

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>Предисловие</b> . . . . .	8
<b>Введение</b> . . . . .	11
<b>Глава 1. История иммунологии глазами патофизиолога</b> . . . . .	15
<b>Глава 2. Иммунный ответ</b> . . . . .	32
Основные участники иммунологических взаимодействий . . . . .	32
Лимфоидные органы и ткани . . . . .	34
Антигены и их распознавание в иммунной системе . . . . .	45
Цитокины и белки ГКГС — факторы коммуникации иммунной системы . . . . .	55
Теория клональной селекции происхождения и развития иммунных клеток . . . . .	71
Идентификация лимфоидных и нелимфоидных клеток . . . . .	74
Иммуноглобулины как маркеры и распознающие молекулы . . . . .	77
Иммунобиология Т-лимфоцитов . . . . .	87
Иммунобиология В-лимфоцитов и плазматических клеток . . . . .	103
Регуляция иммунного ответа . . . . .	108
<b>Глава 3. Иммунная защита от инфекционных агентов</b> . . . . .	114
Элементы общей патофизиологии инфекционных заболеваний . . . . .	115
Иммунный ответ на доклеточные патогены . . . . .	118
Иммунный ответ при бактериальных инфекциях . . . . .	121
Иммунитет к грибам . . . . .	131
Иммунный ответ при паразитозах . . . . .	132
Контриммунный ответ возбудителя и искусственный иммунитет . . . . .	135
<b>Глава 4. Аллергия, или гиперчувствительность</b> . . . . .	138
История и распространенность аллергии: роль экологических и ятрогенных факторов . . . . .	138
Классификация аллергических реакций . . . . .	143
Патогенез аллергии . . . . .	144
Этиология аллергических заболеваний . . . . .	146
Гиперчувствительность немедленного типа . . . . .	147
Анафилаксия (реакции I типа) . . . . .	147
Генетические основы предрасположенности к анафилаксии . . . . .	151
Иммуноглобулины E и их рецепторы . . . . .	153
Мастоциты и их гетерогенность . . . . .	154
Базофилы как эффекторы иммунологических реакций . . . . .	155
Дегрануляция клеток, сенсibilизированных реагинами . . . . .	157
Патохимическая стадия анафилаксии . . . . .	160
Ранняя реакция . . . . .	160
Поздняя фаза анафилаксии и ее механизмы . . . . .	164

Разнообразие анафилактических реакций . . . . .	167
Анафилаксия как результат несовершенной защиты . . . . .	171
Беремитет: иммунологические взаимоотношения матери и плода и элементы иммунологии репродукции . . . . .	173
Цитотоксические аллергические реакции . . . . .	176
Разнообразие деструктивных цитотоксических реакций . . . . .	178
Аутоиммунные гемоцитопении и иные иммунные гематологические расстройства . . . . .	181
Цитотоксические реакции при органоспецифических аутоиммунных заболеваниях . . . . .	187
Недеструктивные последствия взаимодействия клеток со специфическими антителами . . . . .	188
Имунокомплексные реакции (реакции III типа) . . . . .	194
Аллергические системные васкулиты и их разнообразие . . . . .	199
Имунокомплексные Артюс-подобные реакции . . . . .	206
Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ) . . . . .	211
Контактная гиперчувствительность . . . . .	213
Гиперчувствительность туберкулинового типа . . . . .	214
Гранулематозная гиперчувствительность и малоизученные формы ГЗТ . . . . .	215
Реакции отторжения трансплантата («реципиент против трансплантата») . . . . .	217
Аутоиммунные реакции ГЗТ . . . . .	222
<b>Глава 5. Аутоиммунитет и аутоаллергия . . . . .</b>	<b>224</b>
Физиологический аутоиммунитет. Относительность аутоотолерантности . . . . .	226
Механизмы относительной аутоотолерантности . . . . .	234
Физиологические аутоантитела . . . . .	240
Концепция иммунохимического гомеостаза . . . . .	245
Аутоиммунная регуляция генетически детерминированных функций и роста клеток . . . . .	252
Голографический иммунокулус и «эффект иммунации» . . . . .	254
Аутоаллергия и нарушение аутоотолерантности . . . . .	257
Генетическая предрасположенность к аутоаллергии . . . . .	259
Патогенетические механизмы аутоаллергии . . . . .	261
Аутоаллергия и проблема забарьерных антигенов: переоценка ситуации . . . . .	263
Дефицит супрессии . . . . .	266
Аномальная экспрессия антигенов ГКГС II класса . . . . .	268
Прямая активация аутореактивных Т-хелперов . . . . .	269
Поликлональная иммуностимуляция эффекторов . . . . .	270
Обход механизмов аутоотолерантности (перекрестная реактивность и молекулярная мимикрия) . . . . .	271
<b>Глава 6. Иммунодефицитные и иммунодепрессивные заболевания . . . . .</b>	<b>280</b>
Первичные иммунодефициты с преобладанием нарушений антителообразования . . . . .	283
Первичные Т-клеточные иммунодефициты . . . . .	290
Смешанные первичные иммунодефициты . . . . .	293
Вторичная иммунологическая недостаточность . . . . .	298
ВИЧ-инфекция . . . . .	300

