зоны заняты опухолевыми клетками (рис. 104, б, в, см. на цвет. вкл.).

Лечение. При лимфоме Брилля—Симмерса опухолевые лимфатические узлы рассасываются под действием преднизолона. Однако сегодня более принята лучевая терапия: облучение по радикальной программе. Длительность жизни больных с этой формой опухоли на первом ее этапе составляет 5—8 лет и более. Лечение на стадии саркомы — см. «Лимфосаркомы».

Лимфоцитомы легких и миндалин — редкие локализации процесса; их систематизация может опираться лишь на сколько-нибудь значительное число наблюдений. Пока можно сказать, что оперативное удаление очага опухолевого роста не приводит к быстрой генерализации процесса, не ускоряет рост опухоли в соседних лимфатических узлах и тканях [Круглова Г. В., 1979].

Лимфоцитомы конъюнктивы может встречаться как изолированная опухоль или при лимфоцитомах другой локализации и при хроническом лимфолейкозе [Evans, 1982]. Заболевание выявляется, как правило, случайно самым больным или окружающими, которые замечают «покрасневшие глаза», подобное конъюнктивиту (терапия сульфацил-натрием и антибиотиками не дает эффекта). Офтальмолог обнаруживает у больного опухолевую инфильтрацию в области конъюнктивы или эписклерит. Лимфатическая природа заболевания подтверждается с помощью отпечатков этих образований.

Лечение лимфоцитомы конъюнктивы и склер сводится к локальному облучению на близкофокусных рентгеновских установках, в дозе 10 Гр. Облучение проводится в специализированном (глазном) стационаре или амбулаторно. Лучевая терапия дает многолетний стойкий эффект.

Лимфоцитомы желудка обнаруживаются при рентгенологическом исследовании желудка при диспансеризации или в связи с диспепсическими явлениями, желудочно-кишечным дискомфортом. Лимфатическая природа опухоли уточняется при гастроскопии с биопсией и отпечатком биоптата, где находят пласты зрелых лимфоцитов. В гистологическом препарате опухолевая пролиферация нодулярная или диффузная, тогда она представлена, как правило, и лимфоцитами, и плазматическими клетками. Этой картине пролиферации в желудке нередко соответствует высокий лимфоцитоз или даже высокий процент плазматических клеток в крови (до 30—40). Возможна лимфоплазмочитарная инфильтрация в костном мозге. Опухоль может прорастать слизистый и подслизистый слои, мышцу, стенки желудка. Рост инфильтрирующий, и удалить опухоль, не резецируя желудок, как правило, не удается [Поддубная И. В., 1981]. Иногда в процесс вовлекаются селезенка и регионарные лимфатические узлы. Лечение: при лимфоцитоме резекция желудка производится в пределах здоровых тканей [Круглова Г. В., 1979], а при метастазах в селезенку и лимфатические узлы удаляются и эти органы. В дальнейшем профилактически проводят 6 курсов терапии СОР. На стадии распространения процесса, при неоперабельности опухоли показана полихимиотерапия по программам СОР, или ДОР, или СНОР. При положительном эффекте первого курса проводится не менее 6 курсов той же программы. Отсутствие эффекта при первом курсе заставляет сменять цитостатическую программу. Неэффективность полихимиотерапевтических программ требует назначения лучевой терапии с локальной дозой около 40 Гр.

Средиземноморская лимфома тонкой кишки выделена в особую форму в 60-х годах. Она возникает, как правило, у арабов, евреев и африканцев, населяющих Северную Африку и Средний (Ближний) Восток. Поражаются этой опухолью лица молодого возраста — 10—25 лет, несколько чаще мужчины.

Опухоль локализуется в стенке тощей кишки или в области перехода двенадцатиперстной кишки в тощую и в лимфатических узлах брыжейки.

Средиземноморская лимфома сопровождается синдромом нарушенного всасывания — диареей, которая может на месяцы и годы предшествовать обнаружению опухоли. Больные быстро худеют. Резкое истощение позволяет прощупать увеличенные, иногда несколько болезненные подвижные узлы в брюшной полости. Механическое препятствие в брюшной полости — увеличены лимфатические узлы, усиленная перистальтика при поносе — часто приводят к кишечной непроходимости и инвагинации. Однако опухоль пальпаторно может и не определяться, и только дуодено- или колоноскопия с отпечатками биоптата позволяет выявить нередкую при этой опухоли чисто плазмноклеточную, лимфоплазмноклеточную, реже (в более низких отделах кишки) лимфоцитарную инфильтрацию стенки кишки. Инфильтрация может быть нодулярной и диффузной.

Во многих случаях при этой опухоли обнаружена продукция тяжелых (α) цепей — фрагмента IgA. Совпадение моноклоновой продукции этого типа иммуноглобулина с данной формой лимфомы оказалось настолько частым, что Seligman (1975) объединил в одну нозологическую форму болезнь тяжелых цепей и средиземноморскую лимфому. Более того, иммуноморфологические исследования опухоли доказали, что плазмноклеточная инфильтрация тонкой кишки, которая долго рассматривалась как реактивная, имеет ту же опухолевую природу, что и лимфатическая инфильтрация: плазматические клетки продуцируют те же α -цепи иммуноглобулина. Спустя месяцы или годы у больного средиземноморской лимфомой в стенке тонкой кишки или в брыжейке обнаруживается лимфобластная саркома (нередко диагноз ставят только при колоно- или дуоденоскопии). Ее появлению может предшествовать период, когда секреция α -тяжелых цепей, повторно проверяемая в сыворотке крови больного, снижается по сравнению с исходной или совсем исчезает, в то же время маркер опухоли обнаруживается на поверхности составляющих ее клеток, оказывающихся лимфобластами [Brouet et al., 1977]. Это доказывает единство происхождения лимфоцитарно-плазмноклеточной опухоли (лимфоцитомы) и лимфобластной (лимфосаркомы) при средиземноморской лимфоме. Таким образом, средиземноморская лимфома имеет I этап — доброкачественную лимфоцитарно-плазмноклеточную опухоль, секретирующую α -цепи, и II этап — злокачественную несекретирующую опухоль — лимфосаркому.

Средиземноморская лимфосаркома редко метастазирует в области, лежащие выше диафрагмы. Селезенка может вовлекаться в процесс.

В анамнезе больных средиземноморской лимфомой часты паразитарные кишечные инфекции. Эндемичность данной лимфомы, молодой возраст больных, лимфоцитарно-плазмноклеточная природа дают основание предполагать роль инфекции как пускового механизма пролиферации лимфатических клеток, на фоне которой возникают мутации, а затем опухолевая трансформация одной из клеток.

Лечение средиземноморской лимфомы тонкой кишки на обоих этапах предполагает резекцию пораженной кишки в пределах здоровой ткани. На II этапе после операции необходимо облучение органов брюшной полости ниже диафрагмы или облучение пораженной зоны и химиотерапия по схемам, включающим адриабластин, циклофосфан. При доброкачественном процессе в тонкой кишке можно ограничиться оперативным вмешательством. Одновременно проводится терапия энтерита: назначают белково-жировую диету, проводят стерилизацию кишечника (см. «Лечение и профилактика некротической энтеропатии»), вводят белковые препараты, прежде всего альбумин. Лечение энтерита может на время ликвидировать клиническую картину болезни, но только цитостатическое (лучевое, химиотерапевтическое) воздействие уничтожает опухоль.

Лимфоцитомы кожи существуют в нескольких формах: лимфоматозы (лимфоцитомы) кожи типа болезни Сезари, грибовидного микоза, распространенной В-клеточной лимфоцитомы кожи.

Болезнь Сезари можно определить как лимфоцитому (лимфоматоз) кожи (Т-лимфоцитарной природы) с лейкоемизацией [Bouchar, 1938; Brouet et al., 1973]. Поражение костного мозга, выход лимфоцитов в кровь, наблюдающиеся при болезни Сезари, служат основанием для ее отнесения в некоторых случаях к хроническому лимфолейкозу.

Эта форма вызывает прогрессирующую лимфатическую инфильтрацию

кожи, проявляющуюся сначала эритемой, зудом, повышенной десквамацией эпидермиса, затем блюдцеобразными и, наконец, опухолевидными разрастаниями. До тотального поражения опухоль нередко располагается лишь на лице, спине и голенях [Потекаев Н. С., 1974; Schein et al., 1976]. Поражение кожи может на несколько лет предшествовать лейкоемизации процесса, но может обнаруживаться одновременно с поражением костного мозга.

В развитой форме синдром Сезари очень характерен: генерализованная эритродермия с выраженным отеком, особенно в области лодыжек, эктропион, диффузная алопеция, дистрофия ногтей, нарастающая инфильтрация кожи, особенно лица. Субъективно отмечается мучительный зуд.

В коже, а иногда и в костном мозге в большом количестве обнаруживаются клетки Сезари—Лютценера, моноклеарные клетки типа «микозных» с серповидным ядром.

В крови лимфоциты при болезни Сезари выглядят как атипичные клетки: их ядра средних и больших размеров (10—14 мкм), неправильной формы, иногда бобовидные с петлистым скрученным хроматином (рис. 105), но чаще изрезанные, расщепленные, с бухтообразными вдавлениями; цитоплазма базофильная. В зрелых клетках выявляется положительная PAS-реакция (гранулярная форма), в отдельных элементах — положительная реакция на α -нафтилэстеразу (гранулярная), не подавляемая фторидом натрия, и кислую фосфатазу (гранулы), причем гранулы α -нафтилэстеразы и кислой фосфатазы располагаются локально.

По иммунологической характеристике Т-лимфоциты при болезни Сезари относятся к Т-хелперам.

Диагноз на ранних стадиях процесса при ограниченном кожном поражении и нормальном составе крови устанавливается по результатам биопсии кожи; под эпидермисом диффузно располагается лимфатическая инфильтрация вне связи с сосудами, часто образуя сплошной пласт клеток в верхних слоях дермы.

Изменения в крови могут определяться и с самого начала процесса, и уже на фоне генерализованной опухоли. Лимфатический лейкоцитоз может в отдельных случаях достигать нескольких десятков тысяч в 1 мкл. Костный мозг в этот период уже, как правило, оказывается пораженным, хотя умеренно, лимфоциты не превышают в нем большей частью 30%. Лейкемизация такой лимфоцитомы, как болезнь Сезари, нередко служит основанием для ее включения в число форм хронического лимфолейкоза.

Лимфатическая инфильтрация лимфатических узлов, селезенки бывает непостоянной и незначительной, возможна инфильтрация печени и почек, приводящая к смерти [Kalden et al., 1975].

Больного инвалидизирует в первую очередь поражение кожи с постоянным мучительным зудом. Лучший эффект дает лучевая терапия, но ее применение затруднено при диффузном поражении. Описан хороший эффект непрерывного внутривенного введения цитозара (48—72 ч) при опухолевой Т-лимфатической инфильтрации кожи [Омига, 1982] и длительного применения небольших доз хлорбутина (2 мг/сут) [Воробьев А. И., Бриллиант М. Д., 1983]. Средняя продолжительность жизни больных с болезнью Сезари 5 лет.

Грибовидный микоз — доброкачественная Т-клеточная лимфома (лимфоцитомы) кожи, склонная к трансформации в лимфосаркому. Лимфоциты при этой лимфоме претерпевают разнообразные морфологические превращения, становясь похожими в гистологическом препарате на ретикулярные клетки и моноциты. В отличие от болезни Сезари, грибовидный микоз, как правило, не поражает костный мозг.

Согласно традиционной классификации, которой придерживается боль-

шинство современных авторов, различают классический (Alibert, Bazin), эритродермический (Hallopeau, Besnier) и обезглавленный (Vidal, Brocq) варианты грибовидного микоза.

К л и н и к а. В классическом варианте условно выделяют 3 стадии: I — эритематозную, II — инфильтративно-бляшечную и III — опухолевую. *Эритематозная стадия*, обычно идентифицируемая с премикотической, характеризуется синюшно-розово-красными пятнами различной величины, очертаний и насыщенности окраски (рис. 106). Нередко они сопровождаются небольшой инфильтрацией, шелушением и отеком, приводящей к образованию пузырей, что придает поражению сходство с пузырчатой. По наблюдениям Samman (1976) и нашим данным, заболевание не всегда выходит за пределы премикотической стадии.

Для II стадии, *инфильтративно-бляшечной*, типичны резко отграниченные от здоровой кожи сухие инфильтрированные бляшки различных очертаний, размеров и с различной поверхностью (рис. 107). В отличие от бляшек при «банальных» дерматозах они лишены волос (как длинных, так и пушковых); это ценный дифференциально-диагностический признак. Бляшки во II стадии могут возникать как на видимо здоровой коже, так и в области эритематозных пятен.

Опухолевая, III стадия отличается опухолевидно-узловыми разрастаниями, подвергающимися, как правило, быстрому язвенному распаду (рис. 108). Эритематозные и бляшечные элементы создают картину клинического полиморфизма. Язвы нередко болезненны, порой боль мучительная. Возникают общие симптомы болезни, возможны поражения внутренних органов и присоединение интеркуррентных заболеваний: развивается прогрессивная кахексия.

Пестрая клиническая картина грибовидного микоза усугубляется присоединением на разных этапах заболевания лихеноидных папул, гиперпигментаций, телеангиэктазий, геморрагий и очагов атрофии. Лимфаденит, наблюдаемый иногда в премикотической стадии, особенно при распространенном поражении кожи, носит реактивный, дерматропный характер, а в опухолевой стадии — специфический, опухолевый.

Заболевание может протекать и по лихеноидному, или, вернее, по *п о й к и л о д е р м и ч е с к о м у* типу, что впервые отмечено Samman в 1976 г. Подобный вариант мы наблюдали у 3 больных. Пойкилодермический вариант, по наблюдениям Samman, может возникать в любом возрасте, в том числе детском. Свежие очаги представлены обычно крупными многочисленными эритематозными бляшками на груди, ягодицах и в крупных складках. На их фоне возникают со временем телеангиэктазии, пигментации в виде сети и участки атрофии.

Во многих отношениях бляшки лихеноидного типа напоминают позднюю рентгенодермию. Очень редко в процесс вовлекается весь кожный покров. Прогрессирование очень медленное с тенденцией к спонтанным ремиссиям и с меньшей, чем при классической форме, склонностью к образованию опухолей.

Очень своеобразен выделенный нами *у з е л к о в о - н е к р о т и ч е с к и й* вариант, при котором заболевание дебютирует многочисленными, густо расположенными на коже (особенно туловища) мелкими узелками полушаровидной формы синюшно-розового цвета, сильно зудящими. Во II стадии узелки, достигнув величины горошины, подвергаются центральному некрозу. Спонтанно и на фоне лечения глюкокортикоидными препаратами и цитостатиками узелковые высыпания регрессируют, оставляя после себя рубчики. В III стадии узелки трансформируются в узловатые элементы величиной с лесной орех с некротической коркой в центре.

Эритродермический вариант клинически мало отличим от эритродермии

иной природы. Обычно ему присущи особая сухость кожи, серовато-бурый оттенок в синюшно-розовой окраске, небольшое или умеренное мелкопластинчатое шелушение и мучительный зуд. Его разновидностью, по распространенному мнению, является синдром Сезари.

Обезглавленная форма начинается сразу с возникновения узловато-опухолевидных образований, вслед за которыми нередко развиваются такие же постмикотические высыпания, что и премикотические.

Течение грибовидного микоза медленное (годы, десятилетия), особенно в премикотической стадии, когда возможны ремиссии. Поражение внутренних органов бывает редко и наблюдается в поздних стадиях. Лейкемизация, в отличие от синдрома Сезари, как правило, не наступает. Пик болезни у обоих полов лежит между 5-м и 6-м десятилетиями жизни, причем мужчины болеют в 2—2½ раза чаще, чем женщины. Грибовидный микоз в детском возрасте практически не встречается, однако Samman и А. А. Каламаркян наблюдали детей с этим заболеванием.

Субъективно при всех разновидностях грибовидного микоза и на всех его стадиях отмечается сильный, подчас нестерпимый зуд. Зуд может долго предшествовать высыпаниям.

Больные чаще умирают от прогрессирующей кахексии; поражение внутренних органов в этом аспекте не имеет большого значения.

Гистология грибовидного микоза определяется локализацией клеточного инфильтрата, имеющего обычно форму полосы с четкой нижней границей, в верхнем отделе дермы, прямо под эпидермисом; внедрением атипичных лимфоидных (мононуклеарных) клеток в эпидермис в виде отдельных гнезд (микроабсцессы Дарье—Потрие) или диффузно (экзоцитоз); присоединением к воспалительному инфильтрату атипичных лимфоидных клеток, которые называют незрелыми, атипичными или «микозными» клетками. Именно эти клетки постепенно порождают опухолеподобный клеточный инфильтрат. Воспалительный инфильтрат богат клетками различных типов: лимфоцитами, гистиоцитами, нейтрофилами, эозинофилами, плазматическими и тучными клетками («музей клеток кожи»).

В эритематозной стадии определяется обычно лишь воспалительный инфильтрат; в бляшечной стадии легко выявляются различные варианты атипичных лимфоидных клеток и микроабсцессы Дарье—Потрие или экзоцитоз. В опухолевой стадии клеточная картина становится более мономорфной, иногда бывает большое морфологическое сходство с лимфосаркомой.

Диагностика грибовидного микоза в бляшечной и опухолевой стадиях обычно не вызывает особых трудностей. Несравненно труднее распознать грибовидный микоз в премикотической стадии, особенно на ее раннем этапе. Контактные дерматиты и токсикодермии отличаются от грибовидного микоза ясной причиной, после устранения которой наступает ускоренный регресс высыпаний, и небольшой интенсивностью зуда; экзематозные процессы — микровезикулами и «серозными колодцами», волнообразным рецидивирующим течением, четкой связью обострений с экзогенными или эндогенными раздражителями, умеренным или небольшим зудом; диффузный нейродермит — обычным развитием в детском возрасте, типичной локализацией, выраженной сезонностью; псориаз — обильным шелушением, характерной триадой феноменов («стеаринового пятна», «терминальной пленки» и «точечного кровотечения»), нередким началом в детском и молодом возрасте, незначительной интенсивностью или отсутствием зуда.

Лечение. В эритематозной стадии показана энергичная и длительная, порой многомесячная, терапия мазями, содержащими глюкокортикостероиды (лучше под окклюзионными повязками). Глюкокортикостероидные мази целесообразно чередовать, применяя каждую в течение 2—3 нед. Для уменьшения зуда необходимы антигистаминные препараты в обычных и повышенных (в 1½—2 раза) дозах, например, диазолин по 2 драже

2 раза в день и тавегил по 1 таблетке на ночь. При упорном и мучительном зуде, по нашим наблюдениям, могут принести облегчение психотропные препараты амитриптилин, тизерцин, этаипразин, атаракс по $1/2$ —1 таблетке на ночь, а также их сочетание, чаще амитриптилина с тизерцином в тех же дозировках. При распространенных и стойких формах можно получить ремиссию, назначив глюкокортикостероиды внутрь. Суточная доза преднизолона составляет в этих случаях 30—40 мг, постепенно дозу снижают, затем препарат полностью отменяют. Наилучшие результаты, по нашим данным, дает лечение продолжительностью не менее полугода.

В инфильтративно-бляшечной и опухолевой стадиях, а также при эритродермической форме проводят более активное лечение в стационаре. Широко используют глюкокортикостероиды и цитостатики в различных комбинациях и соотношениях (в частности, по программе СОР и МОР). В последнее время эти комбинации дополняют ПУВА-терапией (ультрафиолетовое облучение в сочетании с пуваленом, повышающим чувствительность к ультрафиолету). При исключительно кожном поражении, захватывающем даже обширные участки, показана лучевая терапия на гамма-установках или на электронном ускорителе, облучение должно захватывать только дерму, суммарная доза на очаг 3—4 Гр.

Такой подход позволяет получить многолетние ремиссии даже при поражении почти всего кожного покрова (собственные наблюдения), хотя требуют от радиолога большого упорства и точности в последовательности облучаемых полей. При локальных формах терапевтический эффект могут обеспечить хирургическое иссечение изолированных очагов и применение мазей с цитостатиками — мустаргеном [Van Scott, Kalmanson, 1980, и др.] и колхаминном (собственные наблюдения), а также сочетание этих мазей с ПУВА-терапией [Volden et al., 1978; собственные наблюдения].

В-клеточные лимфомы (лимфоцитомы) кожи больше известны как вторичный процесс — результат метастазирования в кожу лимфоцитом при некоторых формах хронического лимфолейкоза [Brouet, 1975]. Чаще такой процесс в коже бывает диссеминированным. Первичные В-клеточные лимфоцитомы мало склонны к метастазированию в костный мозг, в некоторых случаях вызывают нодулярную инфильтрацию кожи. Это, как правило, доброкачественный процесс. Клеточную основу наряду с лимфоцитами могут составлять плазматические клетки. На коже имеются эритематозно-скваммирующие бляшки, множество папулезных высыпаний вишневого цвета.

В гистологическом препарате при такой В-клеточной лимфоме эпидермис не изменен, лимфатические или лимфо-плазматические инфильтраты располагаются в дерме и в верхнем слое подкожной клетчатки, не связаны с сосудами и придатками кожи. Над дермой сохраняется полоска неизмененного коллагена.

Появление среди таких высыпаний подкожных плотных узлов шаровидной формы, изъязвляющихся в центре, знаменует трансформацию лимфоцитомы в саркому. Всю толщу дермы занимает, как показывает гистологическое исследование кожи, инфильтрат из крупных бластных клеток. Поражение кожи может быть локальным и солитарным.

Изолированная лимфоцитомы удаляется оперативным путем и не требует лучевой терапии. Для лечения диссеминированной лимфоцитомы кожи применяют отдельные цитостатические препараты: хлорбутин (по 2 мг в день) или метотрексат (по 15—20 мг 2 раза в неделю), можно использовать глюкокортикостероидные гормоны, однако их длительное применение в малых дозах ведет к известным осложнениям. Целесообразно использовать пульс-терапию преднизолоном по 60 мг 3 раза в течение 1—2 нед с последующей полной отменой.

В-клеточные лимфоцитомы требуют детального изучения.

ЛИМФОСАРКОМЫ

Клиническая картина лимфосарком очень полиморфна. В одних случаях первым симптомом болезни бывает увеличение лимфатического узла (селезенки) или яичка, доли щитовидной железы и т. п., имеющих плотную консистенцию, подвижных, безболезненных. В других случаях обнаружению опухоли могут предшествовать картина интоксикации, развитие аутоиммунной гемолитической анемии, появление капилляротоксикоза (иногда с некротическими изменениями кожи), полиартрит, экземо-подобные высыпания на коже. Болезнь может начаться и с синдрома сдавления венозных и лимфатических сосудов с нарушением функции органа (см. описание отдельных форм). Саркомы, как и лимфогранулематоз, в редких случаях дают асептические некрозы пораженных тканей с образованием свищей.

Картина крови не имеет специфических особенностей: красная кровь (за исключением гемолиза и распространения процесса в костный мозг) не страдает, количество лейкоцитов может быть нормальным или слегка повышенным без существенных изменений в формуле. Т-лимфобластные саркомы могут сопровождаться эозинофилией в крови и костном мозге. СОЭ может быть и нормальной, и повышенной. В случаях лейкемизации лимфосаркомы картина крови сходна с таковой при остром лейкозе, характеризующемся подавлением нормальных ростков кроветворения, бластозом в крови и костном мозге. В отдельных случаях лимфосаркомы в крови наблюдается абсолютный лимфоцитоз, а в костном мозге — высокий процент зрелых лимфоцитов.

Диагностика. Мысли о гематосаркоме возникают тогда, когда появляется где-либо плотная опухоль, не причиняющая на первых порах беспокойства больному. Показанием к биопсии служит такая опухоль в лимфатическом узле, на коже, в желудке, кишечнике, миндалинах и т. п. Отсутствие клинических признаков говорит скорее в пользу опухолевой, а не воспалительной природы образования.

Если обнаруживается плотный безболезненный лимфатический узел после перенесенного «на ногах» катара, например, то нельзя торопиться с биопсией: приходится несколько недель наблюдать за больным, иногда проводя антибиотикотерапию, прежде чем решиться на биопсию. Подчелюстные (около угла нижней челюсти) лимфатические узлы, столь часто увеличенные при хроническом тонзиллите, редко бывают первичной локализацией гематосаркомы.

Во всех случаях биопсий надо делать отпечатки и мазки из полученного материала, так как в цитологическом препарате легко установить бластную природу опухоли (рис. 104, г) и ее гистохимический вариант. Это положение справедливо и для биопсий по поводу, казалось бы, несомненного рака. При биопсии лимфатического узла необходимо убирать не один узел, если их несколько, а по возможности все ближайшие пораженные узлы: при расположении опухоли в одном очаге такая тактика имеет не только диагностический, но и лечебный смысл.

Лимфосаркома проходит следующие этапы, очевидные клиницисту: ограничение роста опухоли только тканью лимфатических узлов либо тканью иной первичной локализации (кости, жировая клетчатка, кожа, желудок и т. п.); метастазы вне ткани первичной локализации; прорастание опухоли в окружающие ткани, спяние с окружающей клетчаткой; нарушение лимфоттока — появление отека дистально расположенных участков; костномозговой занос (лейкемизация). Для прогрессирующей саркомы характерно превращение нодулярной формы в диффузную (см. рис. 104). Как и лимфоцитомы, лимфосаркома может локализоваться в разных органах и тканях.

В отдельную форму выделена лимфосаркома Беркитта [Burkitt, 1967]. Она встречается преимущественно у населения тропической Африки. Эта форма лимфосаркомы поражает детей старше 2, но моложе 12—15 лет, максимум заболеваемости приходится на 4—6 лет.

Клинической особенностью болезни Беркитта является частота поражения лицевых костей черепа, в первую очередь верхней челюсти и орбиты. При распространении опухоли часто поражаются органы брюшной полости, почки, надпочечники. В отдельных случаях процесс начинается с них и тогда имеет худший прогноз. При лимфосаркоме Беркитта часты метастазы в нервную систему, особенно спинной мозг, реже бывает поражение черепных нервов. Лишь в 1% случаев вовлекаются периферические лимфатические узлы, редко увеличивается селезенка. Лимфосаркома Беркитта способна к лейкоемизации.

Клетки этой опухоли бластного типа, нередко с вакуолизацией цитоплазмы и даже ядра, с базофилией узкого ободка цитоплазмы; на фоне их диффузной пролиферации располагаются неопухолевые макрофаги, придающие гистологическому препарату своеобразную картину «звездного неба». Иммунологическое типирование показало В-клеточную природу лимфосаркомы Беркитта [Brouet et al., 1976].

Некоторые эпидемиологические особенности: большая частота лимфомы Беркитта лишь в ограниченных районах тропической Африки, имеющих определенную температуру и влажность, отсутствие заболеваний в других районах Африки, возрастное распределение (бывает у новорожденных, но не у подростков), нередкое обнаружение вируса Эпштейна—Барр в геноме опухолевых клеток давали основание предполагать ее вирусную природу [Burkitt, 1967].

Однако в последние годы участились описания неафриканской лимфомы Беркитта (в Америке, Англии, Канаде): в отличие от африканской она sporadична, неэпидемична. В Советском Союзе случай этой саркомы описал А. П. Авцын (1972).

При лимфоме Беркитта обнаружены неслучайные транслокации в хромосомах: или с 8-й на 14-ю, или с 8-й на 2-ю, или с 8-й на 22-ю, транслокации на те хромосомы, которые ответственные за синтез тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов. В зависимости от того, на какую из этих хромосом произошла транслокация, клетки лимфосаркомы синтезируют моноклональный иммуноглобулин с определенной характеристикой тяжелой или легкой цепи [Kowley, 1982]. Эти факты подтвердили мутационную природу лимфосаркомы Беркитта.

При лимфосаркоме периферических лимфатических узлов чаще всего первичная опухоль обнаруживается на шее в надключичном пространстве. Метастазы появляются в окружающих лимфатических узлах, симметричной области шеи, в средостении.

Среди лимфобластных сарком лимфатических узлов необходимо выделить детский вариант с диффузным ростом, быстрой лейкоемизацией, метастазированием в центральную нервную систему. По этой причине диагностика лимфосаркомы лимфатического узла у ребенка предполагает программное лечение по принципам терапии острого лимфобластного лейкоза детей.

Лимфосаркома тимуса у детей имеет выраженную злокачественность: процесс быстро метастазирует в оболочки мозга и в яички; ремиссия если и наступает, бывает обычно нестойкой. Гистологически эта саркома всегда диффузная; она происходит из Т-клеток.

Клетки при этой саркоме чаще имеют складчатое конволвтированное (сложенное) ядро, но могут быть и неконволвтированными [Nathwani et al., 1976]. Из-за быстрого метастазирования эта саркома часто диагностируется уже при картине острого лимфобластного лейкоза, об истинном происхождении которого говорят большие опухолевые конгломераты в средостении, обнаруживаемые рентгенологически. Лечение должно проводиться по программе терапии острого лимфобластного Т-клеточного лейкоза с обязательным облучением первичного очага поражения и метастаз в в вещество головного мозга, яички и т. д.

Первичное расположение лимфосаркомы в желудке (составляет 1—5% опухолей желудка по Loehr с соавт., 1969) обуславливает тяжесть в животе,

боли после еды, иногда желудочно-кишечное кровотечение. Диагноз ставят с помощью биопсии (обязательно с отпечатком биоптата!) при гастроскопии. Рентгенологически такая опухоль обычно неотличима от рака.

Лечение изолированной лимфосаркомы желудка оперативное. После радикального удаления опухоли проводится иногда СОР-терапия, хотя Г. В. Круглова показала, что при этой опухоли даже без последующей химиотерапии 50% оперированных больных живут более 5 лет.

Лимфосаркома тонкого кишечника (так называемый западный тип в противоположность средиземноморской лимфоме) можно выделить в самостоятельную форму. По данным американских авторов [Lewin et al., 1976], она возникает преимущественно у лиц старше 30—40 лет, несколько чаще у мужчин, гистологически отмечается мономорфизм опухолевых клеток — лимфобластов. Такая лимфосаркома чаще поражает средние и дистальные отделы тонкой кишки, локализуясь в ее стенке и вовлекая регионарные лимфатические узлы. При этой лимфосаркоме бывают клиника кишечной непроходимости, боль в животе, симптомы, связанные с изъязвлением опухоли. Метастазы за пределы брюшной полости редки. Хороший эффект дают оперативное удаление опухоли и последующая лучевая терапия.

Лимфосаркома селезенки сопровождается увеличением органа: появляется тяжесть в левом подреберье, пальпаторно обнаруживается плотный край селезенки. Пунктат селезенки показывает преобладание бластов. Иногда лимфосаркома селезенки вызывает явления гиперспленизма в крови снижается уровень лейкоцитов, тромбоцитов, реже — эритроцитов. Скорость увеличения селезенки весьма различна у разных больных. В крови может не быть никаких изменений, хотя иногда наблюдается абсолютный лимфоцитоз, возможны и тени Гумпрехта. Костный мозг при лимфосаркоме селезенки в начале болезни обычно нормален, по данным и пункции костного мозга и трепанобиопсии. Однако во всех случаях лимфосаркомы селезенки трепанобиопсия показана, как и при любых локализациях лимфосаркомы. Лимфосаркома селезенки бывает диффузной и нодулярной.

В последнем случае отмечаются хорошо очерченные скопления молодых лимфоидных клеток — псевдофолликулы, центры размножения в них отсутствуют. В красной пульпе также обнаруживается много молодых элементов.

В нашей клинике сам по себе диагноз лимфосаркомы селезенки, даже единичными круглоклеточными пролифератами в костном мозге, является основанием для спленэктомии с ревизией брюшной полости. После спленэктомии мы всегда проводим 6 курсов СОР. При лимфосаркоме селезенки, как и при лимфосаркоме желудка, при оперативном удалении пораженного органа с последующей химиотерапией достаточно часто наблюдается ремиссия более 5 лет (т. е. выздоровление).

