

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 Х*, хотя и имеет подобное название, является, по мнению некоторых авторов, реактивной гиперплазией, а не новообразованием.

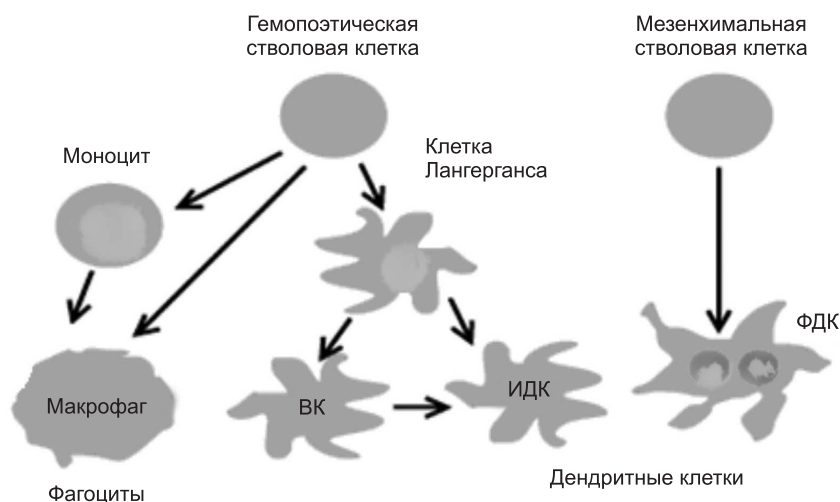


Рис. 46. Пути дифференцировки антиген-представляющих клеток (по Т. Г. Кулибабе, О. Н. Потаповой, В. И. Утехину, Л. П. Чурилову, 2007).

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 не-ходжкинскими 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. выше). 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*, *дольше 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. 11).

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)*.

В первой подгруппе находится *волосатоклеточный лейкоз*, а во второй — *синдром Сезари*.

Относительно *лимфомы Ходжкина* уже говорилось, что злокачественный клон при лимфогранулематозе не имеет явного нормального двойника среди гематопоэтических элементов, поэтому продолжаются споры о его В-лимфоцитарной либо макрофагальной природе, хотя к текущему моменту торжествует В-лимфоцитарная версия. Более подробно классификация лимфом представлена ниже в специальном разделе.

Так как миелоидные и лимфоидные лейкозы лечатся по-разному, большое значение имеет распознавание принадлежности лейкозного клона, что актуально при *острых* лейкозах (см. ниже).

Миелоидные клетки в ходе своего развития постепенно накапливают рецепторы, животные антибиотики и ферменты, необходимые для фагоцитоза. Лимфоидные элементы не фагоцитируют. Поэтому азурофильные гранулы и характерные для них ингредиенты, а также положительные тесты на составляющие лизосом типичны лишь для миелоидных бластов. В то же время как Т-, так и В-лимфоциты должны варьировать свои клоноспецифические распознающие молекулы — иммуноглобулины либо Т-клеточные рецепторы (см. выше). Для этого им необходим фермент терминальная дезоксирибонуклеотидил-трансфераза. Миелоидные клетки им не располагают. Лишь при бластном кризе ХЛЛ атипические клетки могут частично дифференцироваться в лимфоидные элементы, имеющие данный фермент (см. ниже).

Все это обуславливает целый ряд различий между лейкозными элементами разных ростков. Однако атипические незрелые лейкозные клетки могут внешне в световой микроскоп выглядеть очень похожими. Особенности морфологических, цитологических, антигенных и цитохимических характеристик лейкозных клеток (по традиционному профессиональному жаргонному наименованию — «*бластов*») помогают отличить миелоидные лейкозы от лимфоидных (табл. 15).

Другой традиционный подход к классификации лейкозов — деление их на «*острые*» и «*хронические*». Следует помнить, что данная градация проводится не по продолжительности лейкоза, а по другим критериям. Дело в том, что термины «острый» и «хронический» точно не соответствуют длительности жизни больного при лейкозе, но полезны для прогноза и выбора терапии.

Таблица 15

Некоторые различия между лимфоидными и миелоидными лейкозными «бластами»

Критерий	Миелобласты	Лимфобласты
Размер клеток	Больше	Меньше
Нити хроматина	Тонкие, ажурные	Более грубые
Число ядрышек	2–5, крупные	1–2, малые
Цитоплазма	Мелкие азурофильные гранулы, могут быть красноватые палочки Ауэра	Не встречаются азурофильные гранулы и палочки Ауэра
Сопутствующие клетки	Промиелоциты, миелоциты, нейтрофилы	Лимфоциты и агранулоциты
Цитохимическая реакция на неспецифическую α -нафтил-эстеразу	Положительная (ОМЛ М ₄ — фторид-супрессируемая — М ₅). Слабоположительная (М ₁ –М ₃)	Отрицательная
Реакция на хлорацетат-эстеразу	Резкоположительная (М ₃), положительная (М ₁ –М ₂), слабая (М ₄)	Отрицательная
Цитохимическая реакция выявления миелопероксидазы	Положительная (ОМЛ М ₁ –М ₄)	Отрицательная
Окрашивание лизосом суданом черным на липиды	Положительное (ОМЛ М ₁ –М ₃)	Отрицательное
Реакция на сульфатированные гликоз-аминогликаны	Резкоположительная (ОМЛ М ₃), слабоположительная (М ₁ –М ₂)	Отрицательная
ШИК-реакция (с периодной кислотой — реактивом Шиффа — на гликоген)	Положительная, «диффузная» при ОМЛ М ₆ — не всегда	Положительная, «глыбчатая» в виде ожерелья вокруг ядра — при ОЛЛ Т- и пре-В-типа
Терминальная дезоксирибонуклеотидил-трансфераза (TdT)	Отрицательная более чем в 95% случаев. Может быть в бластах при бластном кризе ХМЛ	Положительная в 95% случаев
Реакция на лизоцим	Положительная при ОМЛ М ₄ –М ₅	Отрицательная
VIII фактор свертывания	Присутствует при ОМЛ М ₇	Отсутствует
CD-маркеры	CD33, CD13 (кроме ОМЛ М ₅)	CD10 (CALLA); CD19 и др. — в зависимости от типа

Окончание табл. 15

Критерий	Миелобласты	Лимфобласты
Цитогенетические исследования	Транслокации 8→21 (ОМЛ M ₁ -M ₂); 15→17 (ОМЛ M ₃); 9→22 (ХМЛ)	Транслокации 1→14 (Т-тип); 11→14, 8→14, 8→22, 2→14, 22→14, 14→18; 14→19 (В-типы и В-лимфомы)
Гиперэкспрессия протоонкогенов	c-ets в хромосоме 8 — при ОМЛ M ₁ -M ₂ ; c-erb в хромосоме 17 — при ОМЛ M ₃ ; c-abl в хромосоме 22 — при ХМЛ	c-myc (В-тип); c-bcl (В-тип); c-abl (при ОЛЛ с филадельфийской хромосомой)
Химерные гены и функции их онкобелков	<i>При ОМЛ:</i> AML1 — функция неизвестна; PML-RAR — химерный рецептор α-ретиноевой кислоты / транскрипционный фактор. <i>При ХМЛ:</i> bcr-abl — тирозин-киназа	1. Содержащие энхансер тяжелых цепей антител (IgH): IgH-bcl-2 — ингибитор апоптоза; IgH-bcl-1 — циклин; IgH-bcl-3 — ингибитор транскрипции; IgH-myc — транскрипционный фактор (при В-лимфомах). 2. Содержащие энхансер Т-клеточного рецептора: tal-1-TCR (при ОЛЛ Т-типа)

При *остром лейкозе* имеется продукция атипических лейкозных клеток без их созревания (гиперплазия и анаплазия без дифференцировки клона). Поэтому без лечения неопластический клон быстро вытесняет нормальные гемопоэтические элементы из кровяной ткани. Отсюда следует, что клетки лейкозного клона при острых лейкозах, как правило, составляют более 30% состава костного мозга и присутствуют в периферической крови. Часто в гемограмме при не леченом остром лейкозе можно отметить присутствие лейкозных неопластических клеток и некоторого количества зрелых и даже старых лейкоцитов, а формы промежуточной степени зрелости отсутствуют, так как в костном мозге остались только недифференцирующиеся лейкозные субклоны. Так, например, при остром лимфобластном лейкозе в отличие от хронического лимфолейкоза, отсутствуют пролимфоциты, при остром миелобластном — гранулоциты промежуточных степеней зрелости. Эта картина имеет традиционное название «*лейкемическое зияние или провал*» (в классических источниках — *hiatus leucemicus, porta mortis*). Кроме того, замещение

нормального гемопоэза на неопластическую пролиферацию объясняет, почему больные, не получающие лечения, при остром лейкозе имеют меньший срок выживания после установления диагноза. Как правило, в крови развивается цитопения по всем зрелым, полноценным форменным элементам, которых избыточные в организме атипические лейкозные клетки заместить не могут. Это ведет к формированию *анемической гипоксии, тромбоцитопенического геморрагического синдрома и инфекций*, являющихся следствием *гранулоцитопении* по зрелым гранулоцитам. Из данных явлений складывается основа клиники острых лейкозов, они же служат и причиной смерти пациента.

При хронических лейкозах сохраняется, в той или иной степени, способность клеток лейкозного клона к дифференцировке. Поэтому в костном мозге неопластическая пролиферация не столь интенсивна и соседствует с проявлениями, внешне неотличимыми от обычного гемопоэза. Количество атипических лейкозных клеток в кроветворных органах меньше, чем при остром лейкозе, а в периферической крови они могут вообще отсутствовать, появляясь там только эпизодически, при так называемых «бластных кризах». Созревая, многочисленные лейкозные клетки могут сформировать в периферической крови при хроническом лейкозе избыток тех или иных форменных элементов (гранулоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, эритроцитов), но могут быть, вследствие паранеопластических явлений, например аутоаллергии при ХЛЛ, и такие синдромы, как анемия и тромбоцитопения. Лейкемического зияния и панцитопении в гемограммах не отмечается. Не получающий лечения пациент имеет при хроническом лейкозе шансы на большую продолжительность жизни, чем при остром. Однако было бы ошибкой полагать, что наличие дифференцировки у лейкемического клона делает хронические лейкозы не фатальными и не злокачественными заболеваниями. Их спонтанное течение, хотя и более медленное, чем у острых, также прогрессирующее. Более того — как это ни парадоксально, многие случаи острого лейкоза хорошо лечатся, тогда как некоторые формы лейкоза хронического абсолютно резистентны к терапии и по-прежнему неизлечимы, даже при самом высоком уровне здравоохранения и самых больших затратах. Речь идет о том, что, согласно *принципу Бергонье—Трибондо*, недифференцированные клетки, свойственные острому лейкозу, гораздо чувствительнее к лечению всеми мутагенными средствами (химиотерапия, радиотерапия), нежели дифференцированные элементы, представляющие

большую часть клона при хронических лейкозах. У первых, к тому же, выше степень антигенного атипизма, что облегчает задачу иммунотерапии.

Существуют достаточно драматические примеры, говорящие о коварном парадоксе: при остром пре-В-клеточном лимфобластном лейкозе без филадельфийской хромосомы, в отсутствие лечения убивающем детей за год, современная терапия позволяет достичь ремиссии в 95% случаев, а у 80–90% путем поддерживающей терапии обеспечить стойкую ремиссию. В то же время при хроническом лимфолейкозе, который без лечения длится у взрослых 15–20 лет и более, в настоящее время радикально не помогает ни один вид терапии, а раннее начало лечения не улучшает, а ухудшает выживаемость.

Острые и хронические лейкозы развиваются на разной клональной и неидентичной мутационной основе. Прямых переходов острых лейкозов, с течением времени, в хронические — как это бывает, например, для бронхитов, синуситов и других заболеваний — в принципе не может быть. Неоплазмы не приобретают вновь утраченную способность к дифференцировке. Однако в течении хронического лейкоза, в принципе, возможны изменения, за которыми стоит частичная или полная утрата некоторыми неопластическими субклонами изначально отмечавшейся способности дифференцироваться. Поэтому, например, хронический миелолейкоз дает в ходе неопластической прогрессии «бластные кризы».

Так как при остром лейкозе субстрат неоплазмы представлен в основном незрелыми, а при хроническом — созревающими и зрелыми клетками, то очень заманчивой казалась гипотеза, что острые лейкозы возникают при неопластической трансформации костномозговых гемопоэтических клеток ранних стадий, перестающих созреть, в хронические — при неопластической трансформации гемопоэтических элементов последующих классов, которые «дедифференцируются» [Аничков Н. Н., 1937]. Умозрительно привлекательное, это положение, однако, теоретически несостоятельно и опровергнуто иммунологическими исследованиями. Оказалось, в частности, что ХМЛ, хотя и имеет не острое, а хроническое течение, возникает путем озлокачествления наиболее ранней стволовой кроветворной клетки, принадлежащей к 1-му классу, до разветвления гемопоэза на миело monocитарный и лимфоидный ростки. Несмотря на свой злокачественный характер, клон таких клеток сохраняет потенциальную

способность к дифференцировке по обоим путям. Вследствие этого при бластных кризах у значительной части пациентов с диагнозом ХМЛ присутствуют атипические клетки лимфоидного фенотипа! Последние имеют, в частности, терминальную дезоксирибонуклеотидил-трансферазу. Миелодиспластические синдромы с длительным течением могут, прогрессируя, переходить в ОМЛ.

Итак, различия острых и хронических лейкозов глубоки и объективны, но не должны интерпретироваться упрощенно. В табл. 16 приведены некоторые существенные черты типичных острых и хронических лейкозов.

Таблица 16

Некоторые различия между острыми и хроническими лейкозами

Критерий	Острый лейкоз	Хронический лейкоз
Возрастная группа	Чаще у детей и подростков	В основном четвертое, пятое и шестое десятилетие жизни
Соотношение полов	М : Ж = 2 : 1	М : Ж = 1 : 1
Латентный период	От недель до месяцев	От нескольких месяцев до нескольких лет
Основные синдромы	Анемическая гипоксия, лихорадка, инфекции, геморрагический синдром, нейрорлейкемия	Неясная симптоматика, потеря веса, синдром «плюс-ткани». Может быть анемическая гипоксия
Органомегалия	Печень, селезенка и лимфоузлы увеличены в 70–80% случаев, степень увеличения средняя	При ХМЛ практически всегда умеренная или значительная спленомегалия. Значительное увеличение лимфоузлов при ХЛЛ
Картина крови	Общее количество лейкоцитов чаще всего умеренно увеличено (15–30 Г/л). На «бласты» приходится от 10 до 90%. Анемия, тромбоцитопения	Общее количество лейкоцитов сильно увеличено (150–250 Г/л)
Костный мозг	Угнетение эритроидных, миелоидных и мегакариоцитарных клеток, инфильтрация аномальными лейкозными бластными клетками (>30%)	При ХМЛ возрастает содержание миелоидных клеток, особенно миелоцитов, метамиелоцитов, нейтрофилов. При ХЛЛ имеет место инфильтрация зрелыми малыми лимфоцитами
Хромосомный анализ	Непостоянно наблюдаются разные хромосомные и генные аномалии	При ХМЛ в 95–100% случаев выявляется филадельфийская хромосома

Окончание табл. 16

Критерий	Острый лейкоз	Хронический лейкоз
Течение и прогноз	Если не лечить, смерть наступает через несколько недель (до шести месяцев) от инфекций, кровотечений, анемии или других осложнений	Без лечения при ХМЛ продолжительность жизни 18–24 мес, при ХЛЛ — в общем более длительное течение болезни (до 15–20 лет)
Палочковидные тельца Ауэра в миелоидных лейкозных бластах	Присутствуют примерно в 40% случаев	Чаще отсутствуют
Ответ на лечение	Ремиссия в 60–90% случаев, стойкая ремиссия в значительном проценте случаев ОЛЛ, но много реже — при ОМЛ (зависит от формы, см. ниже)	Современные методы лечения ХМЛ неудовлетворительны и все случаи доходят до бластного криза. При ХЛЛ прогноз всегда неблагоприятен, раннее начало лечения его не улучшает

Сокращения: ОМЛ — острый миелобластный лейкоз, ХМЛ — хронический миелолейкоз, ХЛЛ — хронический лимфолейкоз, ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз, Г/л — 10^9 кл./л.