<b>Глава 7. Лимфоциты и их роль при патологических процессах. Лимфоцитоз и лимфопения . . . . .</b>	<b>309</b>
Общая характеристика лимфоцитов и их роль при патологических процессах . . . . .	309
Лимфоцитоз и лимфопения . . . . .	315
<b>Глава 8. Онкогематологические аспекты иммунопатологии, неопластические заболевания клеток иммунной системы . . . . .</b>	<b>332</b>
Вводные общие понятия патофизиологии онкогематологических болезней . . . . .	332
Классификация лейкозов . . . . .	337
Особенности этиологии лимфолейкозов и лимфом . . . . .	352
Особенности патогенеза лимфолейкозов и лимфом . . . . .	353
Хронический лимфолейкоз . . . . .	355
Острый лимфобластный лейкоз . . . . .	358
Редкие формы лимфолейкозов . . . . .	362
Лимфомы . . . . .	364
Лимфогранулематоз . . . . .	385
Миеломная болезнь . . . . .	391
Гистиоцитозы . . . . .	393
<b>Глава 9. Амилоидоз и иммунопатологические процессы . . . . .</b>	<b>397</b>
<b>Глава 10. Иммунная система и опухолевый рост (при участии А. П. Трашкова) . . . . .</b>	<b>411</b>
Понятие опухоли. Исторические и современные концепции канцерогенеза . . . . .	414
Опухолевая трансформация. Признаки и свойства опухолевой клетки . . . . .	419
Основные этапы канцерогенеза . . . . .	426
Некоторые аспекты патогенеза злокачественных новообразований . . . . .	430
Иммунитет: против опухоли или в ее пользу? . . . . .	432
Особенности иммунного ответа при развитии опухолей. Эффекторы противоопухолевого иммунитета . . . . .	435
Роль гуморального компонента иммунной системы в реализации программ противоопухолевого иммунитета . . . . .	439
Стратегии опухолевых клеток, позволяющие избегать действия эффекторов противоопухолевого иммунитета и оказывать иммуносупрессирующее воздействие . . . . .	443
Участие иммунной системы в механизмах канцерогенеза . . . . .	445
Иммунотерапия злокачественных новообразований . . . . .	446
<b>Глава 11 Иммунопатофизиология развивающегося организма (при участии А. В. Балахонова) . . . . .</b>	<b>453</b>
Иммунология зачатия . . . . .	453
Пренатальное развитие иммунной системы . . . . .	457
Иммунная система в патофизиологии детей и подростков (при участии М. М. Агапова) . . . . .	472
Основы иммуногеронтологии . . . . .	476
<b>Иммунологический глоссарий (при участии А. В. Балахонова) . . . . .</b>	<b>491</b>
<b>Приложение . . . . .</b>	<b>621</b>
<b>Список литературы . . . . .</b>	<b>629</b>



### ИММУНОКОМПЛЕКСНЫЕ РЕАКЦИИ (РЕАКЦИИ III ТИПА)

Аллергические реакции III типа опосредованы иммунными комплексами.

Иммунные комплексы образуются у всех индивидов при каждом гуморальном иммунном ответе. Но лишь некоторые иммунные ответы и только у лиц, обладающих предрасположенностью к иммунокомплексным реакциям, приводят к аллергическим заболеваниям III типа. Решающими являются особенности судьбы иммунных комплексов в организме (рис. 37).