Лимфосаркома кожи в качестве изолированной опухоли встречается очень редко. Чаще она бывает терминальной стадией грибовидного микоза или В-клеточный лимфоцитомы. Морфологически это диффузное разрастание пластов молодых лимфоидных клеток в эпидермисе.

Клинически при этой лимфосаркоме кожа бледна и холодна, имеет деревянистую плотность на ограниченном участке кожи с глубокой инфильтрацией. Лимфосаркома кожи чаще происходит из Т-лимфоцитов.

Наиболее рациональным способом лечения следует признать лучевую терапию — близкофокусное рентгеновское облучение или облучение электронным пучком в дозе около 40 Гр на очаг.

Лимфосаркома легкого при изолированной локализации диагностируется, как правило, поздно. При распространенном поражении заболевание вызывает своеобразную пневмонию: сухой кашель, нарастающую одышку, высокую лихорадку, «бледный цианоз» (бледно-серый цвет) кожи, легкий цианоз губ с чрезвычайно скудными аускультативными данными (усилен-

ный выдох над очагом поражения, изредка единичные сухие и незвучные крепитирующие влажные хрипы там же). Антибиотикотерапия на первых порах может снизить температуру (в результате купирования перифокальной пневмонии), но общее состояние остается тяжелым. Вскоре температура вновь поднимается до высоких цифр (39—40°C) и не снижается. Общая интоксикация при этом выражена весьма умеренно, преобладает прогрессирующая дыхательная недостаточность.

В отличие от легочной недостаточности воспалительного происхождения, при лимфосаркоме легкого больные, тяжело страдая от одышки, задыхаясь, не принимают вынужденного сидячего положения, а лежат. Рентгенологически распространенная лимфосаркома легких напоминает диссеминированный милиарный туберкулез. Диагноз лимфосаркомы легких ставится по данным биопсии легкого. На аутопсии пораженные легкие настолько плотные, что буквально стоят на секционном столе, не распадаясь.

Гистологически имеется диффузное разрастание молодых лимфоидных клеток, образующих крупные пролифераты, инфильтрирующих интерстициальную ткань легкого, альвеолярные перегородки.

При лимфосаркоме легкого целесообразно проводить курсы полихимиотерапии (программы СОР, или МОР, или ДОР, или АВР). Однако болезнь прогрессирует быстро, какая-либо длительно эффективная локальная программа полихимиотерапии пока не разработана. Более эффективно оперативное удаление опухоли, пока процесс локализован (Л. К. Богуш полагает, что округлое образование в легком нужно удалять еще до диагностики заболевания).

Лимфосаркома миокарда вызывает внезапную и быстро прогрессирующую левожелудочковую недостаточность, застой в легких, печени, периферические отеки. От первых симптомов — тахикардии, одышки при ходьбе и небольшой физической перегрузке до недостаточности кровообращения II степени проходит несколько недель. Границы сердца быстро расширяются во все стороны. На ЭКГ отмечается снижение вольтажа зубцов комплекса QRS, депрессия сегмента ST и зубца T в передних и боковых отведениях (рис. 109, а).

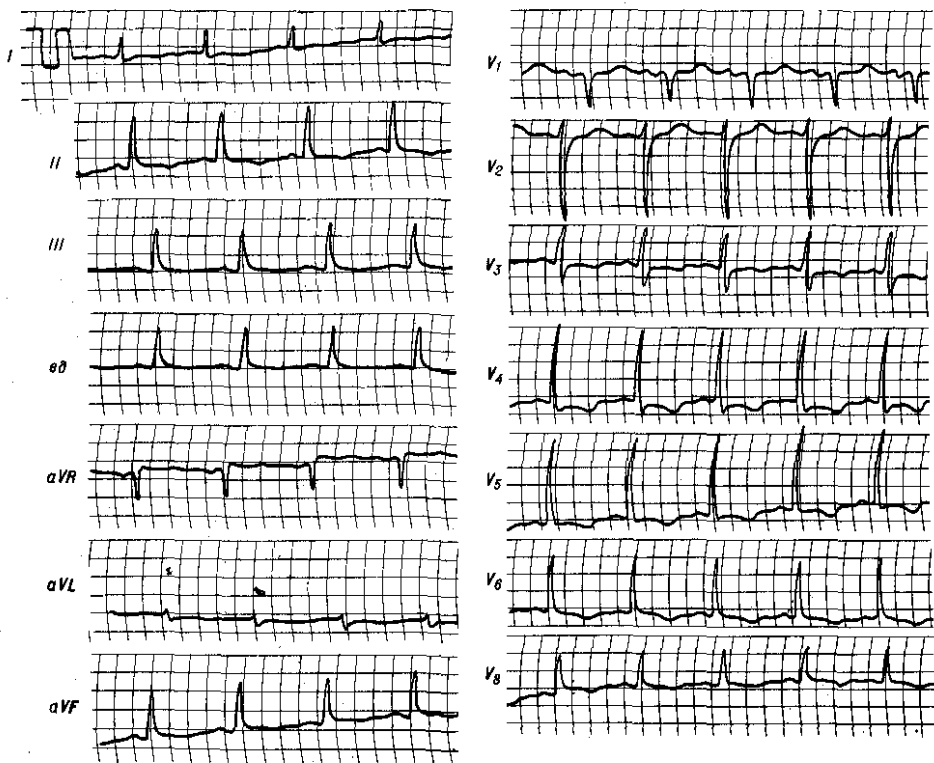
Диагноз устанавливают по лимфоцитозу в периферической крови, результатам биопсии миокарда (рис. 109, б). Кардиомиопатии, с которыми можно спутать лимфосаркому миокарда, развиваются гораздо медленнее — месяцами, а не днями или неделями.

Терапия по программе СОР дает быстрый положительный эффект: сокращаются до нормальных границы сердца, исчезает резкая глухость тонов, нормализуется ЭКГ, устраняются признаки сердечной недостаточности. Необходимо провести не менее 6 курсов СОР. Отдаленные результаты предсказать трудно.

Лимфосаркома корня языка представляет собой, строго говоря, лимфосаркому язычной миндалины. Она клинически проявляется быстро растущей опухолью корня языка, буквально за несколько дней приводящей к вывиху языка, который перестает помещаться в полости рта. Больной не может говорить, с отечного языка непрерывно стекает слюна, закрывается вход в гортань, что делает необходимым трахеостомию. Диагноз устанавливается по результатам биопсии или пункции опухоли.

Лечение по программе СОР дает быстрый эффект. По-видимому, уместна и лучевая терапия. Необходимо провести не менее 6 курсов СОР.

Лимфосаркома миндалин заслуживает специального выделения ввиду особенностей ответа опухоли на терапию. Клиническая картина болезни не имеет каких-либо специфических черт: быстро или медленно прогрессирующее увеличение миндалин, чаще вначале одной из них. Биопсия обнаруживает лимфосаркому нодулярного или диффузного типа. Точно так же про-



а

Рис. 109. Монобластная саркома.

а — ЭКГ больного с монобластной саркомой миокарда (депрессия сегмента ST и зубца T в передних и боковых отведениях).

текает и лимфоцитомы миндалин: дифференцировать эти опухоли можно лишь на основании цитологического и гистологического исследования. Как показала Г. В. Круглова, метастазы в лимфатические узлы шеи не служат противопоказанием к лучевой терапии (15—25 Гр на очаг суммарно) на область миндалин — всегда обеих, даже если увеличена лишь одна! — на область шеи, подмышечных лимфатических узлов и средостения. В дальнейшем (через 2—3 мес после окончания лучевой терапии) целесообразно провести 6 курсов СОР. Ремиссии могут быть многолетними.

Редкой и трудной для диагностики является лимфосаркома щитовидной железы с появлением узла в железе или увеличением ее доли. При сканировании с радиоактивным йодом зона опухолевого роста не включает изотоп. Диагноз устанавливают с помощью гистологического и цитологического исследования удаленной опухоли. С целью предупреждения генерализации процесса проводят 6 курсов полихимиотерапии.

Лимфосаркома почек как изолированный процесс, по-видимому, встречается редко. Однако в качестве метастаза, в значительной мере определяющего картину болезни, лимфосаркома почек заслуживает внимания. Клиническая картина складывается из болей в пояснице и анурии. Пальпация обычно обнаруживает плотные неподвижные опухоли, соответствующие



Рис. 109. Продолжение.

б — гистологический препарат пораженной сердечной мышцы. Ув. 400.

области почек. Для ликвидации угрожающей анурии целесообразно облучить область почек в суммарной дозе около 40 Гр. В дальнейшем необходима терапия по программе СОР (6 курсов). Первые же сеансы облучения обычно устраняют анурию.

Лимфосаркома яичка — редкая первичная локализация этой опухоли. Происходит прогрессирующее увеличение яичка (точнее, его придатка). Опухоль обычно безболезненна, плотна на ощупь. Процесс может осложняться водянкой яичка. Диагноз устанавливают с помощью гистологического и цитологического исследования удаленной опухоли. При отсутствии метастазов удаляют второе яичко или облучают его в дозе около 40 Гр для устранения весьма вероятного метастазирования в парный орган.

В качестве альтернативы возможно проведение 6 профилактических курсов полихимиотерапии СОР.

Наряду с клинически очерченными лимфосаркомаами, первым симптомом которых становится обнаружение опухоли, существует и группа атипично начинающихся опухолей. Эти опухоли нередко выявляют уже в генерализованной стадии, да и при их локальном росте трудно определить их опухолевую или реактивную природу.

Описывая группу атипичных лимфосарком, мы отходим от локалистического принципа их выделения.

Атипично развивающиеся лимфосаркомы можно подразделить на следующие варианты: а) гипертермически-токсический; б) гемолитический; в) отечный; г) псевдоиммуннобластный; д) лимфосаркома с высокой эозинофилией; е) дерматитный.

Гипертермически-токсический и гемолитический варианты лимфосаркомы диагностически трудны лишь тогда, когда

увеличена только селезенка или опухолевые лимфатические узлы располагаются в грудной клетке (средостении, легких) или в брюшной полости, или в забрюшинном пространстве и не определяются при обычном исследовании. В этих случаях выраженный токсикоз без очевидного опухолевого очага, доступного биопсии, или выраженный гемолитический синдром уводят диагностический поиск в сторону. Гемолиз при этом обычно бывает иммунным — выявляется положительная прямая проба Кумбса или агрегат-гемагглютинационная проба (см. раздел «Гемолитические анемии»), но доказать гемолитическую природу анемии удастся не всегда. Диагностировать лимфосаркому как источник интоксикации или гемолитического синдрома можно лишь на основании биопсии увеличенного лимфатического узла, обнаруживаемого при повторных рентгенологических исследованиях (в том числе рентгеноконтрастных при подозрении на патологию брюшной полости), или при компьютерной томографии, а также при исследовании удаленной селезенки.

Отечный вариант лимфосаркомы сопровождается беспричинными отеками конечностей, поясничной области на фоне умеренного увеличения соответствующих регионарных лимфатических узлов, имеющих плотную, а иногда и тестоватую консистенцию. Функция почек, состояние сердца при этом остаются нормальными, застоя в легких нет, диуретическая терапия лишь незначительно ослабляет отечный синдром. Естественно возникает предположение об опухолевом процессе в лимфатических узлах (тем более что вначале отеки бывают асимметричными или вообще занимают одну конечность), но биопсия обнаруживает гистологическую картину, напоминающую иммунобластный реактивный лимфаденит. Однако в отпечатке биопсированного лимфатического узла преобладают пролимфоциты и лимфоциты без характерного для иммунобластного лимфаденита выраженного полиморфизма иммунобластов и типичного для иммунобластного лимфаденита ядерного полиморфизма клеток. Преобладание в отпечатке лимфобластов и пролимфоцитов характерно для лимфосаркомы, но не для иммунобластного лимфаденита. Вместе с тем важнейшим аргументом в пользу лимфосаркомы является сам отечный синдром — расположение отеков дистальнее увеличенных лимфатических узлов: иммунобластный лимфаденит не блокирует лимфоотток и не приводит к отекам.

Псевдоиммунобластный вариант лимфосаркомы представляет особенно большие трудности для диагностики, на ранних этапах правильный диагноз в большинстве случаев не ставится. Псевдоиммунобластный вариант лимфосаркомы одновременно напоминает и инфекционный мононуклеоз, и лимфосаркому: увеличение лимфатических узлов многих групп, они плотные, нередко безболезненные, окружены отечными тканями, причем отек может быть эфемерным, выраженная картина интоксикации — повышена температура до фебрильных цифр, потливость, слабость, похудание, в крови возможен умеренный лимфоцитоз с большим числом иммунобластов, хотя типичных для инфекционного мононуклеоза клеток с широкой цитоплазмой и перинуклеарным просветлением или нет, или мало. Может быть и нейтрофильная кровь без этих клеток. Возможны аллергические высыпания на коже, часто в ответ на антибиотики.

В отпечатке биопсированного лимфатического узла преобладают иммунобласты, пролимфоциты, плазматические клетки. Гистологическая картина характеризуется почти полным нарушением структуры лимфатического узла, хотя остатки фолликулярности в виде почти или полностью сливающихся фолликулов видны, но клеточный состав лимфатического узла представлен местами почти однотипными клетками со светлым ядром, имеющим нуклеолы, хроматин имеет грубоватое глыбчатое строение. Сосудистая сеть лимфатического узла резко выражена.

Подобную опухоль описали под названием «иммунобластный (теперь чаще говорят «ангиоиммунобластный») лимфаденит Lukas, Tindle в 1975 г. в статье «Иммунобластная лимфаденопатия. Гипериммунная форма, напоминающая болезнь Ходжкина». Авторы описывали как будто бы реактивный процесс, который «соответствует определенной клинко-морфологической нозологической форме, не имеющей отношения к болезни Ходжкина. Он характеризуется морфологически диагностической триадой: выраженная иммунобластная пролиферация (трансформированные лимфоциты) с плазматоидными иммунобластами и плазматическими клетками; пролиферация артериальных сосудов; отложение неидентифицируемого аморфного интерстициального материала. Гистиоциты и эозинофилы появляются с вариабельной частотой...».

«Клиника болезни: лихорадка, потливость, потеря веса, сыпь, зуд и генерализованная лимфаденопатия, напоминающая болезнь Ходжкина, но постоянная находка — гиперглобулинемия, часто гемолитическая анемия. Первоначально существует гиперчувствительность к лекарственным препаратам. Термин «иммунобластная лимфаденопатия» подчеркивает важность иммунобластного клеточного компонента в гистологии поражения и общую особенность — лимфаденопатию, поликлональную гаммапатию».

Гистологически «процесс характеризуется диффузными изменениями архитектуры лимфоузла благодаря смешанноклеточной пролиферации с выраженным иммунобластным компонентом. Процесс распространяется на весь лимфоузел, оставляя только синусы и в отдельных случаях несколько остаточных фолликулы. Вместе с тем, как пишут авторы, «есть эволюция процесса в мономорфную пролиферацию иммунобластов», которую они назвали «иммунобластная саркома». В 18 из 31 наблюдений процесс закончился смертью больных.

Оригинальное описание более убедительно, чем последующие приводимые в литературе случаи так называемого ангиоиммунобластного лимфаденита, в части из которых находили только истинную картину саркомы, а часть расценивали как реакцию (хромосомного и иммуноморфологического анализа не проводилось). Все это убеждает в том, что авторы видели своеобразный опухолевый процесс, на первом этапе напоминающий реактивный, так как он был представлен полиморфными, морфологически в разной степени дифференцированными клетками (диагностика острых созревающих лейкозов тоже трудна!), а может быть, действительно, реактивный процесс был уже в опухолевом узле («лимфаденит опухолевого узла»), что становилось очевидным за короткий отрезок времени (в случаях, наблюдаемых авторами этих работ).

По данным японских авторов, описавших данную форму лимфосаркомы как подобную иммунобластной лимфаденопатии [Shimayama et al., 1982], речь идет о Т-клеточном процессе, представленном лимфатическими клетками-супрессорами.

Кариологический анализ лимфатических узлов с изменениями, относимыми к ангиоиммунобластной лимфаденопатии, подтвердил, что, как правило, это опухолевый процесс, так как в большинстве исследованных случаев были обнаружены анеуплоидные клоны [Kaneko et al., 1982].

С этой своеобразной лимфосаркомой Lennert (1981) пытается дифференцировать другую, где наряду с лимфатическими и плазматическими клетками есть множественные очаги эпителиоидных клеток (эпителиоидные клетки — это макрофагальные элементы — А. А. Максимов). Lennert выделил эту форму и назвал лимфоэпителиоидной лимфомой; теперь она известна как лимфома Леннерта (1981). По характеристике автора, эта форма более благоприятна, чем ангиоиммунобластный лимфаденит; иногда она продолжается 4—6 лет (в среднем $10^{1/2}$ мес).

Сегодня многие гистологи, в том числе Rapaport [Kun et al., 1980], полагают, что «лимфома Леннерта» представляет собой гетерогенную группу болезней опухолевой и неопухолевой природы; в ее морфологическом субстрате наряду с элементами лимфатической природы разной степени зрелости присутствуют скопления эпителиоидных клеток.

Очевидные трудности в д и а г н о с т и к е недостаточно морфологически очерченных лимфосарком, когда наряду с молодыми клетками много (или они преобладают) клеток внешне зрелых, с плотными ядрами, макрофаги образуют скопления в синусах (макрофагальный катар синусов) и в мозговом слое, сейчас «преодолеваются» с помощью повторных биопсий, вынужденного длительного наблюдения за больным; иногда диагноз позволяет поставить цитологический препарат, показывающий бластные пласты. Совсем неясно происхождение скоплений макрофагов, нередких в препаратах таких атипичных опухолей. Реактивные это макрофаги или опухолевые? Нет никаких указаний на возможность лимфоцитарного происхождения опухолевых макрофагов (т. е. не из моноцитарно-гранулоцитарных предшественников, не из гистиоцитов), но совсем исключить такую мысль без доказательств ее ошибочности пока нельзя. Иными словами, необходим тщательный анализ процесса, определяемого как лимфома Леннерта, который, возможно, не существует в качестве нозологической формы.

Л е ч е н и е атипичных вариантов лимфосаркомы проводится по тем же программам, что и обычных форм.

Одним из условий, которое необходимо соблюдать при диагностике лимфосаркомы, является отказ от назначения глюкокортикоидных гормонов до того, как поставлен диагноз, тем более, что они не могут обеспечить длительной ремиссии при лимфосаркоме и не нужны при иммунобластном лимфадените, лимфогранулематозе, которые легче всего принять за лимфосаркому.

Разночтения связаны с вполне объективной невозможностью постановки абсолютно доказанного (100%) диагноза в отдельных случаях. Но разночтения могут быть вызваны и методическими недоработками: гистологическое исследование обязательно должно быть сопоставлено с цитологическим исследованием отпечатка удаленного узла, где, как правило, при саркоме выявляются десятки процентов либо бластных клеток, либо атипичных клеток разной зрелости. Применительно к псевдоиммунобластным формам и другим атипичным формам лимфосаркомы следующим важным, но весьма редко используемым методом диагностики является кариологический анализ гомогенизированной ткани удаленного образования: обнаружение аномальных чаще всего анеуплоидных клонов, пусть даже двух одинаково измененных митозов — свидетельство опухолевого процесса. Наконец, доказательством саркомного процесса будет обнаружение при иммуноморфологическом исследовании моноклональной характеристики поверхностных иммуноглобулинов лимфатических клеток, а при гибридизации — клональной перестройки гена иммуноглобулина в них.

Недостаточная информативность биопсированного лимфатического узла при наличии других увеличенных плотных узлов требует повторной биопсии (с отпечатком); при этом следует выбирать для биопсии наибольший и наиболее плотный узел, желательно тот, что ранее всего увеличился.

Если удаляется не наиболее измененный, а наиболее доступный для биопсии узел, то морфолог может и не поставить диагноз. Приходится делать повторную биопсию. Иногда затруднения при биопсии (вплоть до необнаружения в операционной ране хорошо пальпируемого до операции узла) связаны с обширной инфильтрацией тканей раствором новокаина. Небольшие узлы в подмышечной клетчатке, на шее лучше удалять под общим обезболиванием.

Описание биопсированного материала должно подчиняться строгим правилам.

В 1956 г. Rappaport с соавт. сформулировали основные отличия реактивного иммунобластного лимфаденита и «злокачественных лимфом» (лимфосаркомы). Эти основные отличия приведены в том виде, как они даны

автором с терминологией, использовавшейся им в 1956 г.: на основании гистологического анализа клеток авторы полагали, что центр фолликула состоит из «ретикулярных клеток и их гистиоцитарных производных», так как бласттрансформированные лимфоциты раньше считали ретикулярными клетками, и гистициты не отличали от лимфатических клеток. Перечень особенностей иммунобластного лимфаденита и «злокачественной лимфомы» показывает, что их различия очень тонкие, поэтому необходимо четкое перечисление всех обнаруживаемых признаков опухолевого роста: диффузного или фолликулярного разрастания клеточных элементов, границ разрастания светлых, с нуклеолами, клеток, состояния межфолликулярных пространств, состава клеток в центрах размножения и на периферии фолликула и т. п. Ясно, что заключения типа: «При наличии клинических данных можно думать о лимфогранулематозе (лимфосаркоме и т. д.)» и «Описанная картина может быть расценена как предстатия...» недопустимы. Впрочем, гистолог не всегда может поставить диагноз по присланному материалу. Иногда диагностические затруднения обуславливает толстый срез — 15 мкм и более. *Препараты и блоки удаленных при биопсии узлов должны храниться на протяжении всей жизни больного.*

Архитектурные и цитологические различия фолликулярной лимфомы и реактивной фолликулярной гиперплазии (по Rappaport с соавт., 1956)

Фолликулярная лимфома	Реактивная фолликулярная гиперплазия
Архитектурные особенности	
1. Полное стирание нормальной архитектуры 2. Расположение «фолликул» в корковом и мозговом слое 3. Слабые или умеренные вариации в размере и форме «фолликул» 4. Смазанные, стертые «фолликулы» 5. Массивная инфильтрация капсулы и прекапсулярного жира с образованием неопластических фолликулов вне капсулы или без него 6. Конденсация ретикулиновых волокон по периферии «фолликулов»	1. Сохранность нормальной архитектуры 2. Фолликулы более выражены в корковой части 3. Значительные вариации в размере и форме «фолликул» с наличием удлинённых, угловатых и гантелеподобных форм 4. Четко очерченные реактивные центры 5. Нет или только умеренная инфильтрация капсулы и перикапсулярной жировой ткани, воспалительными клетками, которые могут образовывать периваскулярно скопления (когда сочетаются с лимфаденитом) 6. Мало или нет изменений ретикулярного каркаса

Цитологические особенности

1. «Фолликулы» складываются из опухолевых клеток, отличающихся клеточным полиморфизмом и неправильностью ядер 2. Отсутствие фагоцитоза 3. Относительное множество митотических фигур обычно без значительной разницы их числа внутри и вне «фолликулов»; возникновение атипических митозов 4. Сходство типа клеток внутри и вне «фолликулов»	1. Центры «фолликулов» складываются из ретикулярных клеток и из гистиоцитарных производных с малой или отсутствующей неправильностью ядер 2. Активный фагоцитоз в реактивных центрах 3. От умеренной до выраженной митотической активности в реактивных центрах; редкие или нет митозов вне реактивных центров; нет атипических митозов 4. Лимфоциты по краю реактивных центров малые, зрелые и одинаковые по форме 5. Инфильтрация тканей воспалительными клетками между реактивными центрами (при сочетании с лимфаденитом)

Во многих классификациях выделяется пролимфоцитарная форма лимфом.

Отличие клеток, которые в цитологическом препарате были бластами, от пролимфоцитов в гистологическом препарате заключается лишь в более светлом ядре бластов по сравнению с пролимфоцитами. Следует подчеркнуть, что разграничить лимфобласты и пролимфобласты очень часто невозможно в гистологическом препарате по чисто техническим причинам. Понятия «лимфобласт» и «пролимфоцит» исключительно цитологические. Пролимфоцитарная саркома обычно представляет собой пролифоцитарно-лимфоцитарную лимфоцитому.

Иммунобластная форма лимфосаркомы В- и Т-клеточного типа выделена в 1974 г. в классификации Lukas и Collins по гистологическим признакам клеток опухоли. Эту форму лимфосарком определяют по мноморфному, диффузному росту опухолевых элементов, клетки имеют большое светлое ядро (оно в $1\frac{1}{2}$ —2 раза больше ядра зрелого лимфоцита), содержащее чаще одну большую центральную нуклеолу, цитоплазма большая, интенсивно базофильная. При В-иммунобластом типе (тип лимфоцитов определяется иммунологически) могут встречаться плазматические клетки и плазмобласты. При Т-форме отсутствуют плазматические клетки и не выражена базофилия цитоплазмы самих опухолевых клеток [Dixon et al., 1982].

Lennert отмечает большую частоту иммунобластных сарком как второго этапа зрелоклеточных лимфоцитарных опухолей, в том числе и секретирующих. Отличие этих опухолей от макрофагально-монобластных, с которыми их нередко смешивают, прежде всего гистохимическое: отрицательная реакция на неспецифическую эстеразу при иммунобластной саркоме В-типа, локализованная реакция на неспецифическую эстеразу и кислую фосфатазу при Т-клеточной иммунобластной саркоме.

Цитология иммунобластных сарком описана недостаточно подробно. Фотографии, прилагаемые к классификации ВОЗ (1976—1981), на которых видны клетки с бластным ядром, выраженной вакуолизацией ядра и цитоплазмы, базофилией цитоплазмы, не соответствуют обычной картине неопуховых иммунобластов и в то же время неотличимы от бластных элементов, встречающихся при миелобластных лейкозах и других опухолях. Действительная гистогенетическая связь описываемых опухолевых клеток лимфосаркомы с иммунобластами не доказана и термин «иммунобластная саркома» следует пока принимать условно в качестве наименования описанного выше морфологического (но не функционального) варианта лимфосаркомы. Лечение этой саркомы не отличается особенностями.

Лимфосаркома с высокой эозинофилией встречается очень редко. Картина болезни характеризуется внезапно возникающей интоксикацией, подъемом температуры и очень высокой эозинофилией в крови (лейкоцитоз достигает многих десятков тысяч при 70—80% эозинофилов разной степени зрелости вплоть до эозинофильных бластов). Обязательные в этой ситуации поиски паразитарной причины эозинофилии не дают успеха. Костный мозг на первых порах не обнаруживает иной патологии, кроме высокой эозинофилии. Красная кровь и тромбоциты могут быть на нормальном уровне. Через несколько месяцев (в одном нашем случае через 4 года) появляются увеличение и уплотнение лимфатических узлов, биопсия которых обнаруживает диффузную лимфосаркому. Иммунологически это Т-клеточная лимфосаркома.

Лечение ввиду редкости этой формы опухоли разработано мало. Программа СОР дает хороший непосредственный эффект: нормализуются размеры лимфатических узлов, исчезает эозинофилия в крови, нормализуется температура уже в первые дни лечения. Однако эффект может быть нестойким. В этом случае целесообразно переходить на программы СНОР,

МОР и другие, например, включающие VM-26 (эпиподофилотоксин) по 75—100 мг внутривенно несколько раз в неделю и цитозар по 300 мг в день внутривенно 2 раза в неделю. Эозинофилия при этой форме Т-клеточной лимфосаркомы обусловлена стимулирующим действием Т-лимфоцитов на эозинофилопоз.

Весьма вероятно, что начальным этапом этого типа опухоли является все-таки лимфоцитомы, а не лимфосаркома, так как в ряде случаев болезнь несколько лет остается вполне доброкачественной, но обнаружение саркомного узла совпадает, как правило, с уже быстро нарастающим процессом, носящим черты злокачественности. Вероятно, внедрение в широкую практику компьютерной томографии позволит рано диагностировать Т-лимфоцитарные опухоли с высокой эозинофилией.

Особый вариант гематосарком представлен недифференцируемой солидной опухолью, субстрат которой составляют крупные клетки с неправильным по форме ядром, имеющим грубую, но отчетливо выраженную структуру толстых хроматиновых нитей, темно-синие нуклеолы. Цитоплазма голубая или синяя. В гистологическом препарате имеется полная стертость фолликулярной структуры лимфатического узла (мы не видели этих опухолей вне лимфатических узлов), но скопления патологических клеток образуют некоторое подобие трабекул, протоков. Размеры опухолевых клеток соответствуют иммунобластам, но структура хроматина грубее, нуклеолы крупные, двухъядерные клетки обычно не встречаются.

Такую картину лимфатического узла и цитологи, и патогистологи трактуют двояко: одни утверждают, что это рак, другие ставят диагноз ретикулосаркомы. Поскольку гистохимическая идентификация опухоли ввиду недифференцированности оказывается невозможной, мы ее относим к недифференцируемым формам гематосаркомы. Во всех наблюдавшихся случаях на аутопсии рак не был обнаружен. Эффект программы СОР и МОР при этих опухолях столь же хороший, как и при лимфосаркоме. Ремиссия может быть многолетней.

НЕЛЕЙКЕМИЧЕСКИЕ ГЕМОБЛАСТОЗЫ НЕЛИМФАТИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ

В лимфатической ткани, как и в любой другой, может располагаться опухоль из кроветворных, но не лимфатических клеток. Эта опухоль может быть представлена бластными клетками эритроидной или гранулоцитарной, моноцитарной, макрофагальной природы и оказаться эритробластной, миелобластной, монобластной, макрофагальной саркомой. Если внекостномозговые опухоли представлены такими же кроветворными, но дифференцированными клетками, а не бластами, то это зрелоклеточные опухоли, подобные лимфоцитомам: они могут располагаться в любом органе и ткани.

Диагностировать гематосаркомы можно лишь по отпечаткам удаляемых опухолей, окрашивая их по Романовскому—Гимзе и гистохимически.

Приводим основные формы гематосарком нелимфатической природы.

Миелобластная, или гранулоцитарная, саркома (термин предложен Рарраорт, 1966) как самостоятельная форма гемобластоза встречается редко. Как правило, эта саркома или ненадолго опережает развитие острого миелобластного лейкоза, или, чаще, развивается в терминальной стадии хронических миелозов либо в процессе опухолевой прогрессии острых лейкозов.

Миелобластная саркома стала известна еще в начале века и получила название «хлоромы» в связи с зеленоватой окраской на разрезе, обусловленной миелопероксидазой [King, 1958]. Однако вид хлоромы имеют только

те миелобластные саркомы, которые представлены миелоидными клетками, уже приобретшими пероксидазу, т. е. миелобластами и промиелоцитами; его не имеют саркомы из менее дифференцированных миелоидных клеток. Уточнить принадлежность последнего типа сарком к гранулоцитарному ряду можно, лишь используя гистохимическую реакцию на хлорацетатэстеразу, а в отдельных случаях — только методом электронной микроскопии в сочетании с цитохимией. Незрелые миелобластные саркомы встречаются чаще в терминальной стадии хронического миелолейкоза, «хлоромы» — при острых лейкозах.

Название (в скобках даны синонимы из распространенных классификаций)	Цитология	Метастазирование в костный мозг и развивающийся при этом лейкоз
Миелобластная саркома (гранулоцитарная саркома, хлорома)	Миелобласты, промиелоциты	Трансформация в острый миелобластный лейкоз
Эритробластная саркома	Эритрокариоциты разной степени зрелости, недифференцированные бласты; промиелоциты, миелоциты, миелобласты	Трансформация в острый эритромиелоз, в острый недифференцированный лейкоз
Монобластная саркома (истинная гистиоцитарная лимфома, ретикулосаркома)	Монобласты, промоноциты	Трансформация в острый монобластный лейкоз
Макрофагальные саркомы (злокачественный гистиоцитоз)		
1. Макрофагальная саркома — тип I	Макрофагальные бласты	Трансформация в острый макрофагальный лейкоз
2. Макрофагальная саркома — тип II (злокачественная фиброзная гистиоцитома)	Макрофагальные бласты, фибробласты	Не дает метастазов в костный мозг

Хлоромы локализуются большей частью в области орбиты, плоских костей черепа, в позвоночном канале и в других областях, связанных с костной тканью, по-видимому, вблизи костного мозга, хотя не так уж редко при остром миелобластном лейкозе они располагаются в яичниках, почках и других органах. При хроническом миелолейкозе в терминальной стадии миелобластная саркома сравнительно часто поражает лимфатические узлы (рис. 110). От локализации саркомы зависит клиническая картина.