По количеству лейкоцитов в периферической крови лейкозы, в соответствии с классификацией У. Дамешека, на той или иной стадии их течения можно квалифицировать как:

- ◆ лейкопенические (количество лейкоцитов в периферической крови ниже нормы);
- ◆ алейкемические (количество лейкоцитов в периферической крови в норме);
- ◆ сублейкемические (количество лейкоцитов больше чем в норме, но меньше чем 100 Г/л);
- ◆ лейкоемические (количество лейкоцитов больше 100 Г/л)*.

Это позволяет еще раз подчеркнуть, что диагноз «лейкоз» не означает присутствия лейкоцитоза во всех случаях и на всех стадиях заболевания, хотя лейкоцитоз и характерен для хронических лейкозов.

При многих острых лейкозах имеет место низкое или нормальное общее количество белых клеток в крови, хотя аномальные клетки присутствуют. Когда «аномальных» клеток в крови

* Некоторые авторы проводят градацию лейкоемических форм начиная от 50 Г/л [Фролов В. А. и др., 1999].

нет («алейкемическая лейкемия»), диагноз «лейкоз» подтверждают при анализе костного мозга.

В середине 70-х годов XX века международный коллектив исследователей из Великобритании, США и Франции разработал удачную классификацию лейкозов, которая в настоящее время широко признана. Это так называемая *франко-американо-британская классификация* (FAB), предложенная Бэннеттом, Катовским, Даниэлем и соавт. (1976). В основу FAB-классификации острых лейкозов положены степень дифференцированности аномальных клеток и особенности цитохимии бластов. Классификация упорядочила представления об остром миелобластном лейкозе, позволив четко выделить его 8 разновидностей.

Для острого лимфолейкоза по FAB-системе выделялось 3 разновидности, которые, к сожалению, определялись без учета иммунологических подтипов лимфоидных клеток, в дальнейшем детально охарактеризованных. Поэтому лимфоидный раздел FAB-классификации не удовлетворил гематологов в той степени, как этого достиг миелоидный. Что касается хронических лейкозов, то введение в последующем понятия о миелопролиферативных заболеваниях и сближение ХЛЛ и лимфом размыло критерии, избранные FAB-классификацией для их характеристики и поэтому на практике для хронических лейкозов FAB-деление сейчас относительно мало употребительно.

FAB-классификация лейкозов 1976 г. с дополнениями 1982 г.

1. Острые лейкозы.

1.1. Миелобластные (ОМЛ = AMbL, в педиатрии — синоним нелимфобластные — ANLL).

M₀ — Недифференцированный.

M₁ — Острый миелобластный (без созревания).

M₂ — Острый миелобластный (с редуцированным созреванием в виде формирования некоторых гранул).

M₃ — Острый промиелобластный (APL, в России — синоним «*промиелоцитарный*»).

M₄ — Острый миеломоноцитарный (AMML, в России — синоним «миеломонобластный», *форма Арнета*)*.

* Выделен подтип AML M₄ EO — с преобладанием атипических эозинофильных бластов в костном мозге, эозинофилией в крови, ранним поражением ЦНС, возможно, с участием нейротоксических эозинофильных белков и характерной инверсией 16-й хромосомы.

M₅ — Острый моноцитарный (AMoL, в России — синоним «монобластный», форма *Негели*).

M₆ — Эритролейкоз (AEL, эритролейкемия, в России — синонимы «эритромиелоз», *болезнь Ди Гульельмо*).

M₇ — Мегакариобластный (AMegL).

1.2. Острые лимфобластные (ALL).

L₁ — С мелкими мономорфными клетками, высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, правильной формой ядра, без заметных ядрышек (75% случаев, наилучший прогноз). По оригинальной версии FAB-классификации эти клетки считались О-лимфоцитарными (ни Т, ни В или Common ALL — CALL).

L₂ — С большой гетерогенностью клеток и низким ядерно-цитоплазматическим соотношением (20% случаев, промежуточный прогноз). По оригинальной версии группы FAB, считался Т-клеточным острым лимфобластным лейкозом (TALL).

L₃ — С большими гомогенными клетками, имеющими ядра с четкими нуклеолами и тонкими хроматиновыми нитями, с базофильной вакуолизированной цитоплазмой. Клетки сходны с таковыми при лимфоме Беркитта (не более 5% случаев, крайне плохой прогноз). Представлен В-клетками (BALL).

2. *Хронические лейкозы.*

2.1. Хронический миелоидный лейкоз.

2.2. Хронический лимфоидный лейкоз.

2.3. Волосатоклеточный лейкоз (вариант лимфолейкоза).

2.4. Полиморфноклеточный лейкоз (вариант лимфолейкоза).

2.5. Плазмноклеточный лейкоз.

2.6. Хронический миеломоноцитарный лейкоз.

2.7. Синдром Сезари (лейкемическая фаза фунгоидного «микоза»).

3. *Трудноклассифицируемые группы.*

3.1. Миелодиспластические синдромы / прелейкемические состояния.

3.1.1. Рефрактерная анемия (РА) — некупируемая обычной антианемической терапией миелоидная недостаточность при менее чем 5% бластов в костном мозге.

- 3.1.2. Рефрактерная анемия с повышенным содержанием бластов (РАПБ) /прелейкемическое состояние — то же, но в костном мозге 5–10% бластов.
- 3.1.3. Рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами (РАС), в костном мозге до 5% бластов, изредка — хромосомные аномалии*.
- 3.1.4. Рефрактерная анемия с повышенным содержанием бластов в стадии трансформации (РАПБ-Т), в костном мозге резко увеличено количество бластов, многие из которых несут хромосомные аномалии (чаще всего имеется делеция 5q-, реже — еще и моносомии по 5-й и 7-й или трисомия по 8-й хромосомам). При дальнейшем прогрессировании (чаще, если делеция 5q- сопровождается остальными аномалиями) болезнь переходит в ОМЛ*.

В качестве комментария к FAB-классификации лейкозов, необходимо указать на особенности отдельных входящих в нее форм.

Иммуноморфологические методы позволили уточнить градацию острых лимфобластных лейкозов.

При углублении иммунологической характеристики острого лимфобластного лейкоза оказалось, что подгруппа L₁ представлена не нулевыми лимфоцитами, как полагали авторы классификации FAB, а пре-В-лимфоцитами. Эти клетки имеют маркеры CD10 (по старой номенклатуре — CALLA); CD19 (ранее называвшийся B4) и HLA-DR (он же Ia). Пре-В клетки внешне могут иметь вид соответствующий L₂-варианту.

Подгруппа L₂ оказалась, действительно, представленной Т-клеточным ОЛЛ с маркерами CD5 (прежнее название Leu 1) и CD7 (ранее известный как Leu 9). Т-клеточные клоны при ОЛЛ могут быть и с морфологией подгруппы L₁.

Подгруппа L₃ по клеточному составу и оптимальным методам лечения идентична В-лимфоме Беркитта, ее клетки располагают поверхностными иммуноглобулинами и несут маркер HLA-DR.

Прежде чем рассмотреть отдельно патофизиологию наиболее значимых лимфолейкозов, отметим основные отличия, позволяющие разграничить подтипы острого миелобластного и острого лимфобластного лейкоза. В краткой форме этот материал резюмирует табл. 17.

* Добавлено к оригинальной FAB-классификации ее авторами в 1982 г.

Таблица 17

Морфологические подтипы острых лейкозов
(по Д. А. Шайнбергу — Д. У. Гольде, 1994)

Подтип	Морфология	Пероксидаза или судан-черный	НЭ	ШИК	Типичный белковый маркер
M₀ Недифференцированный	Примитивные клетки; цитохимия отрицательна	–	–	–	CD34, 33, 13
M₁ AML, острый миелобластный лейкоз без созревания	Отдельные азурофильные гранулы	+/-	+/-	–	CD33, 13
M₂ AML, острый миелобластный лейкоз с созреванием	Бласты с промиелоцитарными гранулами, могут быть палочки Ауэра	+++	+/-	–	CD33, 15, 13
M₃ «Промиелоцитарная» лейкемия	Гипергранулярные промиелоцитоподобные бласты, часто со множеством палочек Ауэра в клетке	+++	+	+/-	CD33, 13, (HLA-Dr ^r)
M₄ Острый миеломоноцитарный лейкоз	Моноцитодные клетки в периферической крови; подтип — M ₄ с эозинофилией	+/-	+++	–	CD11b, 33, 15, 14, 13
M₅ Острый моноцитарный лейкоз	Два подтипа: (а) — недифференцированный; (б) — дифференцированный с 80% промоноцитов и моноцитов	–	+++	+/-	CD11b, 14
M₆ Острый эритролейкоз	Преобладание эритробластов и диспластических эритроидных предшественников	+/-	–	+++	CD13, 33, гликофорин
M₇ Острый мегакариоцитарный лейкоз	Недифференцированные бласты, реагирующие с антитромбоцитарными антителами и содержащие тромбоцитарную пероксидазу	–	+/-	++	CD13, 33, 41
L₁ ALL Острый лимфобластный лейкоз	Мелкие круглые бласты со скудной цитоплазмой	–	–	+++	CD10, 19, 34, Tdt

Окончание табл. 17

Подтип	Морфология	Пероксидаза или судан черный	НЭ	ШИК	Типичный белковый маркер
L₂ ALL Острый лимфобластный лейкоз	Плеоморфные бласты большого размера с большим количеством цитоплазмы и большим ядрышком	–	–	+++	CD3, 5, 7, Tdt
L₃ ALL Острый лимфоцитарный лейкоз	Большие бласты с базофильной вакуолизированной цитоплазмой и везикулярными ядрышками	–	–	+++	CD19, 20, slg

Сокращения: НЭ — неспецифическая эстераза; ШИК — реактив Шиффа — периодная кислота (здесь: для выявления гликогена); Tdt — терминальная дезокси-нуклеотидилтрансфераза; slg — поверхностные иммуноглобулины. Остальные сокращения — по списку.

Классификация миелоидных неоплазм (ВОЗ, 2001)

Хронические миелопролиферативные заболевания

- Хронический миелоидный лейкоз
- Хронический нейтрофильный лейкоз
- Хронический эозинофильный лейкоз
- Истинная полицитемия (болезнь Вакеза)
- Эссенциальная тромбоцитемия
- Хронический идиопатический миелофиброз
- Хроническое миелопролиферативное заболевание, неклассифицируемое

Острые миелоидные лейкозы

- Острые миелоидные лейкозы с рекуррентными хромосомными аномалиями
- Острые миелоидные лейкозы с мультилинейной дисплазией (с предшествующим МДС; без предшествующего МДС)
- Острые миелоидные лейкозы, иначе не классифицируемые
- M₀ — недифференцированный
- M₁ — острый миелобластный без созревания
- M₂ — острый миелобластный с созреванием

- M₃ — острый промиелоцитарный* // промиелобластный
- M₄ — острый миеломонобластный* // миеломоноцитарный
- M₄EO — острый миеломонобластный с эозинофилией
- M_{5a} — острый монобластный* // моноцитарный недифференцированный
- M_{5b} — острый монобластный* // моноцитарный дифференцированный
- M₆ — эритромиелоз* // эритролейкоз // болезнь Ди Гульельмо
- M₇ — мегакариобластный

Хронические миелопролиферативные/миелодиспластические заболевания

- Хронический миеломоноцитарный лейкоз
- Атипичский миелоидный лейкоз
- Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз
- Миелодиспластическое/миелопролиферативное заболевание, неклассифицируемое

Миелодиспластические синдромы

- Рефрактерная анемия
- Рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами
- Рефрактерная анемия с мультилинейной дисплазией
- Рефрактерная анемия с избытком бластов
- Миелодиспластический синдром, ассоциированный с хромосомной аномалией del(5q)
- Миелодиспластический синдром, неклассифицируемый

Классификация лимфоидных неоплазм и гистиоцитозов (ВОЗ, 2001)

В-клеточные неоплазмы

- Неоплазмы из предшественников В-клеток
- Острый В-клеточный лейкоз/лимфома (старое название — L1ALL)
- Неоплазмы из зрелых В-клеток
- Хронический В-клеточный лейкоз
- Полиморфноклеточный В-лимфолейкоз
- Миеломная болезнь (плазмоцитомы)
- Волосато-клеточный лейкоз

* Названия, принятые в России.

Лимфома маргинальной зоны селезенки
Лимфома маргинальных зон лимфатических узлов
Лимфома Беркитта (старое название — L3ALL)
Фолликулярная лимфома
Лимфома из клеток мантии
MALT-ассоциированная лимфома
В-клеточные пролиферации с неясным злокачественным потенциалом

Неоплазмы из Т- и НК-клеток

Неоплазмы из предшественников Т- и НК-клеток
Острый Т-клеточный лейкоз/лимфома
НК-бластный лейкоз/лимфома
Неоплазмы из зрелых Т- и НК-клеток
Полиморфноклеточный Т-лимфолейкоз
Агрессивный НК-клеточный лейкоз
Экстранодальная Т/НК-клеточная лимфома
Грибовидный микоз и синдром Сезари
Т-клеточные пролиферации с неясным злокачественным потенциалом

Лимфома Ходжкина

Нодулярная с преобладанием лимфоцитов
Классическая лимфома Ходжкина

Неоплазмы из гистиоцитов и дендритических клеток

Неоплазмы из макрофагов/гистиоцитов
Неоплазмы из дендритических клеток
Гистиоцитоз из клеток Лангерганса
Неоплазмы из интердигитирующих дендритических клеток
Неоплазмы из фолликулярных дендритических клеток
Неоплазма из дендритических клеток, неклассифицируемая

Мастоцитозы

Кожный мастоцитоз
Индолентный системный мастоцитоз
Агрессивный системный мастоцитоз
Системный мастоцитоз с сопутствующим клональным гематологическим заболеванием
Тучноклеточный лейкоз

ОСОБЕННОСТИ ЭТИОЛОГИИ ЛИМФОЛЕЙКОЗОВ И ЛИМФОМ

Имеются значительные успехи в установлении *вирусной этиологии* ряда лейкозов и гемобластозов у животных. Еще в 1908 г. Эл-лерманом и Бангом была произведена перевивка лейкоза кур здоровым птицам бесклеточным фильтратом. В 1946 г. Бурместер открыл вирус лимфоматоза кур, а Гросс описал вирусный лейкозогенез у мышей (1951) и бесклеточную перевивку лейкоза морских свинок (1970). В настоящее время известно несколько РНК-содержащих ретровирусов и ДНК-содержащих герпес-вирусов, вызывающих лимфолейкозы или лимфомы у кур, мышей, крыс, кошек, обезьян. ДНК-содержащий герпес-вирус провоцирует лимфопролиферативную болезнь Марека у кур, близкую по течению и патогенезу к онкогематологическим болезням человека. У кур доказана вирусная этиология миелобластоза, эритробластоза, болезни Марека и лимфоматоза. Последние 3 заболевания широко распространены в естественных условиях у этих домашних птиц. Лимфоматоз кур и болезнь Марека заразны и имеют вертикальный и горизонтальный путь передачи. От болезни Марека разработана эффективная вакцинация. У мышей разными авторами выделено более 20 лейкозогенных вирусов. Так, вирус Гросса вызывает мышинный лимфобластный лейкоз, вирус Френда — эритробластоз мышей, вирусы Граффи и Молони — миелобластный лейкоз и т. д. Многие мышинные лейкозогенные вирусы патогенны в лабораторных условиях и для других грызунов (сирийских хомячков, крыс). Доказана ретровирусная этиология и горизонтальная контагиозность лимфолейкозов и лимфосаркомы кошек и получены соответствующие вакцины. Имеется вирусная контагиозная лимфома собак, есть свидетельства вирусной этиологии лейкозов у крупного рогатого скота. В 50–70-е годы прошлого века Леоном Дмоховским в США и акад. Б. А. Лапиным в СССР были накоплены веские косвенные свидетельства этиологической роли вирусов при лейкозах приматов и человека. В клетках человека при лейкозах обнаруживались вирусоподобные включения, происходила бесклеточная перевивка лейкоза человека экспериментальным животным.