Имунокомплексные реакции развиваются, если нарушен или относительно недостаточен нормальный клиренс иммунных комплексов и последние, вместо инактивации, фиксируются на сосудистой стенке или в тканях, активируя эффекторные механизмы воспаления, тромбоза и фибринообразования. Формированию иммунокомплексных реакций благоприятствуют хронические инфекции с персистированием в организме чужеродных антигенов (например, малярия и легочные микозы) и хронические аутоиммунные заболевания (например, системная красная волчанка — СКВ).

По современным представлениям, иммунокомплексным реакциям способствуют наследственные и приобретенные дефекты в системе клиренса иммунных комплексов.

У приматов в этой системе ключевую роль играют эритроциты, комплемент и макрофаги.

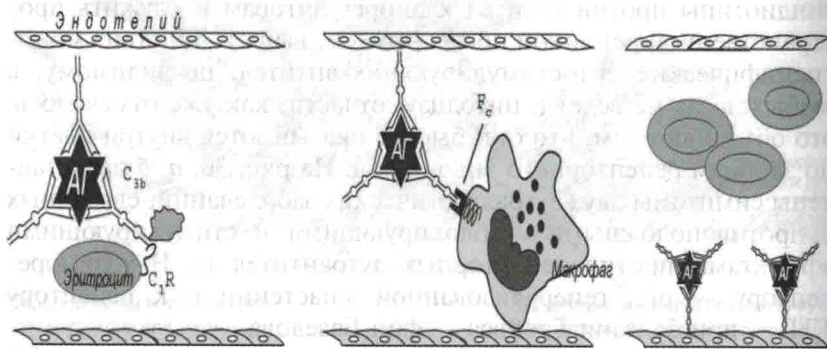


Рис. 37. Судьба иммунных комплексов в норме и при иммунокомплексной патологии (справа)

В норме иммунные комплексы фиксируются эритроцитами через C3b-фрагмент комплемента и CR1-рецептор эритроцитов, что предохраняет их от контакта с сосудистой стенкой, так как основная часть красных кровяных клеток следует в осевом кровотоке. В синусоидах селезенки и печени при турбулентном кровотоке нагруженные иммунными комплексами эритроциты захватываются макрофагами при участии Fc-рецепторов. Некоторая часть свободных иммунных комплексов, отщепленных от носителей в результате действия фактора I комплемента, захватывается макрофагами непосредственно.

По данным А. Я. Кульберга (1986), если иммуноглобулины принадлежат к классу IgA, они активируют комплемент альтернативным путем, что приводит к появлению в составе иммунных комплексов C3b-фрагментов комплемента. При классическом пути активации, если в состав комплекса входят IgG, они связывают C1q-фрагменты комплемента. C1q-фрагменты фиксируются нековалентно, а значит — обратимо, к Cγ2-домену Fc-фрагмента IgG между аминокислотными остатками N282 и N292. После связывания антигена угловое расстояние в молекуле IgG между Fab-фрагментами возрастает. Fc-фрагмент выходит из плоскости, в которой расположены Fab-фрагменты. Это облегчает связывание C1q. Последний по размеру в 2,5 раза больше IgG, поэтому его связывание приводит к стерическому экранированию части Fc-фрагмента, в связи с чем присоединение комплемент-активирующими антителами C1q мешает их захвату макрофагами («интерференция эффекторных функций иммуноглобулинов» — по А. Я. Кульбергу). В ходе дальнейшей активации комплемента C3β-фрагмент, присоединяясь к комплексу ковалентно в области Fd-участка Fab-фрагментов, вызывает стерические изменения комплекса, благоприятствующие отщеплению C1q и элиминации комплекса макрофагом. По Х. Такахашии (1980), присоединение C3β повышает растворимость иммунных комплексов, что может быть результатом отщепления C3q и C4b. В соответствии с этим, в норме в IgG-содержащих комплексах присутствуют C3b и C4b и отсутствует C1q. Иммунные комплексы с IgM содержат как C3b и C4b, так и C1q. Упомянутые фрагменты комплемента условно именуют опсонинами иммунных комплексов.