Обнаружив миелобластную саркому, необходимо делать пункцию костного мозга, который уже может быть инфильтрирован бластными клетками, еще не вышедшими в кровь; в этом случае следует говорить об остром миелобластном лейкозе с внекостномозговым саркомным ростом.

Лечение такого процесса должно проводиться по принципам лечения острого миелобластного лейкоза. Однако миелобластная саркома, особенно предшествующая лейкозу, требует и локальной терапии — оперативного удаления (иногда), облучения области поражения в дозе 15—20 Гр.

Внекостномозговые опухоли из зрелых клеток гранулоцитарного ряда редко приходилось наблюдать при хроническом миелозе в коже, где они называются лейкемидами. Лейкемиды кожи миелоидного происхождения лечат облучением (мягкими лучами) и комбинацией химиопрепаратов цитозара и рубомицина, СОАР или одним цитозаром, вводимым непрерывно.

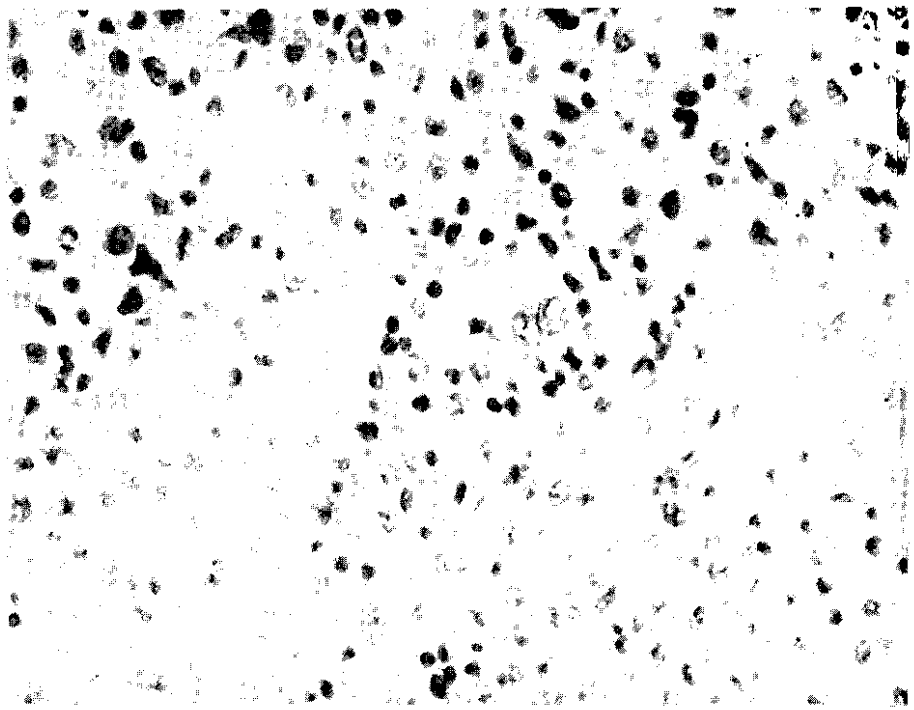


Рис. 110. Миелобластная саркома лимфатического узла в терминальной стадии хронического миелолейкоза. Ув. 250.

Эритробластная саркома встречается крайне редко. Она может локализоваться и в лимфатических узлах, имитируя лимфосаркому. Клеточный субстрат этой своеобразной опухоли составляют эритрокарициты всех стадий созревания и недифференцируемые бластные клетки, миелоциты и промиелоциты. Как и эритромиелоз, эритробластная саркома плохо поддается химиотерапии, хотя непродолжительный эффект можно получить от программы СОР или другой обычно применяемой при гематосаркомах программы.

В 1979 г. Л. И. Идельсон с соавт. использовали для лечения эритробластной саркомы сыворотку крови больных парциальной красноклеточной аплазией, которая содержала антиэритрокариоцитарные антитела. Непосредственный результат был хорошим: уменьшились лимфатические узлы, была подавлена эритрокариоцитарная опухолевая пролиферация. Однако поскольку опухоль развивалась не из дифференцированных элементов красного ряда, а из ранних предшественников, антиэритрокариоцитарные антитела, содержащиеся в сыворотке больных парциальной красноклеточной аплазией, смогли дать лишь временный цитостатический эффект: вскоре наступивший рецидив показал, что опухоль утратила эритрокариоцитарный состав и превратилась в недифференцированную гематосаркому, рост которой уже не контролировался антиэритрокариоцитарной сывороткой. Тем не менее этот первый опыт настоящей иммунотерапии опухоли (т. е. терапии не с помощью предполагаемых противоопухолевых антител, а с помощью антител к нормальным антигенам клетки определенного уровня дифференцировки) представляет большой интерес и нуждается в серьезном изучении.

По сравнению с миелобластной и эритробластной саркомами монобластная саркома и как самостоятельный процесс, и как осложнение острого или хронического монобластного или миеломонобластного лейкозов встречается чаще. Монобластное поражение лимфатических узлов наблюдается в 3—4% случаев «лимфом».

Монобластная саркома любой локализации сопровождается выраженной интоксикацией и нередко гипертермией.

Трудности для диагностики представляет монобластная саркома лимфатического узла, чаще называемая гистиоцитарной саркомой. Термин «гистиоцитарная саркома» дискредитирован, так как прежде им определяли лимфосаркому, характеризующуюся в гистологическом препарате уродством, большими размерами и полиморфизмом бластных клеток. Иммунологические методы идентификации клеток лимфатической природы показали, что большинство случаев, относимых к гистиоцитарным и лимфогистиоцитарным лимфомам, были лимфосаркомы.

Монобластная природа саркомы устанавливается только гистохимически по положительной реакции клеток, составляющих опухоль, на α -нафтилэстеразу и по подавлению этой реакции фторидом натрия. Этот метод позволяет отличить монобластную саркому, в частности, от иммунобластной, за которую ее нередко принимают (см. выше). Монобласты, инфильтрирующие лимфатический узел, полностью стирают его рисунок, хотя могут иногда создавать подобие нодулярных структур.

Монобластная саркома без лечения быстро становится генерализованной, поражает разные группы лимфатических узлов, селезенку, печень, легочную ткань, плевру, брюшину и костный мозг.

При монобластной саркоме применяют комбинацию СНОР (см. с. 233) в виде 6—12 курсов. Если монобластная саркома развивается при остром монобластном лейкозе, то проводится лечение лейкоза цитозаром и рубомицином по схеме «7+3», комбинацией РОМР. Монобластная саркома может быть чувствительна к большим дозам циклофосфана — 3 г на 1 введение и к лучевой терапии.

От монобластной саркомы по цитологической характеристике отличается макрофагальная саркома. Она представлена макрофагальными бластами с фагоцитарной активностью клеток, о которой говорит присутствие в их цитоплазме кровяных элементов, клеточного детрита, инородных частиц. В связи с гемофагоцитарной активностью клеток макрофагальная саркома, даже не метастазируя в костный мозг, может осложниться цитопенией: тромбоцитопенией (чаще), анемией (своеобразная цитопения фагоцитарного потребления). Макрофагальная саркома может расти всюду, с ранней диссеминацией по органам. Метастазируя в костный мозг, эта опухоль дает картину острого макрофагального лейкоза (рис. 111). Макрофагальная саркома в печени редко приводит к желтухе.

Как и монобластная, макрофагальная саркома вызывает тяжелую интоксикацию, а гипертермия, будучи практически постоянным симптомом при этой форме, еще более упорна и высока, чем при монобластной саркоме.

Гистохимическая характеристика макрофагальной саркомы та же, что и монобластной, но, поскольку наряду с макрофагальными бластами в ткани этой опухоли встречаются и более зрелые элементы — промакрофаги и макрофаги, ее отдельные клетки обнаруживают очень высокую активность α -нафтилэстеразы, гранулы которой обильно заполняют клетку, как у макрофагов вообще, а не в виде отдельных, хотя и четких гранул, как у монобласта.

В гистологическом препарате макрофагальная саркома (тип I) из-за выраженного атипизма клеток может быть похожа на рак. В носоглотке,

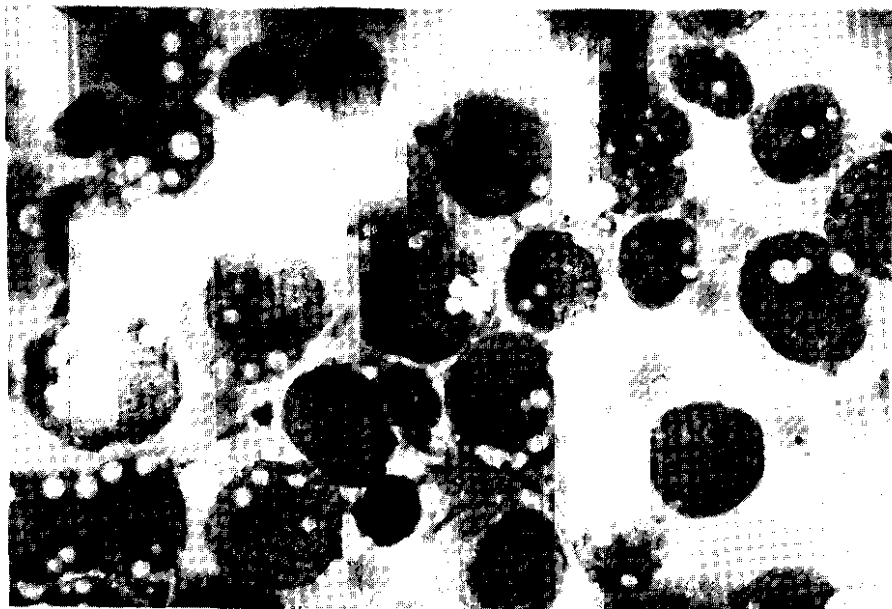


Рис. 111. Клетки макрофагальной саркомы, метастазировавшей в костный мозг. Ув. 1500.

например, она напоминает недифференцируемый рак или рак Шинке. Цитохимический анализ клеток в цитологическом или гистологическом препарате является единственным диагностическим критерием [собственное наблюдение; Lennert, 1981; Mendelsohn с соавт., 1982].

От макрофагальной саркомы, широко метастазирующей и поражающей костный мозг, отличают макрофагальную саркому, редко метастазирующую, особенно в костный мозг, и называемую **фиброзирующей злокачественной гистиоцитомой**. Эта опухоль чаще возникает на конечностях, после травмы, инфильтрирует мягкие ткани. Составляющие ее клетки макрофагальной природы (это подтверждается цитохимически) отличаются большими размерами, обильной активно фагоцитирующей цитоплазмой, молодым структурным ядром (рис. 112). Наряду с макрофагами в ткани опухоли много фибробластов, которые нередко принимают за опухолевые.

Терапия макрофагальной саркомы включает применение цитостатической комбинации СНОР, программы М-2 (см. главу «Хронический лимфолейкоз»), дис-платины (платидиам). Местная лучевая терапия также эффективна.

ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗ

Лимфогранулематоз — первичное опухолевое заболевание лимфатической системы. Процесс возникает унциентрично и распространяется метастатическим путем [Лорие Ю. И., Лосева М. И., 1974; Kaplan, 1972].

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.

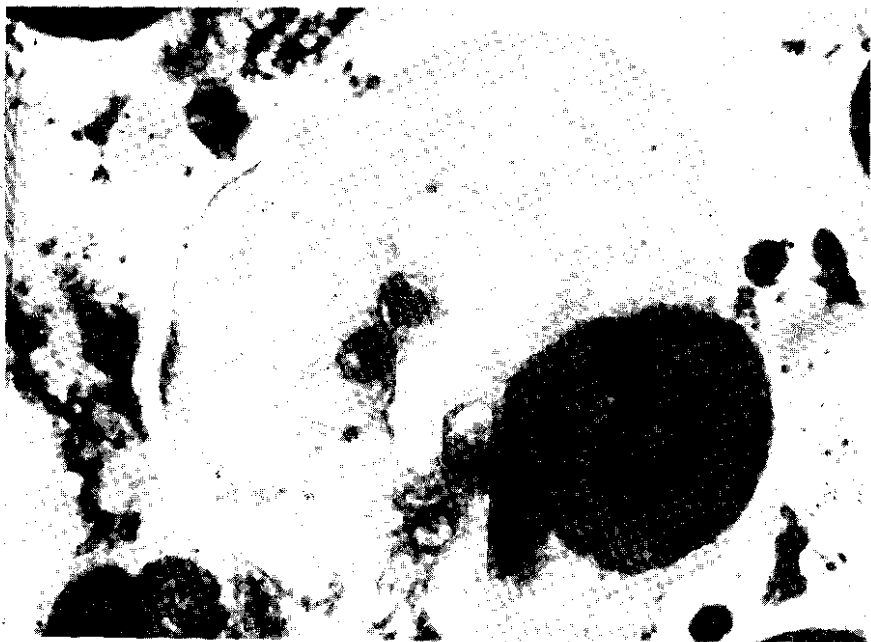


Рис. 112. Клетки фиброзирующей злокачественной гистицитомы в отпечатке опухоли.
Ув. 1800.

Мужчины составляют 60—70% заболевших лимфогранулематозом [Ullmann, 1966]; лишь при нодулярном склерозе соотношение полов обратное [Kaplan, 1972].

Лимфогранулематоз диагностируется у людей всех возрастов, включая новорожденных [Jackson, Parker, 1944]. Лимфогранулематозу свойственна «двугорбая» возрастная кривая заболеваемости: повышение у лиц старше 50 лет, характерное вообще для всех опухолей, и в возрастной группе 16—30 лет [Wiltshaw, 1966].

Лимфогранулематоз 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.

Уже в 30-х годах нашего века И. В. Давыдовский, несмотря на все своеобразие процесса, относил лимфогранулематоз к заболеваниям опухолевой природы.

Опухолевыми клетками при лимфогранулематозе признаны гигантская клетка Березовского—Штернберга и клетка Ходжкина. В последние годы доказаны опухолевые качества клетки Березовского. Штернберга: анеуплоидия [Rather, 1972; Kadin, 1978] и клональность [Seif, 1967]. Однако до сих пор остается неясным происхождение гигантской клетки.

Иммунологический, цитохимический анализ и изучение клетки *in vitro* привели Kaplan (1980) к выводу о происхождении клетки Березовского—Штернберга из предшественников моноцитарно-макрофагального ряда. Этот вывод нельзя пока считать окончательным.

Своеобразием лимфогранулематоза как опухолевого заболевания системы крови можно считать отсутствие взаимного перехода в другие заболевания этой группы. Развитие лейкозов у больных лимфогранулематозом в настоящее время рассматривается как присоединение второй болезни. Diehl и соавт. (1985) выявили антигенные маркеры и продукцию клеток Ходжкина и Штернберга, получив линию этих клеток в культуре.

Патологическая анатомия. Субстратом лимфогранулематоза считается полиморфно-клеточная гранулема, образованная лимфоцитами, ретикулярными клетками, нейтрофилами, эозинофилами, плазматическими клетками и фиброзной тканью.

Лимфогранулематозная ткань вначале образует отдельные мелкие узелки внутри лимфатического узла, а затем, прогрессируя, вытесняет нормальную ткань узла и стирает его рисунок. Гистологической особенностью лимфогранулемы являются гигантские клетки Березовского—Штернберга. Это крупные клетки диаметром 25 мкм и больше (до 80 мкм), содержащие 2 и более овальных или округлых ядра. Ядра часто располагаются рядом, создавая впечатление зеркального изображения. Хроматин ядер нежный, расположен равномерно (рис. 113, а, б, см. на цвет. вкл.). Ядрышко крупное, четкое, в большинстве случаев эозинофильное [Краевский Н. А., Покровская Н. Н., 1982]. Выделяют варианты клеток Штернберга для каждого морфологического типа лимфогранулематоза [Франк Г. А., 1981; Краевский Н. А., Покровская Н. Н.].

Клетки Березовского—Штернберга многоядерные, с огромными ядрышками. Клетки Ходжкина — это крупные одноядерные клетки, строение их ядра аналогично строению ядра клеток Березовского—Штернберга.

Гистологические классификации лимфогранулематоза сменяют друг друга с 1929 г.

В 1963—1966 г. Lukes и другие авторы предложили классификацию заболевания, которая легла в основу международной морфологической классификации, принятой в 1965 г. Эта классификация выделяет 4 гистологических типа 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, это не типичные «диагностические» формы, а более мелкие клетки с широкой светлой цитоплазмой, двухлопастным ядром с нежным хроматином и небольшим нечетким ядрышком (рис. 114, см. на цвет. вкл.).

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 особенно крупные клетки Штернберга с широкой пенистой цитоплазмой и множеством мелких ядер (рис. 115).

Смешанноклеточный вариант морфологически наиболее близок к классическому описанию Штернберга. Клетки очень полиморфны. Можно видеть «диагностические» клетки Березовского—Штернберга, эозинофильные и нейтрофильные лейкоциты, лимфоциты, плазматические клетки, реактивные гистиоциты (эпителиоидные клетки), фибробласты, тяжи диффузного фиброза. Клеточные скопления и участки склероза обычно расположены неравномерно, что придает тканевым разрастаниям пестрый вид. Встречаются очаги некроза (рис. 116).

Вариант с лимфоидным истощением объединяет две морфологически различные группы по признаку полного отсутствия лимфоцитов. Диффузный склероз сопровождается резким преобладанием разрастаний грубых тяжей волокнистой соединительной ткани с выпадением аморфных

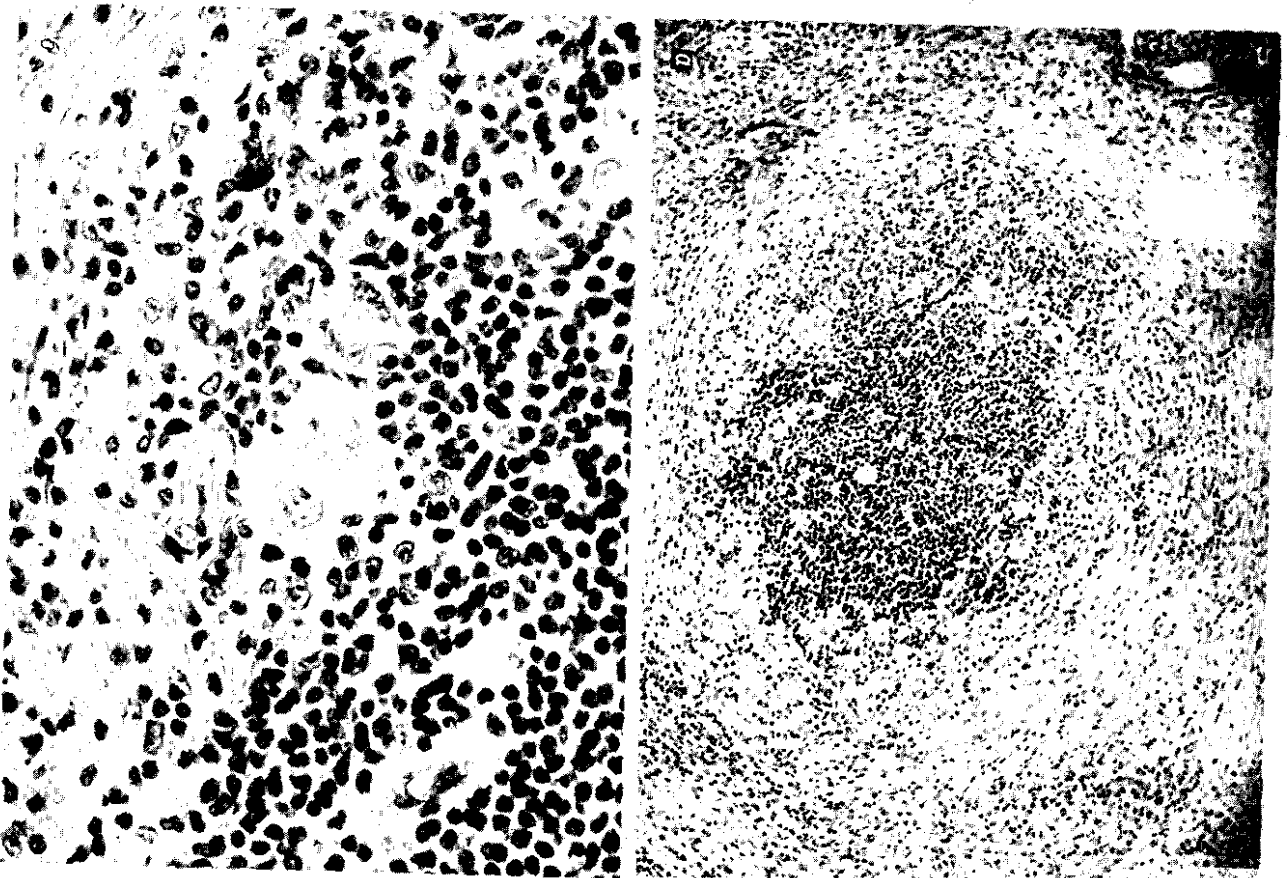


Рис. 115. Лимфопролифератоз.

а — вариант с нодулярным склерозом. Уб. 120; б — «плазмариан»-клетка Березовского Штернберга. Уб. 250 (препарат Н. Н. Покровской).

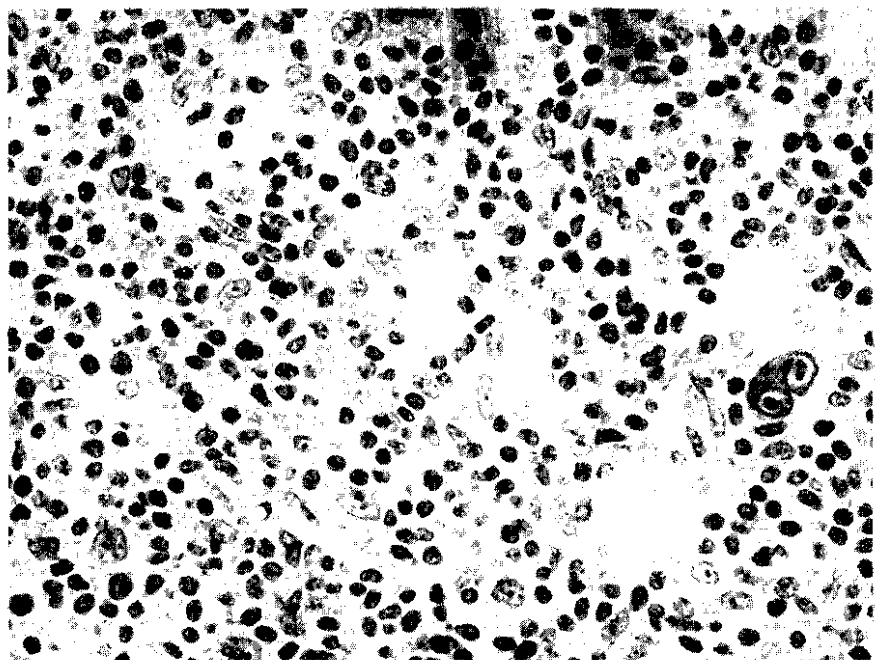


Рис. 116. Лимфогранулематоз, смешанноклеточный вариант. Ув. 200 (препарат Н. Н. Покровской).

белковых масс, среди которых на отдельных участках располагаются незначительные скопления клеток, главным образом Ходжкина, Березовского—Штернберга, фибробластов. Ретикулярному варианту свойственны преобладания ретикулярных клеток, атипичных и типичных клеток Штернберга и умеренно выраженный фиброз (рис. 117).

При прогрессировании заболевания из очагов поражения исчезают лимфоциты, 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 вариант нодулярного склероза [Франк Г. А., 1981; Краевский Н. А., Покровская Н. Н., 1982].

Выделение гистологических вариантов не противоречит представлению о морфологической динамичности болезни и в то же время помогает прогнозу, так как существует определенная зависимость между морфологическими особенностями и течением процесса.

Вариант с лимфоидным преобладанием соответствует началу заболевания, он часто определяется при I стадии; при этой гистологической форме наблюдаются случаи с длительностью болезни 15 лет и более. Нодулярный склероз особенно часто бывает при поражении лимфатических узлов средостения. Этот гистологический вариант поздно генерализуется с появлением общих симптомов.

Заболевание при смешанноклеточном варианте соответствует классическому описанию клиники лимфогранулематоза с длительностью 3—4 года. Варианты с лимфоидным истощением наиболее часто встречаются при

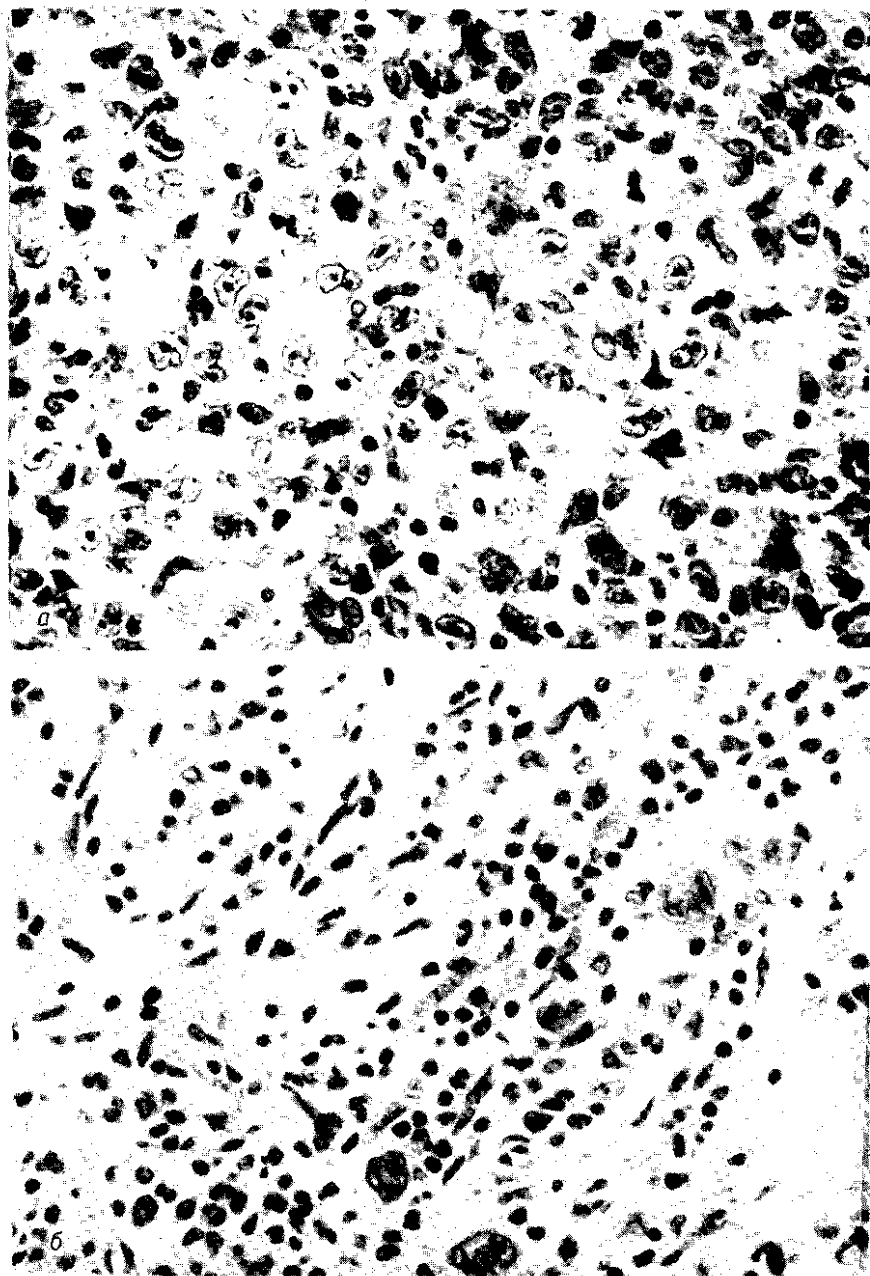


Рис. 117. Лимфогранулематоз, вариант с подавлением лимфоидной ткани (препарат Н. П. Покровской).

a — «ретикулярный» тип. Ув. 200; *б* — диффузный фиброз. Ув. 200.

подостром заболевании [Кассирский И. А., Алексеев Г. А., Манкин З. В., 1938].

Клиника лимфогранулематоза весьма разнообразна. Начинаясь в лимфатических узлах той или иной группы, патологический процесс может распространяться практически на все органы, сопровождаться различно выраженными симптомами интоксикации. Преимущественное поражение того или иного органа или системы и определяет клиническую картину заболевания. Первым проявлением лимфогранулематоза обычно становится увеличение лимфатических узлов; в 60—75% случаев процесс начинается в шейно-надключичных лимфатических узлах, несколько чаще справа. Как правило, увеличение периферических лимфатических узлов не сопровождается нарушением самочувствия больного.

Увеличенные лимфатические узлы подвижны, плотноэластичны, не спаяны с кожей, в редких случаях болезненны. Постепенно, иногда быстро увеличиваясь, они сливаются в крупные конгломераты. У некоторых больных (5—25%) 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 флюорографии или проявиться в поздние сроки, когда размеры конгломерата значительны, кашлем, одышкой и симптомами сдавления верхней полой вены, реже — болями за грудиной. Поражение лимфатических узлов средостения типично для нодулярного склероза, при котором общие симптомы появляются поздно. Заболевание такой локализации может диагностироваться поздно, а прогноз при значительных размерах опухолевого конгломерата в средостении плохой. В единичных случаях болезнь начинается с изолированного поражения парааортальных лимфатических узлов. Больной жалуется на боли в области поясницы, возникающие главным образом ночью.

У 5—10% больных заболевание начинается остро с лихорадки, ночных потов, быстрого похудания. Обычно в этих случаях незначительное увеличение лимфатических узлов появляется позднее; заболевание сопровождается ранней лейкопенией и анемией. Часто такое начало ассоциируется с гистологическим вариантом лимфоидного истощения, означает плохой прогноз и весьма малую длительность жизни.

В период развернутых проявлений заболевания возможно поражение всех лимфоидных органов и всех органов и систем. Селезенка поражается у 25—30% больных с I—II клинической стадией, диагностированной до спленэктомии; в 75—85% аутопсий). Явлений гиперспленизма не обнаруживается. Поражение вальдейерова кольца — миндалин и лимфоидной ткани глотки — при лимфогранулематозе наблюдается очень редко.

Наиболее частой среди экстранодальных локализаций лимфогранулематоза является легочная ткань (рентгенологически у 20% обследованных больных, по данным Семенова И. И. и Блинова Г. А., 1980; в 45—54%, по данным аутопсии — Grogan, 1982), возможен инфильтративный рост из лимфатических узлов средостения, развитие отдельных очагов или диффузных инфильтратов, иногда с распадом и образованием полостей. Поражения легких обычно не сопровождаются физикальными симптомами; клетки Березовского—Штернберга в мокроте обнаруживают редко. Легкие поражаются одинаково часто всеми гистологическими вариантами лимфогранулематоза. 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 ретикулярные клетки, а также клетки Березовского—Штернберга. Поражение

плевры встречается обычно у больных лимфогранулематозом с увеличенными лимфатическими узлами средостения или с очагами в легочной ткани.

Опухоль в лимфатических узлах средостения может расти инфильтративно и прорастать перикард, миокард, пищевод, трахею.