Оказалось, что обезьяны могут заболевать гемобластозом после введения им биологического материала, взятого от больных людей. Более того, была продемонстрирована горизонтальная и вертикальная контагиозность лейкоза в популяции обезьян Су-

хумского питомника, где эпидемическая вспышка гемобластозов произошла после того, как в стадо были выпущены обезьяны, которым вводили кровь больных лейкозом.

Тем не менее на данный момент безусловно установлена вирусная природа и контагиозный характер только одной формы человеческого лейкоза — *T-клеточного лимфолейкоза взрослых*, который вызывается ретровирусом HLTV-1 и передается половым путем, трансплацентарно и при переливании крови и ее продуктов.

В развитии *лимфомы Беркитта* и ее аналога — *острого лимфобластного B-клеточного лейкоза L₃* — считается доказанной роль ДНК-содержащего герпес-вируса Эпштейна–Барр, хотя в этом случае имеются сложные не прямые каузальные взаимоотношения с участием малярии и, возможно, других факторов.

Ретровирус человека HLTV-II, вероятно, тоже обладает лейкозогенностью, но его не удается связать с какой-либо четко определенной формой гемобластоза, хотя есть косвенные свидетельства, что *волосатоклеточный лимфолейкоз* (конкретно — его редкие T-клеточные случаи, эндемичные на островах Карибского моря) связаны с этим возбудителем.

Подавляющее большинство неэндемических форм гемобластозов у человека неконтагиозны. Для миелолейкозов человека, в противоположность лимфоидным гемобластозам, нет убедительных доказательств роли вирусной этиологии.

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА ЛИМФОЛЕЙКОЗОВ И ЛИМФОМ

Для лимфоидных неоплазм типичны все общие закономерности патогенеза опухолевого роста, описываемые онкогенно-антионкогенной теорией.

В табл. 18 приводится роль хромосомных aberrаций при лимфоидных неоплазмах.

В педиатрической практике острые лейкозы встречаются намного чаще хронических (96% против 4%). Более 3/4 случаев лейкоза у детей составляет *острый лимфобластный лейкоз* (ОЛЛ), наиболее часто поражающий детей 3–5 лет. Около 20% приходится на *острый миелобластный лейкоз* (ОМЛ) и только 4% дает *хронический миелолейкоз* (последний часто наблюдается в детской онкогематологии сочетанно с синдромом Дауна). Такое фатальное заболевание, как *хронический лимфолейкоз* (ХЛЛ), у

детей и подростков вообще не описано. У взрослых пациентов наиболее часто бывает ОМЛ, пик пораженности которым приходится на второе десятилетие жизни, а подавляющее большинство случаев наблюдается у пациентов до 40 лет. Несколько реже встречается ХЛЛ, представляющий собой в основном заболевание пожилых пациентов. Примерно на том же уровне находится пораженность ХМЛ, но этот вид лейкоза бывает чаще всего в среднем возрасте (40–50 лет). ОЛЛ у взрослых — редкое заболевание, казуистически поражающее подростков и молодых пациентов. Патология отдельных нозологических форм лимфоидных неоплазий ниже описана в порядке убывания частоты их встречаемости во взрослой популяции.

Таблица 18

Хромосомные аномалии, нередкие при лимфоидных гемобластозах

Лимфоидные гемобластоzy	Хромосомные aberrации
ОЛЛ L ₁	Гипердиплоидия, транслокация 1→19 (при экспрессии цитоплазматических иммуноглобулинов). Появляется химерный ДНК-связывающий онкобелок
ОЛЛ L ₂	Гипердиплоидия, транслокация 4→11
ОЛЛ L ₃ (и лимфома Беркитта)	Транслокация 8→14 (реже 2→14 или 22→14) с гиперэкспрессией протоонкогена c-myc, aberrантного ростового регулятора
ОЛЛ (Т-клеточные)	Транслокация 10→14 с aberrантным Т-клеточным рецептором
ОЛЛ все виды (и ряд лимфом)	Делеции короткого плеча 9-й или 12-й хромосомы и длинного плеча 6-й (присутствуют наиболее часто — совокупно, в 30% случаев). У 1/4 взрослых пациентов бывает филадельфийская хромосома, несмотря на лимфоидную природу blastов!
ХЛЛ	Трисомия по 12-й хромосоме, Ch ¹ -аномалия. При В-клеточном ХЛЛ — амплификация длинного плеча 14-й хромосомы
Фолликулярные В-лимфомы	Транслокации с участием 14-й хромосомы: 11→14 (химерный онкобелок bcl-1 — гибрид энхансера тяжелых цепей Ig и циклина); 14→18 (химерный онкобелок bcl-2 — гибрид энхансера тяжелых цепей Ig и ингибитора апоптоза); 14→19 (химерный онкобелок bcl-3 — гибрид энхансера тяжелых цепей Ig и транскрипционного фактора)

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — практически неизлечимое (либо при применении ультрасовременной агрессивной комплексной терапии — крайне торпидное к лечению), медленно-прогрессирующее неопластическое злокачественное заболевание, исходящее, почти всегда, из клона В-клеток. Лишь менее 3% случаев связаны с Т-клонами. Более того, по современным представлениям, значительная часть этих редких случаев так называемого Т-клеточного ХЛЛ должна быть переквалифицирована в особые формы лейкоза — Т-клеточный ретровирусный лейкоз взрослых, лимфолейкоз из Т-супрессоров и лимфолейкоз из НК-клеток. ХЛЛ — болезнь пожилых пациентов, большинство из которых старше 60 лет. Но современные методы диагностики и скрининг крови у больших популяций людей показали, что ХЛЛ встречается и в среднем, а изредка — даже в молодом возрасте. ХЛЛ — ведущий тип лейкоза взрослых в Северной Америке и Западной Европе, но он очень редко бывает в странах Дальнего Востока, особенно в Японии. Мужчины повсеместно болеют ХЛЛ втрое чаще женщин.

Специфика ХЛЛ состоит в том, что у патологического В-клона, при наличии некоторых признаков созревания, нет способности к переходу в плазмочиты. Таким образом, клетки имеют морфологию зрелых малых лимфоцитов, часто могут быть выявлены и В-пролимфоциты. Однако эти, зрелые на вид клетки несут хромосомные аномалии и функционально неполноценны, что обуславливает гипогаммаглобулинемию, снижение иммунитета и тенденцию к аутоаллергии. Лишь небольшая часть клона активно пролиферирует. Это делает течение болезни длительным. Однако атипические псевдозрелые лимфоциты не детерминированы на апоптоз, поэтому они являются исключительно долго живущими и накапливаются, что вызывает характерный для большинства явных случаев ХЛЛ лимфоцитарный лейкоцитоз. ХЛЛ, начинаясь с умеренного лимфоцитоза, в дальнейшем отличается крайне выраженными лейкоэмическими проявлениями, когда число лейкоцитов в крови от 50 до 200 000 в 1 мкл и даже более, причем лимфоциты составляют до 99%.

Лимфоциты при ХЛЛ составляют более 30% кариоцитов костного мозга. Они инфильтрируют негемопоетические ткани и заселяют периферические лимфоидные органы, особенно лимфоузлы, селезенку и печень. Увеличение этих органов характерно для ХЛЛ: генерализованная лимфаденопатия на определен-

ной стадии ХЛЛ есть всегда, а гепатоспленомегалия появляется более чем у 60% больных. Более того, морфологически лейкозный клон при ХЛЛ подобен клеточному субстрату *мелкоклеточной лимфоцитарной В-лимфомы* (диффузной хорошо дифференцированной лимфомы из малых лимфоцитов, относящейся к лимфомам с низкой степенью злокачественности — см. ниже). Кроме того, иногда ХЛЛ при прогрессирующем течении может давать субклоны, воспроизводящие у пациента в лимфоузле *диффузную крупноклеточную лимфому* промежуточной степени злокачественности (*синдром Рихтера*).

Иммунологически лимфоидные клетки при ХЛЛ имеют маркеры CD19 и CD20, а также CD21 и CD24, иногда — CD10. В отличие от лимфобластов при ОЛЛ, у них нет терминальной дезоксирибонуклеотидил-трансферазы, зато иногда у В-клеток присутствует Т-маркер CD5. Поверхностные иммуноглобулины, выявляемые на В-клоне, принадлежат к IgM и (или) IgD.

Наиболее типичная хромосомная аномалия при ХЛЛ — трисомия по 12-й хромосоме, изредка ее сопровождают также аномалии 11-й и 14-й хромосом. Для редкой формы ХЛЛ, сочетанного с атаксией-телеангиэктазией, типична сбалансированная транслокация участка между гомологичными хромосомами 14-й пары.

Практически важными поздними проявлениями ХЛЛ являются аутоиммунная гемолитическая анемия и аутоиммунная тромбоцитопения. Аутоантитела к эритроидным и мегакариоцитарным антигенам вырабатывает часть В-лимфоцитов больных, но, как это ни парадоксально — не основной неопластический их клон. Кроме того, при ХЛЛ бывает парапротеинемия иммуноглобулинами М.

Анемия и тромбоцитопения имеют и другие механизмы, связанные с нарушением миелоидной функции под влиянием неопластического клона, и служат относительно поздними признаками, ухудшающими прогноз ХЛЛ.

При приготовлении мазков крови больных ХЛЛ на стекле часть клеток проявляет нестойкость к механическому воздействию и разрушается. Результатом бывает появление на мазке (но отнюдь не в крови больного *in vivo*!) *теней Кляйна–Гумпрехта–Боткина*. Данные образования патогномоничны для ХЛЛ и, в связи с малосимптомностью ранних стадий этого смертельного заболевания, имеют большое диагностическое значение. Однако их природа до сих пор не вполне выяснена. Если классические источники полагали, что это тени разрушенных эритроцитов, то

с развитием иммуноцитохимии была доказана лимфоцитарная природа *теней Кляйна–Гумпрехта–Боткина*, образуемых из ядер лимфоидных клеток.

ХЛЛ — единственный тип лейкоза, при котором современная медицина все еще почти бессильна. Алкилирующие агенты (хлорамбуцил) и антипурины (флударабин), применяемые для его терапии, недостаточно эффективны, а кортикостероиды лишь облегчают аутоиммунные проявления болезни. Результативность трансплантации костного мозга, цитокинотерапии и иммунотоксинотерапии не доказана и проявляется лишь у некоторых пациентов. Раннее начало терапии не улучшает, как при других новообразованиях, а ощутимо ухудшает прогноз, в силу побочных эффектов, поэтому принято начинать лечить пациента, когда уровень лимфоцитов в крови у него не менее 150 Г/л. Как паллиативную меру при последних стадиях ХМЛ рекомендуют облучение и даже удаление селезенки.

По классификации Бине (1981), болезнь делится на 3 стадии. В стадии А имеется лимфоцитоз и органомегалия менее чем в 3 отдельных областях тела. Ожидаемый срок жизни составляет более 10 лет. При вовлечении в органомегалию 3 и более областей тела (стадия В) прогноз ухудшается (срок жизни до 5 лет). Стадия С соответствует появлению аутоиммунной цитопении, по прогнозу срок жизни у таких пациентов сокращается до 2 лет.

По критериям Раи (1975), при наличии только лимфоцитоза, без органомегалии — ожидаемый срок жизни пациента более 14 лет, при наличии лимфоцитоза и лимфаденопатии — около 8 лет, если добавляется гепатомегалия или спленомегалия — порядка 6 лет. Не более полутора лет живут больные с присоединением аутоиммунных анемии и тромбоцитопении. Ввиду особенностей гемограммы при ХЛЛ очень важна диагностическая настороженность врача «первого звена» в отношении этого заболевания при оценке анализа крови у пациентов, особенно среднего и пожилого возраста. Это нередко помогает установлению диагноза. Даже небогатая (что типично для патологофизиолога) авторская практика включает два случая, когда ХЛЛ был впервые заподозрен нами по обычному клиническому анализу крови, а в дальнейшем подтвердился.

В последние годы большой прогресс в лечении ХЛЛ (как и других В-клеточных неоплазм) ожидается от применения препарата Ибрутиниб (избирательного антагониста тирозинкиназы Брутона, нарушающего формирование В-клеток).

ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — тип лейкемии, чаще всего встречающийся у детей. Он исходит из недифференцирующегося пролиферирующего клона лимфобластов. Лейкозные лимфобласты вытесняют из костного мозга и замещают в крови миелоидные элементы.

Около 75% случаев ОЛЛ представлено пре-В-клонами (L_1), до 20–25% — Т-клонами, относящимися к ранним тимоцитарным стадиям дифференцировки, подобными клеткам лимфобластной Т-лимфомы (L_2), и лишь в нескольких процентах случаев (1–2%) неопластические клоны, сходные с клеточным субстратом лимфомы Беркитта, представляют собой В-клетки (L_3). Последний вариант рассматривается как лейкозная стадия течения этой лимфомы. Пик заболеваемости ОЛЛ приходится на возраст 4–5 лет, девочки составляют 1/3 больных. Преобладание больных мужского пола особенно характерно для ОЛЛ L_2 (Т-клеточного).

В связи с пролиферацией и расселением атипичных лимфобластов, больной ОЛЛ испытывает проявления панцитопении по миелоидным клеткам. Характерны анемия, тромбоцитопения, гранулоцитопения и соответствующие им клинические корреляты (геморрагический, гипоксический и инфекционно-септический синдромы). Присутствуют паранеопластические симптомы, связанные с цитокинами, производимыми клетками иммунной системы и лейкозными бластами (анорексия, исхудание, остеопороз и костные боли). В силу этого продолжительность жизни больных ОЛЛ после установления диагноза полвека тому назад не превышала трех месяцев. В настоящее время она, благодаря возросшей точности диагностики и эффективности терапии, составляет в среднем 4 года.