Из сказанного ясно, что приобретенные и наследственные дефекты и нехватка C3 и других фрагментов комплемента, Fc-рецептора макрофагов, CR1-рецептора эритроцитов и самого



Fc-фрагмента антител (включая его углеводный компонент) будут предрасполагать их носителей к иммунокомплексным болезням.

Это подтверждается наблюдениями о наличии повышенной частоты иммунокомплексных процессов у лиц с наследственным дефицитом С3 и с гипокомплементемией в результате эндотоксинового шока, ожоговой болезни и других процессов с избыточной активацией комплемента по альтернативному пути. Обнаружены генетические дефекты Fc-рецепторов и Fc-фрагментов у больных СКВ и их ближайших родственников. Описаны аутоантитела к конвертазе альтернативного пути комплемента — C3bBb-фрагменту, вызывающие дефицит C3b и мембранозно-пролиферативный иммунокомплексный гломерулонефрит II типа — «болезнь плотных отложений». Эти аутоантитела даже называют «нефритогенным фактором».

При подобных условиях время циркуляции иммунных комплексов в крови сокращено, так как они активно оседают на эндотелии и в тканях.

Неустранение иммунных комплексов может отражать превышение скорости их продукции над доступными индивиду темпами их клиренса. Это происходит:

- ♦ из-за нарушения экспрессии или функционального дефекта рецепторов комплемента и (или) Fc-рецепторов на клетках крови, адсорбирующих или фагоцитирующих иммунные комплексы;
- ♦ из-за нарушения механизмов активации C3b-фрагмента комплемента, его дефицита или инактивации; этот механизм особенно актуален при процессах, сопровождаемых истощающей активацией альтернативного пути комплемента; так, при ожоговой болезни, эндотоксиновом шоке, аллергоидных реакциях — возможен дефицит из-за его потребления; распространены и наследственные дефициты факторов комплемента, участвующих в опсонизации иммунных комплексов;
- ♦ из-за образования комплексов, содержащих антиизотипические аутоантитела (ревматоидных факторов), формирования антиидиотипических аутоантител, а также аутоантител к факторам комплемента (иммуноконглобулинов) или кокковых белков, связывающих антитела через Fc-фрагменты (стафилококковый протеин А, стрептококковые протеины G и M).

В связи с этим необходимо подчеркнуть важность правильной трактовки результатов определения концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в крови.

*Вопреки распространенной упрощенной интерпретации*, высокий уровень ЦИК совсем не означает высокого риска иммунокомплексного заболевания. Гораздо важнее, что при интенсивном развитии иммунокомплексной аллергии этот уровень снижается в динамике, так как комплексы откладываются на сосудистых стенках.

Определение иммунных комплексов в сыворотке по их взаимодействию с несущими Fc-рецептор клетками Раджи — это не единственный метод лабораторной диагностики иммунокомплексных реакций. С этой целью применяют также иммуноморфологический анализ (светомикроскопическую визуализацию комплексов и компонентов комплемента в тканях с помощью иммунофлюоресценции по Кумбсу, а также электронно-микроскопическое обнаружение депозитов иммунных комплексов). Косвенную роль играет также определение сывороточного уровня и степени утилизации факторов комплемента, как меры его активации.

Немалое значение для определения потенциальной патогенности иммунного комплекса имеют и его размеры, а также другие физико-химические свойства.

Хотя принципиально все классы антител способны к образованию иммунных комплексов, наиболее часто поражения содержат депозиты IgG, IgM и IgA. Так как последние не связывают комплемент классическим путем и не фиксируются к эритроцитам, они часто обуславливают значительные депозиты в легких, мозге и почках. Депозиты с участием иммуноглобулинов А ответственны за развитие ряда тяжелых гломерулопатий. При болезни Бергера депозиты, содержащие IgA, откладываются в мезангии клубочков и вызывают пролиферацию его клеток и гломерулосклероз. Сходные процессы отмечаются при пурпуре Шенляйна–Геноха. Отложения IgA находят в клубочках и при подостром злокачественном гломерулонефрите с полулуниями, и при очаговом гломерулонефрите. Во всех случаях это сопровождается клиническими проявлениями нефротического синдрома. Интересно, что IgA-зависимые иммунокомплексные гломерулопатии могут обостряться на фоне острых респираторных вирусных инфекций, вероятно, за счет гиперпродукции IgA.