Костная система — столь же частая, как и легочная ткань, локализация заболевания (рентгенологически приблизительно у 20% больных; по данным аутопсий — у 41—56% — Grogan, 1982) при всех гистологических вариантах. Чаще поражаются позвонки, затем грудина, кости таза, ребра, реже — трубчатые кости. Вовлечение в процесс костей проявляется болями, рентгенологическая диагностика обычно запаздывает. В единичных случаях поражение кости (грудина) может стать первым видимым признаком лимфогранулематоза. Правильный диагноз устанавливают после гистологического исследования удаленной опухоли.

Специфическое поражение костного мозга может обусловить лейкоцитомбозопению и анемию или остается бессимптомным.

Поражение печени из-за больших компенсаторных возможностей этого органа обнаруживается поздно. Печень обычно увеличивается, повышается активность щелочной фосфатазы, снижается альбумин сыворотки. Патогномоничных клинических симптомов специфического поражения печени нет. Диагноз устанавливается по данным биопсии.

Желудочно-кишечный тракт, как правило, страдает вторично в связи со сдавлением или прорастанием опухоли из пораженных лимфатических узлов. Однако в отдельных случаях встречается лимфогранулематозное поражение желудка и тонкого кишечника. Процесс обычно затрагивает подслизистый слой, язвы не образуются.

В последние годы стали чаще встречаться поражения центральной нервной системы, главным образом спинного мозга. Они локализуются в мозговых оболочках и дают серьезные неврологические расстройства вплоть до полного поперечного миелита.

Весьма часты при лимфогранулематозе разнообразные изменения кожи: расчесы, аллергические проявления, ангидроз, реже бывают специфические поражения.

Лимфогранулематозные гранулемы встречаются в почках, молочных железах, яйчниках, тимусе, щитовидной железе, в мягких тканях грудной клетки, ягодиц.

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. Они начинаются с озноба, заканчиваются проливным потом, но обычно легко переносятся больными. Лихорадка при лимфогранулематозе на первых порах купируется индометацином или бутадионом.

Большая или меньшая потливость отмечается почти всеми больными. Проливные ночные поты, заставляющие менять белье, часто сопровождают периоды лихорадки и указывают на тяжелое заболевание.

Кожный зуд бывает приблизительно у 25—35% больных. Его выраженность весьма различна: от умеренного зуда в областях увеличенных лимфатических узлов до генерализованного дерматита с расчесами по всему телу и выпадением волос. Такой зуд очень мучителен для больного, лишает его сна, аппетита, приводит к психическим расстройствам.

Наконец, похудание сопровождается тяжелыми обострениями и терминальными этапами заболевания.

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 можно обнаружить лишь в лейкоконцентрате, и то в исключительных случаях. У 0,5—3% больных лимфогранулематозом выявляется высокая эозинофилия (до 80%), у 10—15% обострения сопровождаются повышением числа тромбоцитов (до $6 \cdot 10^5$ в 1 мкл). Анемия, лейкопения, тромбоцитопения с геморрагическим диатезом нередки на поздних стадиях болезни и чаще бывают следствием интенсивной лучевой и химиотерапии.

Увеличение СОЭ — неспецифический симптом при лимфогранулематозе, достаточно чутко отражающий активность процесса (за исключением терминального периода). Увеличение СОЭ ассоциируется с повышением содержания α_1 - и особенно α_2 -глобулина (за счет церулоплазмина и гаптоглобина) и фибриногена.

Миелограмма у больных лимфогранулематозом, как правило, не имеет существенных отклонений от нормы, но трепанобиопсия костного мозга в отдельных случаях (до 10%) обнаруживает характерную морфологическую картину лимфогранулематоза.

В основу современной клинической классификации лимфогранулематоза, созданной для определения возможностей лучевой терапии, положено постепенное распространение заболевания из первичного очага на соседние участки лимфатической системы. Классификация принята на международном симпозиуме 1965 г. в Рае, затем изменена и дополнена в 1971 г. на конференции в Энн Арборе [Carbone, 1971].

Классификация делит лимфогранулематоз на 4 стадии. Каждая стадия подразделяется на две подгруппы в зависимости от отсутствия (А) или наличия (Б) одного или нескольких общих симптомов заболевания.

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗА

1971 г. (Энн Арбор)

Стадия I. Поражение лимфатических узлов одной области (I) или поражение одного внелимфатического органа или локализации (IE¹).

Стадия II. Поражение лимфатических узлов двух областей и более по одну сторону диафрагмы (II) или то же и локализованное поражение одного внелимфатического органа или локализации (IIE) по ту же сторону диафрагмы. Количество пораженных областей (локализаций) лимфатических узлов указывается арабской цифрой: II2, II3.

Стадия III. Поражение лимфатических узлов любых областей по обеим сторонам диафрагмы (III), сопровождаемое или локализованным поражением одного внелимфатического органа или локализации (IIIE), или поражением селезенки (IIIS) или поражением того и другого (IIIES). (рис. 118).

Стадия IV. Диффузное поражение одного или более 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. Поражение печени и костного мозга — всегда IV стадия. Общие симптомы (Б): 1. Ночные поты. 2. Температура выше 38°C. 3. Похудание на 10% и более за 6 мес.

Лимфатические органы: лимфатические узлы, селезенка, тимус, вальдейрово кольцо.

Течение лимфогранулематоза весьма многообразно — от доброкачественного, затягивающегося на многие годы, до подострого, приводящего больных к смерти за несколько месяцев. При определении прогно-

¹ Примечание к клинической классификации: буквой E обозначается локализация лимфогранулематоза во внелимфатическом органе или месте.

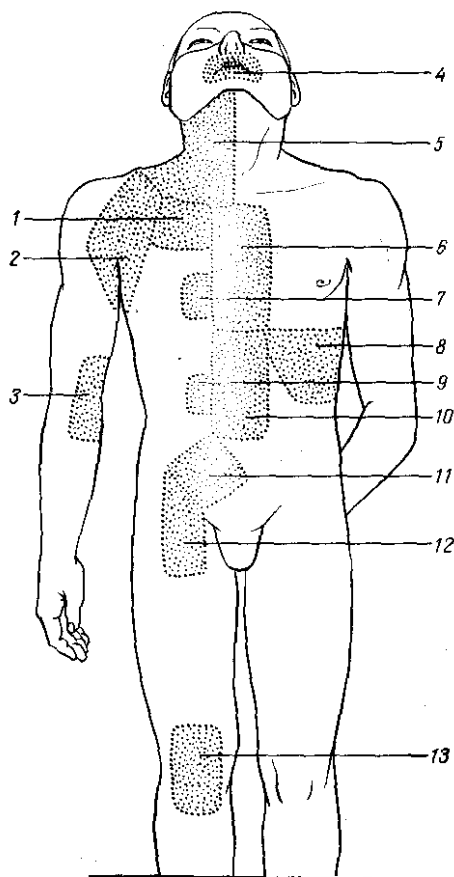


Рис. 118. Схема анатомических областей расположения лимфатических узлов, используемая в классификации Энн Арбор для определения стадии процесса (по Карлап, 1972).

1 — подключичные лимфатические узлы; 2 — подмышечные, грудные; 3 — локтевые; 4 — кольцо Вальдейера; 5 — шейные, затылочные, надключичные, околоушные; 6 — средостение; 7 — ворота легких; 8 — селезенка; 9 — мезентериальные; 10 — парааортальные; 11 — подвздошные; 12 — паховые и бедренные; 13 — подколенные.

ческих узлов. Наиболее грозным осложнением является амилоидоз почек и кишечника. Как правило, он быстро приводит к смерти больного.

Беременность неблагоприятно влияет на течение лимфогранулематоза. Сохранение беременности препятствует своевременному обследованию и лечению. Обострения при беременности в полной ремиссии отмечены у 63% женщин [Goguel, 1969].

На течении заболевания отрицательно отражаются инсоляция, физиотерапевтические процедуры (кварц, УВЧ, гальванизация, грязи и т. д.).

за следует учитывать пол заболевшего (у мужчин лимфогранулематоз обычно тяжелее), возраст (прогноз хуже у детей и пожилых людей), стадию заболевания, гистологический вариант, выраженность общих симптомов [Байсоголов Г. Д., 1978]. Выживаемость больных в большой степени определяется наличием или отсутствием общих симптомов [Лорие Ю. И., 1976]. Без интоксикации болезнь может быть неопределенно долгой, с ее появлением прогноз резко ухудшается, длительность жизни ограничивается одним или несколькими годами.

Ранними признаками неблагоприятного течения болезни являются «биологические» показатели активности (Teillet). К биологическим показателям относятся увеличение СОЭ более 30 мм/ч, повышение концентрации фибриногена более 5,0 г/л, α_2 -глобулина более 10 г/л, гаптоглобина более 1,5 мг%, церулоплазмينا 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 — II Аб).

Появление этих признаков активности в период ремиссии обычно указывает на начинающееся обострение.

Лимфогранулематоз может осложняться острой асфиксией (при быстром увеличении лимфатических узлов средостения), сдавлением желчного протока с развитием механической желтухи, кишечной непроходимостью (при сдавлении кишечника лимфатическими узлами), образованием свищей увеличенных периферических лимфатических узлов.

Причиной смерти большинства больных лимфогранулематозом становится прогрессирование заболевания, приводящее к кахексии, легочно-сердечной, печеночной, печеночно-почечной недостаточности, амилоидозу. В 25% случаев к смерти приводят осложнения лечения: гипоплазия кроветворения, гнойные инфекции, кровотечения, вторичные злокачественные новообразования.

Такие причины смерти от лимфогранулематоза не связаны с интенсификацией его лечения, оно было характерно и для эпохи монокимиотерапии.

От осложнений лечения обычно умирают больные с лимфоидным преобладанием и нодулярным склерозом, а больные с вариантом лимфоидного истощения, как правило, умирают непосредственно от прогрессирования заболевания [Франк Г. А., 1981].

Лимфогранулематозу присущ иммунный дефект в виде резкого угнетения или выпадения кожных реакций замедленного типа. Этот дефект проявляется отрицательными результатами кожных проб с туберкулином, с динитрохлорбензолом, поздним отторжением пересаженного кожного лоскута. Дефект проявляется у нелеченых больных с начальными стадиями лимфогранулематоза и нарастает с развитием болезни, особенно при присоединении общих симптомов. Однако способность к образованию антител при лимфогранулематозе сохраняется, снижаясь лишь в терминальном периоде.

Следовательно, иммунный дефект при лимфогранулематозе связан с нарушением функций Т-лимфоцитов, но прямой корреляции между общим числом лимфоцитов и иммунным дефектом нет. Обнаружено увеличение числа Т-супрессоров, вырабатывающих простагландины, что приводит к иммунологической гипореактивности; кроме того, выявлены антитела, фиксированные на Т-лимфоцитах и подавляющие их функциональную способность; из сыворотки больных лимфогранулематозом выделен гликолипид, способный подавлять реакцию розеткообразования [Ярилин А. А., 1966; Aisenberg A., 1976; Bjorkholm M., 1982].

Иммунологические сдвиги при лимфогранулематозе характеризуются большей предрасположенностью больных к туберкулезу, вирусным заболеваниям — опоясывающему лишаю (рис. 119), кори, ветрянке, гепатиту.

При цитогенетических исследованиях материала пораженных лимфатических узлов больше чем у половины больных лимфогранулематозом выявляются нарушения кариотипа — линии аномальных полиплоидных клеток, нередко с различными хромосомными маркерами. Цитогенетическое изучение клеток Березовского—Штернберга выявляло в 1 случае из 8 маркерные хромосомы, доказывающие моноклональное происхождение этой клетки.

Кариологические данные при лимфогранулематозе резко отличаются от изменений при других лимфомах, но специфических изменений не обнаружено [Kaplan, 1980; Rowley, 1982].

Диагностика лимфогранулематоза в настоящее время морфологическая. Даже при достаточно убедительной клинической картине только гистологическое исследование, обнаруживающее лимфогранулему, позволяет окончательно подтвердить диагноз. Морфологический диагноз может считаться достоверным лишь при наличии в гистологическом варианте клеток Березовского—Штернберга. Этот критерий не абсолютен, клетки Березовского—Штернберга не патогномоничны для лимфогранулематоза, нужна совокупность морфологических данных, но ошибочных диагнозов при наличии клеток Березовского—Штернберга бывает мало (0,75%). Часто и цитологическое исследование позволяет установить диагноз, однако гистологический анализ не только подтверждает заболевание, но и определяет его морфологический вариант.

Морфологическая диагностика лимфогранулематоза часто представляет



Рис. 119. Опоясывающий лишай при лимфогранулематозе.

значительные трудности. Трудна диагностика лимфогистиоцитарного 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.

Морфологический диагноз лимфогранулематоза считается несомненным, если он подтвержден независимыми мнениями трех морфологов.

Иногда получение материала для гистологического исследования затруднено локализацией очагов поражения в лимфатических узлах средостения или забрюшинного пространства. Для диагностики заболевания, вызвавшего увеличение только лимфатических узлов средостения, применяют медиастиноскопию с биопсией или диагностическую торакотомию. Локализация лимфогранулематоза только в забрюшинных лимфатических узлах бывает чрезвычайно редко,

но и в подобных случаях требуется гистологическое подтверждение диагноза, т. е. показана диагностическая лапаротомия.

Распространенность процесса по периферическим лимфатическим узлам определяется пальпацией. Вовлечение в процесс лимфатических узлов средостения, корней легких, легочной ткани, плевры, костей, обнаруживается с помощью рентгенологических исследований, в том числе компьютерной томографии [Переслегин И. А., Филькова Е. М., 1975].

Для исследования парааортальных лимфатических узлов применяют лимфографию (радиоизотопную и контрастную). Метод сканирования забрюшинных лимфатических узлов недостаточно точен (процент ложноположительных и ложноотрицательных ответов достигает 30—35%). Лучшим методом остается прямая контрастная лимфография (ошибка метода 17—30%) [Цыб А. Ф., 1976; Байсоголов Г. Д., 1979].

В 1961 г. [Karlan, 1980] выполнена диагностическая лапаротомия со спленэктомией для выяснения распространенности процесса у больных лимфогранулематозом, с 1971 г. операция рекомендована Международным комитетом по определению стадий в качестве обязательного метода обследования у больных с I, II и III стадиями заболевания.

Диагностическая ценность операции к настоящему времени не вызывает сомнений — в результате операции установленная до спленэктомии стадия лимфогранулематоза пересматривается у 15—50% больных. Операция дает полную информацию о состоянии селезенки, мезентериальных лимфатических узлов, лимфатических узлов ворот селезенки и печени, в некоторых случаях позволяет выявить поражение печени (осмотр, краевая биопсия,

пункционная биопсия), уточнить состояние забрюшинных лимфатических узлов [Ross, 1980].

Рентгенологическое выявление процесса в костях свидетельствует о далеко зашедшем поражении. Радиоизотопное исследование костей с применением технеция и стронция определяет костную патологию значительно раньше. Однако точность метода установлена еще недостаточно.

Радиоизотопное исследование с таллием дает информацию о распространении процесса по лимфатическим узлам и органам, расположенным выше диафрагмы, способно обнаружить поражение легочной ткани раньше, чем рентгенологическое исследование. Однако оно мало информативно в отношении лимфоидных органов, расположенных ниже диафрагмы [Ногн, 1979]. Компьютерная томография (рентгеновский метод) так же, как ультразвуковая томография, позволяет выявить увеличение лимфатических узлов брюшной полости.

Абсолютным критерием поражения костного мозга и печени являются данные гистологического исследования. Для выявления костномозговой локализации лимфогранулематоза применяется трепанобиопсия костного мозга, для локализации в печени — пункционная биопсия, краевая биопсия во время лапаротомии.

Определенное значение придать повышению активности щелочной фосфатазы сыворотки, которое связывают с возможным поражением печени или костей.

При подозрении на поражение любого органа необходимо применить все методы исследования, принятые для данной локализации. Нужно цитологически или гистологически подтвердить лимфогранулематоз любой локализации (щитовидная железа, желудок, молочная железа, кожа и т. д.).

В диагнозе лимфогранулематоза обязательно отражают наличие (Б) или отсутствие (А) общих симптомов.

Трудна в диагностическом отношении группа высоколихорадящих больных без лимфаденопатии. После исключения инфекционной природы лихорадки часто возникает подозрение на лимфогранулематоз. Единственным дополнительным методом исследования становится диагностическая лапаротомия с целью исключить локализацию процесса в лимфатических узлах и органах брюшной полости. В подобной ситуации этот метод следует применять в последнюю очередь (после повторных тщательных обследований для исключения коллагенозов и других опухолей), так как лимфогранулематоз с поражением только селезенки (без ее увеличения) или мезентеральных лимфатических узлов представляет большую редкость.

Современные методы лечения лимфогранулематоза основываются на концепции излечимости этого заболевания. Пока лимфогранулематоз остается локальным поражением нескольких групп лимфатических узлов (I—II стадия), его можно излечить облучением. Результаты длительного применения полихимиотерапии «до предела переносимости здоровых тканей» [Rosenberg, 1972] позволяют предположить излечение и при генерализованном процессе.

Лучевую терапию в виде статической рентгенотерапии начали применять при лимфогранулематозе с 1902 г. [Решетилло Д. Ф., 1906; Pusey, 1902; Senn, 1903]. Принципы излечивающей лучевой терапии впервые обосновал R. Gilbert в 1928 г. Радикальная лучевая терапия, т. е. лучевая терапия в начале заболевания в дозах 35—45 Гр на очаг на достаточные площади (широкие поля, включающие все группы лимфатических узлов и пути оттока), с достаточно высокой энергией пучка (мегавольтовая терапия), способна полностью излечить 90% больных с локальными формами заболевания [Павлов А. С., Анкудинов В. А., 1969; Рудерман А. И., 1973; Хмелевская З. И., 1974].

Исключение составляют больные с I—II стадией, у которых лимфатические узлы средостения больше $\frac{1}{3}$ поперечника грудной клетки. Эти больные должны получать дополнительно химиотерапию.

В настоящее время известны 2 модификации радикального облучения при лимфогранулематозе: многопольное [Peters, 1950], с последовательным облучением относительно большими полями пораженных лимфатических узлов и зон субклинического распространения, и крупнопольное, или мантиевидное [Kaplan, 1972], когда патологические и субклинические зоны облучаются практически одновременно.

При крупнопольном облучении с использованием γ -лучей создается значительная неравномерность в распределении поглощенных доз в разных точках поля, дозы значительно меньше в латеральных зонах поля. Крупнопольная методика облучения требует четкой дозиметрии, сложных технических приспособлений. Однако по сравнению с многопольным методом применение мантиевидных полей позволяет сократить продолжительность курса лечения и избежать возникновения «горячих» зон на границах полей.

В нашей стране наибольшее распространение получила методика последовательного многопольного облучения. Суммарная доза в очагах поражения доводится до 40—45 Гр за 4—6 нед, а в зонах профилактического облучения составляет 35—40 Гр за 3—4 нед. При неблагоприятных гистологических вариантах — смешанноклеточном и лимфоидном истощении — доза облучения на очаги поражения увеличивается на 10 Гр. Локальная лучевая терапия применяется и в качестве паллиативного метода в IV стадии заболевания.

В последние годы в связи с увеличением числа больных лимфогранулематозом, получивших лучевую терапию, все большее внимание обращают на поздние лучевые повреждения: пневмониты, перикардиты, калечащий фиброз подкожной клетчатки, повреждения нервной системы. Увеличение поздних осложнений заставляет искать новые методы лучевой терапии, уменьшать дозы облучения в результате комбинации с химиотерапией.

Химиотерапия. Монохимиотерапия — изолированное применение винбластина, натулана, хлорбутина и других препаратов — используется редко, обычно или у больных преклонного возраста, или у много леченных больных с гипоплазией кроветворения [Karnofski, 1966].

С 1965 г. химиотерапия лимфогранулематоза значительно интенсифицируется путем применения комплексов химиопрепаратов, комбинированной (химиотерапии совместно с лучевой) терапии и длительного поддерживающего лечения.

С 1964 по 1967 г. схема цикловой полихимиотерапии МОПП (мустарген, онковин, преднизолон, прокарбазин) была испытана в Национальном раковом институте США. В 1970 г. De Vita сообщил о результатах применения схемы МОПП у 44 больных с IV стадией лимфогранулематоза. В 81% получены полные ремиссии со средней продолжительностью 29 мес без поддерживающего лечения.

Длительная цикловая полихимиотерапия стала новым этапом в лечении лимфогранулематоза [Bonadonna, 1975; De Vita, 1978; Drings, 1981].

МОПП (см. перечень) остается лучшей комбинацией химиопрепаратов. Лечение по этой схеме дает от 55 до 81% полных ремиссий у больных с III—IV стадиями лимфогранулематоза, 66% этих больных свободны от рецидивов в течение 5—10 лет без какого-либо лечения. Полихимиотерапия по схемам MVPP, CVPP не уступает результатам МОПП-терапии по числу полных ремиссий, однако они короче.

Метод лечения первичного большого лимфогранулематозом выбирают в зависимости от стадии, гистологического варианта, наличия или отсутствия общих симптомов.

Методом выбора для больных IA—IIA стадией в настоящее время счи-

тается радикальная лучевая терапия (1 или 2 этапа). Однако применение полихимиотерапии по схеме МОРР в этих стадиях дает столь же хорошие результаты [Cohen, 1980]. Полихимиотерапия у больных с I—II стадиями делает не всегда нужной диагностическую лапаротомию.

Больным с IB, IIB, IIIA, IIIB и IVA стадиями предпочтительно назначать сочетанную (полихимио- и лучевую) терапию. Общая схема такова: индукция ремиссии с помощью цикловой полихимиотерапии, консолидация облучением, поддерживающее лечение. Индукция ремиссии возможна по любой схеме полихимиотерапии, но чаще используется МОРР или ее варианты; число циклов не менее 3. Существуют и различные варианты лучевой терапии — от локального облучения первичных очагов поражения в сниженных дозах до радикального облучения (3 этапа) с облучением экстралимфатических очагов при IVA стадии. Следует учитывать, что неблагоприятные гистологические варианты лимфогранулематоза требуют больших доз лучевого воздействия. Больным с симптомами интоксикации после окончания лучевой терапии необходимо провести еще не менее 3 последовательных циклов полихимиотерапии [Байсоголов Г. Д., 1980; Cohen, 1980; Straus, 1980].

В качестве поддерживающего лечения можно применять циклы реиндукции комплексами препаратов каждые 2, 4, 6 мес в течение 3 лет; можно использовать винбластин. Отношение к поддерживающему лечению неоднозначно в различных центрах по лечению лимфогранулематоза.

При IVB стадии показана цикловая полихимиотерапия с последующей поддержкой ремиссии в случаях ее достижения. Возможно дополнение полихимиотерапии локальным облучением отдельных локализаций процесса.

После радикального облучения 10—30% больных с IA—IIA стадиями и 30—60% с IIB—IV стадиями после сочетанной полихимиотерапии бывают обострения заболевания в сроки от нескольких месяцев до нескольких лет. Количество обострений не связано с гистологическим типом, наибольшее их число обнаруживается при нодулярном склерозе. На длительность жизни больных лимфогранулематозом влияет наличие или отсутствие симптомов интоксикации; это лучше всего демонстрируют больные со II стадией процесса (рис. 120).

Существует несколько подходов к проблеме рецидивирования лимфогранулематоза.

1. Усиление терапии индукции ремиссии для уменьшения числа больных с рецидивами. Kaplan у больных с I—III стадиями с симптомами интоксикации дополнял радикальную лучевую терапию 6 циклами МОРР. Это не увеличило число больных без рецидивов. Существуют схемы полихимиотерапии длительностью до 2 лет с применением нескольких чередующихся каждый месяц комплексов химиопрепаратов. Интенсивная терапия в период индук-

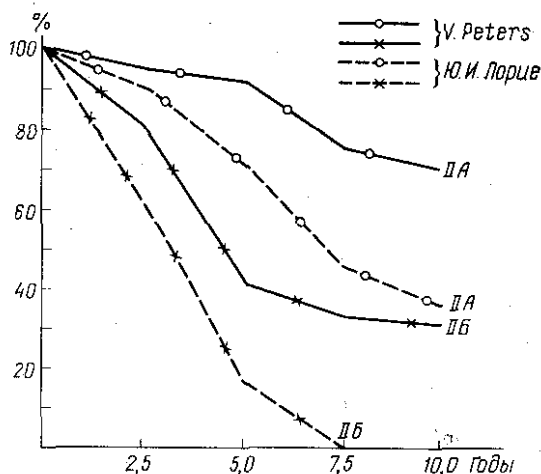


Рис. 120. Выживаемость больных лимфогранулематозом II стадии (по данным Ю. И. Лорие и V. Peters) в зависимости от отсутствия (А) или наличия (Б) симптомов интоксикации.

ев. При поражении ткани легкого желательно удаление доли вместе с опухолевым очагом, а также лимфатических узлов корня легкого (средостения). При сдавлении спинного мозга больному облучают пораженный участок в дозе до 45—50 Гр¹, включая в зону облучения по одному сегменту, расположенному выше и ниже предполагаемого очага. При локальном поражении печени в случае неэффективности полихимиотерапии может проводиться локальное облучение в дозе до 30 Гр. Однако часто при IV стадии процесса локальная терапия невозможна из-за распространенности поражения; поэтому основной является полихимиотерапия — 10—12 курсов чередующихся схем полихимиотерапии.

При рецидиве лимфогранулематоза, если процесс локален и доступен для хирургического вмешательства, необходима биопсия с экстирпацией всей группы увеличенных лимфатических узлов (всегда надо иметь в виду возможность развития у больного другой опухоли). При локальном рецидиве его зону затем облучают в дозе 45 Гр и смежные зоны лимфатических узлов в дозе 40 Гр. В дальнейшем проводится 6 курсов чередующихся схем полихимиотерапии.

ЛЕЙКЕМОИДНЫЕ РЕАКЦИИ

Лейкемоидные реакции представляют собой изменения в крови и органах кроветворения, напоминающие лейкозы и другие опухоли кроветворной системы, но не трансформирующиеся в ту опухоль, на которую они похожи.

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 лейкемоидными реакциями бластного типа» [Heaton et al., 1981]. Такого рода «реакции» известны у новорожденных с генетическими дефектами хромосом — структурными или типа анеуплоидии. Чаще они наблюдались в первый месяц жизни у хромосомных мозаиков с синдромом Дауна. Бластные клетки при этом явлении обнаруживались 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 лейкемоидной реакции.

Миелоидные реакции. Промиелоцитарные лейкемоидные реакции. При выходе из иммунного агранулоцитоза после описанного псевдобластоза в пунктате обнаруживается огромное число промиелоцитов с обильной зернистостью. Подобную картину можно смешать с острым промиелоцитарным лейкозом, для которого характерны резкое угнетение тром-

¹ Грей — это 100 рад.

боцитарного 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 СОЭ и т. п.). Своеобразная картина наблюдается при сочетании острой кровопотери и токсемии, которая сама по себе вызывает нейтрофильный лейкоцитоз (обычно умеренный — менее $2 \cdot 10^4$ в 1 мкл) с резчайшим палочкоядерным сдвигом (до 30—40%), но без миелоцитов и обычно даже без метамиелоцитов. В костном мозге при этом отмечается резкое увеличение промиелоцитов и миелоцитов, соотношение лейко:эритро может достигать 20:1.

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 гипернефроме), 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 [Даштаянц Г. А., 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.

Лейкемоидные 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 $4 \cdot 10^4$ в 1 мкл у одного из наших больных), который вызывается не только лизисом эритроцитов, но и назначаемыми в этих случаях глюкокортикостероидами.

Гемолиз может осложнить и эритромиелоз, но в этом случае появление атипичных эритрокариоцитов и высокий процент бластных клеток в костном мозге позволяют поставить правильный диагноз (см. главу «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.

Острые тромбоцитопении возникают после инфекционного шока, всегда сопровождающегося внутрисосудистым микросвертыванием и массивным потреблением тромбоцитов. При этом тромбоцитопения может достигать

критического уровня — менее $2 \cdot 10^4$ (20 000) в 1 мкл, иногда появляются единичные геморагии. 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 бластоз в пунктате отсутствует.

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).

Лейкемоидные реакции лимфоцитарного типа. Картина крови, напоминающая хронический лимфолейкоз, наблюдается при инфекционном лимфоцитозе. Кратковременность этой реакции, случаи заболевания обычно у детей, по-видимому, исключают ее смешение с хроническим лимфолейкозом. 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 острого лимфобластного лейкоза у ребенка, то лишь скрупулезно точный анализ мононуклеаров позволяет отличить их от бластов (нуклеолы бывают и в тех, и в других) и избежать ошибочной диагностики рецидива острого лимфобластного лейкоза.

К лейкемоидным реакциям лимфатического типа можно отнести и иммунобластные лимфаденоиты, отражающие иммунный процесс в лимфатических узлах, возникающий при действии антигена с бласттрансформацией В-лимфоцитов в центре фолликулов и увеличением фолликулов и всего лимфатического узла.

Иммунобластные лимфаденоиты наблюдаются при инфекционном мононуклеозе, адено- и энтеровирусных инфекциях, болезни кошачьей царапины, лекарственных дерматитах, опоясывающем лишае, системных заболеваниях соединительной ткани, болезни «трансплантат против хозяина» и т. п. В ответ на стимуляцию В-лимфоциты претерпевают характерные изменения: ядро клетки резко увеличивается, иногда в несколько раз, ядрышки становятся хорошо видимыми, структура ядерного хроматина приобретает рыхлое, нитчатое, иногда нежнонитчатое 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 (рис. 121, 122, 123, а). В целом (и это главное) строение узла сохранено, и фолликулы имеют четкие границы — перифолликулярные зоны (см. рис. 121, 123, б).

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 (рис. 124, см. на цвет. вкл.). При инфекцион-

ном 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 значительного числа митозов, если узел удален менее чем через 10 дней после вакцинации [Hartsock, 1968]. Этот лимфаденит иногда ошибочно принимают за лимфогранулематоз.

Особенно сложна дифференциальная диагностика реактивных лимфаденитов с саркома, 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 макрофолликулярной саркомы имеют фолликулы различных размеров и другие признаки, отмеченные Каррарот и др. (1956) (см. «Не-лейкемические гемобластозы»). 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 СОЭ, 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), 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 [Рабен А. С. 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. главу «Лимфогранулематоз»).

В заключение следует сказать, что во всех случаях сомнений (лейкоз или лейкомоидная реакция) нельзя назначать цитостатическую или гормональную терапию; надо обследовать больных повторно, но не лечить предполагаемую опухоль до установления точного диагноза.