Из-за сходства клиники ОЛЛ и ОМЛ и внешней трудноотличимости лимфоидных и миелоидных бластов, диагностика базируется на лабораторных исследованиях генетических, иммунологических и цитохимических свойств лейкозных бластов. Большое значение имеет положительная реакция на терминальную дезоксирибонуклеотидил-трансферазу у 95% лимфоидных бластов (у 80–95% миелоидных бластов она отрицательна). Но при фенотипе L_3 лимфоидный клон происходит из более зрелых В-клеток, не имеющих данного фермента, подобно клеткам ХЛЛ и волосато-клеточного лимфолейкоза. Отрицательны цитохимические пробы на миелоидные лизосомальные ферменты и липиды.

ШИК-реакция в половине лимфобластов дает не присущее миелоидным клеткам глыбчатое распределение окраски.

Иммунорфологически на клетках ОЛЛ выявляется маркер CD19, типичный для В-клеток. До разработки этой реакции не удавалось доказать В-принадлежность лимфобластов подтипа L₁, в связи с чем в источниках до 1994 г. эта важнейшая форма ОЛЛ неверно считалась 0-лимфоцитарной (исходящей из «ни Т-, ни В-клеток»). Поверхностные иммуноглобулины имеются лишь у более зрелых L₃-В-бластов. Ниже приводится табл. 19, полезная для объективного распознавания различных лейкозов, в том числе ОЛЛ и его подтипов, с помощью панели меченых моноклональных иммуноглобулинов против CD-маркеров. Данная процедура соответствует мировому стандарту дифференциальной диагностики лейкозов. Важную роль играет выявление в бластах терминальной дезоксирибонуклеотидил-трансферазы (ТДТ), маркера лимфоидных клеток.

Несмотря на сходство клиники ОЛЛ и ОМЛ, некоторые проявления (лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, менингеальные явления и нейролейкемия) более типичны для ОЛЛ, так как лимфобласты более активно расселяются, в то время как лейкоцитоз и окклюзионные нарушения чаще бывают при ОМЛ, возможно, из-за большего диаметра миелобластов. Хлоромы при ОЛЛ не встречаются. Отдельные подтипы ОЛЛ могут иметь клинические отличия. Так, при L₂ и Т-клеточной природе лейкозного клона встречаются симптомы увеличения тимуса и лимфоузлов средостения, кроме того, данная форма имеет более позднее начало и часто бывает лейкемической, в то время как остальные подтипы, наиболее вероятно, принимают сублейкемическое течение. Гиперурикемия, в наибольшей степени, свойственна ОЛЛ L₃, когда бывают даже признаки «туморолитического синдрома» — с острым повышением содержания мочевой кислоты, лихорадкой и суставными болями. Форма L₁ (при пре-В-лимфоцитарной природе бластов) имеет наилучший, а форма L₃ — самый плохой прогноз. В первом случае 95% правильно лечимых больных могут рассчитывать на ремиссию и у 80–90% она оказывается стойкой (>5 лет), во втором случае даже комплексная терапия приводит к ремиссии лишь в половине случаев, и притом характер ремиссии не такой стойкий. При Т-клеточной форме (L₂) прогноз промежуточный, с вероятностью стойкой ремиссии не более 50%.

Таблица 19

CD-маркеры в дифференциальной диагностике лейкозов
(по Шайнбергу–Гольде, 1994, с изменениями и дополнениями)

Маркер	Распределение	При каких лейкозах отмечается
HLA-DR	Ранние миеломоноцитарные и В-клетки	ОЛЛ, ОМЛ (кроме М ₃), ХЛЛ, волосатоклеточный лейкоз
CD1	Ранние Т	Т-ОЛЛ
CD2	Т	Т-ОЛЛ
CD3	Зрелые Т	Т-ХЛЛ, ретровирусный Т-лимфолейкоз взрослых
CD5	Т	Т-ОЛЛ; В-ХЛЛ
CD7	Т	Т-ОЛЛ; 20% ОМЛ
CD10 *	Пре-В, ранние Т	ОЛЛ L ₁ , L ₂
CD13	Миеломоноцитарные	ОМЛ (все подтипы)
CD14	Миеломоноцитарные	ОМЛ (чаще М ₄ и М ₅)
CD15	Миеломоноцитарные	ОМЛ (наиболее дифференцированные подтипы)
CD16	NK и гранулоциты	Лимфолейкоз или лимфомы из NK-клеток или Тγ-лимфоцитов
CD19	В	В-ОЛЛ, В-ХЛЛ и волосатоклеточный лейкоз
CD20	В	В-ОЛЛ, В-ХЛЛ и волосатоклеточный лейкоз
CD21	В-клетки промежуточных стадий дифференцировки	ХЛЛ
CD25	Активированные В- и Т-лимфоциты	Волосатоклеточный лейкоз и ретровирусный Т-клеточный лейкоз взрослых
CD33	Ранние миеломоноцитарные	Все подтипы ОМЛ
CD34	Стволовые кроветворные клетки	ОЛЛ и ОМЛ M ₀ –M ₂
Поверхностные Ig	В-клетки промежуточных и конечных стадий дифференцировки	ОЛЛ L ₃ , ХЛЛ и волосатоклеточный лейкоз

* CD10 — Common Acute Leukemiae Antigen — CALLA.

Важной в прогностическом отношении является цитогенетическая характеристика бластов при ОЛЛ, которая выявляет аномалии хромосом у 80% больных. Не более 5% больных детей, но больше трети взрослых пациентов с ОЛЛ имеют филадельфийскую хромосому (транслокацию 9→22). Таким образом, наличие этого признака *не служит* основой для дифференцирования

ХМЛ от других лейкозов, как это считалось ранее. Впрочем, можно упомянуть, что и тени Кляйна–Гумпрехта–Боткина, которые классически считаются признаком ХЛЛ (см. выше), изредка бывают и при ОЛЛ.

При наличии филадельфийской аномалии прогноз ОЛЛ у таких Ph⁺-больных неизменно ухудшается. Рассматриваемая транслокация при ОЛЛ приводит к перемещению гена *abl* из 9-й хромосомы в точку разрыва кластерной области *bcr* (*breakpoint cluster region* — *bcr*) хромосомы 22. Химерный белок *bcr-abl* — это онкопротеин-протеинкиназа, пострецепторный ростовой стимулятор. При ОЛЛ известна его p190-разновидность, при ХМЛ Ph⁺ отмечается иммунологически и структурно иной p210-вариант. При ОЛЛ подтипа L₃ всегда бывает транслокация 8→14, с формированием химерного гена из энхансера тяжелой цепи иммуноглобулинов и протоонкогена *c-myc*. При подтипе L₁ (из пре-B-клеток) нередко бывает гипердиплоидия с числом хромосом от 51 до 60, и это коррелирует с хорошим прогнозом. Однако если у таких пациентов L₁ ОЛЛ протекает с транслокацией 1→19, а это бывает почти в каждом четвертом случае данного подтипа ОЛЛ, то прогноз ухудшается.

Терапия ОЛЛ L₁ и L₂ основывается на применении комбинаций цитостатика (например, винкристина) и индуктора апоптоза лимфоцитов (например, преднизон). В качестве третьего компонента добавляют L-аспаргиназу. Особенностью терапии, по сравнению с лечением ОМЛ, является меньшая миелотоксичность этих средств. После вызова ремиссии практикуют консолидирующее лечение цитостатиками и антиметаболитами. Профилактике рецидивов способствуют интратекальная химиотерапия и иррадиация ЦНС при нейролейкемии, которая в случае ОЛЛ наступает примерно у половины больных. Так как T-клетки имеют высокую активность аденозиндезаминазы, при L₂ пытаются применять ее блокатор пентостатин.

Химиолечение и радиотерапия чреваты тяжелыми ятрогенными осложнениями. Из-за облучения черепа и позвоночника нарушаются функция гипоталамо-гипофизарного аппарата, рост детей. Индуцируется вторичный смешанный иммунодефицит — появляется высокий риск оппортунистической инфекции, чаще всего наступает стерильность. Возможны ятрогенные вторичные неопластические заболевания (ОМЛ, солидные опухоли), а у грудных детей интратекальная терапия и облучение мозга могут приводить к некротической лейкоэнцефалопатии.

При ОЛЛ, обычно при первом рецидиве, после достижения второй ремиссии эффективна пересадка аллогенного совместимого костного мозга или аутологичного костного мозга, собранного у самого пациента и сохраненного в период первой полной ремиссии, индуцированной химиопрепаратами. Имеется опыт применения иммунотерапии антителами к антигенам В-клонов при ОЛЛ.

В настоящее время профессиональная психология медиков и кругозор пациентов перестраиваются, и ОЛЛ перестает восприниматься как абсолютно фатальное заболевание. С деонтологических позиций, важно помнить, что прогноз для разных его форм сильно отличается, и что, несмотря на оптимистические тенденции, излечимость большинства случаев ОЛЛ относительна и выражается не в достижении полного здоровья, а в возможности существенно продлить жизнь пациента ценой множества неизбежных вторичных ятрогенных нарушений.

РЕДКИЕ ФОРМЫ ЛИМФОЛЕЙКОЗОВ

Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ) — редкое, но нозологически четко очерченное заболевание. Это хронический лимфолейкоз взрослых, в основном пожилых пациентов, при котором злокачественный клон исходит из В-лимфоцитов. Лейкозные элементы при ВКЛ имеют уникальные особенности:

- ◆ Несут, наряду с В-маркерами, еще и некоторые CD-антигены, характерные для Т-лимфоцитов и даже для моноцитов, в частности CD11c и CD105.

- ◆ Имеют овоидное ядро, тонкочитчатый хроматин и, под электронным микроскопом — мелковорсинчатую поверхность (откуда и название). В цитоплазме клеток электронная микроскопия выявляет особый спиралевидный органоид — пластинчатый рибосомальный комплекс.

- ◆ Содержат кислую фосфатазу, активную в присутствии солей виннокаменной кислоты (дают положительную пробу на тартрат-резистентную кислую фосфатазу).

Ретровирус — предполагаемый этиологический агент данной формы лейкоза, но однозначно это не доказано. Только при редких разновидностях ВКЛ, когда лейкозные клетки проявляют свойства Т-лимфоцитов, в них обнаружены копии генов ретровируса HLTV-II. Болезнь клинически протекает медленно, часто в алейкемической форме, постепенно развиваются анемия, гра-

нулоцитопения, тромбоцитопения, выраженная спленомегалия. Увеличение печени менее значительно, а лимфаденопатия вовсе нехарактерна. Без лечения срок жизни не превышает 2–3 лет, при лечении — более 4 лет. Лечение не всегда приводит к ремиссии, прогноз остается плохим, хотя применение спленэктомии и α -интерферонотерапии его несколько улучшает.

Т-клеточный ретровирусный лимфолейкоз (лимфома взрослых, ТКЛЛВ) — эндемичная форма лимфолейкоза вирусной этиологии, подострого (изредка — острого и даже молниеносного) течения. Возбудитель — ретровирус HLTV-1.

Данное редкое заболевание привлекает внимание патологов как единственная доказанно контагиозная человеческая неоплазия. Наблюдается ТКЛЛВ на острове Ямайка и других островах Карибского моря, в юго-восточной части США (отдельные случаи среди афро-американцев), на Окинаве и в юго-западной Японии.

Вирус данного заболевания поражает CD4⁺ Т-лимфоциты. ДНК, комплементарная вирусной, выделяется из всех лимфоцитов лейкозного клона, но не из нормальных лимфоцитов того же пациента. Копия генома вируса встроена в одну и ту же хромосому и имеет у всех лейкозных Т-клеток сходную внутривнутрихромосомальную локализацию, дополнительно подтверждая их клональность и инфицирование до момента трансформации. Лейкозные клетки больных выделяют вирус в культуральную жидкость, и последний может лишать здоровые Т-клетки способности к апоптозу. Доказано появление IgG против возбудителя у 90% больных ТКЛЛВ. Показана возможность передачи инфекции половым и трансмиссивным путем, а также трансплацентарно, с последующим вероятным (хотя и необязательным) развитием неоплазии. Патогенез ТКЛЛВ, очевидно, является многошаговым и требует дополнительных соматических мутаций в одном из пораженных вирусом клонов. Первый, вирусозависимый шаг — приобретение потенциального бессмертия, очевидно, связан с внесением в Т-клетку копий генов так называемого *tat*-региона вирусного генома. Данный регион содержит гены, усиливающие транскрипцию белков самого вируса, и гены, которые заставляют пораженный Т-лимфоцит выделять ростовой фактор интерлейкин-2 (ИЛ-2), параллельно экспрессируя рецептор этого фактора. Перенос *tat*-последовательности трансгенным мышам вызывает у последних опухоли. На ранних стадиях трансформации патологический клон сам аутокринно стимулирует собст-

венную пролиферацию. На последующих стадиях новая соматическая мутация в этом клоне должна снять необходимость в ИЛ-2, делая рост лейкозного клона автономным. Многошаговый процесс требует большого латентного периода. От сероконверсии до первых признаков лейкоза проходит несколько лет или десятилетия. Вирус данного лейкоза (лимфомы) во многом похож на вирус ВИЧ-инфекции. Клиника ТКЛЛВ включает лимфаденопатию, спленомегалию, гепатомегалию, паранеопластические явления, в частности гиперкальцемию, а также лимфоцитоз в периферической крови. Бывает поражение кожи и прогрессирующая спастическая миелопатия, напоминающая поражение ЦНС при ВИЧ-инфекции. Неоплазма крайне злокачественна и приводит без лечения к гибели больного за 7–9 мес.

ЛИМФОМЫ

Лимфомы — неопластические заболевания из клонов лимфоцитов, формирующие солидные опухоли. В широком смысле, все *лимфолейкозы* могут быть включены в это определение на соответствующей стадии своего течения, что и отражает вышеприведенная классификация ВОЗ 2001 г. Но традиционно лимфомами считаются только такие лимфоидные неоплазмы, которые берут начало вне костного мозга (в лимфоузлах, в рассеянных неинкапсулированных скоплениях лимфоидной ткани слизистых оболочек, реже в селезенке и в тимусе). Принципиально важно, что из-за рециркулирующего характера нормальных лимфоцитов лимфомы могут возникать во многих органах, не имеющих прямого отношения к кроветворной и иммунной системе, например в яичнике, и некоторые из них даже проявляют тенденцию к первичной локализации вне лимфоидной ткани. О лейкозе говорят при костномозговом происхождении бластов и выраженной циркуляции их в крови. О лимфоме — при наличии локального признака «плюс-ткань». Так как к моменту установки диагноза при лимфолейкозе или лимфоме могут быть заселены бластами и костный мозг, и лимфоузлы — граница между лимфомами и лимфолейкозами становится относительной. Выше мы уже обращали внимание читателя на аналогию некоторых форм лимфолейкоза и определенных лимфом. Лимфомы могут прогрессировать в лимфолейкозную стадию и сосуществовать с лимфолейкозом.