IgE могут активировать комплемент лишь в очень больших дозах и по альтернативному пути, однако если в состав иммунных комплексов входят IgE, то облегчается их прочная фиксация на базофилах и мастоцитах, с последующей дегрануляцией этих клеток. При дефекте фермента мевалонаткиназы и избытке свободных IgD в организме последние тоже могут формировать иммунные комплексы и обуславливают сходную иммунокомплексную патологию, хотя в норме они служат, исключительно, как поверхностные рецепторы определенных лимфоцитов (см. выше).

В отличие от анафилактических реакций, для иммунокомплексных необходима значительно более высокая концентрация антител, способность которых специфически связываться с тканями не имеет решающего значения.

В общем, комплексы крупного размера легче и быстрее удаляются из циркуляции эритроцит-макрофагальным механизмом, хотя до исследования этого вопроса иммунологи, с позиций «здравого смысла», ожидали обратного.

Такие иммунные комплексы, образовавшиеся в зоне эквивалентности, или при избытке антител не вызывают патологических симптомов, напротив, иммунные комплексы, образовавшиеся при незначительном (но не сильном) избытке антигена, имеют малые и средние размеры, растворимы и могут обладать цитотоксическим действием. К отложению иммунных комплексов ведут, прежде всего, иммунные ответы с продукцией аномальных низкоаффинных антител. Именно такие иммуноглобулины возникают при многих аутоиммунных болезнях. Есть свидетельства облегченного образования иммунных комплексов при избытке синтеза антиидиотипических аутоантител у лиц с недостаточной идиотипспецифической супрессией.

Патологические симптомы, вызываемые цитотоксическими иммунными комплексами, обусловлены повреждающим действием клеток и медиаторов воспаления. Активация комплемента в местах отложения иммунных комплексов приводит к повышению проницаемости кровеносных сосудов.

При иммунокомплексных реакциях активация комплемента иммунными комплексами ведет к продукции анафилотоксинов C5a и C3a, а привлеченные хемоаттрактивным действием иммунных комплексов макрофаги выделяют фактор некроза опухоли, который настолько важен в механизмах реакций 3-го типа, что антитела к нему значительно ослабляют их проявления. Считается, что он опосредует аттракцию нейтрофилов, а

привлечение полиморфно-ядерных лейкоцитов еще более способствует развитию воспаления: не в состоянии фагоцитировать фиксированные в тканях комплексы, нейтрофилы дают экзоцитоз и выделяются протеолитические ферменты (катепсины, коллагеназа, эластаза), что вызывает дальнейшее разрушение собственных тканей.

Важную самостоятельную роль при иммунокомплексных реакциях играют тромбоциты, активируемые иммунными комплексами и запускающие такие неотъемлемые элементы гиперчувствительности 3-го типа, как тромбоз, фибринообразование и, через тромбоцитарные факторы роста, процессы клеточной пролиферации, фиброплазии и ангиогенеза, которые часто наблюдаются в исходе иммунокомплексных поражений, в частности гломерулопатий.

Список заболеваний, в патогенезе которых участвует иммунокомплексный механизм аллергии, очень обширен.

Растворимые иммунные комплексы могут возникать либо в кровотоке (антиген и антитела одновременно находятся в плазме крови) — в этом случае возникает обусловленный иммунными комплексами васкулит; либо в ткани, когда антиген введен туда, а антитела находятся в кровотоке. Происходит их встречная взаимная диффузия и соединение. В этом случае возникает реакция типа феномена Артюса. При отдельных болезнях наблюдаются оба варианта иммунокомплексной аллергии по отдельности, вместе и в комбинации с другими, например, цитотоксическими или ГЗТ-механизмами.

## АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ И ИХ РАЗНООБРАЗИЕ

При *аллергическом васкулите* образование иммунных комплексов происходит при небольшом избытке антигена, непосредственно в просвете сосуда. Местом их нахождения может стать любой кровеносный сосуд. Но фиксации иммунных комплексов способствует высокое кровяное давление и турбулентный кровоток, поэтому типичными зонами их отложения, при разной природе антител, служат одни и те же сосудистые области:

- ♦ клубочки почек;
- ♦ ресничные тела глаз;
- ♦ ворсинчатое сосудистое сплетение IV мозгового желудочка;



## Глава 8

## ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИММУНОПАТОЛОГИИ, НЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КЛЕТОК ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

В иммунной системе могут возникать неопластические клоны клеток, дающие начало гемобластозам: лимфолейкозам, лимфомам и гистиоцитозам.