ИНФЕКЦИОННЫЙ МОНОНУКЛЕОЗ

Инфекционный мононуклеоз (болезнь Филатова — Пфайфера) представляет собой вирусное заболевание с выраженной бласттрансформацией лимфоцитов, проявлением 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,

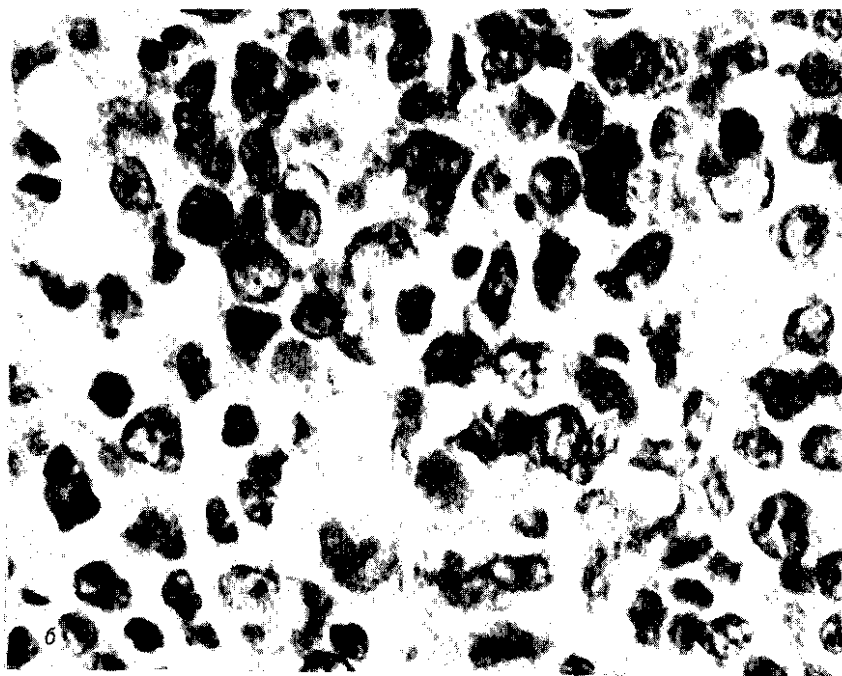
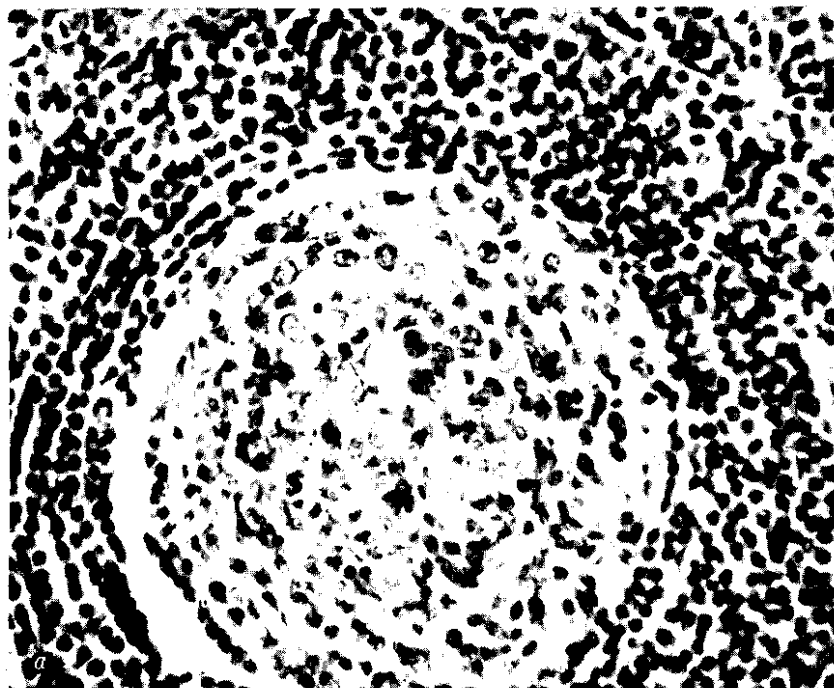


Рис. 121. Нормальный лимфатический узел.

a — фолликул нормального лимфатического узла, состоящий из зародышевого центра и перифолликулярной зоны. Ув. 120; *б* — клетки зародышевого центра фолликула. Ув. 250.

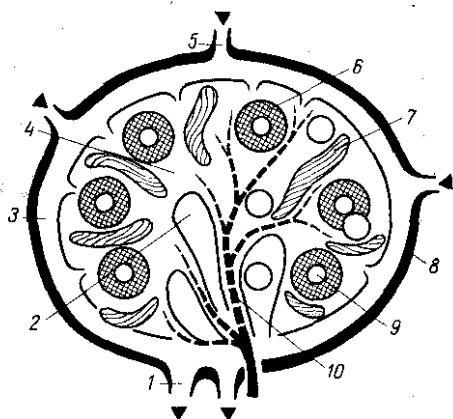


Рис. 121. Продолжение.

а — лимфоциты перифолликулярной зоны. Ув. 250.

Рис. 122. Схема строения лимфатического узла (по Bernard с соавт., 1976).

1 — выносящие сосуды; 2 — мякотные шнуры; 3 — краевой синус; 4 — мозговое вещество; 5 — приносящие лимфатические сосуды; 6 — фолликулы; 7 — trabecula; 8 — капсула; 9 — герминативный (зародышевый) центр; 10 — циркуляция крови.



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, боли 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,

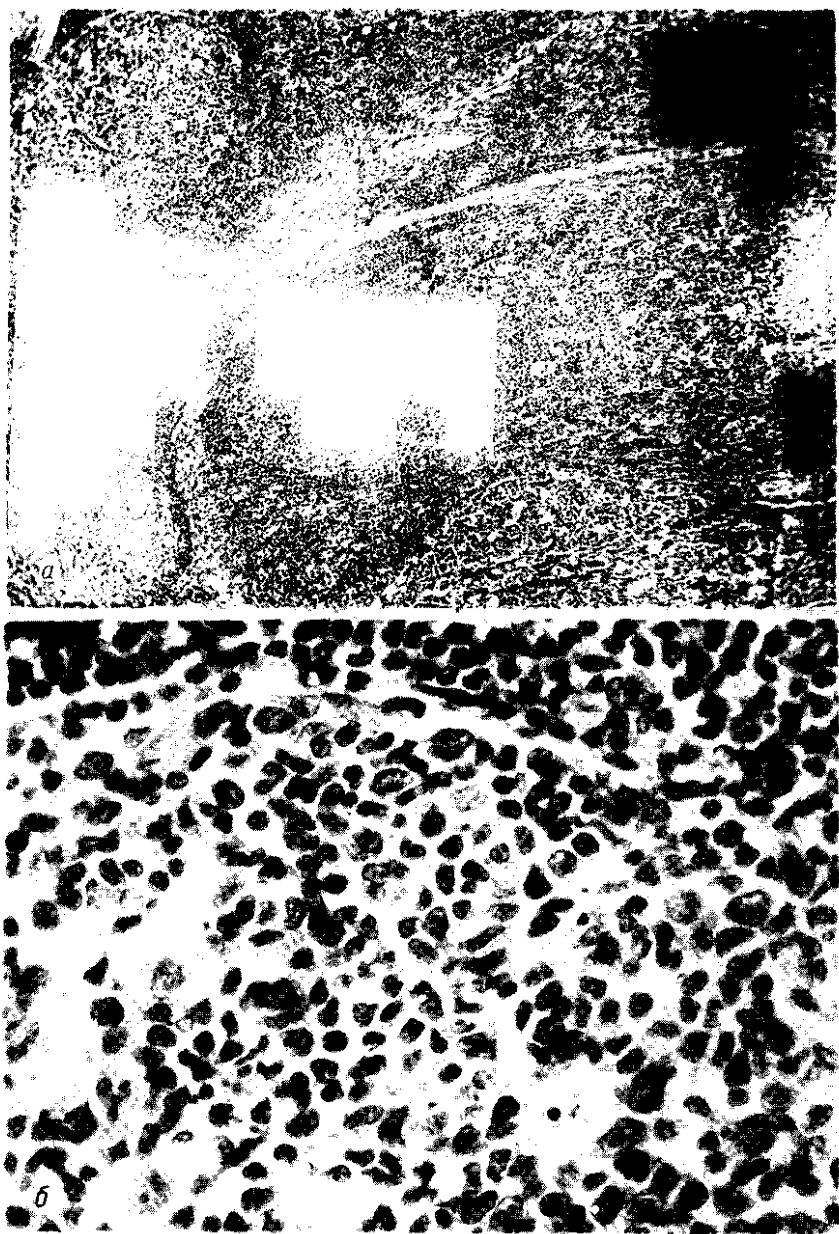


Рис. 123. Гистологический препарат лимфатического узла при инфекционном мононуклеозе.

а — крупный сливающийся фолликул. Ув. 150; б — крупные полиморфные клетки зародышевого центра фолликула лимфатического узла, окруженные валом лимфоцитов. Ув. 400.

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 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 $2 \cdot 10^4$ (20 000) в 1 мкл и более; возможна и умеренная лейкопения. Специфичны формула крови и морфология мононуклеаров (см. рис. 124). Число нейтрофилов абсолютно или относительно снижено. В мазке преобладают мононуклеары, имеющие широкую цитоплазму с несколькими фиолетовым оттенком, с перинуклеарным просветлением. Форма клеток различная — от круглой до неправильной, свойственной моноцитам (см. рис. 125). 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 вироцитами, 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; СОЭ 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 за-

труднить диагностику, так как костный мозг покажет «бластную метаплазию», если клетки инфекционного мононуклеоза уже ошибочно были расценены как бласты. Кроме того, в костном мозге эти клетки могут быть еще моложе, чем в крови, особенно у детей (находящих 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 показывает 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.

Из серологических тестов для диагностики инфекционного мононуклеоза используется реакция агглютинации эритроцитов барана или лошади сывороткой больного, выявляющая гетерофильные антитела 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. Диагностически значим титр гетерофильных антител 1:40 и более [Evans et al., 1975].

Гипергаммаглобулинемия тоже типична для инфекционного мононуклеоза, как и для других реактивных процессов в лимфатической ткани. Иногда инфекционный мононуклеоз возникает у детей в ремиссии острого лимфобластного лейкоза. 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 нетрудоспособны 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 нед, с длительным астеническим синдромом после выздоровления. Известны рецидивы болезни в течение ближайших лет и повторные заболевания [Маринеску Г., 1961].

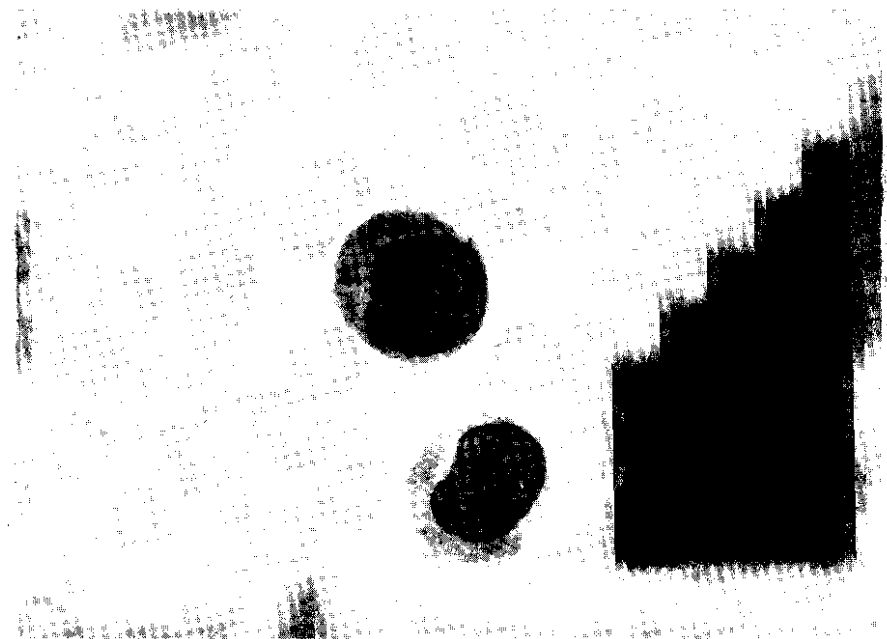


Рис. 125. Широкоплазменные лимфоциты в крови больной с кожной реакцией на сульфаниламиды. Ув. 600.

ИЕРСИНИОЗ

Это инфекционное заболевание, вызываемое *Yersinia enterocolitica*, переносчиками которых являются грызуны, 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 *T* 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 (рис. 125), в частности при сульфаниламидной кожной аллергии, или ветряной оспе, можно думать о существовании синдрома инфекционного мононуклеоза наряду с самостоятельной болезнью Филатова — Пфайфера.

Лечение иерсиниоза проводится левомицетином в дозе 2 г/сут [Покровский В. И., 1980]. Левомицетин купирует температуру в течение нескольких дней, быстро нормализуется картина крови, исчезают понос, сыпь; увеличение селезенки может сохраняться долго.

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЛИМФОЦИТОЗ

Инфекционный лимфоцитоз представляет собой самостоятельное вирусное заболевание с основным симптомом в виде проходящего 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 высыпки 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 $50 \cdot 10^3$ — $80 \cdot 10^3$ в 1 мкл) 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 хроническим лимфолейкозом может представлять трудности, но инфекционный лимфоцитоз эфемерен, связан с картиной катара верхних дыхательных путей, при котором даже, если он ввозник у больного с хроническим лимфолейкозом, не назначают цитостатическую терапию. Быстрая нормализация крови разрешает сомнения.

В лечении инфекционного лимфоцитоза необходимости нет, больных не госпитализируют.

МОНОЦИТАРНО-МАКРОФАГАЛЬНЫЕ ЛЕЙКЕМОИДНЫЕ РЕАКЦИИ

Моноцитарно-макрофагальные лейкемоидные реакции подразделяют на формы с известной или неизвестной причиной [Groorman, Golde, 1981].

Первые возможны при любой инфекции, но чаще сопровождают туберкулез. При этом наблюдается моноцитоз в крови, несколько повышенный процент моноцитов и промоноцитов в костном мозге (2—4%) и моноцитарно-макрофагальные инфильтраты (гранулемы) в пораженных тканях. Макрофаги входят в состав туберкулезного бугорка, их чаще называют эпителиоидными клетками, на макрофагальную природу которых впервые указал И. И. Мечников, а затем ее подтвердил А. А. Максимов. Наряду с обычными по морфологии макрофагами (эпителиоидными клетками) в туберкулезном бугорке есть многоядерные макрофагальные элементы — клетки Ланганса.

Взаимодействие макрофагов и лимфоцитов, составляющих основу туберкулезного бугорка, играет, по-видимому, решающую роль в преодолении этой инфекции у человека и животных. Туберкулез без образования макрофагально-лимфоцитарных бугорков-гранул наблюдается у лиц с дефектами иммунитета, например, при длительном приеме глюкокортикостероидов или цитостатиков. Процесс в этом случае становится милиарным с развитием очагов некроза в тканях на месте внедрения микробактерий туберкулеза. Гипертермия, сопровождающая туберкулез, обусловлена фагоцитарной активностью макрофагов и продукцией лимфокинов лимфоцитами; оба фактора индуцируют синтез эндогенного пирогена в макрофагах [Bernheim et al., 1979].

Моноцитарно-макрофагальная реакция в крови и пораженных тканях свойственна патологии иммунных комплексов, к которой относятся ревматизм, саркоидоз Бека, болезнь Вегенера, так называемые болезни гиперчувствительности легких и др. При этих процессах нередко наблюдаются моноцитоз в крови и, как правило, макрофагально-лимфоцитарные гранулемы (например, ашоф-талалаевские гранулемы при ревматизме) в тканях. Макрофагально-лимфоцитарный субстрат инфильтратов отличает процессы,

относящиеся к патологии иммунных комплексов, от нейтрофильно-плазмноклеточно-лимфоцитарных инфильтратов при обычном воспалении. В легких гранулемы локализуются преимущественно в межальвеолярных перегородках, вызывая их значительное утолщение, сокращая размеры альвеолярных полостей, приводя к тяжелой дыхательной недостаточности, характерной для таких процессов. Аускультативная симптоматика при таких поражениях очень скудна — жесткое или бронхиальное дыхание, непостоянные «крепитирующие» хрипы — и напоминает картину саркомного процесса в легких.

Бактериальные, вирусные, паразитарные инвазии могут вызывать макрофагальную реакцию иного типа — так называемый гистиоцитоз синусов. Это макрофагальная реакция в лимфатических узлах и селезенке. Нередко инфекционный агент, вызвавший эту реакцию, установить не удается, более того, она возможна в узлах, регионарных для органа, пораженного раком. Описан, например, гистиоцитоз синусов в пресклеренных лимфатических узлах при раке легкого [Silverberg et al., 1969].

Клиническая картина при гистиоцитозе синусов может складываться из значительного увеличения всех или отдельных групп периферических лимфатических узлов, их плотности, нечеткой и непостоянной болезненности, увеличения селезенки. Массивная лимфаденопатия при гистиоцитозе синусов напоминает рак с метастазами в лимфатические узлы или саркому. Подозрение подкрепляет упорная гипертермия.

Диагностика возможна только на основании гистологической картины биопсированного лимфатического узла: расширенные синусы, заполненные светлыми крупными однотипными клетками с большими ядрами без нуклеол, со светлой широкой цитоплазмой, выделяются на фоне темных пикнотичных лимфоцитов, они стирают рисунок узла (хотя отдельные фолликулы можно видеть) и создают впечатление витиеватого узора или орнамента (рис. 126).

Гистиоцитоз синусов наблюдается и в селезенке. Селезенка, увеличенная в связи с макрофагальной реакцией, может быть большой (600 г — собственное наблюдение). Селезенка может быть изолированно вовлечена в лейкомоидную реакцию и, поскольку гипертермия при гистиоцитозе синусов бывает очень упорной, рецидивирующей, в отдельных случаях производят спленэктомию с диагностической целью. Спленэктомия может оказаться не только путем к диагнозу, но и средством лечения: постепенно нормализуется температура, сокращаются лимфатические узлы, если они были увеличены (в том числе висцеральные). При выявлении возбудителя (например, при иерсиниозе, гонорее), направленная антибиотикотерапия (левомицетин и пенициллин соответственно) приводит к полному излечению. Если дозы антибиотиков недостаточны, то процесс может рецидивировать.

В последнее время описан гистиоцитоз синусов, поражающий кожу, с массивными инфильтратами в дерме. Макрофагальная природа реакции в лимфатических узлах, селезенке, коже подтверждается с помощью цитохимического анализа клеток в отпечатках биопсированной ткани.

Своеобразная реакция макрофагального типа названа «панникулитом». Процесс локализуется преимущественно в подкожной клетчатке. Эта реакция описана несколькими авторами по отдельным проявлениям. В 1982 г. Pfeifer описал образование множественных очагов атрофии в подкожной клетчатке, Gilchrist, Ketron в 1916 г. отметили скопление макрофагов в этих очагах, в 1925 г. Weber указал на асептическую природу образований в подкожной клетчатке, назвав их «рецидивирующим нодулярным ненагнаивающимся панникулитом»; в 1928 г. Christian обратил внимание на высокую лихорадку. Панникулит известен больше как синдром Крисчена — Вебера. Сначала считали, что он локализуется только в подкожной клетчатке, а позже описали его как системное заболевание с плевритом, перикардитом, увеличением селезенки и печени. Некоторые авторы отмечали возможную

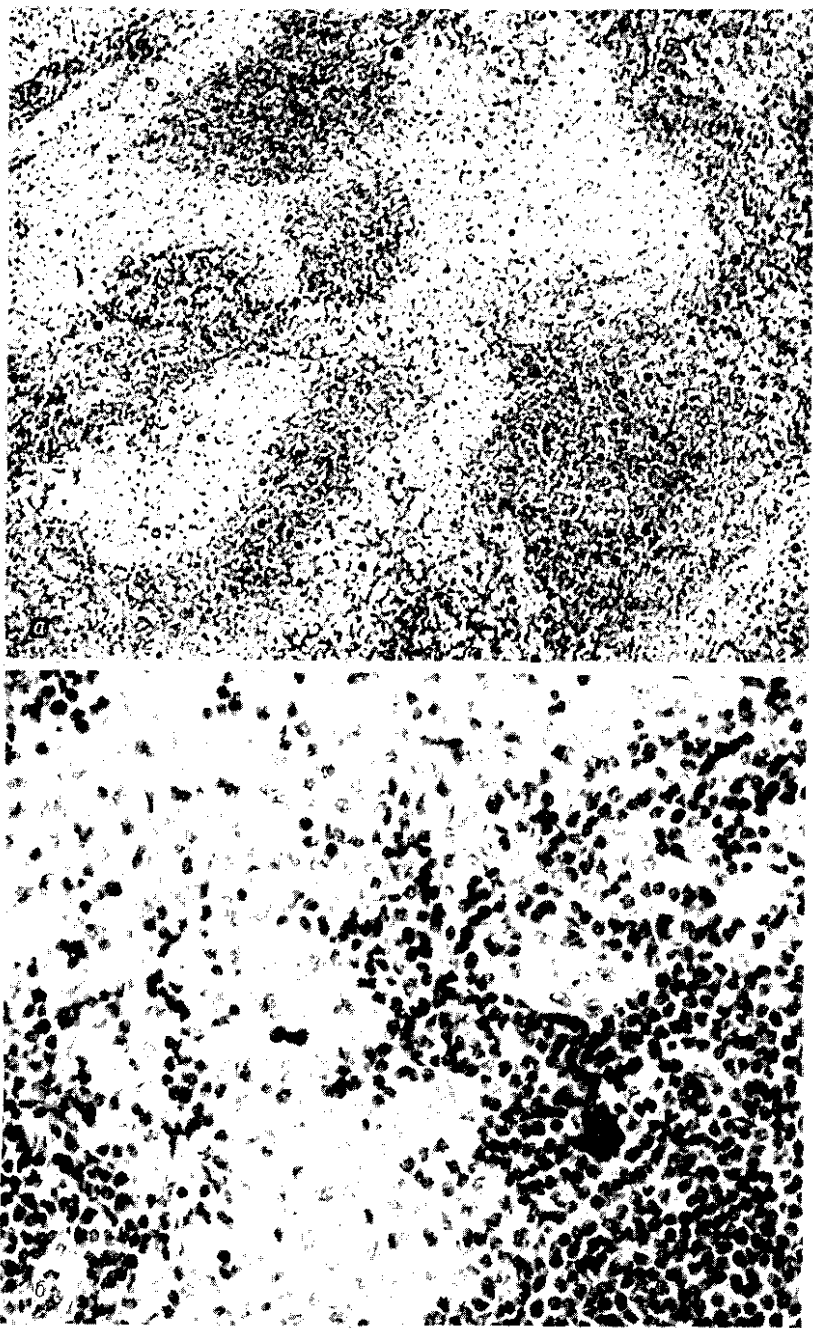


Рис. 126. Гистиоцитоз синусов лимфатического узла (гистологические препараты).
Поля светлых клеток — макрофагальные элементы, темные клетки — лимфоциты.
а — ув. 60; б — ув. 100.

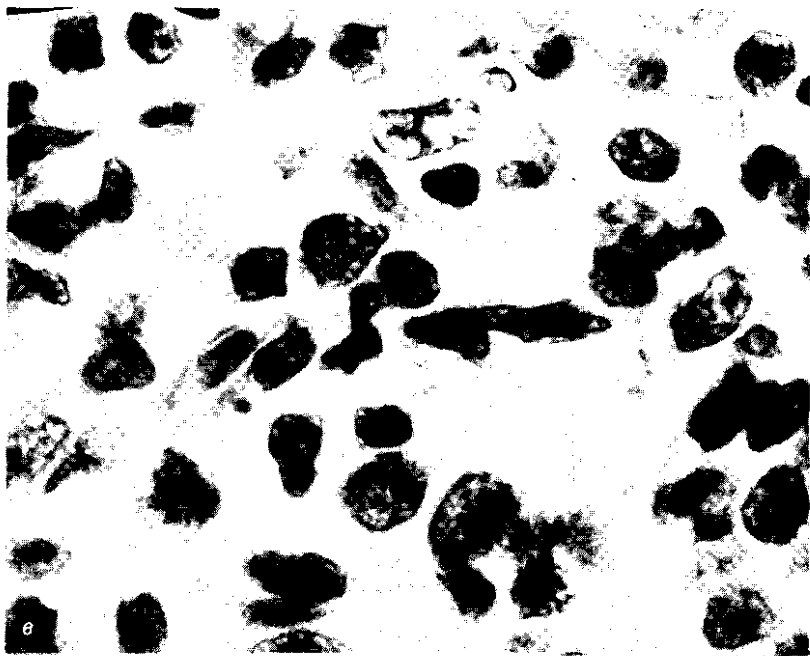


Рис. 126. *Продолжение.*

а — ув. 250.

гетерогенность этого синдрома. Панникулит может осложнять ревматизм, панкреатит, он провоцируется травмой, подкожными и внутримышечными инъекциями. Узлы в подкожной клетчатке постепенно фиброзируются, рубцуются, но процесс нередко рецидивирует. Очаги панникулита могут быть очень большими. Они локализуются в разных участках туловища и конечностей, нередко на спине, брюшной стенке, голених. Кожа над очагами может выбухать, краснеть в связи с воспалительной реакцией. Описаны смертельные исходы некоторых случаев системного панникулита. Однако необходимо иметь в виду ошибочную диагностику панникулита при макрофагальном опухолевом процессе.

ГИСТИОЦИТОЗЫ X

Термин «гистиоцитоз X» был введен в 1953 г. Lichtenstein для объединения трех заболеваний: эозинофильной гранулемы, болезни Хенда — Шюллера — Крисчена и болезни Леттерера — Сиве неизвестной природы с появлением в костной ткани, коже, лимфатических узлах, внутренних органах, костном мозге пролифератов из макрофагальных клеток.

Макрофаги являются субстратом патологии, объединяемой под названием «гистиоцитозы X». Этиология их неизвестна. Макрофаги при этом не имеют признаков атипии, хотя инфильтрируют множество органов и тканей, сохраняют свои нормальные функции. При значительной гиперплазии этих клеток отдельные их функции оказываются гипертрофированными. Например, свойственная макрофагам способность стимулировать лимфоциты к синтезу фактора, вызывающего повышенную продукцию эозинофилов, ведет к эозинофилии, послужившей основанием для определения одного из

процессов, входящих в гистиоцитозы X, как эозинофильной гранулемы, хотя эозинофилия вторична и не является субстратом процесса.

Способность к накоплению и хранению липидов также есть свойство макрофагов, оно гипертрофировано при болезни Хенда — Шюллера — Крисчена, при эозинофильной гранулемы, клетки которых содержат липиды. Вместе с тем при болезни Леттерера — Сиве макрофаги не содержат избытка липидов. При реактивных макрофагальных процессах возможен и гемофагоцитоз — фагоцитоз эритроцитов и лейкоцитов. Гипертермия, связанная с макрофагом (см. с. 87), — нечастый признак гистиоцитозов X.

В 1893 г. Hand, в 1915 г. Schüller, а в 1920 г. Christian описали заболевание с несхаранным диабетом, экзофтальмом, множественными очагами деструкции в черепе (болезнь Хенда — Шюллера — Крисчена). Бывает и увеличение печени и селезенки, хотя реже, чем деструктивный процесс в костях, в частности, в черепе. Описаны варианты этого заболевания с преимущественным поражением легочной ткани [Gadrat, Dedieu, 1956; Karck, 1963]. При данной форме гистиоцитоза в макрофагах много липидов, прежде всего холестерина, что обуславливает вакуолизацию цитоплазмы, а при цитохимическом исследовании суданофилию и положительные реакции на холестерин.

Для эозинофильной гранулемы, известной как болезнь Таратынова, характерна почти избирательная внутрикостная пролиферация гистиоцитов, наряду с которыми много эозинофилов.

Среди гистиоцитозов X наиболее тяжелые течение и прогноз имеет болезнь Леттерера — Сиве [Letterer, 1924; Siwe, 1933]. При ней отмечается преимущественно пролиферация макрофагов во внутренних органах, чаще в селезенке, печени, коже и нервной системе. В связи со спленомегалией, как правило, развивается гиперспленизм, проявляющийся тромбоцитопенией и геморрагическим синдромом.

Описывают острую прогрессирующую форму болезни Леттерера — Сиве, диагностируемую, как правило, у новорожденных и в большинстве случаев приводящую к смерти на 1—2-м году жизни. Известны редкие семейные случаи этого заболевания, чаще у братьев и сестер, т. е., очевидно, рецессивно наследуемого.

Описаны отдельные случаи гистиоцитоза X у взрослых [Томилов А. Ф. и др., 1980].

Некоторые авторы предполагают, что 3 описанных заболевания представляют собой формы одного процесса и указывают на возможность перехода одной формы в другую [Nyholm, 1971].

Фатальный исход ряда случаев гистиоцитоза X (преимущественно болезни Леттерера — Сиве), поражение многих органов и, как правило, печени, селезенки, лимфатических узлов, неизвестная причина, по-видимому, служат основанием для смешения его с опухолевыми макрофагальными заболеваниями, злокачественными гистиоцитозами, острым монобластным лейкозом и даже с острыми лимфобластными лейкозами или лейкоемизировавшейся лимфосаркомой, отличающейся уродством и полиморфизмом лимфоидных клеток с поражением висцеральных, а нередко и забрюшинных лимфатических узлов.

Между тем сегодня четко определено клеточное представительство макрофагальных опухолей — атипичные макрофаги, среди которых встречаются макрофагальные бласты, и эти бласты преобладают при острых макрофагальных лейкозах или в терминальной стадии хронических макрофагальных лейкозов, при саркомах. Цитохимическая характеристика и дифференцирование, и бластных клеток этого типа в подобных случаях соответствует характеристике моноцитарно-макрофагальных элементов.

Наибольшие трудности может представить дифференцировка макро-

фагальных реактивных процессов типа гистиоцитозов X с хроническими макрофагальными опухолями. Хронические макрофагальные лейкозы и внекостномозговые опухоли чаще встречаются у подростков старше 15 лет или у лиц 20—35 лет, сопровождаются постоянной высокой лихорадкой, даже если представлены зрелыми макрофагами и, так же, как и острые макрофагальные лейкозы, имеют атипичные макрофагальные элементы.

Нередко к гистиоцитозам X, в частности к эозинофильной гранулемме или к ксантоматозу Хенда—Шюллера—Крисчена, относят хронические деструктивные процессы в костной ткани, например, фиброзную остеодистрофию Олбрайта или гиперпаратиреоз, при которых в очагах деструкции находят ксантомные клетки.

При солитарных дефектах в плоских костях пролиферат удаляют или облучают. В ряде случаев эффективны глюкокортикостероиды.

БОЛЬШИЕ ЭОЗИНОФИЛИИ КРОВИ

Описана группа нозологических форм и синдромов, которые с большим или меньшим постоянством сопровождаются высокой эозинофилией периферической крови, а также тканевой (органной) эозинофилией. Эозинофилия периферической крови и тканевая эозинофилия могут сочетаться или чередоваться. В некоторых случаях этап кровяной эозинофилии может пройти незамеченным, а в дальнейшем развивается тканевая эозинофилия. Однако наиболее доступна для выявления эозинофилия периферической крови, и она чаще привлекает внимание.

Состояния, при которых процент эозинофилов в периферической крови поднимается до 15 и выше, И. А. Кассирский назвал «большими эозинофилиями крови». Среди них основное место занимают гиперэозинофилии реактивного генеза.

Патогенез реактивных эозинофилий изучен далеко не полностью. Механизм их развития связан с воздействием особого хемотаксического фактора. В ряде случаев этот хемотаксический фактор продуцируется патологическими агентами — некоторыми паразитами, опухолями (лимфоцитарными и нелимфоцитарными).

Хемотаксический эффект может быть антителозависимым, т. е. проявляться только в присутствии сыворотки, содержащей антитела к антигену, выделяющему хемотаксический фактор (такая ситуация наблюдается при некоторых паразитах), и прямым, наблюдаемым в ряде случаев при опухолях (лимфоцитарных и нелимфоцитарных).

Эозинофильные реакции при аллергии, опосредованные главным образом через IgE, наблюдаются при лекарственной аллергии, так называемой тропической эозинофилии, некоторых иммунодефицитных состояниях. В этих случаях эозинофильный ответ связан с воздействием хемотаксического фактора, выделяемым тучными клетками в результате их повреждения IgE.

До сих пор недостаточно понятны механизмы, определяющие различия в ответе эозинофилов у разных людей на одни и те же патологические процессы. Вероятно, возникновение и выраженность эозинофилии у разных людей связаны с особенностями не только «возбудителя», но и самих эозинофилов — их ферментной активностью или рецепторами их мембраны.

Паразитоз. Круг заболеваний, при которых наблюдаются гиперэозинофильные реакции крови, обширен, но среди них самое большое место занимают паразитозы, особенно если паразит или его личинка тесно соприкасаются с тканями больного, в частности, с сосудистой стенкой [Гриншпун Л. Д., 1963, 1979; Veeson, 1980]. Это миграционная стадия аскаридоза, стронгилоидоз в миграционной и кишечных стадиях, описторхоз, фасциолез,

трихинеллез, лямблиоз (особенно на первых этапах), множественные глистные инвазии и перманентная миграция в человеческом организме личинок собачьих и кошачьих аскарид — *Toxocara canis* и *Toxocara cati* — «токсокароз».