В хирургии прежде лимфомой долгое время называли любую опухоль из клеток лимфоузла. Поэтому *гистиоцитоз*, беру-

ший начало из макрофагальных клеток лимфатических узлов, известен под причудливым традиционным именем «*гистиоцитарная лимфома*». Помимо истинных гистиоцитарных опухолей лимфоузлов, «гистиоцитарными лимфомами» долго называли неоплазмы из похожих внешне на гистиоциты иммунобластов, то есть зрелых Т- и В-лимфоцитов, претерпевших бласт-трансформацию и активацию. По современной номенклатуре, это иммунобластные лимфомы. Наконец, лимфомой *de facto* является *миеломная болезнь*, поскольку при ней злокачественный клон исходит из лимфоидных плазматических клеток. К данной группе причисляется и *лимфогранулематоз*, который Ходжкин (1832) описал именно как особую лимфому (*лимфома Ходжкина*). Однако в лимфоидной природе клона злокачественных клеток при лимфогранулематозе до недавнего времени существовали сомнения (см. ниже). Тем не менее, за океаном все остальные лимфомы именуют «неходжкинскими», и данный термин является, в отличие от многих в этой области, *совершенно однозначным и навсегда истинным* — ибо обозначает, что их описал не доктор Ходжкин, а другие врачи.

Термин «*лимфома*» предложил в XIX столетии Бильрот. Ранее опухоли из лимфоцитов входили в группу, обозначавшуюся как «*гематосаркомы*».

Все лимфомы считаются злокачественными, но в различной степени. Поэтому среди принципов классификации этих опухолей имеется не только гистологический (по виду лимфоцитов и их диффузному либо фолликулоподобному распределению) и иммуноморфологический (по их антигенным маркерам), но и онкологический — по малой, средней или высокой степени малигнизации. Причина столь особенной терминологии — тот факт, что все лимфоциты, а не только злокачественные лимфобласты, физиологически рециркулируют, выходят в ткани, возвращаются в лимфоидные органы, подвергаются «*хоумингу*». Поэтому, подходя к лимфомам со стандартной онкологической логикой, невозможно четко отделить метастазирование от обычного поведения лимфоцитов.

Это еще раз доказывает справедливость предположения Бернета о том, что между возникновением развитой иммунной системы и учащением неоплазии в филогенезе есть закономерная связь. Лимфоциты подвержены клональной экспансии, соматическому мутированию, расселению, они повреждают клетки хозяина, выделяют некоторые присущие неоплазмам цитокины.

По-видимому, поддерживать антигенный гомеостаз организма можно, только рискнув антигенным постоянством самих лимфоцитов (что впервые подметил еще Ф. М. Бернет — см. выше). Не случайно экспрессия онкогенов в лимфоидных клонах так часто связана с мутациями именно в тех хромосомах, где хранятся коды иммуноглобулиновых цепей или Т-клеточного рецептора и где происходит физиологическая реаранжировка генов.

Применяется несколько классификаций лимфом. Непротиворечивые классификации громоздки, а удобные — иммуногистологически противоречивы. На протяжении XX в. несколько раз бывало так, что едва лишь онкологи создадут удовлетворительную классификацию лимфом — иммунологи меняют терминологию в области обозначения лимфоидных клеток, а то и сами концепции об их генезе. Классик британской онкологии Руперт Виллис говорил, что нигде терминология так не запутала суть дела, как в области классификации лимфом.

Примером может служить обесмысливание термина «ретикулосаркома», который обязателен для всех руководств, изданных в 50–60-е годы прошлого века (см. например, Лавкович, Кржеминьска-Лавкович, 1964). Дело в том, что ретикулярными клетками тогда называли поздние стадии дифференцировки еще не открытых В-лимфоцитов (иммунобласты), безосновательно приписывая им роль стволовых элементов для всех лимфоидных, а то и всех кроветворных клеток. Как уже упоминалось выше, с современных позиций, опухоли из этих клеток — иммунобластные В-лимфомы.

За последние 60 лет было предпринято немало попыток создать классификацию лимфоидных новообразований, и хотя все они, включая последнюю — 2008 г., далеки от совершенства, без подробной классификации никак не обойтись. Основные этапы процесса совершенствования классификации лимфом представлены в табл. 20.

Одну из первых классификаций лимфом на основе светомикроскопической оценки морфологии лимфоцитов и архитектуры ткани опухоли предложил в 1966 г. Раппопорт. По степени тканевого атипизма он выделил *диффузный* тип и *фолликулярный* тип лимфом. Последний воспроизводит в примитивном виде черты организации лимфоидных фолликулов, и, что характерно — фолликулярные лимфомы имеют существенно лучший прогноз, по сравнению с несущими более выраженные признаки тканевого атипизма диффузными.

Таблица 20

Ключевые этапы классификации лимфоидных новообразований

Год	Авторы. Название классификации
1942	Е. А. Gall, Т. В. Mallory. Первая морфологическая классификация лимфом
1947	Н. Jackson, F. Parker. Классификация подтипов болезни Ходжкина (лимфогранулематоза)
1956, 1966	Н. Rappaport. Усовершенствованная классификация неходжкинских лимфом
1966	R. Lukes, J. Butler, E. Hicks. Современная классификация лимфом Ходжкина (лимфогранулематоза)
1973	K. Lennert et al. Кильская классификация злокачественных лимфом
1975	R. Lukes, R. Collins, R. Dorfman, M. Bennett. Новые системы классификации лимфом
1976	G. Mathe, H. Rappaport et al. Гистологические и цитологические варианты опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной тканей (классификация ВОЗ)
1982	V. Nathwani, C. Berard, R. Dorfman, V. DeVita, S. Rosenberg. Рабочая формулировка (Working Formulation) для клинического использования. Проект патогистологической классификации лимфом Национального института рака (США)
1994	N. L. Harris, E. S. Jaffe, H. Stein et al. Пересмотренная Европейско-Американская классификация лимфоидных новообразований (REAL classification)
2001	E. S. Jaffe, N. L. Harris, H. Stein, J. W. Vardiman. Патология и генетика опухолей кроветворной и лимфоидной тканей
2008	S. H. Swerdlow, E. Campo, N. L. Harris et al. Классификация ВОЗ опухолей кроветворной и лимфоидной тканей

По морфологии клеток классификация Раппопорта включает:

- ♦ *хорошо дифференцированные лимфомы* (клетки, явно похожие на типичный лимфоцит периферической крови, с правильным округлым ядром и небольшим количеством агранулярной цитоплазмы);
- ♦ *плохо дифференцированные лимфомы* (клетки имеют ядро неправильной или изогнутой формы);
- ♦ *недифференцированные лимфомы* (более крупные клетки, с избытком цитоплазмы, напоминающие макрофаги). В последней группе, по Раппопорту, оказываются «гистиоцитарные лимфомы» и смешанноклеточные лимфомы.

После открытия Т- и В-лимфоцитов и их разновидностей стало ясно, что классификация лимфом нуждается в пересмотре. Оказалось, что градации Раппопорта представлены иммунологи-

чески разнородными клетками, которые принадлежат к различным видам и стадиям дифференцировки лимфоцитов.

Так, хорошо дифференцированные лимфомы могли происходить из малых В- и Т-лимфоцитов, включая Т-эффекторы.

Плохо дифференцированные лимфомы оказались разнородной группой, включающей опухоли из полустволовых лимфоидных ни Т-, ни В-клеток, Т-лимфобластов и В-лимфобластов, а иногда — В-клеток фолликулярных центров. Последние клеточные элементы могли также представлять субстрат некоторых смешанных и даже псевдогистиоцитарных лимфом. «Гистиоцитарная» лимфома вообще распалась на иммуноморфологически различные немакрофагальные В- или Т-иммунобластные опухоли, и лишь небольшой процент случаев оказался представлен истинно гистиоцитарными клонами.

Обобщая эти данные, с новыми классификациями лимфом выступили Льюкс и Коллинз (1974) в США и Леннерт (1973) в Европе.

Принцип этих градаций был иммуногистологическим и соответствовал стадиям дифференцировки лимфоцитов и происхождению соответствующих лимфоматозных клонов. Интегральный вариант обеих классификаций отражен в табл. 21.

Таблица 21

Классификация неходжкинских лимфом
(по Льюксу–Коллинзу–Леннерту, 1974)

Новообразование	Происхождение неопластического клона
<i>1. Из лимфоидных полустволовых клеток:</i>	
Лимфобластная лимфома / ОЛЛ пре-В типа	Полустволовая лимфоидная клетка, лимфобласт, лишенный маркеров Т- и В-линий
<i>2. Из клеток Т-лимфоидной линии:</i>	
Лимфобластная Т-лимфома / Т-клеточный ОЛЛ	Т-лимфобласт
Лимфоцитарная Т-лимфома / Т-клеточный ХЛЛ	Малый Т-лимфоцит
Иммунобластная Т-лимфома (иммунобластная лимфосаркома)	Бласт-трансформированный Т-лимфоцит (Т-иммунобласт)
Фунгоидный «микоз» / синдром Сезари	Посттимический CD4 ⁺ Т-лимфоцит
<i>3. Из клеток В-лимфоидной линии:</i>	
Лимфобластная В-лимфома / В-клеточный ОЛЛ	В-лимфобласт
Лимфоцитарная В-лимфома / В-клеточный ХЛЛ	Малый В-лимфоцит
В-лимфома мантийной зоны (из промежуточных клеток)	В-клетка мантийной зоны лимфоузла

Окончание табл. 21

Новообразование	Происхождение неопластического клона
Моноцитоидная В-лимфома	В-лимфоцит
Лимфомы из В-клеток фолликулярных центров, включая лимфому Беркитта* / ОЛЛ L ₃	В-клетка фолликулярных центров
Иммунобластная В-лимфома (иммунобластная лимфосаркома)	В-иммунобласт
Плазмцитоидная лимфоцитарная В-лимфома (миелома)	Плазматическая В-клетка

4. Из гистиоцитов лимфоидных органов:

Истинная гистиоцитарная «лимфома»** | Гистиоцит

* Дальнейшее подразделение идет по морфологии лимфоидных клеток — на крупно- или мелкоклеточные и по форме ядер — на расщепленные (центроцитарные) либо нерасщепленные (центробластические).

** На деле — разновидность гистиоцитоза.

Позже Национальный институт рака (НИС) США принял рабочую клиническую классификацию неходжкинских лимфом, основанную на прагматическом принципе хорошего, промежуточного или плохого прогноза (классификация НИС, 1982).

Все лимфомы, включенные в классификацию НИС, подразделяются на 3 группы:

1. *Лимфомы низкой степени злокачественности* — с длительным малосимптомным течением, лучшим прогнозом для жизни (в 60–70% случаев — более 5 лет), но высокой резистентностью к терапии. Сюда относят:
 - 1.1. Лимфому (и ХЛЛ) из малых лимфоцитов — диффузную, хорошо дифференцированную.
 - 1.2. Плазмцитоидную лимфому (при макроглобулинемии Вальденстрема).
 - 1.3. Фолликулярные лимфомы — из малых расщепленных клеток и смешанно-клеточную.
 - 1.4. В-лимфому мантийной зоны.
 - 1.5. Моноцитоидную В-лимфому*.
2. *Лимфомы промежуточной степени злокачественности*, которые имеют более агрессивное течение, но поддаются терапии, и при которых 35–45% пациентов живут дольше 5 лет, в том числе:
 - 2.1. Фолликулярная крупноклеточная лимфома.

* Подпункты 1.4 и 1.5 отсутствуют в оригинальном варианте НИС и введены позже.

- 2.2. Диффузная лимфома из малых расщепленных клеток.
- 2.3. Диффузная лимфома из крупных расщепленных и нерасщепленных клеток.
- 2.4. Диффузная смешанно-клеточная лимфома.
3. *Лимфомы высокой степени злокачественности* — все диффузные, агрессивные, без лечения быстро приводящие к летальному исходу, поддающиеся терапии при вероятности 5-летних ремиссий 23–32%, в том числе:
 - 3.1. Иммунобластная лимфома.
 - 3.2. Лимфобластная лимфома.
 - 3.3. Лимфома из малых нерасщепленных клеток, включая тип Беркитта.

Нарекания в адрес классификации НИС были связаны с ее неполнотой (не включены миеломная болезнь, синдром Сезари и другие нозологические формы) и с отсутствием деления на Т- и В-лимфомы. Тем временем, как уже описывалось выше, большая часть случаев ОЛЛ L₁ была переклассифицирована из «стволовых лимфоидных 0-клеточных» (группа 1 в классификации Льюкса–Коллинза–Леннерта) в пре-В-клеточные. Требовалось привести в соответствие с этим и номенклатуру лимфом. Кроме того, появились представления о возможности неоплазм, исходящих из НК-клеток. Поэтому совершенствование классификаций было продолжено.

Новым достижением в этом любимом жанре онкогематологов стала классификация Хэрриса и соавт. REAL (The Revised Euro-American Classification of Lymphoid Neoplasms), предложенная в 1995 г.

Так как она долгое время была наиболее непротиворечива и всеобъемлюща с патолофизиологической точки зрения, знакомим с нею читателя.

Классификация REAL неходжкинских лимфом (по Хэррису и соавт., 1995)

1. *В-клеточные*:
 - 1.1. Из предшественников В-клеток:
 - 1.1.1. Пре-В-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома.
 - 1.2. Из В-клеток периферического фенотипа:
 - 1.2.1. В-клеточный ХЛЛ/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома.

- 1.2.2. Лимфоплазмацитоидная лимфома/иммуноцитомы.
 - 1.2.3. Лимфома из мантийных клеток.
 - 1.2.4. Лимфома из клеток фолликулярных центров, фолликулярная.
 - 1.2.4.1. Из малых клеток; из больших клеток; смешанная — из малых и больших.
 - 1.2.4.2. Диффузная из малых клеток.
 - 1.2.5. Лимфома из клеток маргинальной зоны.
 - 1.2.5.1. Внеузловая (в неинкапсулированных лимфоидных элементах слизистых, с моноцитоподобным или без моноцитоподобного фенотипа).
 - 1.2.5.2. Узловая (в лимфоузлах, с моноцитоподобным или без моноцитоподобного фенотипа).
 - 1.2.5.3. Селезеночная (в селезенке, с ворсинчатыми лимфоцитами или без).
 - 1.2.6. Волосатоклеточный хронический лимфолейкоз.
 - 1.2.7. Плазмацитома / миеломная болезнь.
 - 1.2.8. Диффузная крупноклеточная В-лимфома.
 - 1.2.9. Лимфома Беркитта.
2. *Т-клеточные и НК-клеточные лимфомы:*
- 2.1. Из предшественников Т-клеток:
 - 2.1.1. Т-лимфобластный лейкоз/лимфома.
 - 2.2. Т-клеточные лимфомы из клеток с периферическим фенотипом и НК-клеток.
 - 2.2.1. Т-клеточный ХЛЛ/пролимфоцитарный лейкоз.
 - 2.2.2. «Крупногранулярный» НК-клеточный и Т-клеточный лейкоз.
 - 2.2.3. Грибовидный «микоз» и синдром Сезари.
 - 2.2.4. Т-лимфома с периферическим фенотипом.
 - 2.2.4.1. Смешанная лимфома, из средних и больших или больших клеток, лимфоэпителиоидная.
 - 2.2.5. Ангиоиммунобластная Т-лимфома.
 - 2.2.6. Ангиоцентрическая Т-лимфома.
 - 2.2.7. Кишечная Т-лимфома (с энтеропатией или без).
 - 2.2.8. Анапластическая крупноклеточная лимфома CD30⁺ ; Т-клеточная или 0-клеточная.