Ниже представлен сокращенный вариант описания гемобластозов, так или иначе затрагивающих иммунную систему. Более подробный очерк патофизиологических основ онкологии и гематологии читатель найдет в книге А. Ш. Зайчика и Л. П. Чурилова «Механизмы развития болезней и синдромов» (2005).

### ВВОДНЫЕ ОБЩИЕ ПОНЯТИЯ ПАТОФИЗИОЛОГИИ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

При *лейкозах* малигнизированные гемопоэтические клетки первоначально пролиферируют в костном мозге, а затем диссеминируют в периферическую кровь, селезенку, лимфоузлы и в другие ткани, используя при этом свои инвазивно-метастатические потенции, общие с другими неоплазмами и рассмотренные ниже.

Этим *лейкозы* отличаются от других гемобластозов — *лимфом*, при которых неопластические клоны первично возникают в лимфоузлах или неинкапсулированных скоплениях лимфоидной ткани, но позже также могут распространяться в периферическую кровь, костный мозг и иные органы.

Если лейкозный клон не дифференцируется, формируется *острый лейкоз*, а при наличии частичной дифференцировки говорят о *хроническом лейкозе*.

К гемобластозам относится еще ряд клональных неопластических заболеваний, при которых сохраняется достаточно выра-

женная способность аномальных гемопоэтических костномозговых клеток к дифференцировке. В силу малой распространенности и существенно меньшей злокачественности, эти заболевания традиционно не считаются лейкозами, хотя принципиально они очень близки к *хроническому миелолейкозу*. В ряде современных источников их объединяют в группу *миелопролиферативных болезней* (сюда относятся *истинная полицитемия*, *эссенциальная тромбоцитемия*, *идиопатический миелофиброз*, *пароксизмальная ночная гемоглобинурия*). При этих заболеваниях гиперпластические проявления доминируют над анапластическими.

От миелопролиферативных заболеваний следует отличать другую сборную группу гемобластозов, которые представляют собой клональные пролиферации недифференцирующихся ранних стволовых клеток костного мозга. При них анаплазия костномозговых элементов присутствует, а проявлений гиперплазии в периферической крови нет. Их обозначают как *миелодиспластические синдромы*. Эти синдромы представляют собой, *de facto*, предлейкозные стадии формирования острого миелобластного лейкоза. При них возрастает количество недифференцирующихся миелоидных бластов в костном мозге, а параллельно формируется панцитопения в крови. К данной группе принадлежат *рефрактерные анемии* и *сидеробластические анемии*. Эти клональные аномалии переходят со временем в явный острый миелобластный лейкоз.

Кроме лейкозов к гемобластозам некоторые авторы относят неопластические заболевания, вызванные возникновением опухолевых клонов из *некроветворных* элементов костного мозга и лимфоидных органов — а именно, стромальных мезенхимальных клеток (*гематосаркомы*) и местных макрофагов кроветворных органов (*гистиоцитозы*). Пути дифференцировки из клеток макрофагальной линии антиген-представляющих элементов приведены на рис. 46.

*Гистиоцитозы* — группа неопластических заболеваний с опухолевым клоном, исходящим из клеток макрофагальной линии. Поскольку они, как правило, берут свое начало из макрофагальных резидентов лимфоидных органов, клинически их рассматривают вместе с лимфомами, несмотря на нелимфоидную природу вызвавших их клонов. К тому же такое заболевание, как *гистиоцитоз X*, хотя и имеет подобное название, является, по мнению некоторых авторов, реактивной гиперплазией, а не новообразованием.