Раскрыта паразитарная природа синдрома, описанного Weinghart (1940) под названием «тропическая эозинофилия». Клинически синдром характеризуется астматическими симптомами, летучими легочными инфильтратами и «ошеломляющей» эозинофилией крови, достигающей 80—90% при лейкоцитозе до нескольких сотен тысяч. Этот синдром теперь считают одной из форм филяриатоза; в ряде случаев человек заражается личинками собачьих и обезьяньих филярий. При «тропической эозинофилии» значительно повышается уровень IgE в сыворотке крови, она считается одной из лучших моделей для изучения иммунопатологии паразитарных инфекций у человека.

Тропическую эозинофилию успешно лечат диэтилкарбамазином по гематологической и рентгенологической картине, но и серологически, с помощью реакции связывания филяриатозного компонента, а также с помощью кожной пробы с раствором антигена *Dirofilaria*.

Тропическую эозинофилию успешно лечат диэтилкарбамазином по 12 мг/(кг · сут) в течение 10 дней.

Опухоли. Среди непаразитарных эозинофилий периферической крови диагностически наиболее важны высокие эозинофилии при злокачественных опухолях, в том числе при остром лейкозе, в начальной и терминальной стадиях хронического миелолейкоза.

Особый интерес представляет высокая эозинофилия крови как первый и нередко долго единственный симптом острого лейкоза, обычно лимфобластного, а также лимфосаркомы.

Beeson, Bass (1977), Goetzel с соавт. (1978) указывают на присутствие хемотаксического для эозинофилов фактора в клетках эпителиального (бронхогенного) рака легкого. Goetzel, Rotenberg и соавт. (1980) сообщили о новом хемотаксическом факторе для эозинофилов, выделенном в чистом виде из экстракта опухолевой ткани и спинномозговой жидкости больного, оперированного по поводу «гистиоцитарной лимфомы» головного и спинного мозга с высокой эозинофилией периферической крови. Эозинофилия периферической крови исчезла через 24 ч после удаления опухоли и возникла вновь при ее рецидиве.

Однако эозинофильная реакция при опухолях, по-видимому, может быть опосредована и через иммунные механизмы. Barth и соавт. (1972) приводят описание «семейного гистиоцитоза» с эозинофилией периферической крови на фоне первичного иммунного дефицита. Редкие случаи лимфогранулематоза, сопровождающиеся высокой эозинофилией крови, неизменно сочетаются с повышением уровня IgE в сыворотке крови (цит. по Beeson, Bass, 1977).

Аллергозы. Лекарственная аллергия, обычно с эозинофилией периферической крови, в ряде случаев предшествует развитию эозинофильных инфильтратов различной органной локализации.

Обращая внимание на эозинофилию при химиотерапии больных туберкулезом легких, Д. Г. Мустафин (1975) описывает гиперэозинофильную реакцию крови с деструкцией легочной ткани, развившейся после эндотрахеального введения химотрипсина больной бронхиальной астмой.

Среди причин лекарственной эозинофилии второе место после антибиотиков занимает ацетилсалициловая кислота, в некоторых случаях в комбинации с анальгином; «виновниками» эозинофилии могут быть эуфиллин, витамин В₁, димедрол, папаверин и даже преднизолон. Beeson, Bass (1977) специально указывают на то, что ацетилсалициловая кислота может возбуждать или усиливать эозинофилию периферической крови, тканевую

эозинофилию полипов носа и приступы бронхиальной астмы; сходное действие оказывают препараты золота, применяемые при лечении ревматоидного артрита. Эозинофилия периферической крови нередко сочетается с поражением кожи.

Аллергическое происхождение лекарственной эозинофилии подтверждено повышением уровня IgE в сыворотке крови больных.

Бронхиальная астма обычно сопровождается небольшой или умеренной эозинофилией. Длительная высокая эозинофилия при бронхиальной астме часто бывает предстadium узелкового периартериита. В настоящее время уже выделяют астматический вариант узелкового периартериита [Семенкова Е. Н., 1980]. У некоторых больных можно обнаружить Т-лимфоцитопению и повышение уровня IgE.

Эозинофилия часто обнаруживается при иммунодефицитных синдромах с дефицитом одного или нескольких классов иммуноглобулинов. Эозинофилии наблюдаются при нарушениях Т-лимфоцитов — снижении их количества или функциональной активности. Уровень эозинофилов периферической крови в этих случаях (особенно у детей) может повышаться до 40%.

Синдром Вискотта—Олдрича, проявляющийся экземой, тромбоцитопенией и повышенной склонностью к инфекциям, часто сопровождается эозинофилией. При этом синдроме обычно отмечается повышенный уровень IgE.

Другой вид иммунодефицита, связанный с дефектом хемотаксиса нейтрофилов, обуславливает склонность к инфекциям и часто сопровождается увеличением числа эозинофилов и повышением уровня IgE.

Пневмоцистные инфекции, возникающие на фоне иммунодефицитных состояний, могут приводить к эозинофилии. При иммунодефиците высокую эозинофилию крови может провоцировать стафилококковая инфекция (в том числе гайморит).

Коллагенозы. Классическая форма узелкового периартериита в большом проценте случаев сопровождается высокой эозинофилией крови.

У небольшого числа больных с классическим ревматоидным артритом эозинофилия периферической крови составляла 20—90%. Во всех этих случаях болезнь была тяжелой, возникали подкожные узелки, плевральные или плевроперикардальные изменения, а также поражение сердца и легких.

Активация ревматического процесса может сопровождаться высокой эозинофилией крови, если для этого имеется предрасположение (например, паразитоз, не вызывавший гиперэозинофилию до активации ревматического процесса) [Яблоков Л. Д., 1981].

Органные эозинофилии. Наиболее частой локализацией органной эозинофилии являются легкие. Однако «легочная эозинофилия» представляет собой спорное понятие: сюда входят и летучие эозинофильные легочные инфильтраты, и эозинофильные пневмонии и гранулемы, и васкулиты разнообразной этиологии — от паразитарной (к старому списку эозинофилий паразитарной природы, сопровождающихся эозинофильными легочными инфильтратами, васкулитами, сейчас прибавился парагонимоз) до лекарственной.

Склонность к эозинофильной инфильтрации легких связана, по-видимому, с большим содержанием в легких тучных клеток. Они кооперируются с эозинофилами в иммунном ответе. Кроме того, легкие, как и кожа, наиболее часто соприкасаются с чужеродными антигенами.

Плевральную эозинофилию — содержание эозинофилов в экссудате, превышающее 10%, подробно описали А. В. Журавлев, Н. А. Лившиц (1980). Плевральная эозинофилия — не самостоятельная нозологическая форма. Она наблюдается у больных с плевритами разной этиологии, часто

бывает не постоянной и сочетается с эозинофилией периферической крови приблизительно в половине случаев. Число эозинофилов в костном мозге увеличено у всех этих больных. Генез плевральной эозинофилии в целом неясен; чаще плевральные эозинофилии наблюдаются при злокачественных новообразованиях.

Изолированные поражения миокарда с эозинофилией периферической крови наблюдаются в виде диффузных форм (при так называемом фидлеровском миокардите), а также при очаговых эозинофильных инфильтратах миокарда (в ряде случаев связанных с применением лекарств) [Юрнев П. Н., 1969; Саксонов С. И., 1974].

Поражения желудочно-кишечного тракта с диффузной эозинофильной инфильтрацией органов и высокой эозинофилией крови встречаются редко. Описаны отдельные случаи эозинофильных гастритов и гепатитов (может прослеживаться связь с приемом салицилатов). Кроме этого, иногда наблюдаются эозинофильные инфильтраты типа гранулем в различных участках желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. По-видимому, эти состояния связаны в одних случаях с лекарственной аллергией, а в других с паразитами, в том числе и с миграцией в человеческом организме личинок не адаптированных к нему паразитов.

Эозинофилия при поражениях кожи и подкожной клетчатки характерна для острой крапивницы, возникающей в результате заражения паразитами, лекарственной и пищевой аллергии.

При атопическом дерматите эозинофилия обычно сочетается с повышенным содержанием IgE в сыворотке крови, что указывает на эозинофильную реакцию, свойственную аллергии. Shamberg-Strikler, специально обобщивший литературу по эозинофилиям при поражениях кожи, указывает на частоту эозинофилии при буллезном дерматите, пемфигусе и пемпифигоиде, герпетическом дерматите, универсальной экземе. При пемфигусе и пемпифигоиде эозинофилы обнаруживаются и в жидкости пузырей.

Выявлены эозинофильный хемотаксический фактор в пузырной жидкости при буллезном пемфигоиде; отложение C₃-компонента комплемента на базальной мембране кожи и повышение уровня IgE в сыворотке крови таких больных, указывает на возможность сочетанного или опосредованного через IgE хемотаксического генеза эозинофилии.

Эозинофильный лимфофолликулез проявляется гранулематозной инфильтрацией в регионарных лимфатических узлах и сопутствующей эозинофильной инфильтрацией, а также подкожной сосулисто-лимфоидной гиперплазией.

Возвратному гранулематозному дерматиту и эозинофильному фасцииту (синдром Шульмана) свойственны общие симптомы — лихорадка, озноб, миалгии, артралгии [Schulman, 1974]. Они имеют острый, а затем подострый или торпидный варианты. В сыворотке обнаруживается поликлональная гипергаммаглобулинемия. В эпидермисе присутствуют IgG и C₃-компонент комплемента, развивается склеродермоподобный процесс. Мишенью реакции немедленной гиперчувствительности становится фасция, расположенная между подкожной клетчаткой и мышцей [Shewmake, 1978]. Поражение фасции приводит к стягиванию кожи, контрактурам, спазму мышц и другим симптомам.

Кожные поражения могут быть и вторичными при так называемых гиперэозинофильных синдромах, часто неясного генеза [Shewmake, 1978]. Бывают эритематозные зудящие папулы и узелки в одних случаях и уртикарная сыпь и отек — в других. Концентрация IgE увеличена не у всех больных. Эозинофильные инфильтраты в зависимости от кожных поражений могут располагаться вокруг сосудов или в дерме.

Эозинофильным васкулитом в последние годы нередко обозначают определенную нозологию, но нет четких критериев выделения этой формы из

большой группы гиперэозинофильных синдромов, в симптоматику которых наряду с другими проявлениями входит и системное поражение сосудов. Под названием «системные васкулиты» описывают болезни с васкулитами и значительно большими по значению для патогенеза и исхода поражениями других органов и систем.

Системные васкулиты далеко не всегда сочетаются с эозинофилией периферической крови (впрочем, так же, как пристеночный фибропластический эндокардит, который часто включается в понятие «эозинофильный васкулит»).

Способность эозинофилов повреждать эндотелий сосудов заставляет очень осторожно диагностировать «аллергический васкулит» как самостоятельную нозологическую форму у больных с длительной высокой эозинофилией крови.

Это положение хорошо иллюстрируется двумя нашими наблюдениями. У одного больного только через год после выявления высокой эозинофилии крови, лихорадки и гистологически доказанного аллергического васкулита появились клинические признаки Т-клеточной лимфосаркомы, лежавшей в основе гиперэозинофильной реакции крови и ее сосудистых и кардиальных осложнений.

Другое наблюдение касается больного легочным туберкулезом с поливалентной аллергией и очень высоким уровнем IgE в крови, высокой эозинофилией крови и «аллергическим васкулитом». Адекватная туберкулостатическая терапия параллельно с компенсацией основного заболевания привела к полной нормализации картины крови и исчезновению васкулита.

Гиперэозинофильным синдромом обозначают ситуации, которые описывались раньше как «эозинофильный лейкоз», «эозинофильный коллагеноз», «пристеночный фибропластический эндокардит Леффлера» и др. Все эти описания объединяло несколько признаков — начальная длительная высокая эозинофилия крови, нередко сочетающаяся с астматическим синдромом, прогрессирующая сердечная недостаточность и гепатоспленомегалия, в некоторых случаях сдвиг в ядерной формуле эозинофилов влево, присутствие бластных элементов в периферической крови и костном мозге уже в начале заболевания и еще чаще появление их в большом количестве при длительном течении болезни, если больные не умирали до этого от сердечной недостаточности.

При патоморфологическом исследовании в сердце, как правило, обнаруживался фибропластический эндокардит с пристеночным тромбозом полостей желудочков (чаще левого), а также эозинофильная инфильтрация печени, селезенки, эндо- и миокардита, клеточная гиперплазия в костном мозге за счет эозинофильных, а в ряде случаев и бластных элементов. Термин «гиперэозинофильный синдром» был предложен в 1975 г. Chusid et al для обозначения различных синдромов с высокой эозинофилией периферической крови неясного генеза, но уже не объединенных всеми указанными выше признаками.

Пристеночный фибропластический эндокардит (эндомиокардит) с пристеночным тромбозом эндокарда и высокой эозинофилией периферической крови впервые описал Леффлер в 1936 г., вначале заболевание считали отдельной нозологической формой. Патоморфологический феномен пристеночного фибропластического эндокардита с тромбозом полостей желудочков сердца и развитием прогрессирующей сердечной недостаточности теперь не выделяют в самостоятельную нозологическую форму. Он может развиваться при длительной гиперэозинофилии различного генеза, как следствие повреждающего действия эозинофилов на эндокард и миокард с последующим замещением поврежденных участков соединительной тканью. Диагностика пристеночного фибропластического эндокардита осуществляется с помощью

эхокардиографии, а также биопсии эндокарда. Предпринимаются успешные попытки его хирургического лечения [Nair et al., 1980].

Кроме описанных выше нозологических форм и синдромов, сопровождающихся высокой эозинофилией крови, бывают так называемая семейная эозинофилия и переходящие эозинофилии, причины которых установить не удается [Beeson, Bass, 1977; Mahmoud, 1980].

Псевдоэозинофилия. В некоторых случаях нейтрофильная зернистость окрашивается эозином и нейтрофилы можно ошибочно принять за эозинофилы. Клетки, содержащие такую зернистость, называются «псевдоэозинофилами». С помощью специальной окраски, в частности, на хлорацетат-эстеразу, характерную только для нейтрофилов, и на пероксидазу, характерную и для нейтрофилов, и для эозинофилов, при низком содержании цианидов или Chlorazol fast pink можно установить истинную природу клеток [Jametall, 1972; Beeson, Bass, 1977]. При невозможности точно установить диагноз необходимо тщательное наблюдение за больным с тем, чтобы при появлении признаков повреждающего действия эозинофилов начать лечение десенсибилизирующими препаратами и глюкокортикостероидами, реже цитостатиками. В большинстве случаев это позволяет купировать гиперэозинофильный синдром.

Гиперэозинофильный синдром неясного генеза может быть спровоцирован туберкулезом и стафилококковой инфекцией, поэтому в сомнительных случаях целесообразна соответствующая терапия *ex juvantibus*.

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 кроветворной 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 («керазиновый ретикулез») относится к сфинголипидозам, или болезням накопления липидов.

Болезнь Гоше описана у представителей разных этнических групп, но в 30 раз чаще ее хроническая форма встречается у евреев — выходцев из Европы (евреи ашкенази), чем среди других народов и восточных и средиземноморских (сефарды) евреев [Fried, 1958; Groen, 1965]. У евреев ашкенази не описана детская форма болезни Гоше.

Патологическая анатомия. При гистологическом исследовании в разных органах обнаруживаются инфильтраты или диффузное распределение клеток Гоше (рис. 127, а). Больше всего и при детской, и при взрослой форме болезни Гоше инфильтрирована селезенка (рис. 127, б). Клетки Гоше находят в пульпе, трабекулах, фолликулах селезенки; в синусах их, как правило, нет [Dans, Katenkamp, 1972]. В селезенке они содержат желто-коричневый пигмент, в печени располагаются диффузно в печеночных дольках, нарушая правильность их структуры; в стенках капилляров, вокруг синусов; в перипортальных зонах этих клеток нет.

Заболевание описано Gaucher в 1882 г. В 1964 г. Brady установил, что оно обусловлено наследственным дефицитом гидролитического фермента глюкоцереброзидазы.

Болезнь Гоше наследуется по аутосомно-рецессивному типу, поэтому чаще наблюдается у братьев и сестер. В отдельных случаях, по-видимому, происходит доминантное наследование с неполной пенетрантностью [Fried et al., 1963; Groen, 1965].



Рис. 127. Клетки Гоше.

a — гистологический препарат селезенки. Ув. 300; *б* — отпечаток селезенки. Ув. 600.

Клинически можно четко различить две формы заболевания: острую детскую, или злокачественную, и хроническую, которая чаще диагностируется у взрослых. Злокачественная форма 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, лейкопения и тромбоцитопения. Увеличение селезенки, гиперплазия ее стромы в свою очередь ведут к гиперспленизму и усилению гемолиза. Тромбоцитопения часто сопровождается развитием геморрагического диатеза. Детская форма болезни Гоше вызывает поражение центральной нервной системы: 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 [Suga et al., 1960; Bath, 1964]. Тяжесть симптомов нарастает; смерть наступает на 1-м или 2-м году жизни.

Несравненно более доброкачественна хроническая форма болезни Гоше. Она также в большинстве случаев развивается в детстве, но первые клинические признаки чаще появляются в юношеском возрасте или у взрослых. Физическое и психическое развитие больных, как правило, не страдает. Вначале отмечается лишь небольшое увеличение селезенки, затем — увеличение печени. Изменения картины крови при хронической форме болезни те же, что и при злокачественной детской: анемия, лейкопения, тромбоцитопения, однако они выражены обычно слабее. Геморрагический диатез долго проявляется лишь склонностью к подкожным кровоизлияниям и непродолжительным носовым кровотечениям. Возможна субфебрильная температура.

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 — небольшие 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 «эрленмейеровской колбы», горб, патологические переломы. В легких клетками Гоше инфильтрирована интерстициальная ткань альвеолярных перегородок, они содержатся среди альвеолярных макрофагов.

Прежде единственным критерием диагностики болезни Гоше служило обнаружение в пунктате селезенки, печени или костного мозга характерных больших клеток, имеющих плотное, почти как у лимфоцитов, ядро, обычно эксцентричное, и большую светло-серую цитоплазму с легкой концентрической исчерченностью (см. рис. 127, б). Величина этих клеток, называемых клетками Гоше, различна и колеблется в пределах от 40 до 60 мкм. В пунктате наряду с отдельно лежащими клетками встречаются и синцитиальные образования.

В настоящее время болезнь Гоше можно диагностировать и биохимическим методом по дефициту глюкоцереброзидазы в лейкоцитах периферической крови, в культуре фибробластов кожи и др. [Kampine et al., 1967; Brady et al., 1971]. Диагностическое значение имеет также обнаружение повышенного содержания глюкоцереброзидов в осадке мочи больного [Desnik et al., 1971] или в биоптате, например, в печеночной ткани. Лабораторные критерии диагностики болезни Гоше позволяют выявлять гетерози-

готных носителей дефицита глюкоцереброзидазы и ставить диагноз в пренатальном периоде [Schneider et al., 1972].

Лечение. Основным методом лечения взрослой формы болезни Гоше является спленэктомия. Она ликвидирует цитопению и связанный с тромбоцитопенией геморрагический синдром. При деструктивном процессе в костной ткани, сопровождающемся болевым синдромом, эффективно γ -облучение. Появились сообщения о трансплантации костного мозга при этой болезни. Терапия будущего — внесение гена глюкоцереброзидазы.

Болезнь Ниманна—Пика 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, центральная нервная система) клетками Пика. Хотя морфология этих клеток и не строго специфична для описываемой патологии, их обилие в пункте 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 [Grocker, Farber, 1958]. 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 [Bernard et al., 1976].

Вторая форма характеризуется преимущественным увеличением селезенки и печени, прогрессирует медленно, больные могут быть взрослыми.

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 [Fredrickson, Sloan, 1972].

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 β -галактозидазы, сопровождающийся разрастанием клеток, содержащих мукополисахариды [O'Brien et al., 1965]. Нарушается костеобразование, возникают гепато- и сплено-мегалия, 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 продолжительностью жизни (смерть обычно наступает на 1—2-м году) и медленно развивающейся формы с преобладающим поражением скелета без существенной гепато- и сплено-мегалии.

Точная диагностика возможна по обнаружению дефицита β -галактозидазы в тканях. Возможна диагностика в антенатальном периоде.

Болезнь Вольмана — накопление холестерина и триглицеридов вследствие еще не выясненного дефекта ферментных систем. Наследование, по-видимому, аутосомно-рецессивное. Клиническая картина складывается из гепато- и сплено-мегалии, желудочно-кишечных нарушений, анемии в первые годы жизни ребенка [Stocker et al., 1965; Marshall et al., 1969]. 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 появ-

ление на них оранжевой исчерченности, лимфаденопатия, спленомегалия [Fredrickson et al., 1972]. Болезнь протекает доброкачественно. В костном мозге много клеток с жировыми вакуолями.

Лечение перечисленных болезней обмена симптоматическое.

ЦИТОСТАТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

Цитостатическая болезнь [Воробьев А. И., 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 опухолей или подавления иммунитета, ионизирующая радиация (см. «Острая лучевая болезнь») и некоторые химиопрепараты и антибиотики с цитостатическим действием. Широкое использование цитостатических средств привело к случайным отравлениям детей, приему цитостатиков с суицидальной целью и др.

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 оральный 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 $1 \cdot 10^3$ (1000) в 1 мкл или уровня гранулоцитов ниже $0,75 \cdot 10^3$ (750) в 1 мкл.

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 [Воробьев А. И. 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 нед (рис. 128).

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 — 100 и менее клеток в 1 мкл, однако единичные гранулоциты, как правило, в крови все-таки сохраняются (рис. 129). Тром-

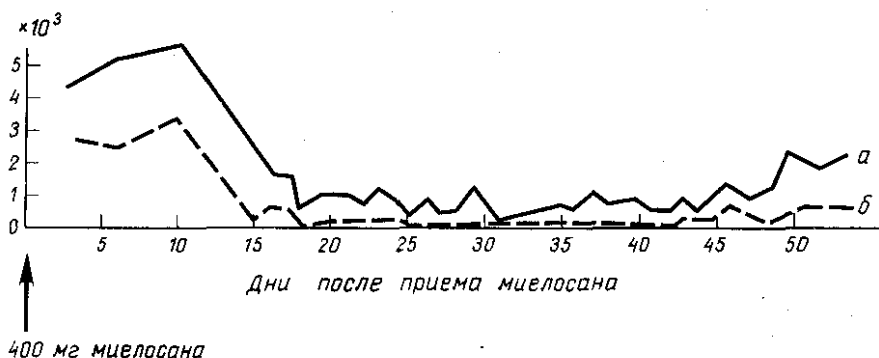
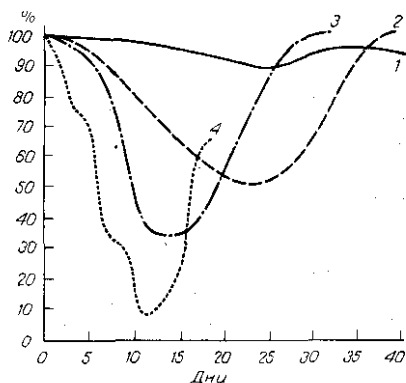


Рис. 128. Динамика числа лейкоцитов (а) и гранулоцитов (б) в крови больного после однократного приема 400 мг миелосана.

Рис. 129. Сроки развития гранулоцитопении при нормальном составе костного мозга после введения разных доз циклофосфана.

1 — 200 мг через день; 2 — 200 мг ежедневно; 3 — 400 мг ежедневно; 4 — 40 мг/кг однократно. По оси ординат — процентное содержание гранулоцитов.



боцитопения также может быть очень глубокой — до нескольких тысяч тромбоцитов в 1 мкл. Вместе с тем различные цитостатические препараты неодинаково подавляют нормальное кроветворение в целом: циклофосфан, винкристин в терапевтических дозах мало угнетают тромбоцитопоез в противоположность рубомицину и метотрексату.

Отсутствие гранулоцитов приводит к появлению септицемии с высокой температурой, картиной интоксикации, проливными потами 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 физических 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 (рис. 130).

Понятие о критическом уровне тромбоцитов — определено: сколько-нибудь опасного геморрагического синдрома при уровне тромбоцитов выше $2 \cdot 10^4$ (20 000) в 1 мкл обычно не развивается. Эту цифру мы считаем условно критической. Вместе с тем у многих больных

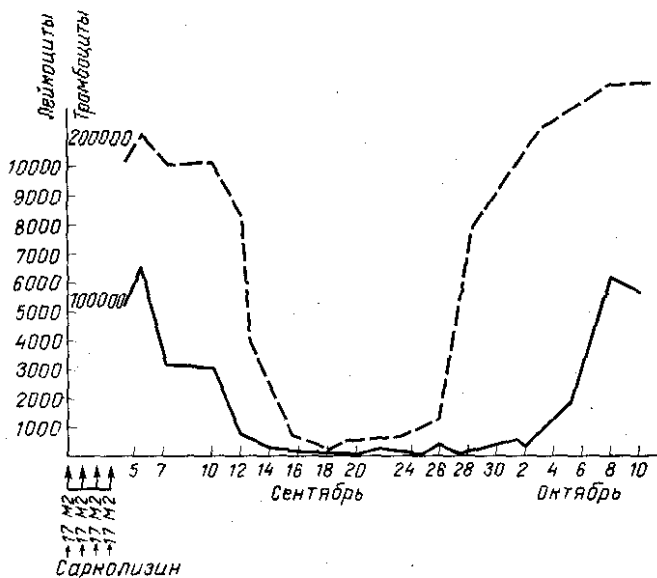


Рис. 130. Динамика лейкоцитов (сплошная линия) и тромбоцитов (пунктир) в крови больной миеломной болезнью после введения сарколизина.

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 снижаются до критических цифр, иногда до нуля, ретикулоциты в крови в период миелотоксического агранулоцитоза не определяются.

Продолжительность агранулоцитоза (панцитопении) обычно не превышает 1—2 нед. Однако при передозировке миелосана, хлорбутина, при обычных дозах сарколизина у больных с почечной недостаточностью продолжительность глубокой цитопении может быть существенно больше (см. рис. 130).

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. Amgoin (1968) отметил, что при лейкозах частота некротической энтеропатии достигает 25%. Он выделил 4 морфологических типа этого осложнения.

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 энтеропатий данного типа может лежать лейкоемическая пролиферация в лимфатических 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 таковыми при энтеропатии типа II.

Тип IV — язвенно-некротические изменения полости рта, глотки, пищевода, прямой кишки, заднего прохода и влагалища. По Amromin, 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 язв 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 плекс 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—1½ нед и, как правило, заканчивается выздоровлением.

Эпизодия 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 свидетельствует о ликвидации гепатита и возможности продолжать цитостатическую терапию, если необходимо.

Профилактика и лечение инфекционных осложнений. 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 [Коробченко З. А. и др., 1971; Махонova Л. А. и др., 1978].

Система противoinфекционных 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. Они включены в программы интенсивной терапии острых лейкозов, хронического миелолейкоза, ведения больных, которым трансплантируется костный мозг. Для санации желудочно-кишечного тракта эффективен бисептол (суточная доза 3 г в 3 приема); при современной программной терапии острого лейкоза он позволил повысить процент ремиссий при нелимфобластных формах до 68 [Keating et al., 1981]. В нашей стране А. Е. Баранов с соавт. (1981) испытывали программу, где в качестве эффективного санирующего антибиотика используется гентамицин внутривенно в дозе 3 мг/(кг · сут) и внутрь до 200 мг/сут. Эта профилактическая терапия позволила авторам в 2—5 раз уменьшить частоту инфекционных осложнений. Kurgle с соавт. (1982) показали, что эффективна даже частичная санация желудочно-кишечного тракта, рассчитанная на подавление грамотрицательной аэробной флоры (кишечная палочка, синегнойная палочка) и грибов и не направленная против анаэробов. Для этой цели используются следующие схемы: бисептол по 3 г/сут, полимиксин В по 0,4 г/сут и амфотерицин В по 2 г/сут; налидиксовая кислота по 100 мг/кг в день, полимиксин В по 10 мг/кг в день и амфотерицин В по 2 г/сут.

Больным с агранулоцитозом назначают щадящую диету без консервированных продуктов и избытка клетчатки, а также блюд, ранее провоциро-

вавших 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 пищи 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 по одной из следующих схем.

I. Пенициллин по 20 млн. ЕД/сут, стрептомицин по 1 г/сут.

II. Канамицин по 1 г/сут (максимально 2 г/сут), ампициллин по 4 г/сут и более.

III. Цепорин по 3 г/сут (максимально в комбинации 4 г/сут), гентамицин по 160 мг/сут (максимально 240 мг/сут) (наилучшая схема!).

IV. Рифадин (бенемидин) по 450 мг/сут внутрь, линкомицин по 2 г/сут.

Приведенные здесь суточные дозы антибиотиков (кроме рифадина) вводят внутривенно за 2—3 раза. При идентификации возбудителя инфекции антибиотикотерапия становится направленной: вводят комбинацию антибиотиков, эффективную для подавления данной флоры.

При синегнойном сепсисе используют гентамицин (240 мг/сут) с карбенициллином (пиопеном) до 30 г/сут. Вместо гентамицина можно применять самостоятельно или в сочетании с карбенициллином тобрамицин по 80 мг 2—3 раза в сутки внутривенно или амикацин по 150 мг 2—3 раза в сутки внутривенно, или диоксидин по 10 мг 2—3 раза в сутки внутривенно капельно.

При стафилококковом сепсисе вводят цепорин, линкомицин; при пневмококковом — пенициллин в максимальных дозах.

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 этой некогда крайне опасной патологии практически не стало. Если дежурный врач даже 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 болей 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 сыроватки 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.

В случае некротических изменений в глотке, изъязвлений на слизистой оболочке рта стоматолог или отоларинголог должны ежедневно обрабатывать слизистые оболочки в следующем порядке: взятие мазков на посев, гигиеническое орошение или ополаскивание слизистых оболочек рта и глотки раствором перекиси водорода, однократное полоскание рта и зева раствором грамицидина (5 мл препарата растворяют в 500 мл воды или 0,5% растворе новокаина), смазывание изъязвлений облепиховым маслом, спиртовой вытяжкой прополиса или другим бактерицидным и дубящим веществом, полоскание свежим яблочным соком. В случае появления молочницы на слизистой оболочке рта применяют полоскания с гидрокарбонатом натрия и леворином, смазывают слизистую оболочку бурой с глицерином и нистатиновой мазью.

Одной из очень частых локализаций инфекции бывает промежность, прежде всего область заднего прохода. Для профилактики инфекции в этой области, где нередко в условиях гранулоцитопении нарушается целостность слизистой оболочки, необходимо ежедневное подмывание больного с мылом. В случае развития инфекции на раневую поверхность после промывания раствором фурацилина или слабым раствором грамицидина (5 мл грамицидина на 1000 мл воды) накладывают повязку с мазью Вишневского. Целесообразно вводить свечи с левомицетином. Для обезболивания применяют мазь с календулой, вводят в прямую кишку свечи с анестезином; в этом случае следует добиваться стула с помощью слабительных (ревень, растительное масло, сenna), но ни в коем случае не с помощью клизмы.

ТЕРАПИЯ КОМПОНЕНТАМИ КРОВИ

Для борьбы с осложнениями цитостатической болезни — тромбоцитопеническим геморрагическим синдромом и агранулоцитозом — используют трансфузии компонентов крови (тромбоциты и лейкоциты).

Показанием к переливанию тромбоцитов служит глубокая (менее $2 \cdot 10^4$ —20 000 в 1 мкл) тромбоцитопения миелотоксического генеза с геморрагиями на коже лица и верхней половине туловища, а также локальными висцеральными кровотечениями (желудочно-кишечный тракт, матка, мочевой пузырь). Обнаружение геморрагий на глазном дне, указывающее на риск церебрального кровоизлияния, требует экстренной трансфузии тромбоцитной массы.