Классификация экспертов ВОЗ пересматривалась и дополнялась. В 2008 г. опубликована новая классификация ВОЗ, в создании которой принимали участие 130 патологов из 22 стран.

Эта классификация строится на достигнутых ранее результатах и одновременно содержит новые положения, открывающие пути к лучшему определению гетерогенных или неясных нозологических форм. Некоторые изменения включают введение временных (предварительных) пограничных категорий, распознавание небольших клонов лимфоидных популяций, идентификацию заболеваний, характеризующихся поражением специфических анатомических зон или другими клиническими признаками, включая возраст.

Нерешенными остаются патогистологические прогностические факторы при часто встречающихся лимфоидных новообразованиях, таких как фолликулярная лимфома, диффузная В-крупноклеточная лимфома, периферическая Т-клеточная лимфома. В последние годы большое внимание привлекают вопросы частичного перекрытия цитоморфологических и иммунофенотипических признаков между классической лимфомой Ходжкина и некоторыми В-крупноклеточными неходжкинскими лимфомами (первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой и гистологическим вариантом нодулярного склероза с поражением средостения классической лимфомой Ходжкина).

Чаще всего удается установить тот или другой диагноз, но, вероятно, может существовать истинно промежуточные состояния между этими нозологическими формами, хотя оба заболевания с поражением средостения имеют сходные профили экспрессии ряда генов.

Следует отметить, что новая классификация ВОЗ (2008 г.) включает временную категорию В-клеточных опухолей с признаками, промежуточными между диффузной В-крупноклеточной лимфомой и лимфомой Ходжкина. Эти опухоли более агрессивны, чем первичная В-крупноклеточная лимфома средостения или вариант нодулярного склероза при классической лимфоме Ходжкина.

В подобную промежуточную категорию попала также В-клеточная лимфома, неклассифицируемая, с признаками, промежуточными между лимфомой Беркитта и диффузной В-крупноклеточной лимфомой. В клетках лимфом этого типа, характеризующихся агрессивным клиническим течением, определяются транслокации генов *C-MYC* и *BCL2*.

Отличительным свойством многих лимфоидных новообразований является исключительная способность к опухолевой прогрессии. В лимфоидной ткани нет «доброкачественных» опухо-

лей. Ранние признаки лимфомогенеза трудно выявить. Возможно, это связано с функциональными особенностями лимфоидных клеток, способных к рециркуляции и обладающих эффектом хоуминга. В классификации ВОЗ 2008 г. учитывается возможность клональной экспансии В-клеток и, в меньшей степени, Т-клеток и связанных с этим клинических проявлений. Почти у 70% взрослых в крови обнаруживается клон циркулирующих В-клеток памяти с $t(14;18)(q32;q21)$, но, к счастью, эти клетки не имеют других генетических aberrаций, необходимых для развития опухолевого процесса. У 3–5% здоровых взрослых людей и более чем у 10% лиц с лимфоцитозом обнаруживается в крови моноклональная популяция В-клеток с иммунофенотипом и генетическими аномалиями, характерными для хронического лимфолейкоза (так называемый моноклоновый В-клеточный лимфоцитоз). Но даже в этих случаях развитие лейкоза наблюдается очень редко. Есть сообщения о наличии у детей реактивной гиперплазии лимфоидных фолликулов, при которой в зародышевых центрах выделена популяция $CD10^+$ В-клеток, но при этом не происходит прогрессирования процесса с переходом в лимфому. Низкий риск прогрессирования отмечается также при лимфомах маргинальной зоны у детей, при опухолях с клональной пролиферацией Т-клеток (лимфоматоидный папулез, системный $CD30^+$ лимфопротеративный процесс с поражением кожи).

В классификации ВОЗ 2008 г. также подчеркивается важность учета анатомической локализации опухоли. Помимо MALT-лимфом, первичных В-крупноклеточных лимфом средостения, лимфом кожи, в качестве отдельных форм выделены лимфомы центральной нервной системы и другие экстранодальные лимфоидные новообразования.

Возраст пациента также важен при определении природы опухоли. Описаны встречающиеся в детском возрасте локализованные лимфомы маргинальной зоны и фолликулярные, имеющие благоприятный прогноз. По патогенезу они отличаются от сходных лимфом у взрослых. В клетках фолликулярных лимфом у детей нет транслокации $t(14;18)(q32;q21)$ и не экспрессируется белок BCL2. Другие лимфомы, например EBV⁺ диффузная В-крупноклеточная лимфома, наоборот, диагностируются чаще у пожилых людей.

Авторы классификации ВОЗ 2008 г. обращают внимание патологов и врачей-онкогематологов на полученные в последнее время новые данные о линейной пластичности гемопоэтических

клеток и возникающих из них новообразований. В нормальных В-клетках нарушения в обратной регуляции, происходящие при участии регуляторного фактора RAХ-5, могут вызывать репрограммирование незрелых и зрелых В-клеток в моноциты и даже Т-клетки. Описаны лимфоидные новообразования Т- и В-клеточного типа, при которых развивались клонально связанные с ними гистиоцитарные опухоли. Подобный феномен описан и при фолликулярных лимфомах. В связи с этим следует осторожнее подходить к интерпретации значения реаранжировки генов антигенов-рецепторов в установлении линейного происхождения клеток новообразований.

Классификация ВОЗ опухолей из зрелых В-, Т- и ЕК-клеток (2008 г.)

Опухоли из зрелых В-клеток:

- Хронический лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов.
- В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз.
- Лимфома маргинальной зоны селезенки.
- Волосатоклеточный лейкоз.
- Селезеночная лимфома/лейкоз, неклассифицируемая.
- Диффузная лимфома красной пульпы селезенки из малых В-клеток.
- Волосатоклеточный лейкоз, вариант.
- Лимфоплазмоцитарная лимфома.
- Макроглобулинемия Вальденстрема.
- Болезни тяжелых цепей:
 - болезнь α -тяжелых цепей;
 - болезнь γ -тяжелых цепей;
 - болезнь μ -тяжелых цепей.
- Плазмноклеточная миелома.
- Солитарная плазмоцитома кости.
- Внекостная плазмоцитома.
- Экстранодальная лимфома из клеток маргинальной зоны лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой (MALT-лимфома).
- Лимфома маргинальной зоны ЛУ.
- Лимфома маргинальной зоны ЛУ детского возраста.
- Фолликулярная лимфома.

- Фолликулярная лимфома детского возраста.
- Первичная кожная лимфома из клеток центров фолликулов.
- Лимфома из клеток мантийной зоны.
- Диффузная В-крупноклеточная лимфома, неспецифицированная иным образом.
- В-крупноклеточная лимфома, богатая Т-клетками/гистиоцитами.
- Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома ЦНС.
- Первичная кожная диффузная В-крупноклеточная лимфома нижних конечностей.
- EBV⁺ диффузная В-крупноклеточная лимфома пожилых.
- Диффузная В-крупноклеточная лимфома, ассоциированная с хроническим воспалением.
- Лимфоматоидный гранулематоз.
- Первичная В-крупноклеточная лимфома средостения (тимуса).
- Внутрисосудистая В-крупноклеточная лимфома.
- ALK⁺ В-крупноклеточная лимфома.
- Плазмобластная лимфома.
- В-крупноклеточная лимфома, возникающая при ассоциированной с HHV-8 мультицентрической болезни Кэслмана (V. Castleman).
- Первичная лимфома экссудатов.
- Лимфома Беркитта.
- В-клеточная лимфома, неклассифицируемая, с признаками, промежуточными между диффузной В-крупноклеточной лимфомой и лимфомой Беркитта.
- В-клеточная лимфома, неклассифицируемая, с признаками, промежуточными между В-крупноклеточной лимфомой и классической лимфомой Ходжкина.

Опухоли из зрелых Т- и ЕК-клеток:

- Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз.
- Лимфоцитарный лейкоз из больших гранулосодержащих Т-клеток.
- Хронический лимфопролиферативный процесс из ЕК-клеток.
- Агрессивный ЕК-клеточный лейкоз.

- Системное EBV⁺ Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание детского возраста.
- Лимфома с водянистыми везикулами, напоминающая коровью оспу.
- Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых.
- Экстранодальная ЕК-/Т-клеточная лимфома, назальный тип.
- Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией.
- Гепатоспленическая Т-клеточная лимфома.
- Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома.
- Грибовидный микоз.
- Синдром Сезари.
- Первичные кожные CD30⁺ Т-клеточные лимфопролиферативные заболевания:
 - лимфоматоидный папулез;
 - первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома.
- Первичная кожная $\gamma\delta$ Т-клеточная лимфома.
- Первичная кожная агрессивная эпидермотропная лимфома из цитотоксических CD8⁺ Т-клеток.
- Первичная кожная лимфома из малых/средних CD4⁺ Т-клеток.
- Периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная иным образом.
- Ангиоимунобластная Т-клеточная лимфома.
- Анапластическая крупноклеточная лимфома, *ALK*⁺.
- Анапластическая крупноклеточная лимфома, *ALK*⁻.

Лимфома Ходжкина:

- Нодулярная лимфома с преобладанием лимфоцитов.
- Классическая лимфома Ходжкина (гистологические варианты):
 - нодулярный склероз;
 - богатая лимфоцитами;
 - смешанно-клеточная;
 - лимфоидное истощение.

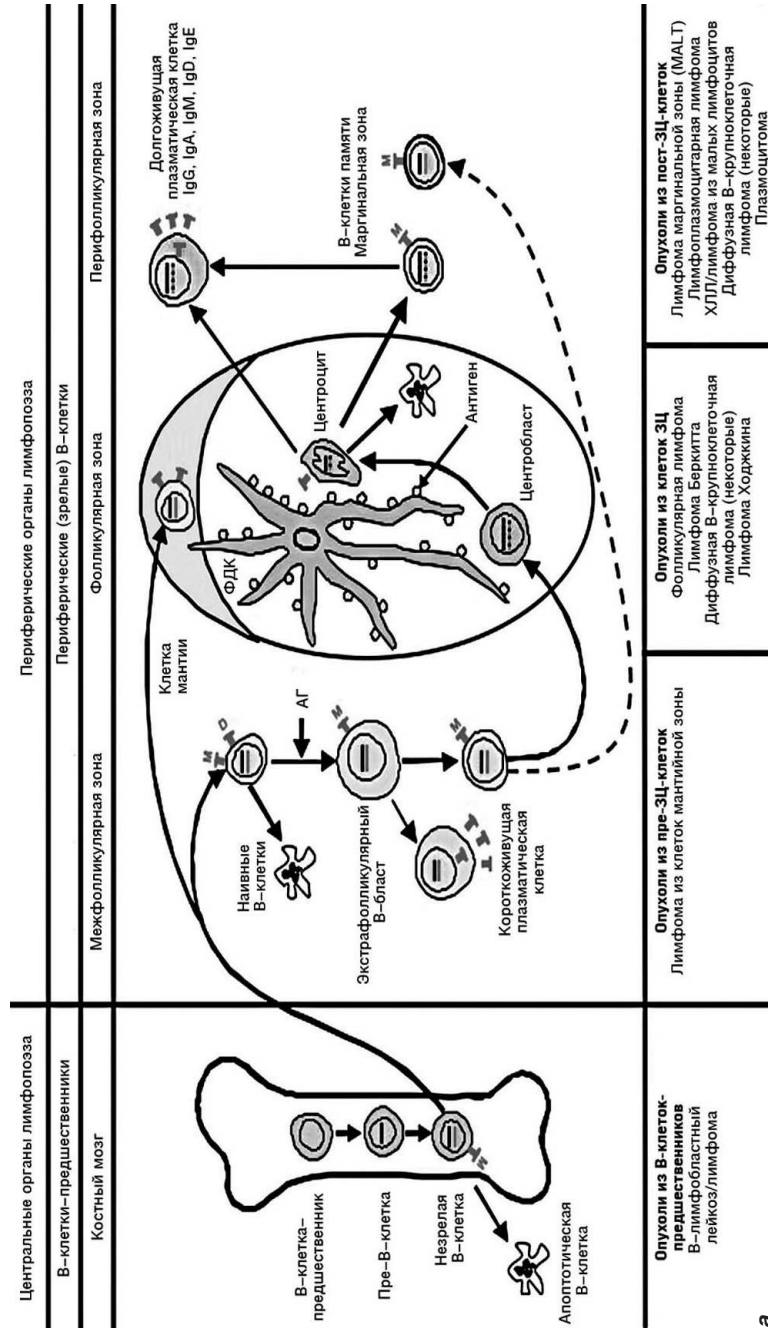
Лимфопролиферативные заболевания, ассоциированные с иммунодефицитом:

- Лимфопролиферативные заболевания, ассоциированные с первичными нарушениями.

- Лимфомы, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией.
- Посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания (ПТЛПЗ).
- Плазмочитарная гиперплазия и ПТЛПЗ, подобное инфекционному мононуклеозу.
- Полиморфные ПТЛПЗ.
- Мономорфные ПТЛПЗ.
- ПТЛПЗ по типу классической лимфомы Ходжкина.
- Другие ятрогенные, ассоциированные с иммунодефицитом лимфопролиферативные заболевания.

Нарушения в клетках (блок дифференцировки) происходят на разных стадиях клеточного развития. На рис. 47, *а* представлены основные этапы дифференцировки В-клеток в центральных и периферических органах лимфопоэза и их связь с различными формами В-клеточных лимфом. Известно, что предшественники В-клеток, созревающие в костном мозге, могут подвергаться апоптозу или превращаться в наивные (девственные) В-клетки, которые после антигенного воздействия и бластной трансформации дают начало короткоживущим плазматическим клеткам или поступают в зародышевые центры лимфоидных фолликулов, где происходят соматические мутации. Центробласты (трансформированные клетки зародышевых центров) подвергаются апоптозу или превращаются в центроциты. Из последних возникают долгоживущие плазматические клетки и В-клетки памяти маргинальной зоны. В нижней части рис. 47, *а* представлены формы опухолей, развивающиеся из В-клеток, подвергшихся трансформации в центральных и периферических органах лимфопоэза.

На рис. 47, *б* представлены функциональные свойства и основные этапы дифференцировки Т-клеток и их связь с различными формами Т-клеточных злокачественных лимфом. Лимфоидные предшественники Т-клеток из костного мозга поступают в тимус, где проходят ряд этапов созревания: различные типы наивных (девственных) Т-клеток, $\alpha\beta$ Т-клетки, $CD4^+$ или $CD8^+$ Т-лимфоциты. Покидая тимус, Т-лимфоциты включаются в формирование реакций адаптивного (специфического, приобретенного) иммунитета; они могут подвергаться бластной трансформации и далее превращаться в эффекторные (регуляторные $CD4^+$ или цитотоксические $CD8^+$) клетки или Т-клетки памяти. Таким образом, популяция Т-клеток представляет



a

собой гетерогенный функциональный комплекс. Зародышевые центры лимфоидных фолликулов содержат регуляторные Т-клетки (Т-хелперы фолликулов — ТХФ). При антигенной стимуляции реакции Т-клеток могут осуществляться как независимо от зародышевых центров, так и в контексте реакций зародышевых центров. Т-клеточные лимфомы, возникающие из $\alpha\beta$ Т-клеток (система адаптивного иммунитета), встречаются чаще и поражают преимущественно лимфоузлы взрослых. Клетки системы естественного (врожденного) иммунитета: ЕК (естественные киллерные клетки — ЕКК), $\gamma\delta$ Т-клетки (проходящие внутитимическую дифференцировку) и ЕК-подобные Т-клетки, — осуществляют неспецифический цитолиз клеток-мишеней и не формируют иммунологическую память. Лимфомы из таких клеток являются зеркальным отражением последних (содержат зрелые клетки) и представлены преимущественно экстранодальными опухолями.