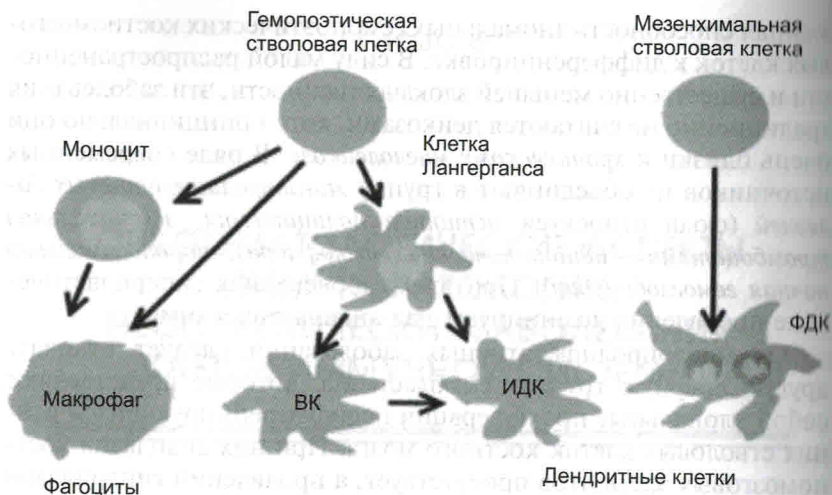


Рис. 46. Пути дифференцировки антиген-представляющих клеток (по Т. Г. Кулибабе, О. Н. Потаповой, В. И. Утехину, Л. П. Чурилову, 2007).

Обозначения: ВК — вуалевидная клетка, ИДК — интердигитирующая дендритная клетка, ФДК — фолликулярная дендритная клетка

Неопластические заболевания, при которых трансформированный клон исходит из гемопоэтических клеток лимфоидного ряда, называются *лимфомами*. В узком смысле, как уже отмечено выше, лимфомы — неоплазмы, исходящие из внекостномозговых лимфоидных клеток. Однако иммуноморфологические и гистологические данные последних лет позволяют расширительно толковать понятие «лимфома». Среди лимфом отдельно рассматривают *неходжкинские лимфомы* и *лимфому Ходжкина* (которую в континентальной Европе принято называть *лимфогранулематозом*).

*Неходжкинские лимфомы* — большая группа клональных неоплазм, при этом терминология в этой области запутывается из-за того, что некоторые из них имеют исторически сложившиеся особые названия, данные задолго до установления их лимфоматозной природы. Читатель должен иметь в виду, что неходжкинскими лимфомами, а не какими-то особыми новообразованиями, фактически, являются *миеломная болезнь* (разные формы которой известны как *болезнь Рустицкого–Калера* и *макроглобулинемия Вальденстрема*), хотя название «миелома» об этом никак не свидетельствует, а также все формы *острого* и *хронического лимфолейкоза*, включая *волосатоклеточный лейкоз* и

*синдром Сезари*. Лимфомы, которые берут начало из костномозговых лимфоцитов, одновременно именуются *лимфолейкозами*, что не упрощает номенклатуру в этой области гематологии.

*Лимфома Ходжкина* — это *лимфогранулематоз*, в истинно лимфоидной природе которого до недавнего времени были сомнения, так как злокачественный клон мог относиться к интердигитирующим антиген-представляющим клеткам лимфоузлов. В этом случае лимфогранулематоз правильнее было бы рассматривать как гистиоцитоз.

Как видно из изложенного, в *онкогематологии* исторически сложившаяся номенклатура не отличается строгой точностью. Если учесть, что новообразования могут возникать из кроветворных предшественников любых (а не только белых) форменных элементов крови — то удачность самого термина «лейкоз» можно поставить под сомнение. Так, например, к острому миелобластному лейкозу (разновидность М6) приходится относить *эритромиелоз* — то есть новообразование из эритроидных клеток-предшественниц.

Резюмируя, можно отметить, что не вникая глубоко в смысл названий гемобластозов и не осознавая условно-неточного характера многих наименований, в них легко запутаться, поэтому данный раздел книги требует более кропотливого ознакомления, чем простое «чтение по диагонали».

В дальнейшем, где это возможно, приводятся патофизиологически непротиворечивые новые классификации гемобластозов, а их отличия от традиционных старых градаций особо оговариваются.

Как и другие неоплазмы, все гемобластозы изначально моноклональны и подлежат клональной диверсификации и опухолевой прогрессии. Это значит, что любое новообразование данной группы возникает из одной, претерпевающей серию соматических мутаций клеточной линии, которая, в той или иной степени, способна (или вовсе неспособна) к дифференцировке, носящей искаженный опухолевой трансформацией характер.