Профилактические переливания тромбоцитов необходимы при проведе-

нии курсов цитостатической терапии, начатых или продолжаемых в условиях глубокой тромбоцитопении.

Операции, даже небольшие (экстракция зуба, вскрытие инфицированной гематомы), не говоря уже о полостных (ушивание прободной язвы кишечника при некротической энтеропатии) у больных со спонтанной кровоточивостью, обусловленной недостаточным образованием тромбоцитов, являются прямым показанием к переливанию донорских тромбоцитов до операции и в ближайший послеоперационный период.

При жизненно опасных кровотечениях вследствие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и тромбоцитопении тромбоциты необходимо вводить при продолжающейся терапии гепарином и контрикалом, вливаниях свежезамороженной плазмы под тщательным коагулологическим контролем.

Низкий уровень тромбоцитов у больных без спонтанной кровоточивости или сопровождающийся появлением геморрагий преимущественно на коже нижних конечностей не служит показанием к введению тромбоцитов, так как риск изоиммунизации при их переливании в таких состояниях выше риска тромбоцитопенических осложнений.

Известно, что тромбоциты, полученные от одного донора, эффективнее тромбоцитов, полученных от нескольких доноров. Если эффективная доза концентрата тромбоцитов, полученного от многих доноров (часто 6—8), составляет $0,7 \cdot 10^{11}$ на 10 кг массы тела, то для концентрата тромбоцитов, полученного от одного донора, она составляет $0,5 \cdot 10^{11}$ на 10 кг массы тела реципиента. Посттрансфузионный уровень тромбоцитов у реципиентов при переливании полидонорского концентрата тромбоцитов всегда ниже, чем при введении монодонорского концентрата [Vezon et al., 1978].

В настоящее время имеется возможность повсеместного получения лечебной дозы тромбоцитов от одного донора. С этой целью можно использовать сепаратор крови — центрифугу непрерывного действия. Сепараторы различных типов («Aminco», IBM-2997, Fenval CS-3000, Haemonetiks) обеспечивают за $2-2\frac{1}{2}$ ч работы получение $4 \cdot 10^{11}$ тромбоцитов от одного донора [Kurtz et al., 1981].

Кроме этого метода, для получения терапевтической дозы концентрата тромбоцитов с успехом применяются прерывистый тромбоцитаферез на распространенных рефрижераторных центрифугах типа ЦЛ-4000 (СССР) и К-70 (ГДР); кровь забирают в отечественные пластиковые мешки-контейнеры «Гемакон 500/300» [Городецкий В. М., 1979, 1981]. Прерывистый тромбоцитаферез при меньших экономических затратах по сравнению с тромбоцитаферезом на сепараторе обеспечивает получение примерно такого же количества тромбоцитов ($3,18 \pm 0,46 \cdot 10^{11}$) с полной безопасностью и лучшей переносимостью донорами.

Единица тромбоцитной массы — это количество тромбоцитов, получаемых из 400—500 мл донорской крови, обычно $0,5-0,9 \cdot 10^{11}$ тромбоцитов. Как показывает опыт различных авторов, лечебную дозу составляют 4—4,5 ед. тромбоцитной массы, полученной от одного донора [Калинин Н. Н., 1978; Городецкий В. М., 1976, 1981; Adam et al., 1973; Ihle, 1977]. Эффективность заместительной терапии тромбоцитами определяют по прекращению кровоточивости, приросту числа тромбоцитов у реципиентов через 1 и 24 ч после переливания.

Переливание $3-3,5 \cdot 10^{11}$ тромбоцитов, полученных от одного донора, больным с тяжелым тромбоцитопеническим геморрагическим синдромом, сопровождается, как правило, повышением уровня тромбоцитов в крови реципиента выше $2 \cdot 10^4$ в 1 мкл. Непосредственно после введения терапевтической дозы тромбоцитов купируются спонтанные геморрагии в кожу и слизистые оболочки, становятся возможными полостные операции.

При носовых кровотечениях через 8—10 ч после введения тромбоцитов отпадает необходимость в тампонаде.

При тромбоцитопеническом локальном кровотечении (маточном, желудочно-кишечном) после переливания 4—4,5 ед. тромбоцитной массы нередко останавливается кровотечение без существенного увеличения количества циркулирующих тромбоцитов, что можно объяснить их быстрым потреблением.

Повышение посттрансфузионного уровня тромбоцитов зависит не только от тяжести геморрагического синдрома, но и от глубины тромбоцитопении (чем выраженнее тромбоцитопения, тем меньше и непродолжительнее прирост тромбоцитов после переливания), спленомегалии (увеличенная селезенка секвестрирует до 30% переливаемых тромбоцитов), иммунизации реципиента. Инфекция существенно снижает эффективность переливания тромбоцитов.

Гемостатический эффект может сохраняться 2—7 дней; уровень тромбоцитов постепенно снижается.

Показанием к повторному введению тромбоцитов служит рецидив кровоточивости.

При необходимости длительных многократных переливаний тромбоцитарной массы показан подбор пары донор — реципиент с учетом антигенов системы HLA. Таких доноров быстрее можно найти среди братьев и сестер реципиента. Для единичных или неотложных переливаний вполне достаточно совместимости донора и реципиента по антигенным системам АВ0 и резус.

Отсутствие гемостатического эффекта и прироста числа циркулирующих тромбоцитов при достаточной дозе переливаемой тромбоцитной массы косвенно указывает на появление изоантител к донорским тромбоцитам. Иммунизация может быть вызвана предшествующими переливаниями цельной крови или ее компонентов. При этом переливание тромбоцитов часто сопровождается трансфузионными реакциями (гипертермия, озноб, крапивница), которые требуют антигистаминной терапии.

Переливание лейкоцитарной массы. Вследствие интенсификации химиотерапии гемобластозов инфекции стали основной причиной смерти этих больных. Доказана прямая связь между глубиной и длительностью гранулоцитопении и развитием инфекционных осложнений, некротической энтеропатии и септицемии в частности. Переливание лейкоцитарной массы дает время для проведения достаточной цитостатической терапии, позволяет избежать инфекционных осложнений или облегчить их до восстановления собственного костномозгового кроветворения.

Исследование кинетики гранулоцитов показало, что в течение суток у здорового человека гранулоциты дважды обмениваются на новые. Суточная продукция нейтрофилов в костном мозге составляет от $5 \cdot 10^{10}$ до $1 \cdot 10^{11}$. В условиях инфекции потребность организма в гранулоцитах резко возрастает. Теоретически лечебная доза донорских лейкоцитов должна приближаться к суточной костномозговой продукции этих клеток. Однако даже самые современные методы получения гранулоцитов на различных сепараторах крови дают за процедуру не более 10—50% этого количества от одного донора. Сегодня лечебной дозой концентрата лейкоцитов считается $10\text{—}15 \cdot 10^9/\text{м}^2$ поверхности тела, при этом не менее 50—60% этого количества должны составлять гранулоциты.

Современные пути получения необходимых количеств гранулоцитов от одного донора следующие: лейкоцитаферез на сепараторах непрерывного («Aminco», IBM-2997, Fenval CS-3000) или прерывистого центрифугирования потока крови (Haemonetiks-30); фильтрационный лейкоцитаферез (система Leicopak) и прерывистый лейкоцитаферез в пластиковых контей-

нерах [Воробьев А. И. и др., 1985]. Реже берут гранулоциты у больных хроническим миелолейкозом.

Малоэффективной оказалась лейкоцитная масса, получаемая из отстоя крови нескольких доноров. Необходимость, как правило, многократного переливания лейкоцитов усугубляет недостатки данного метода получения лейкоцитов. Фильтрационный лейкоцитаферез повреждает гранулоциты, что сопровождается снижением их функциональной активности.

Основным показанием к трансфузиям гранулоцитов является гранулоцитопения менее 500 в 1 мкл у больных лейкозами и апластической анемией, сопровождающаяся развитием инфекции (септицемии), которая не контролируется интенсивной антибиотикотерапией в течение 48 ч. Возможны профилактические переливания лейкоцитов при депрессии кроветворения.

Критериями эффективности перелитой лейкоцитной массы служат регресс симптомов инфекции, уменьшение или исчезновение лихорадки, в меньшей степени — увеличение количества лейкоцитов в крови реципиента через 1 и 24 ч после переливания. Оценивая клинический эффект переливания лейкоцитной массы, следует иметь в виду, что, в отличие от переливания тромбоцитной массы, непосредственного увеличения количества лейкоцитов в крови реципиентов, как правило, не наблюдается. По-видимому, перелитые лейкоциты фиксируются в тканях. Повышение уровня лейкоцитов через несколько дней после переливания может быть обусловлено восстановлением собственного лейкопоза, и его более раннее обнаружение связано с купированием септического процесса и уменьшением тем самым потребления в тканях собственных гранулоцитов больного.

Установлена зависимость эффективности лейкоцитной массы от частоты трансфузий и дозы перелитых клеток. Несомненный клинический эффект можно получить лишь при многократном (не менее 4—5 раз во время одного инфекционного эпизода) введении лейкоцитов с интервалом между переливаниями 1—2 дня.

Клиническая эффективность переливаний лейкоцитной массы зависит от совместимости и иммунизации по антигенам системы HLA.

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 [Горизонтов П. Д., 1960, 1968; Мороз Б. Б., 1965, 1972; Груздев Г. П., 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 дей-

ствия большинства цитостатических средств (за исключением миеелосана, 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 повреждений лучевой энергией клеточных структур, — это первичные изменения, а разнообразные синдромы, связанные с первичными, но уже не с радиацией, называют вторичными. Например, срок наступления агранулоцитоза относится к первичным признакам, он строго зависит 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 относительное. 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 острая лучевая болезнь человека вызвана очень неравномерным облучением поверхности тела и внутренних органов в результате как близости пострадавшего к источнику излучения, так и случайной защиты отдельных участков тела. При достаточной близости пострадавшего к источнику излучения доза облучения, поглощенная на протяжении человеческого тела, уменьшается весьма значительно. 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 малых энергий с небольшой проникающей способностью, вызывающих преимущественное поражение кожи, подкожной клетчатки и слизистых оболочек, но не костного мозга и внутренних органов.

В настоящее время принято выделять 4 степени острой лучевой болезни: легкую, средней тяжести, тяжелую и крайне тяжелую. К легкой относят случаи относительно равномерного облучения 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 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 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 степени 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 без успешной трансплантации костного мозга 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 потребуется лечение, которое может быть обеспечено в обычном многопрофильном стационаре; тяжелая — потребуется помощь специализированного стационара (в плане гематологических нарушений, глубоких кожных либо кишечных поражений); крайне тяжелая — в современных условиях прогноз безнадежен (табл. 12).

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 поглощенные 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 [Мельникова А. Е., 1970, 1971] и лимфоцитов костного мозга [Пяткин Е. К. и др., 1977].

Клиническая картина первичной реакции зависит от дозы облучения, она различна при разных степенях тяжести (табл. 13). 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 первичной реакцией.

Т а б л и ц а 12. Органные поражения и зависимость их клинических проявлений от дозы облучения ткани

Клинический синдром	Минимальная доза, Гр
Гематологический (при равномерном облучении): первые признаки цитопении (тромбоцитопения до $10 \cdot 10^4$ в 1 мкл на 29—30-е сутки) агранулоцитоз (снижение лейкоцитов ниже $1 \cdot 10^3$ (1000) в 1 мкл), выраженная тромбоцитопения	0,5—1 2 и более
Эпиляция: начальная постоянная	Свыше 2,5—3 7 и более
Кишечный (картина энтерита)	3—5, чаще 8—10
Язвенно-некротические изменения слизистых оболочек ротовой полости, ротоглотки, носоглотки	5—10
Поражение кожи: эритема (начальная и поздняя) сухой радиоэпидермит экссудативный радиоэпидермит язвенно-некротический дермит	8—10 От 10 до 16 От 16 до 25 25 и более

Таблица 13. Дифференциация острой лучевой болезни по степени тяжести в зависимости от проявлений первичной реакции

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 позже 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 сильная головная боль, сознание может быть спутанным	Может быть 38—39°C	Резкая гиперемия кожи и инъекция склер

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 сут 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. 14).

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. 131). 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. 14; рис. 132). Таким образом, если дозу облучения в первые дни болезни не установили, то ее можно с достаточной для лечения точностью определять через 1—1½ нед.

При дозах облучения выше 5—6 Гр на костный мозг первоначальное снижение 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 наступят лейко- и тромбоцитопения.

Рис. 131. Динамика лейкоцитов в крови человека после облучения (схема).

1 — первоначальный подъем; 2 — первичное падение; 3 — abortивный подъем; 4 — основное падение; 5 — период агранулоцитоза; 6 — восстановление.

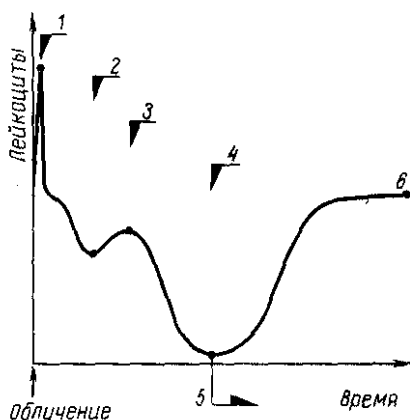
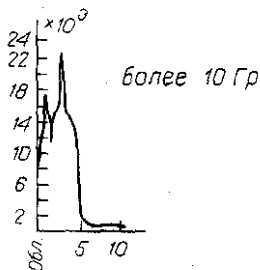
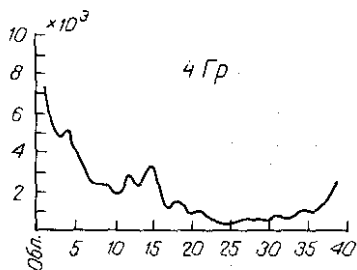
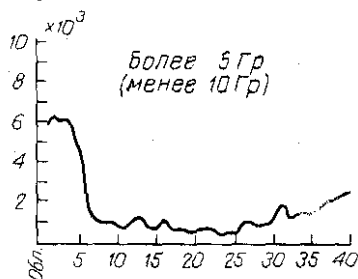
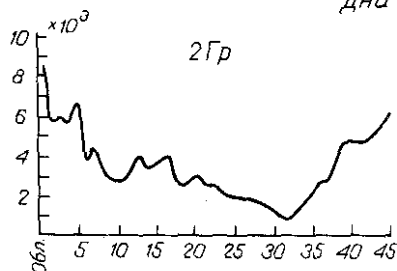
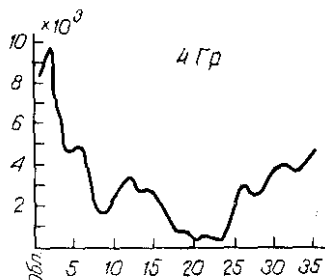
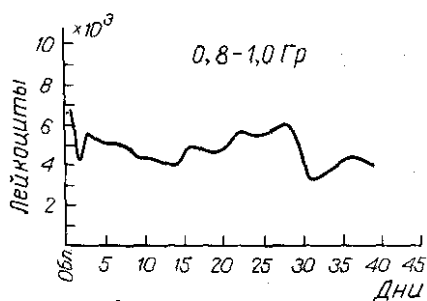


Рис. 132. Динамика лейкоцитов в крови после облучения в разных дозах (собственные наблюдения и данные литературы).



Клинические проявления периода агранулоцитоза и тромбоцитопении идентичны таковым при других формах цитостатической болезни (см. соответствующую главу). Геморрагический синдром при острой лучевой болезни человека не выражен, если не переливают кровь, и период глубокой тромбо-

цитопении занимает не более $1\frac{1}{2}$ —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 [Воробьев А. И., Бриллиант М. Д., 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 (см. рис. 132). 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— $1\frac{1}{2}$ мес) 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.

Таблица 14. Дифференциация острой лучевой болезни по степени тяжести в зависимости от биологических показателей в латентный период

Степень тяжести	Число и процент лимфоцитов через 48—72 ч в 1 мкл	Число лейкоцитов на 7, 8, 9-е сутки (наименьшая цифра) в 1 мкл	Число тромбоцитов на 20-е сутки	Начало периода агранулоцитоза	Срок госпитализации или назначения постельного режима
Легкая	Более 20% (>1000)	>3 000	>80 000	Агранулоцитоза нет	Амбулаторное наблюдение
Средняя	6—20% (500—1000)	2 000—3 000	Менее 80 000	20—33-и сутки	С 20-х суток
Тяжелая	2—5% (100—400)	1000—2000	—	8—20-е сутки	С 8-х суток
Крайне тяжелая	0,5—1,5% (<100)	<1000	—	До 8-х суток	С 1-х суток

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 лучевым 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 $1\frac{1}{2}$ —2 мес [Воробьев А. И. 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—1½ мес. Восстановление слизистой оболочки практически всегда полное: лишь при воздействии на слюнные железы 10 Гр возможно исчезновение саливации [Cazarett, 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, неучащенным кашицеобразным стулом, повышением температуры до фебрильных цифр [Селидовкин Г. Д., 1975]. Время появления этих признаков определяется дозой: чем она больше, тем раньше появится кишечный синдром. При высоких дозах развивается тяжелый энтерит: понос, гипертермия, боли в животе, его вздутие, плеск и урчание, болезненность в илеоцекальной области (см. «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 мес) 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 мес после поражения 17 человек из 23 пострадавших перенесли острый эпителиальный гепатит, один больной умер от гепатаргии. В американской литературе эти случаи гепатита были отнесены к сыновороточным. В нашей стране лучевой гепатит был описан в 1973 г. у 2 пострадавших и имел некоторые особенности: желтуха возникает без продромы, билирубинемия невысокая, но очень высок уровень трансаминаз (в пределах от 200 до 250 ед.), 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 волосяные 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 удается отметить при равномерном облучении в дозах более 4 Гр; он практически не наблюдается при неравномерных облучениях, когда костный мозг получает более 3—4 Гр. Понятие «латентный период» применительно к стадии острой лучевой болезни в целом не сле-

дует использовать, ее нужно характеризовать конкретными терминами: например, период абортивного 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. 12). 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.

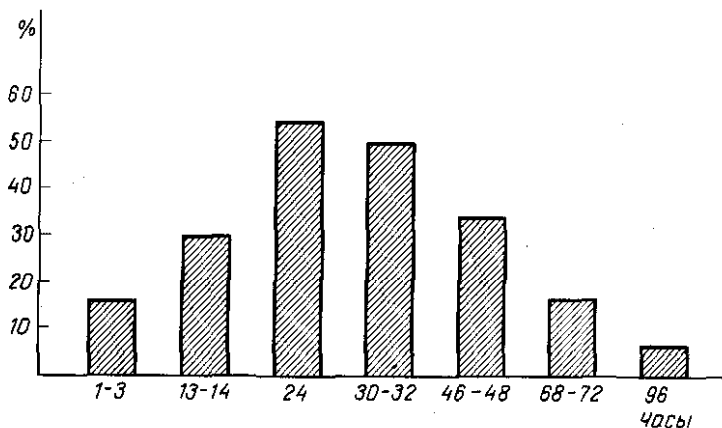
В 1960 г. Tough с соавт. для диагностики лучевого поражения предложили метод хромосомного анализа лимфоцитов периферической крови, стимулированных фитогемагглютинином. Хромосомный анализ выявляет переоблучение спустя большой срок после воздействия, но не дает надежной информации о местных дозах. В 1977 г. Е. К. Пяткин и соавт. обнаружили феномен сохранения в костном мозге клеток с поврежденными хромосомами, способных к митозу под влиянием фитогемагглютинина 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. 15 представлена зависимость частоты хромосомных нарушений от дозы лучевого воздействия для лимфоцитов периферической крови. На рис. 133 представлена кривая зависимости процента клеток костного мозга с хромосомными нарушениями от дозы облучения и времени, прошедшего после облучения. Как видно из рис. 133, 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.

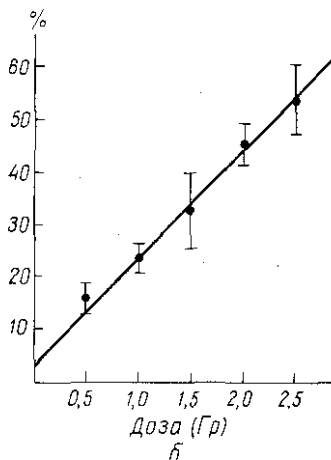
Лечение острой лучевой болезни организуется строго соответственно ее периодам. Лечение первичной реакции симптоматическое: рвоту купируют противорвотными средствами, введением гипертонического раствора хлорида натрия при неукротимой рвоте; при дегидратации необходимо введение плазмозаменителей.

Лечение септических осложнений периода агранулоцитоза, геморрагического синдрома, некротической энтеропатии — см. главу «Цитостатическая



а

Рис. 133. Зависимость частоты aberrantных клеток в костном мозге человека (в процентах) от времени, прошедшего после облучения (а), и от дозы облучения (б).



б

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 (8,3 г%) при отсутствии признаков острой кровопотери переливать кровь не следует, так как имеющаяся у этих больных склонность к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию усиливается переливаниями крови и может реализоваться тяжелым геморрагическим синдромом.

После ликвидации всех выраженных проявлений острой лучевой болезни (костномозговой, кишечный, оральный 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, кровоизлияния на глазном дне, повышение внутриглазного давления, возможно, с последующей потерей зрения в пораженном глазу.

Таблица 15. Частота хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови при гамма-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	12,8—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

Примечание. Расчеты произведены по формулам Bender, Gooch (1962):

$$V_1 = 2,25 \cdot 10^{-1} D,$$

где V_1 — число фрагментов на клетку; $2,25 \cdot 10^{-1}$ — коэффициент возникновения фрагментов на клетку на 1 Гр; D — доза облучения, Гр;

$$V_2 = 3,22 \cdot 10^{-4} D,$$

где V_2 — число дицентриков на клетку; $3,22 \cdot 10^{-4}$ — коэффициент возникновения дицентриков на клетку на 1 Гр.

ИММУННЫЙ АГРАНУЛОЦИТОЗ

Иммунный агранулоцитоз представляет собой синдром ряда самостоятельных заболеваний, при которых преждевременная гибель гранулоцитов обусловлена появлением антител. Аутоагрессия может распространяться на несколько ростков — и гранулоцитарный, и тромбоцитарный, и эритроцитарный.

Иммунный агранулоцитоз может быть аутоиммунным (при системной красной волчанке, ревматоидном артрите, хроническом лимфолейкозе и др.) или связанным с образованием антител к экзогенным антигенам — гаптенам. Иммунный агранулоцитоз нередко приобретает циклические рецидивирующие формы, особенно если его провоцирует инфекция (чаще аденовирусная).

Этиология и патогенез. Причиной гаптенового агранулоцитоза служит гиперчувствительность к ряду медикаментов или других гаптен, т. е. веществ, способных соединиться в организме с белком, становиться полными антигенами, вызывающими образование антител (лейкоагглютинины, лейколизины), которые реагируют с антигеном на поверхности гранулоцитов.

Kracker (1933), а затем Madison, Sqier (1934) впервые описали гаптеновый агранулоцитоз от амидопирина и показали, что время сенсibilизации к амидопирину может быть различным; ей может предшествовать длительный прием лекарства без изменения уровня гранулоцитов. Разрешающий эффект амидопирин обнаруживается в течение нескольких часов: повторное назначение минимальной дозы препарата, как показали авторы, уже через 2—3 ч приводит к нейтропении, а через 12 ч — к агранулоцитозу. Патогенез иммунного агранулоцитоза изучен недостаточно. Серологические тесты в большинстве случаев не позволяют выявить антитела к лейкоцитам у больных гаптеновым агранулоцитозом.

Агранулоцитоз может развиваться не только вследствие образования антител к гранулоцитам, но и под действием циркулирующего иммунного комплекса антитела с гаптеном и белком при участии комплемента, так как на поверхности гранулоцитов есть присоединяющие комплекс рецепторы к Fc-фрагменту иммуноглобулина и C_3 -компоненту комплемента, — это им-

мунокомплексный механизм развития агранулоцитоза. При аутоагрессивных заболеваниях антигены в иммунных комплексах могут быть эндогенными, например, тканевые антигены или антигены клеток крови и т. д.

Чаще всего оказываются гаптенами: диамокс, амидопирин, амодиахин, антипирин, ацетилсалициловая кислота, барбитураты, изониазид (тубазид), мепробамат, фенацетин, фенацетамид, бутадиион, плазموхин, прокаинамид, индометацин, левамизол; сульфаниламиды; метициллин, триметаприм (бисептол), пириметамин, хлорохин, кинакрин, антидиабетические сульфаниламидные препараты, инсектициды.

Агранулоцитарный эффект отдельных лекарственных препаратов, которые обладают определенным цитостатическим действием на нормальный костный мозг, но не используются в качестве противоопухолевых средств, как теперь известно, связан с генетическими дефектами кроветворных клеток. Это относится, в частности, к левометицину [Nagao, Maner, 1969], хлорпромазину (аминазину) [Pisciotta, 1973], клозапину (лепонексу) — новому антидепрессанту, который в Финляндии, например, вызывал агранулоцитоз в 21 раз чаще, чем в других странах [Anderman, Griffith, 1977; Idänpää-Heikkilä et al., 1977].

Клиническая картина иммунного агранулоцитоза характеризуется тяжелой инфекцией, прежде всего на слизистой оболочке рта, глотки (ангины, стоматита), пневмонией, сепсисом (Е. А. Кост). Тяжесть инфекционных осложнений определяется длительностью агранулоцитоза: 2—3 дня он иногда может и не сопровождаться повышением температуры, ангиной и т. п., но при длительности агранулоцитоза более недели вероятность инфекции становится очень высокой, при 2-недельном агранулоцитозе нам не встречались случаи без тяжелых инфекционных поражений.

Другим важным элементом, определяющим частоту и тяжесть инфекций, является глубина агранулоцитоза. При иммунном, особенно спровоцированном гаптенами (см. ниже), агранулоцитозе гранулоцитов в крови обычно нет, инфекция практически обязательна в первые же дни болезни. Если агранулоцитоз (это бывает чаще при аутоиммунных процессах) приближается к своей верхней границе (750 клеток в 1 мкл), то инфекции может не быть на протяжении 2—3 нед. Это позволило А. Е. Баранову считать критическим не 750, а 500 гранулоцитов в 1 мкл крови.

Понятие о критической цифре гранулоцитов имеет важное практическое значение; эта цифра определяет начало профилактики инфекций у больного. Действительно, в хороших бытовых условиях, особенно при изоляции, вероятность инфекции при уровне гранулоцитов около 500—700 в 1 мкл не столь велика. Иная картина наблюдается в гематологических стационарах, где скапливаются больные с выраженной иммунодепрессией (хронический лимфолейкоз, миеломная болезнь, лечение цитостатиками). Здесь инфицирование высокое даже при сравнительно неглубоком агранулоцитозе.

Картина крови при гаптенном агранулоцитозе характеризуется изолированным исчезновением гранулоцитов и моноцитов. Остальные элементы крови не претерпевают существенных изменений. При затяжном процессе иногда наступает некоторая лейкопения. Выход из агранулоцитоза сопровождается появлением в крови плазматических клеток, единичных миелоцитов, одновременно с ними, а иногда на день раньше возникает моноцитоз, далее бурно растет процент зрелых гранулоцитов. В течение недели состав крови нормализуется. Изолированные «нули» гранулоцитов в крови — отличительный признак гаптенного агранулоцитоза.

Картина крови при аутоиммунном агранулоцитозе такая же, но при нем чаще сохраняются единичные гранулоциты. При обеих формах число лейкоцитов снижается умеренно — до $1,5 \cdot 10^3$ — $3 \cdot 10^3$ в

1 мкл за счет сохранения лимфоцитов. Аутоиммунный агранулоцитоз, осложняющий основное заболевание, обычно проявляется умеренным снижением процента гранулоцитов. Однако на гематологическую картину в этом случае влияет основное заболевание, которое может провоцировать и аутоиммунный тромбоцитоз, и аутоиммунный лизис эритроцитов. Картина «дицитоза», «панцитоза» нередко встречается при хроническом лимфопролиферативном заболевании.

Инфекционные процессы при агранулоцитозе склонны давать деструктивные очаги: язвенный стоматит — в некротический с перфорацией мягкого неба, дужки и т. п. При агранулоцитозе часто наблюдается грамотрицательный сепсис, обусловленный сапрофитной флорой — кишечной палочкой, протеем, синегнойной палочкой. Грамотрицательный сепсис вызывает тяжелую интоксикацию, гипертермию до 40—41°C, артериальную гипотонию, гиперемии кожи, иногда преимущественно верхней половины тела. При синегнойном сепсисе возможно появление метастатических мелких очагов на коже, имеющих черную окраску, приподнимающихся над поверхностью кожи, увеличивающихся в размерах за десятки минут. Такие же очаги можно обнаружить на аутопсии в легких, почках и других органах. Эти очаги содержат почти чистую культуру синегнойной палочки. Начало гранулоцитопоза обычно обрывает этот сепсис, падение температуры даже опережает появление гранулоцитов в крови (вначале их не обнаруживают из-за массивного потребления в тканях).

Тяжелым осложнением агранулоцитоза является некротическая энтеропатия. При иммунном агранулоцитозе некротическая энтеропатия встречается реже, чем при цитостатической болезни, так как непосредственного повреждения слизистой оболочки, вызываемого цитостатическим воздействием, нет. Геморрагическая форма энтеропатии при иммунном агранулоцитозе не наблюдается, поскольку нет тромбоцитопении.

Развивается энтерит: жидкий или кашицеобразный стул, вздутие живота, схваткообразные боли, нарастание интоксикации, повышение температуры. При осмотре отмечаются плеск и урчание в илеоцекальной области, болезненность при пальпации кишечника, чаще в правой подвздошной области.

Пунктат костного мозга на высоте иммунного гаптенного агранулоцитоза не содержит никаких клеток гранулоцитарного ростка. Вместе с тем в трепанате костный мозг оказывается клеточным не только за счет клеток красного ряда, но и за счет гиперплазии плазматических клеток; наблюдается мегакарицитоз.

Начинающийся выход из агранулоцитоза знаменует появление своеобразных крупных, с бобовидным или круглым ядром клеток, несколько даже превышающих по размерам нормальные промиелоциты, очень их напоминающих по структуре ядра и цвету цитоплазмы, но содержащих скудную, пылевидную зернистость («клетки выхода»). На следующий день появляется много промиелоцитов (рис. 134), через день в костном мозге уже достаточное количество более зрелых гранулоцитов.

Продолжительность иммунного агранулоцитоза при разных формах неодинакова. Гаптенный агранулоцитоз в большинстве случаев заканчивается в течение 1—2 нед. Однако ряд гаптенов очень долго сохраняется в организме (фенилбутазон и его производные), и агранулоцитоз при этом может затягиваться. Если на фоне уже имеющегося гаптенного агранулоцитоза продолжается или возобновляется прием гаптена, то агранулоцитоз продолжается несколько недель, заканчиваясь обычно смертью больных.