Мировая совокупная частота лимфом почти равна частоте лейкозов, эти заболевания представляют по 4% спектра онкологической патологии и вместе занимают шестую позицию среди всех злокачественных неопластических болезней по распространенности. Лимфомы, наряду с лимфобластным лейкозом, главная проблема детской онкогематологии и основная солидная опухоль у молодых людей. У детей часто встречаются фолликулярные лимфомы из малых нерасщепленных лимфоцитов (50%) и лимфобластные лимфомы (40%), а также бывает (в основном, в старшем детском и подростковом возрасте) лимфогранулематоз. У взрослых спектр лимфом более полиморфный, хотя чаще всего бывают фолликулярные мелкоклеточные расщепленные формы (35%) и лимфогранулематоз (15%). Лимфомы чаще всего поражают негроидов и реже всего — монголоидов. Пораженность европеоидов — промежуточная. Заболеваемость лимфомами в Америке и Африке выше, чем в странах Евразии. Так, в США заболеваемость лимфомами 13,2 на 100 000 населения в год, в России она намного ниже. Некоторые лимфомы эндемичны. Лимфома Беркитта, весьма часто встречаемая в малярийном поясе, особенно в Тропической Африке и на острове Папуа — Новая Гвинея, сравнительно редко наблюдается вне основного ареала. Ретровирусная Т-клеточная лимфома-лейкоз взрослых нередка на острове Окинава и на островах Карибского моря, а в других регионах представлена завозными случаями.

Этиология некоторых лимфом, вполне определено — вирусная. Это доказано, в частности, для лимфомы Беркитта (вирус Эпштейна—Барр), для человеческого ретровирусного Т-клеточного лейкоза/лимфомы (см. выше) и для некоторых других лимфом высокой степени злокачественности, а также для многих лимфом птиц и животных, включая приматов. Условия, повышающие риск возникновения лимфом, включают ряд факторов: наследственные и приобретенные иммунодефициты, аутоаллергические болезни (целиакия, синдром Шегрена, системная красная волчанка, аутоиммунный тиреоидит, дерматомиозит, ревматоидный артрит), действие некоторых лекарств (циклоспорины, фенитоин, цитостатики), облучение. В лимфоматозных клонах обычны соматические мутации и экспрессия протоонкогенов и химерных генов.

Отдельные наиболее распространенные формы лимфом имеют некоторые клинико-патологические особенности.

В-лимфомы, в целом, встречаются намного чаще Т-лимфом. Патогенетически важно, что в В-лимфомах часто присутствуют соматические мутации, вовлекающие хромосомы 14 (где находится энхансер тяжелых цепей иммуноглобулинов), 2 (с локусами реаранжируемых κ-легких цепей антител) или 22 (с локусами реаранжируемых λ-легких цепей). В юкстапозиции с этими генами могут переноситься при транслокациях протоонкогены c-myc из 8-й или bcl-2 — из 18-й хромосом. Это ведет к гиперэкспрессии протоонкогенов, необходимому звену патогенеза лимфом.

Наиболее часто наблюдаются опухоли из *клеток фолликулярных центров лимфоузлов*. Эти опухоли могут иметь диффузное строение, что связано с более плохим прогнозом и более выраженной злокачественностью. Однако чаще всего они сохраняют фолликулярную структуру, состоят из малых клеток с расщепленными ядрами и имеют благоприятное течение, с низкой скоростью обновления клеточного пула, причем поддаются химиотерапии алкилирующими цитостатиками и антиметаболитами. В лечении применяется трансплантация костного мозга. Клетки опухоли расселяются экстранодально, но пролиферируют медленно. Однако, как правило, эти лимфомы рецидивируют после химиотерапии и трансплантации. Наиболее характерная для данных лимфом мутация — транслокация 14→18 bcl-2.

Диффузные крупноклеточные лимфомы характеризуются быстрым ростом, интенсивным обновлением клеточного субстрата и

малой продолжительностью жизни пациентов при отсутствии лечения. Они провоцируют ряд осложнений, в частности задержку мочеиспускания, связанную с инфильтрацией стенок уретры и ее пережатием. Анапластические клетки данной разновидности лимфом чувствительны к химиотерапии, в частности — по наиболее распространенной схеме СНОР (циклофосфан, доксорубин, винкристин, преднизон). Особенно способствуют благоприятному безрецидивному прогнозу молодой возраст пациента, низкая сывороточная активность ЛДГ и отсутствие внеузловых проявлений.

Лимфома Беркитта — разновидность мелкоклеточной нерасщепленной фолликулярной лимфомы, поражает в основном детей. Она представлена эндемической «африканской» формой и спорадической «американской». Африканская форма соответствует по распространенности ареалу малярии. При ней поражение касается, в первую очередь, верхней или нижней челюсти, гораздо реже — подчелюстных лимфоузлов, а экстранодальная диссеминация вовлекает скелет и очень часто — ЦНС. При американской форме поражаются вначале абдоминальные органы, причем, опять-таки, не сами лимфоузлы, а кишечник, яичник, забрюшинное пространство и т. д. Потом следует длительный рост опухоли на месте, а затем — распространение на кожу, кости, периферические лимфоузлы и, изредка — в ЦНС. Агрессивная терапия позволяет вызвать стойкую ремиссию почти у половины больных. В середине минувшего столетия эпидемиологию и клинику эндемической формы этой лимфомы изучил, доказав ее связь с инфекцией, ирландский врач британской колониальной администрации в Уганде Д. П. Беркитт (1911–1993), один из выдающихся подвижников медицины XX в.



Денис Парсонс Бёркитт

Интересно, что на всем протяжении своих многотрудных исследований, потребовавших разъездов по Тропической Африке, доктор Беркитт работал практически в одиночку, на свои средства, а от государства получил только... дотацию в 50 фунтов стерлингов для покупки пишущей машинки и 200 фунтов на подержанный джип.

При африканской форме лимфомы Беркитта доказана роль вируса Эпштейна—Барр, делающего клоны В-клеток бессмертными, а также необходимость нескольких

дополнительных шагов онкогенеза, связанных с соматическими мутациями. На ранней стадии для формирующегося неопластического клона большое значение имеет продукция В-клеточного ростового фактора, стимулируемая малярией и другими хроническими инфекциями. Затем транслокация с участием протоонкогена *c-myc* (8-я хромосома) и генов-энхансеров различных цепей иммуноглобулинов (хромосомы 14, 2 или 22) приводит к гиперэкспрессии химерного онкобелка и делает рост клона автономным от ростовых факторов. Для спорадической формы связь с вирусной и иной инфекцией четко не прослеживается.

В-лимфомы мантийной зоны чаще поражают пожилых пациентов. Они отличаются массивной экстранодальной инфильтрацией органов и тканей, а также нередким наличием маркера CD5, несмотря на принадлежность к В-лимфомам. Многие из них имеют транслокацию 11→14 и химерные гены с участием *bcl-1*.

Моноцитоподобная В-лимфома — также заболевание пожилых, но экстранодальное вовлечение для нее не типично (не более чем в 15% случаев). В-клетки этой лимфомы могут иметь сходство с моноцитами и моноцитарный маркер С11.

Иммунобластные В-лимфомы клинико-эпидемиологически связаны часто с иммунопатологическими заболеваниями (иммунодефицитными состояниями, гиперчувствительностью, коллагенозами, тиреоидитом Хасимото, болезнью холодовой гемагглютинации). Они представлены крупными базофильными иммунобластами, часто напоминающими плазматические клетки, и являются быстро прогрессирующими, высоко злокачественными новообразованиями.

Плазмоцитоподобные В-лимфомы представлены клонами злокачественных плазматических клеток. Их ядра часто содержат особые образования — базофильные *тельца Датчера*. Характерной клинической особенностью данных лимфом служит парапротеинемия. Как правило, имеется аномальный избыток моноклональных IgM в сыворотке, придающий ей повышенную вязкость (макроглобулинемия Вальденстрема). Последствиями могут быть протеинурия белками Бенс-Джонса и амилоидоз почек (см. ниже «Миеломная болезнь» и гл. 9).

T-клеточные лимфомы представляют редкость, и их доля среди всех лимфом не превышает 10%.

В патогенезе этих новообразований играют большую роль транслокации и генные реаранжировки с участием гена Т-клеточного рецептора и протоонкогенов, например $t(1\rightarrow 14)$ с созданием химерного гена *tal-1*-TCR.

Т-лимфомы чаще всего весьма злокачественны. Относительно доброкачественным течением отличается лишь редкий Т-клеточный вариант хронического лимфолейкоза. Выше обсуждался *ретровирусный Т-клеточный лимфолейкоз/лимфома взрослых*, у которого часто бывает молниеносное течение и при котором даже агрессивная терапия не продляет жизнь пациентов более чем до года. Наиболее частые среди данного подтипа лимфом *иммунобластные Т-лимфомы* и *лимфобластные Т-лимфомы* также высоко злокачественны.

Нозологически определенной формой Т-лимфомы является *грибовидный «микоз» / синдром Сезари*. Это неоплазма из зрелых CD4⁺ Т-лимфоцитов посттимических стадий дифференцировки, которая отличается исключительно экстранодальными проявлениями. Неопластические клетки присутствуют в крови, костном мозге и коже. При собственно синдроме Сезари поражение не касается селезенки и лимфоузлов, при грибовидном микозе эти органы со временем вовлекаются в процесс. Собственно дерма и эпидермис инфильтрируются клоном патологических неопластических Т-клеток с характерными «мозговидными» ядрами. При грибовидном микозе поражение кожи проходит 3 стадии — воспалительную, бляшечную и собственно опухолевую. Мозговидно-ядерные лимфоциты в крови появляются во 2–3-й стадиях и не столь многочисленны. Синдром Сезари внешне ограничивается воспалительными кожными проявлениями типа эритемы и эксфолиативного дерматита, до tumorозной стадии кожное поражение доходит редко. Зато в крови атипические клетки изобилуют с самого начала. Имеются гипотезы, связывающие это заболевание с кожной болезнью Мухи–Габерманна, или параспориозом. Не исключено, что эти нозологические формы — суть разные реакции организма на инфекцию одним и тем же возбудителем, как это имеет место с ВЭБ при инфекционном мононуклеозе и лимфоме Беркитта. Возможно, формы одного заболевания связаны с различной субклональной эволюцией одной и той же неоплазмы. Прогноз обещает в среднем срок выживания около 8–10 лет, причем с относительным успехом применяется экстракорпоральное облечение крови, особенно при синдроме Сезари.

ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗ

Лимфогранулематоз (ЛГМ) — злокачественный неопластический гемобластоз, исходящий из клона особых атипических *клеток* Березовского—Штернберга—Рид (КБШР), которые расселяются по лимфоузлам и внутренним органам, выделяя цитокины и провоцируя вокруг себя формирование гранулем из нормальных лейкоцитов и макрофагов, как правило — с исходом в склероз. Природа КБШР скорее всего В-лимфоидная, хотя имеются свидетельства наличия у них миелоидных маркеров, сближающих эти элементы с макрофагоподобными интердигитирующими ретикулярными антиген-представляющими клетками лимфоузлов.

ЛГМ — заболевание подростков и молодых взрослых, в 80% ранних случаев — мужского пола. До 15 % пациентов в педиатрической онкологии — больные именно ЛГМ. Второй пик заболеваемости ЛГМ относится к возрастной группе после 50 лет, где преобладание мужчин менее значительно. Частота ЛГМ — от 1 до 3 случаев на 100 000 населения, наивысшая в Северной Америке и Западной Европе и самая малая — в Азии. В Японии ранний пик ЛГМ отсутствует.

ЛГМ — болезнь, поражающая чаще всего пациентов из городских семей с высоким социально-экономическим статусом, первых или единственных детей в семье. Отмечено повышение риска ЛГМ при аутоиммунной патологии, иммунодефицитах, после тонзиллэктомии, у лиц, не посещавших в раннем детстве детские учреждения, при носительстве некоторых антигенов ГКГС. Создается впечатление, что болезнь может вызывать онкогенный вирус, причем его потенциал реализуется тем вероятнее, чем позже происходит заражение и при наличии определенных особенностей иммунореактивности.

Не обнаружено связи ЛГМ и облучения либо химического канцерогенеза. Более того, именно лучевая терапия была предложена Питерс, доказавшей излечимость ЛГМ, в качестве средства курации этого заболевания, а внедрение химиотерапии сделало потенциально излечимыми даже глубокие стадии ЛГМ.

ЛГМ описал впервые в 1832 г. Т. Ходжкин, указав на материале семи случаев на характерные для заболевания лихорадку, спленомегалию и увеличение лимфоузлов. И. И. Кутырев в 1875 г. описал гистологическую картину поражения лимфоузлов при ЛГМ, а другой наш соотечественник, московский хирург С. Я. Березовский, работавший также в Киеве, постулировал в 1890 г., вопреки господствовавшей тогда гипотезе о туберкулез-

ном происхождении ЛГМ, опухолевый характер болезни и открыл в гранулемах при ЛГМ особые гигантские клетки. В 1898 г. данные Березовского подтвердил немецкий патолог К. Штернберг. В дальнейшем, морфологию клеток Березовского—Штернберга детально изучила американский патолог Дороти М. Рид (1902). Так образовался сложный русско-евро-американский эпоним (см. «Толковый словарь избранных медицинских терминов: эпонимы и образные выражения». Под ред. Л. П. Чурилова и соавт., 2010). КБШР — крупные клетки с двудольным ядром и краевым расположением тонких петель хроматина, отличающиеся центральным просветлением в ядрах, крупные нуклеолы которых напоминают глазкообразные включения. В гранулемах встречаются сходные с КБШР одноядерные *клетки Ходжкина*, возможно, являющиеся предшественницами КБШР, подвергающимися в дальнейшем делению ядра. В КБШР и клетках Ходжкина не найдено каких-либо характерных хромосомных аномалий. КБШР имеют малую, а клетки Ходжкина — высокую пролиферативную активность.