Доказательством того, что гемобластозы имеют *клональную природу*, служит тот факт, что продукты генов X-хромосомы у гетерозигот, больных лейкозом или лимфомой, гомогенны во всех неопластических клетках.

Так, при остром лейкозе в неопластических клетках глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа у гетерозиготных по X-хромосоме женщин представлена только одной аллельной разновидностью фер-



мента, хотя в популяции нормальных клеток их обнаруживается две.

Роль *соматического мутирования* при образовании лейкозных клонов подтверждается классическим обнаружением филадельфийской хромосомы при хроническом миелоидном лейкозе (ХМЛ). Серьезные цитогенетические аномалии присутствуют более чем у половины лейкозных больных в фазу обострения в ядрах находящихся в периферической крови атипических лейкозных бластов. Характерно, что эти кариотипические дефекты видны только в малигнизированных клетках и исчезают в стадию ремиссии, когда в периферической крови отсутствуют лейкозные бласты. При различных формах лейкоза доказана экспрессия онкогенов, делеция антионкогенов, наличие химерных генов и химерных белков, например белка bcr-abl, продукта слившихся генов, образующегося при транслокации участка 22-й хромосомы на 9-ю у больных хроническим миелолейкозом с филадельфийской хромосомой (см. ниже).

Лейкозные больные, у которых практически все полученные из костного мозга метафазные клетки анеуплоидны (имеют аномальное число хромосом) или же псевдодиплоидны (с утратой одной или большего количества хромосом) имеют гораздо худший прогноз, чем те пациенты, у которых таких дефектов нет.

Имеются экспериментальные модели лейкозов, связанные с вирусным, химическим и радиационным мутагенезом (см. ниже, гл. 10). Патогенез гемобластозов следует общим принципам, характерным для механизмов новообразований, и включает развитие анаплазии, гиперплазии и метаплазии, явление неопластической прогрессии и проявление паранеопластических феноменов. Все неоплазмы кроветворных стволовых клеток характеризуются экспансией одного или более отделов гемопоэза, в отсутствие избытка обычных ростовых факторов. При этом происходит более или менее скорое подавление нормальных ростков кроветворной ткани.

Экспансия опухолевого клона *не связана с его аномально быстрым делением*, но его клетки *не созревают* или *созревают замедленно*, лишены свойственной дифференцированным элементам крови *обреченности на запрограммированную гибель*, *долгие находятся в пролиферирующих стадиях существования* и имеют *селективные преимущества* в росте, по отношению к нормальным стволовым элементам, так как не нуждаются в ростовой

стимуляции, а часто и более активны в захвате нутриентов (см. гл. 10).

Нормальные и опухолевые клоны часто сосуществуют, и если нормальная клетка начинает преобладать, то индуцируется полная ремиссия.

Лейкозный клон может продуцировать цитокины, которые угнетают пролиферацию нормальных стволовых клеток.

Лейкемические стволовые клетки сохраняют некоторые характеристики нормальных и часто способны отвечать на нормальные стимулы, хотя и относительно независимы.

Все эти факты позволяют распространять общие закономерности патофизиологии новообразований на лейкозы и гемобластозы.

## КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕЙКОЗОВ

В зависимости от того, какая из кроветворных клеток подвергается опухолевой трансформации, лейкозы традиционно классифицируют *по наиболее представленной в костном мозге неопластической клетке*.

Среди неоплазм *миелоидных клеток* наиболее известны:

- острый миелобластный лейкоз (ОМЛ), представленный несколькими патоморфологическими разновидностями;
- хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ);
- эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ);
- *polycythemia vera* (PV);
- идиопатический миелофиброз (ИМФ) с миелоидной метаплазией;
- пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ).

Последние 5 заболеваний с относительно сохранной дифференцировкой неопластических миелоидных клонов иногда называют *миелопролиферативными болезнями*.

Среди *неоплазм лимфоидных клеток* можно выделить:

- В-клеточные лимфомы;
- Т-клеточные лимфомы;
- НК-клеточные лимфомы;
- лимфому Ходжкина.

В первые 3 градации входят разные формы *острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ)* и *хронического лимфоидного лейкоза (ХЛЛ)*.