Терапевтическая тактика при обеих формах агранулоцитоза сводится в основном к лечению инфекционных осложнений. Долго при гаптенном агранулоцитозе назначали глюкокортикоидные гормоны. Одна-

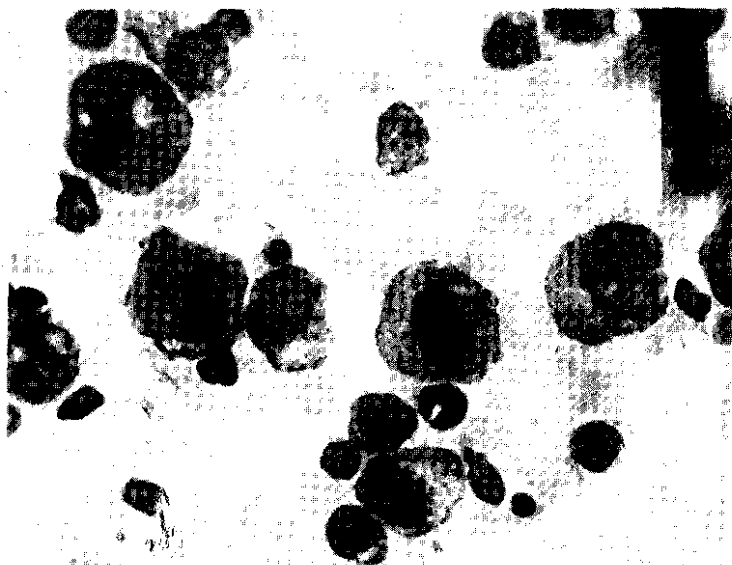


Рис. 134. Костный мозг при выходе из агранулоцитоза (стернальный пунктат): много промиелоцитов, но нет более зрелых гранулоцитарных элементов; встречаются лимфоциты и эритроциты. Ув. 900.

ко снижение инфекционного иммунитета при глюкокортикостероидной терапии заставляет отказаться от их применения при агранулоцитозе. Кроме того, не удастся строго доказать, что эта терапия ускоряет восстановление гранулопоэза и выход из агранулоцитоза. Однако при аутоиммунном агранулоцитозе применение глюкокортикостероидов безусловно показано.

Необходимо еженедельно проверять кровь у лиц, принимающих хлорпромазин, клозепин и другие перечисленные выше препараты.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НЕЙТРОПЕНИИ И АНОМАЛИИ ЛЕЙКОЦИТОВ

Наследственные нейтропении представляют собой группу заболеваний с периодическим или постоянным резким снижением уровня нейтрофилов в крови и костном мозге. Эти заболевания наследуются преимущественно по аутосомно-рецессивному типу.

Постоянная наследственная нейтропения впервые описана в Швеции [Kostmann, 1956], это практически полный анейтрофилез, выявляемый сразу же после рождения.

Патогенез заболевания неясен. Вероятно, в основе нарушения созревания нейтрофилов лежит дефицит факторов, ответственных за дифференцировку клеток на стадии промиелоцита или более ранних клеток.

Клинически болезнь можно заподозрить тогда, когда у ребенка раннего возраста повторно появляются гнойнички на теле и оставляют после себя рубцы, напоминающие оспенные. В дальнейшем на первый план выступает альвеолярная пиорея — симптом настолько постоянный, что сам по себе должен стать основанием для исследования крови. Дети заболевают повторными пневмониями, у них развиваются абсцессы легких, которые

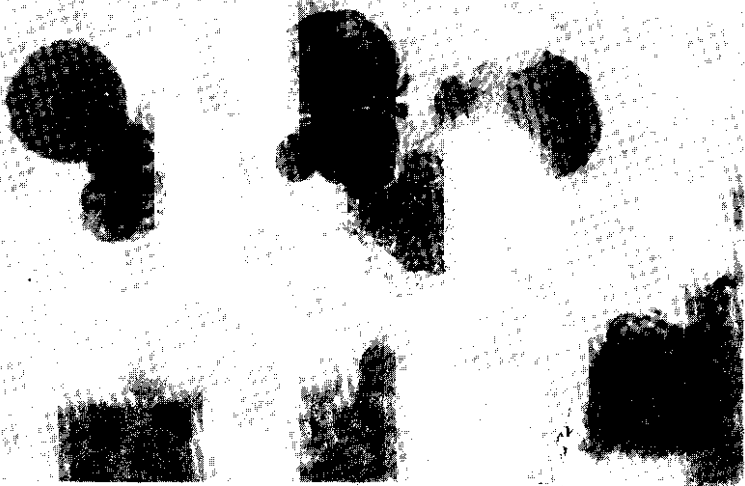


Рис. 135. Молодые клетки моноцитарного ряда в костном мозге больного наследственной нейтропенией. Ув. 900.

в условиях нейтропении не оставляют (по данным рентгенографии) никаких следов. Единичные наблюдения в нашей стране, в отличие от данных Kostmann, показали несколько более мягкое течение процесса.

Картина крови: нейтрофилов или нет совсем, или они представлены 1—2% при нормальном лейкоцитозе; в крови и костном мозге отмечаются эозинофилия и моноцитоз; количество тромбоцитов, эритроцитов нормально. Увеличение содержания моноцитов в крови может явиться источником диагностических ошибок, которым способствует «молодость» этих моноцитов: структура ядра несколько гомогенна, иногда видна нуклеола. Настоящих бластных клеток нет, поэтому предположение об остром лейкозе должно быть отброшено. Исследование костного мозга обнаруживает, помимо эозинофилии и молодых клеток моноцитарного ряда (рис. 135), обрыв созревания гранулоцитов на стадии промиелоцитов, процент которых резко возрастает (до 20—30), цитоплазма содержит обильную зернистость.

Описываются варианты постоянной нейтропении, где созревание нейтрофилов обрывается на стадии миелоцитов [Zuelzer, Bajoghli, 1963]. Клиническая картина болезни при этом существенно не меняется.

Прогноз Если дети не умирают в первые годы жизни, то в дальнейшем тяжесть инфекционных процессов несколько уменьшается, наступает относительная компенсация болезни, в крови все чаще удается отметить небольшое количество нейтрофилов.

Лечение заключается в антибиотикотерапии гнойных процессов. Маленькие дети должны находиться под специальным диспансерным наблюдением с немедленной госпитализацией в случае тяжелой инфекции. После появления зубов необходимо постоянно санировать полость рта.

Доброчкаественная наследственная нейтропения описана в 1947 г. Bousser, Neyde. Она клинически себя никак не проявляет, однако в крови отмечается умеренная лейкопения (2000—3000 в 1 мкл) при уменьшении содержания нейтро-

филов до 20—30%. Другие показатели крови и состав костного мозга нормальны. Склонности к учащению инфекций при этом нет, однако у некоторых больных отмечается легкая астения [Кассирский И. А., Денщикова Д. И., 1970].

Периодические нейтропении. Клиническая картина. Периодически, обычно через довольно точный интервал — от 2—3 нед до 2—3 мес (у каждого больного этот ритм собственный и постоянный), из крови исчезают нейтрофилы. До этого кровь сохраняет нормальный состав, а затем вместе с исчезновением нейтрофилов увеличивается содержание моноцитов и эозинофилов.

В этот момент в костном мозге обрывается созревание нейтрофилов на стадии промиелоцитов и увеличивается процент моноцитов и эозинофилов. В период криза число лейкоцитов снижается до 2×10^3 — 3×10^3 (2000—3000) в 1 мкл. Нейтропения (обычно полное отсутствие нейтрофилов) продолжается 4—5 дней. В это время температура, как правило, повышается до фебрильных цифр, появляются гнойнички на теле, стоматит. Так же как и при постоянной форме, бывают ангины, пневмонии, абсцессы легких.

Заболевание наследуется чаще по рецессивному типу, хотя описаны случаи доминантного наследования. Бывают формы и без точной периодичности кризов.

Прогноз заболевания определить трудно. Мы не наблюдали смертельных исходов. Тяжесть болезни, как и при постоянной форме, ослабевает с возрастом. Если в первые годы преобладают гнойнички кожи, легочные инфекции, то в дальнейшем в основном рецидивируют ангины, фарингиты, нарастает тяжесть алейзолярной пиореи.

Лечение. Делаем попытки предотвратить нейтропению применением половых гормонов — тестостерона энантата по 200 мг 1 раз в неделю внутримышечно, тяжесть болезни ослабевала.

Для профилактики больным накануне ожидаемого падения уровня нейтрофилов назначают антистафилококковые антибиотики — оксациллин, олететрин. Эффективна трансплантация костного мозга.

Пельгеровская аномалия лейкоцитов — доминантно наследуемая аномалия лейкоцитов, заключающаяся в нарушении сегментации ядер гранулоцитов: преобладают ядра в виде палочки, эллипса, боба, а число сегментов в нейтрофилах, за редким исключением, не превышает двух. Известны и круглоядерные гранулоциты (при крайне редких гомозиготных формах они преобладают), которые по внешним признакам можно ошибочно принять за миелоциты. В отличие от миелоцитов эти клетки имеют типичное для сегментоядерного нейтрофила или эозинофила грубое комковатое ядро [Алексеев Г. А. и др., 1964].

Эта аномалия описана голландским гематологом К. Pelger при туберкулезе. В дальнейшем было показано, что наряду с наследственными случаями встречаются и приобретенные пельгеровидные изменения гранулоцитов при системной красной волчанке, сублейкемическом миелозе, хроническом миелолейкозе. Однако при этих состояниях наблюдаются отдельные пельгеровоподобные элементы, а при наследственной аномалии поражен весь гранулоцитарный росток. Пельгеровская аномалия обычно не сочетается с другими наследственными дефектами, не сопровождается какими-либо патологическими изменениями в организме и не требует лечения.

Синдром Чедиака—Хигаси представляет собой редкое аутосомно-рецессивно наследуемое заболевание, обусловленное прежде всего нарушением функции нейтрофилов, с крупными гранулярными включениями в цитоплазме всех форм лейкоцитов в крови. Эти включения особенно четко видны при окраске на пероксидазу.

При синдроме Чедиака — Хигаси освобождение миелопероксидазы, обеспечивающее бактерицидную функцию нейтрофилов, замедлено. Кроме того, у этих клеток снижен хемотаксис.

Больные с синдромом Чедиака—Хигаси — альбиносы, страдают фотофобией и частыми инфекционными осложнениями, которые особенно учащаются во втором

периоде болезни; нарастает тяжесть процесса, появляются гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, выраженная панцитопения и повышается температура.

Как правило, больные с синдромом Чедиака — Хигаси умирают, не дожив до 10 лет. Патогенетической терапии нет.

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ СИНДРОМОЛОГИИ

Мы считаем важным расшифровать некоторые часто встречающиеся синдромы, связанные с лейкопенией, увеличением СОЭ, селезенки и лимфатических узлов. Эти синдромы вызывают диагностические затруднения потому, что их существование неизвестно врачу, либо потому, что их выявлению препятствует беспорядочность диагностического поиска.

ЛЕЙКОПЕНИИ

Лейкопенией следует считать уровень лейкоцитов, который при повторных анализах крови (не менее 3) — составляет в среднем $4 \cdot 10^3$ в 1 мкл. Если пациент не чувствует себя больным, а осмотр не выявляет какой-либо патологии, прежде чем приступать к травматичным исследованиям (трепанобиопсия, пункция костного мозга и т. п.), необходимо на протяжении 3—4 нед убедиться в неслучайности обнаруженной лейкопении.

Уже в начале диагностического поиска при неясной лейкопении необходимо иметь: а) повторные анализы крови с обязательным подсчетом ретикулоцитов и тромбоцитов; б) сведения о размерах печени — если она не пальпируется, то определяют ее перкуторные размеры по Курлову, обращают внимание на перкуторный звук над правым подреберьем; в) сведения о пальпируемости селезенки (если она пальпируется, см. раздел «Увеличение селезенки» данной главы); г) анализ мочи с результатом определения гемосидерина; д) биохимическую характеристику функций печени в доступном объеме, но обязательно с исследованием билирубина по фракциям, протромбина, холестерина; е) электрофорграмму белков сыворотки, уровень аминокотрансфераз, 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 $2 \cdot 10^3$ — $3 \cdot 10^3$ в 1 мкл. Обычно это перераспределительная лейкопения, часто встречающаяся при вирусной инфекции. Дополнительным признаком может служить обнаружение небольшого числа (обычно — менее 10%) лимфоцитов с широкой базофильной цитоплазмой, имеющей перинуклеарное просветление. Подобные клетки встречаются при инфекционном мононуклеозе, но в существенно большем количестве. Через 1—2 мес 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 и (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 1½ нед 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 СОЭ, содержание α₂ 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 (эхография, компьютерная томография). 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, отмечают, 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 показа-

теле, выраженной анемии, иногда тромбоцитопении, низким уровне сывороточного железа. Кожные покровы серовато-бледные. Если обнаруживается гемосидерин в моче (его необходимо активно выявлять), то очевиден внутрисосудистый гемолиз: либо пароксизмальная ночная гемоглобинурия Маркиафавы — Микели с постоянной гемосидеринурией, либо гемолизинная форма аутоиммунной гемолитической анемии, либо (редко) иная форма внутрисосудистого гемолиза. Во всех этих случаях окончательный диагноз ставят в специализированном стационаре.

Вариант 2): в анализе крови обнаруживается норма- или гиперхромная анемия и наряду с ней тромбоцитопения. В этом случае необходима пункция и трепанобиопсия костного мозга, которая может выявить и апластическую анемию, и тот или иной гемобластоз, и витамин В₁₂-дефицитную анемию. В первом случае будут скудный пунктат и преобладание жира в трепанате, во втором — пунктат покажет или бластоз (при острых лейкозах), или существенное повышение какого-либо клеточного ростка (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 В₁₂-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 удается; уровень лейкоцитов — $2 \cdot 10^3$ — $4 \cdot 10^3$ (в большинстве анализов — меньше $4 \cdot 10^3$ в 1 мкл), 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 $1,5 \cdot 10^3$ — $2 \cdot 10^3$ в 1 мкл, 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 СОЭ. 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 или стоматит, гингивит. Полиартрита, миозита, кожных

высыпаний, нефропатии нет. Белки острой фазы воспаления и СОЭ существенно не изменены. Необходимо самое тщательное выяснение возможности приема цитостатических препаратов (истерия, суицидальная попытка, случайное отравление), воздействия ионизирующей радиации. Поскольку сочетание внезапной лейкопении и эпилепсии 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 межблочного 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 $20 \cdot 10^3$ в 1 мкл) 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. 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 *T* в передних и боковых отведениях.

Вариант ж): взрослый человек употребляет снотворные (эуноктин, радедорм и др.), успокаивающие (седуксен, феназепам и др.) средства. Количество лейкоцитов $2 \cdot 10^3$ — $4 \cdot 10^3$ в 1 мкл, 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 $3 \cdot 10^3$ — $4 \cdot 10^3$ в 1 мкл, 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 innocens*. 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 с такой немотивированной, не сопровождающейся никакими неприятными ощущениями лейкопенией могут начи-

наться острый лейкоз, сублейкемический миелоз (редко), хронический интерстициальный 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 компьютерной томографии или эхографии, 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 рентгенограмму 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, нецелесообразно 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 $1\frac{1}{2}$ —2 мес после инфекции.

В местах широкого распространения малярии и тяжелых кишечных инфекций, которые иногда совпадают с зонами распространенности гемоглинопатий, у обследуемых довольно часто пальпируется селезенка. Ее увеличение объясняется перенесенной малярией (метамалерийная спленомегалия, метайнфекционная спленомегалия). Как показали некоторые работы последних лет [Альпидовский В. К., 1982], само по себе существование метайнфекционной, в том числе и метамалерийной, спленомегалии, как правило, является следствием вялотекущего процесса, который можно купировать повторными курсами противомалерийной (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 («лимфо-

моноцитов») при спленомегалии 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 повышениях 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 и (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, хроническом моноцитарном 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 хроническом моноцитарном 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 обилия клеток Гоше доказывает диагноз этого заболевания.

Ситуация 2. Обнаружение спленомегалии у ребенка младшего возраста заставляет решать те же диагностические задачи, однако врожденный лейкоз уступает место приобретенным лейкозам, чаще острому лимфобластному.

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 повышениях 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 противоинфекционную терапию, следует искать другие причины увеличения селезенки. До начала антибиотикотерапии, предполагаая 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 лимфопролиферативного 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.

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, подлежащие биопсии, определяют с применением совершенной техники. 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 лимфопролиферативных процессах и лимфогранулематозе.

Ситуация 4. Спленомегалия с измененными биохимическими показателями и (или) показателями крови: снижен уровень протромбина и (или) холестерина, изменены белковые фракции, снижено или несколько повышено содержание в крови лейкоцитов и (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; лимфоцитомы селезенки, подтвержденная небольшим лимфоцитозом в костном мозге (не обязательно) 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 отмечаются существенное увеличение СОЭ, 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.

ЛИМФАДЕНОПАТИИ

Нормальные лимфатические узлы ребенка и взрослого имеют мягкую или эластическую консистенцию, обычно плоские, бобовидные или круглые. Размеры нормальных лимфатических узлов различны: 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 (трепанобиопсия и пункция), хотя сами по себе эти признаки указывают на лимфопролиферативную опухоль. В отсутствие кровопотерь 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 СОЭ 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 неубедительна. Врач, который должен выяснять природу лимфаденопатии, не подменяя патологоанатома, должен 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 анализ отпечатков и (желательно) 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 отпечатком, подвергаемым цитологическому и цитохимическому анализу.

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 нед тенденцией к уменьшению этих узлов, а напротив, они растут, — нужна биопсия. Во всех случаях делают отпечатки материала для цитологиче-

ского 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 лимфаденопатия при интоксикации (туберкулезной или другой). Отсутствие подозрительных лимфатических узлов (обычно плотные узлы «деревянной» или даже «каменной» консистенции, или узлы, изолированно растущие) позволяет оставить ребенка под наблюдением педиатра. Контроль за лимфаденопатией 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 (например, 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 лимфаденопатии. 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 показателями 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, но не 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 лимфаденопатии требует наблюдения за больным, при очевидных признаках воспаления — назначения антибиотиков, (но не стероидных гормонов, которые нельзя применять ни в каком виде, включая минимальные количества, например в пресоциле). 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 5. 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 СОЭ превосходит лейкоцитоз и белки острой фазы воспаления. Вместе с тем есть ограниченное число болезней, где увеличение СОЭ на протяжении значительного времени может быть единственным или важнейшим симптомом. В данном разделе разбираются ситуации, где увеличение СОЭ на протяжении нескольких недель не удается связать с каким-либо заболеванием.

Чтобы составить представление о возможном объеме «диагностического поиска» при увеличенной СОЭ, как ведущем признаке, необходимо получить детальные анамнестические сведения. Опыт показывает, что основная часть ошибок в расшифровке непонятного увеличения СОЭ (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, малозначачих, 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 сердцебиения, и они медленно, в течение 1—2 нед и более, ослабевали под влиянием массивной антибиотикотерапии. Однако нередко больной предыдущими консультациями специалистов уже ошибочно ориентирован и знает, что столь выраженное увеличение СОЭ не может быть связано с тонзиллитом. В дальнейшем больной уже ничего и не говорит врачу об остром тонзиллите.

Осмотр больного с непонятным ускорением СОЭ требует внимания к основным «горячим» точкам: размерам и консистенции лимфатических узлов, тщательнейшей повторной пальпации селезенки, обязательно при расследованном 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.

Врач должен располагать рентгенограммой легких, общим анализом крови с подсчетом тромбоцитов и ретикулоцитов, электрофоретической картиной сыворотки крови, анализом мочи.

Ситуация 1. Увеличение СОЭ 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 парапротеинемический гемобластоз (миеломная болезнь, болезнь Вальденстрема, секреторная лимфоцитома). Исключение этой группы заболеваний необходимо во всех случаях резкого увеличения СОЭ даже тогда, когда, казалось бы, причина ясна, например, обнаружен гипернефроидный рак или септический эндокардит. В последние годы участились парапротеинемические 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 СОЭ. Если других изменений в крови нет, белковый электрофорез и иммунофорез патологии иммуноглобулинов не обнаружили, то необходимо тщательное онкологическое исследование. Снижение уровня γ -глобулинов и иммуноглобулинов (или только иммуноглобулинов) в сыворотке крови может быть единственным лабораторным признаком лимфоцитомы — опухоли лимфатических узлов или селезенки, состоящей из зрелых лимфоцитов.

Онкологическое исследование предполагает использование всех доступных методов изучения состояния пациента: физикальных — пальпация лимфатических узлов, органов брюшной полости, почек, гинекологическое исследование (все это требует большой тщательности, неторопливости, расслабления брюшного пресса); инструментальных — гастроскопии, рентгенологического исследования желудочно-кишечного тракта, колоноскопии, контрастного и вазографического исследования почек, пункции и трепанобиопсии костного мозга, компьютерной томографии органов ниже диафрагмы, а в случае сомнительной рентгенографической картины — и выше диафрагмы. Если все эти исследования не объяснили увеличение СОЭ, то необходимо взять больного под диспансерное наблюдение. Указанный комплекс лабораторно-инструментальных исследований при неизменной клинической картине обычно ранее чем через полгода не повторяют.

Среди заболеваний, приводящих к увеличению СОЭ, 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 СОЭ 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 СОЭ абсолютно недопустимы: не только глюкокортикостероиды и антибиотики, но и симптоматические средства — анальгезирующие и противовоспалительные (анальгин, бруфен, метиндол и т. п.) применять нельзя, если болевой синдром не очень выражен.

Ситуация 2. СОЭ 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 всеобщий 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 сожалению, как показывает опыт, не тронутые «слепой» антибактериальной терапией больные с лихорадкой и увеличенной СОЭ 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 СОЭ 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, рифадин, цепорин, также обладающий туберкулостатическим действием). Положительный эффект такой терапии — нормализация температуры через 2—3 нед, а в дальнейшем и снижение СОЭ — 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, тубазида 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 электрофореграмме белков сыворотки крови делают пункцию и трепанобиопсию костного мозга (см. «Миеломная болезнь, диагноз»). Проводятся и онкологические исследования, и выявление системной патологии соединительной ткани (см. «Ситуация 1»).

Большие трудности нередко вызывает поиск воспалительного очага, лежащего в основе увеличения СОЭ. 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, газовых 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 СОЭ. 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 СОЭ 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 эритроцитарных клеток 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 гемолизиновой формы аутоиммунной гемолитической анемии (см. «Гемолитические анемии»).

Предположение об иммунокомплексном синдроме как причине увеличения СОЭ анализируется в первую очередь по клинической картине: полиартритический синдром, признаки диффузного гломерулонефрита, полиневрит, миокардит, пульмонит.

Ситуация 3. Увеличение СОЭ обнаружено после острого воспалительного заболевания. С такими случаями часто встречается каждый врач, но прежде чем приступать к диагностическим исследованиям, необходимо убедиться, что ранее СОЭ не была увеличена. Если это не удастся, то ситуация становится аналогичной ситуации 2, обсуждавшейся выше. Сохранение увеличенной СОЭ после инфекции отражает либо замедленную нормализацию белкового и полисахаридного состава крови при исчезновении воспалительного очага, либо воспалительный очаг сохранился, но стал клинически неопределимым.

Диагностические исследования в описываемой ситуации направлены на наиболее вероятные причины увеличения СОЭ — 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 СОЭ 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 СОЭ.

Подозрение на иммунокомплексный синдром после инфекции может быть обоснованным при выявлении диффузного гломерулонефрита, полиартрита, полиневрита, миокардита и т. п.

Manual of Hematology: in 2 Volumes Ed by A. I. VOROBYOV. 2-nd revised and updated edition. Moscow, „Meditsina“, 1985, vol. I—448 p., vol. II — 368 p., illustrated.

The book provides a systematic presentation of the current clinical hematology. General part of the manual describes ultrastructure of the cell, features an up-to-date concept of normal hemopoiesis, hemostasis, kinetic and cytochemical peculiarities of the hemopoietic cells. Surveys methods of patient examination — paracentetic diagnosis, radionuclide, cultural, coagulologic and other methods.

The part „Particular hematology“ deals with regularities of hemoblastoses pathogenesis, chromosomal disorders, current classification of leukoses. Gives a detailed description of the clinical picture of acute leukosis, chronic leukosis (including paraproteinemic hemoblastosis), chemotherapy planning. Expounds nonleukemic hemoblastoses: lymphosarcoma, lymphogranulomatosis, lymphocytoma of the spleen. Among other subjects covered are: classification of lymphosarcoma, chemotherapy and radiation treatment of lymphogranulomatosis, practical evaluation of leukomoid reactions, main clinical syndromes. Describes anemias, hemorrhagic diathesis, syndrome of disseminated intravascular coagulation, cytostatic disease caused by chemotherapy and radiation.

Readership: internists.

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие ко второму изданию	3
Предисловие к первому изданию	5

ОБЩАЯ ЧАСТЬ

Клетка. И. А. Воробьев	7
Кроветворение. А. И. Воробьев, И. Л. Чертков, М. Д. Бриллиант	22
Класс стволовых клеток	24
Класс полипотентных клеток-предшественниц	26
Класс унипотентных клеток-предшественниц миелопоэза	28
Класс морфологически распознаваемых клеток	31
Шунтовое кроветворение (гипотеза)	32
Возрастная смена фазов кроветворения (гипотеза)	35
Вопросы регуляции кроветворения	37
Лимфопоэз	42
Костный мозг. М. Г. Абрамов	43
Пункционная диагностика	51
Прижизненное гистологическое исследование костного мозга. А. Н. Смирнов	53
Гематологическая норма. И. А. Грибова	57
Культивирование тканей в гематологии. А. И. Колесникова, А. Н. Смирнов	59
Радионуклидные методы в гематологии. Я. Д. Сахибов	66
Исследование системы кроветворения	66
Исследование печени	70
Исследование почек	71
Компьютерная томография в гематологии. С. К. Терновой	71
Функциональные особенности нейтрофилов. А. Н. Смирнов	78
Моноциты и макрофаги. М. Д. Бриллиант, А. И. Воробьев	83
Эозинофилы. Л. Д. Гриншпун, Ю. Э. Виноградова	90
Лимфоциты. Ю. Э. Виноградова	93
Т-лимфоциты	95
В-лимфоциты	101
Ни Т- ни В-лимфоидные клетки	109
Гистохимические особенности лейкоцитов крови и костного мозга в норме. М. И. Бронштейн	110
Эритроциты. М. Д. Бриллиант	115
Ретикулоциты	122
Обмен железа. Л. И. Идельсон	122
Биосинтез порфиринов и гема	128
Структура глобина	130
Деструкция гемоглобина и эритроцитов в норме. М. Д. Бриллиант	131
Система гемостаза. З. С. Баркаган	133
Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз	134
Система свертывания крови	143
Противосвертывающие механизмы	148
Фибринолитическая (плазминовая) система	151
	445

ЧАСТНАЯ ГЕМАТОЛОГИЯ

Гемобласты	157
Общий патогенез гемобластозов. <i>А. И. Воробьев</i>	157
Изменения хромосом при гемобластозах. <i>Е. К. Пяткин</i>	163
Активация клеточных онкогенов при перестройке хромосом	170
Этиология гемобластозов человека. <i>А. И. Воробьев, М. Д. Бриллиант</i>	173
Классификация лейкозов. <i>А. И. Воробьев, М. Д. Бриллиант</i>	181
Острые лейкозы	191
Общие принципы диагностики	191
Предлейкоз	194
Внекостномозговые поражения	196
Поражение нервной системы	196
Классификация стадий острого лейкоза	202
Особенности отдельных форм	205
Острый миелобластный и миеломонобластный лейкозы	205
Острый промиелоцитарный лейкоз	207
Острый монобластный лейкоз	210
Острый эритромиелоз (болезнь Ди Гульельмо)	211
Острый мегакариобластный лейкоз	213
Острый малопроцентный лейкоз	214
Вторичные острые нелимфобластные лейкозы	215
Острый макрофагальный лейкоз	216
Острый лимфобластный лейкоз	217
Острый плазмобластный лейкоз	221
Острый неклассифицируемый лейкоз	221
Лечение острых лейкозов	222
Миелопролиферативные опухоли	234
Хронический миелолейкоз. <i>А. И. Воробьев, М. Д. Бриллиант</i>	234
Форма с филадельфийской хромосомой	235
Хронический миелолейкоз детей	239
Форма без Ph'-хромосомы	240
Лечение	240
Сублейкемический миелоз. <i>А. В. Демидова</i>	244
Эритремия	252
Хронический эритромиелоз. <i>М. Д. Бриллиант, А. И. Воробьев</i>	262
Хронический моноцитарный лейкоз	263
Хронический мегакариоцитарный лейкоз	266
Тучноклеточный лейкоз	268
Макрофагальные лейкозы	268
Лимфопролиферативные опухоли	272
Хронический лимфолейкоз <i>А. И. Воробьев, М. Д. Бриллиант</i>	273
Формы хронического лимфолейкоза	279
Доброкачественная форма	279
Прогрессирующая (классическая) форма	279
Опухолевая форма	279
Спленомегалическая форма	280
Костномозговая форма	280
Пролимфоцитарная форма	281
Волосатоклеточная форма	282
Т-форма	284
Терапия отдельных форм	287
Парапротеинемические гемобласты . <i>Н. Е. Андреева</i>	290
Миеломная болезнь	292
Макроглобулинемия Вальденстрема	308
Болезни тяжелых цепей	311
Трудноклассифицируемые парапротеинемические гемобласты	313
Парапротеинемии неясного генеза (доброкачественные парапротеинемии)	313
Нелейкемические гемобласты . <i>А. И. Воробьев, М. Д. Бриллиант</i>	315
Общая характеристика	315
Лимфоцитомы	322

Лимфоцитома селезенки	322
Лимфоцитома лимфатического узла	325
Макрофолликулярная лимфома Брилля—Симмерса	326
Лимфоцитомы легких и миндалин	328
Лимфоцитома конъюнктивы	328
Лимфоцитома желудка	328
Средиземноморская лимфома тонкой кишки	328
Лимфоцитомы кожи	329
Болезнь Сезари	329
Грибовидный микоз. <i>Н. С. Потеев</i>	332
В-клеточные лимфомы (лимфоцитомы) кожи	335
Лимфосаркомы. <i>А. И. Воробьев, М. Д. Бриллиант</i>	336
Лимфосаркома Беркитта	337
Лимфосаркома периферических лимфатических узлов	337
Лимфосаркома тимуса	337
Лимфосаркома желудка	337
Лимфосаркома тонкого кишечника («западный тип»)	338
Лимфосаркома селезенки	338
Лимфосаркома кожи	338
Лимфосаркома легкого	338
Лимфосаркома миокарда	339
Лимфосаркома корня языка	339
Лимфосаркома миндалин	339
Лимфосаркома щитовидной железы	340
Лимфосаркома почек	340
Лимфосаркома яичка	341
Атипично развивающиеся лимфосаркомы	341
Иммунобластная форма лимфосаркомы	346
Лимфосаркома с высокой эозинофилией	346
Недифференцируемая солидная опухоль	347
Нелейкемические гемобластозы нелимфатической природы	347
Лимфогранулематоз. <i>М. М. Каверзнева</i>	351
Лейкемоидные реакции. <i>А. И. Воробьев, М. Д. Бриллиант</i>	368
Миелоидные реакции	368
Лейкемоидные реакции лимфоцитарного типа	370
Иммунобластный лимфаденит	370
Инфекционный мононуклеоз	371
Иерсиниоз	377
Инфекционный лимфоцитоз	378
Моноцитарно-макрофагальные лейкемоидные реакции	378
Гистиоцитозы X	381
Большие эозинофилии крови. <i>Л. Д. Гриншпун, Ю. Э. Виноградова</i>	383
Болезни накопления. <i>А. И. Воробьев, М. Д. Бриллиант</i>	388
Болезнь Гоше	388
Болезнь Ниманна—Пика	391
Болезнь Ландинга	391
Болезнь Вольмана	391
Болезнь Тандасир	391
Цитостатическая болезнь. <i>А. И. Воробьев</i>	392
Некротическая энтеропатия	394
Профилактика и лечение инфекционных осложнений	396
Терапия компонентами крови. <i>В. М. Городецкий</i>	398
Острая лучевая болезнь. <i>А. И. Воробьев</i>	401
Иммуный агранулоцитоз. <i>А. И. Воробьев, М. Д. Бриллиант</i>	410
Наследственные нейтропении и аномалии лейкоцитов	413
Некоторые вопросы синдромологии. <i>А. И. Воробьев</i>	416
Лейкопении	416
Увеличение селезенки	420
Лимфаденопатии	423
Ускоренное оседание эритроцитов	426
Список литературы	430