КБШР прежде считались исключительным признаком ЛГМ, но сейчас известно, что изредка единичные подобные клетки обнаруживаются при не-ходжкинских лимфомах и даже при инфекционном мононуклеозе. КБШР не имеют ни типичного набора В-клеточных, ни полного пакета Т-клеточных антигенов. В них имеются поликлональные иммуноглобулины, очевидно, захваченные, а не синтезированные самими клетками. На КБШР представлены CD25-маркер (рецептор ИЛ-2) и CD71 (рецептор трансферрина), характерные для различных линий лимфоцитов, и в то же время у них есть антигены ГКГС II класса — как у антиген-представляющих клеток, а также типичный миелоидный маркер — CD13. При лимфоцитарной форме ЛГМ на КБШР экспрессирован антиген CD45R — принадлежность дендритных клеток. В иммуноморфологической диагностике ЛГМ используется факт наличия у КБШР уникального сочетания маркеров CD15 и CD30. Первый антиген — рецептор молекул клеточной адгезии селектинов, он же группо-специфический олигосахарид Lewis X, отсутствует на КБШР только при лимфоцитарной форме ЛГМ, присутствуя при всех остальных. Он может выполнять лигандные функции, аналогичные адресинам лимфоузлов и привлекать в гранулемы при ЛГМ лимфоциты. Второй маркер известен как антиген Ki-1 активированных Т- и В-клеток, дендритных клеток и В-клеток, зараженных вирусом Эпштейна—

Барр. Еще один маркер КБШР — антиген VLA 36. ЛГМ клинически и по способам эффективного лечения отличается от неходжкинских лимфом. Все это не позволяет однозначно трактовать его как абсолютно аналогичную другим лимфому. Тем не менее в КБШР у различных больных имеется реаранжировка генов Т-клеточного рецептора и генов иммуноглобулинов, а в большинстве наблюдений обнаружен геном вируса Эпштейна—Барр, который заражает лишь В-лимфоциты.

КБШР в гранулемах окружены зрелыми Т-лимфоцитами и менее многочисленными незлокачественными В-клетками. Гранулема — источник хемокинов, привлекающих другие клеточные элементы. При различных подтипах болезни в гранулемах могут встречаться реактивные элементы: нейтрофилы, эозинофилы, плазматические клетки, пролиферирующие гистиоциты и фибробласты. Для чисто лимфо-гистиоцитарных гранулем некроз не характерен, но его очаги могут присутствовать в гранулемах при смешанно-клеточном составе.

Так как среди цитокинов, выделяемых клетками гранулемы, имеются факторы роста фибробластов и то или иное количество ингибиторов коллагеназ, в гранулемах могут развиваться очаги нодулярного склероза.

Болезнь начинается с поражения одной или двух групп смежных лимфоузлов по одну сторону от диафрагмы (*I-я*, или *локальная, стадия*, по классификации Энн-Эрбор, 1971 г.). Чаще всего это надключичные или иные поверхностные шейные лимфоузлы (70%), либо лимфоузлы средостения, причем, как правило — срединно-осевой локализации (60%). Лимфаденопатия характеризуется увеличением, подвижностью и безболезненностью узлов, что затрудняет ранний диагноз. Только у части пациентов лимфоузлы начинают болеть... после приема алкоголя. При медиастинальной локализации болезнь может быть случайно выявлена при рутинном рентгеновском обследовании.

Клетки гранулем при ЛГМ у 25–30% пациентов выделяют достаточно цитокинов, чтобы обеспечить системное действие этих биорегуляторов. Результатом системного действия цитокинов при ЛГМ служит развернутое проявление паранеопластического синдрома — так называемые *В-симптомы* (термин не означает, что цитокины вырабатываются обязательно В-клетками, а связан с классификацией ЛГМ, в которой системные явления каждой из 4 стадий болезни обозначаются как типичные для

подстадии Б, в противоположность маломанифестной подстадии А и подстадии с экстранодальным вовлечением — Е).

Б-симптомы включают асептическую возвратную лихорадку Эпштейна–Пеля или, по крайней мере, необъяснимое повышение температуры тела, а также ночные поты, иногда профузные, которые могут быть единственным проявлением заболевания. У значительной части пациентов (более 10%) отмечается такое редкое паранеопластическое явление, как генерализованный кожный зуд, иногда с папулезной сыпью и (или) эритемой, крапивница. Изредка — это единственный очевидный симптом. К группе симптомов системного действия цитокинов можно отнести утомляемость и плохое самочувствие, а также потерю массы тела (диагностически значимой считается потеря 10% массы тела и более за срок до полугода, не имеющая иных причин). Выраженный комплекс Б-симптомов ухудшает прогноз.

В зависимости от локализации поражений, могут быть местные симптомы, например рефлекторный кашель, одышка и проявления венозной гиперемии в системе сдавленной верхней полой вены — при вовлечении медиастинальных лимфоузлов, боль в животе, тошнота, метеоризм, диарея — при дебютном поражении абдоминальных лимфоузлов.

В крови бывает в эту стадию нейтрофильный лейкоцитоз с простым сдвигом влево, лимфопения, увеличение СОЭ, иногда — эозинофилия и базофилия («эозинофильно-базофильная ассоциация»), гиперфибриногенемия. В последующем эти же изменения в крови отягощаются от стадии к *стадии*.

Далее следует *2-я, регионарная, стадия ЛГМ*. В эту стадию поражаются 2 и более несоседних группы лимфоузлов по одну сторону от диафрагмы, чаще всего поверхностные супрадиафрагмальные. Во второй стадии Б-симптомы бывают, как правило, хотя в 1-й стадии их рассматривают, скорее, как исключение. Только 1-я и 2А стадии подлежат монорадикотерапии, в более далеко зашедших случаях рекомендуют комбинированное радиохимическое воздействие.

Стадия 3 (генерализованная) знаменуется вовлечением в процесс лимфоузлов по обе стороны от диафрагмы и селезенки (что обозначается индексом S), отягощаются Б-симптомы, особенно зуд и исхудание.

В *стадии 4 (диссеминированной)* вовлекаются нелимфоидные органы — печень, легкие, почки и др. Интересно, что примерно у 0,25% больных соматические органы поражены с самого начала.

Прогрессирующий паранеопластический остеопороз и прямое давление опухолевых масс на кости и нервы в этой стадии обуславливают многочисленные костные и неврологические симптомы — боли, хруст при пальпации, парестезии и даже парезы. Осложнением поздних стадий ЛГМ может быть амилоидоз (см. гл. 9).

У детей, в отличие от взрослых пациентов, при ЛГМ менее выражены Б-симптомы и эозинофильно-базофильная ассоциация в крови, но быстрее происходит генерализация процесса.

По патоморфологической картине пораженных органов различают 4 типа ЛГМ, отличающиеся маркерами КБШР, течением и прогнозом (классификация Льюкса—Рая, 1966). Считается, что они зависят от разных направлений и степеней дифференцировки неопластического клона, который, возможно, исходит из ранней лимфоидной полустволовой клетки-предшественницы. В связи с важностью патогистологической картины лимфоузлов для выбора лечения и прогноза, их диагностическая биопсия обязательна при ведении пациентов с ЛГМ.

При *лимфоцитарном (лимфоидном) типе* в гранулемах преобладают лимфоциты типичного вида, КБШР редки, их ядра могут иметь нетипичный полисегментарный вид, имеются гистиоциты. Течение болезни благоприятно и ограничивается стадиями 1А-2А, с цервикальной начальной локализацией, без Б-симптомов, вовлечения средостения и с хорошими перспективами излечения (до 90% больных и без современной терапии живут более 5 лет). К сожалению, лишь 2–10% случаев относятся к этой форме, преимущественно — у мальчиков и юношей. Данная форма проявляет черты диспластического и гиперпластического нарушения. Возможно, при ней неопластический клон дифференцируется в В-лимфоциты и имеет весьма малую степень злокачественности.

Нодулярный склероз — самый частый вариант ЛГМ (40–80%), характеризуется наличием типичных КБШР и лакунарными клетками (вариант КБШР с четко отграниченной, светлой — оптически пустой при фиксации формалином — цитоплазмой). В пораженном лимфоузле можно видеть кольцевидные участки склероза с гранулематозным центром — *склеротические узелки* и отдельные пучки коллагеновых волокон. Болезнь течет локализованно, но средостение вовлекается рано и часто. Прогноз неплохой, но не столь оптимистичен, как при лимфоцитарной форме ЛГМ (до 70% пациентов без современного лечения живут более

5 лет). Нодулярно-склеротическое поражение типично для старших подростков, молодых взрослых, особенно женщин.

Смешанно-клеточная форма ЛГМ также наблюдается нередко (20–40%), но в более старшей возрастной группе (пик в 30–40 лет, хотя бывает в любом возрасте). В гранулемах изобилуют КБШР и имеется плеоморфный клеточный состав, включая лимфоциты, гистиоциты, эозинофилы, плазматические клетки. У половины больных процесс быстро достигает глубоких стадий. Прогноз для жизни хороший при условии комплексного агрессивного лечения (50% больных и без современного лечения живут дольше 5 лет).

Форма с лимфоидным истощением (ретикулярный или диффузно-фибротический вариант) — наихудшая в смысле прогноза. При ней пораженный лимфоузел диффузно замещается соединительной тканью, в нем изобилуют КБШР, часто не вполне типичного фенотипа, и снижается общее количество клеток. Клетки гранулем представлены лимфоцитами, но их количество небольшое. Данный вариант ЛГМ поражает от 2 до 15% больных, в основном зрелого и пожилого возраста. Он быстро диссеминирует, резистентен к терапии и сопровождается тяжелыми паранеопластическими Б-симптомами, имея плохой прогноз (не более 40% больных без современной терапии живут 5 лет и более).

При ЛГМ всегда имеются системные иммунопатологические нарушения, в основном изменение соотношения CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов в пользу последних. Это ведет к нарастанию супрессорных и снижению хелперных влияний, относительной недостаточности клеточного иммунитета. Может быть анергия при кожных ГЗТ-пробах, учащается герпетическая инфекция и бородавки, более часто наблюдается туберкулез, снижается первичный иммунный ответ, регистрируется некоторая гипогаммаглобулинемия, но выраженного иммунодефицита нет. При хронических вялотекущих РТПХ у мышей отмечаются гистологические изменения лимфоузлов, напоминающие ЛГМ.

ЛГМ лечится лучевой терапией, а в 3-й и 4-й стадии — комплексной химиотерапией. Хотя это одно из немногих онкологических заболеваний, которое лечится очень успешно, большой проблемой остаются вторичные ятрогенные новообразования. В течение первого десятилетия после лечения (особенно, радиотерапии и химиотерапии по схеме МОРР — мехлорэтамин, винкристин, прокарбазин, преднизон) у некоторых пациентов возни-

кает ОМЛ, а через 10–20 лет и более могут появляться солидные опухоли ЖКТ, молочных желез, легких.

Химиолечение по схеме ABVD (адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) не приводит к развитию ОМЛ и, при сравнимой с МОРР эффективности, не вызывает у пациентов стерильности.

Современная терапия, соответствующая стадии и форме болезни, гарантирует, что больной с любой формой ЛГМ имеет не менее чем 70% шансов на стойкую ремиссию продолжительностью 5 лет и больше.

МИЕЛОМНАЯ БОЛЕЗНЬ

Под названием «множественная миелома» данную болезнь впервые описал отечественный автор О. А. фон Рустецкий (1873), а позже австрийский врач О. Калер (1887) уточнил разнообразие ее клинических проявлений. Самым первым же о заболевании, которое, скорее всего, было множественной миеломой, упоминает в 1844 г. английский врач С. Солли. В России заболевание известно как *болезнь Рустецкого–Калера*. Описанная в 1944 г. *макроглобулинемия* Вальденстрема тоже представляет собой форму этого же заболевания.

Болезнь Рустецкого–Калера — злокачественное неопластическое заболевание, при котором в костном мозге расселяется клон плазматических В-клеток, образующий колонии, разъедающие кости. Следствием этого являются очаговые костные дефекты, боли в костях, патологические переломы. Клон выделяет моноклональные антитела или их фрагменты, что обуславливает парапротеинемию, протеинурию *белками Бенс-Джонса*, а при тяжелом течении — амилоидоз (см. гл. 9). В клинике сочетаются парапротеинемические, паранеопластические и костные симптомы (больше всего поражены плоские кости черепа, ребра, позвонки и длинные трубчатые кости). Форма Вальденстрема связана с плазмочитарным злокачественным клоном, расселенным вне костного мозга, чаще всего в диффузных лимфоидных элементах кишечника. Болезнь сопровождается парапротеинемией (моноклональной гаммапатией), пара-



Осип Александрович
Рустецкий (1839–1912)

неопластическими явлениями, лимфаденопатией, но в костях отмечают лишь диффузный остеопороз.

Таким образом, миеломная болезнь — *de facto* — особая лимфома-плазмоцитома. Ею болеют пожилые пациенты, особенно — после 70 лет, чаще негроиды, чем европеоиды. Смертность от миеломной болезни — около 0,9 на 100 000, и заболевание поражает примерно 15% всех больных с гемобластозами.

Этиология связана с персистентной гиперстимуляцией В-клеток. Имеется модель миеломной болезни у мышей, провоцируемая хроническими антигенными раздражениями стерильными и бактериальными антигенами. При этом хромосомная транслокация протоонкогена *c-myc* в позицию, соседнюю по отношению к генам иммуноглобулинов, приводит к тому, что при персистентной иммуностимуляции соматически мутантный клон экспрессирует не только антитела, но и онкобелок — ростовой стимулятор. У человека наиболее часто при множественной миеломе регистрируются $t(11\rightarrow 14)$ и $t(18\rightarrow 14)$, у четверти больных гиперэкспрессирован протоонкоген *c-myc*. Миеломной болезни может предшествовать доброкачественная преднеопластическая моноклональная гаммапатия с плазмочитозом костного мозга. Вероятность ее перехода в неоплазию — 30% в течение 10 лет.

Парапротеинемия при миеломной болезни выражается в наличии острого аномального пика при электрофорезе в глобулиновой области. При форме Рустицкого–Калера это чаще всего IgG, иногда IgA, почти всегда — с избытком свободных легких цепей. Реже производятся только легкие цепи иммуноглобулинов («болезнь легких цепей»). В этом случае бывают κ - или λ -разновидности. Еще реже имеется «болезнь тяжелых цепей», когда синтезируются изолированные α -, γ - либо μ -цепи (в порядке убывания частоты встречаемости). При альфа-подтипе клиника соответствует иммунопролиферативной энтеропатии, а лимфома локализована в кишечнике. Болеют молодые пациенты (10–30 лет). При гамма-подтипе возраст больных средний, а поражение касается селезенки и лимфоузлов и по клинике соответствует плазмочитоидной лимфоцитарной лимфоме (см. выше). Наконец, редчайшая мю-форма поражает пожилых и похожа по клинике на ХЛЛ, вовлекая костный мозг и лимфоузлы.

При форме Вальденстрема моноклональные *иммуноглобулины* принадлежат к классу IgM.

Вся совокупность парапротеинемических синдромов, связанных с плазмоцитарноклеточными лимфомами, именуется иногда «*дискразии плазматических клеток*».

Легкие цепи в моче формируют димеры, известные по имени их первооткрывателя как *белки Бенс-Джонса*. Эти протеины седиментируют при нагревании мочи до 40–60° С, но, в отличие от всех иных белков мочи, вновь солюбилизуются при дальнейшем нагревании до 80° С. IgD при миеломной болезни продуцируется гораздо реже, а синтез моноклональных IgE отмечен лишь в единичных случаях.

Миеломный клон производит цитокины, активирующие остеокласты, что и служит патогенетической основой костных локальных дефектов, диффузного остеопороза и гиперкальциемии, типичных при данной болезни. Гиперкальциемия в сочетании с протеинурией белками Бенс-Джонса способствуют поражению почек, развитию их амилоидоза (см. гл. 9) и хронической почечной недостаточности. Следствием системного эффекта цитокинов, как и при ЛГМ, бывает лихорадка и иные Б-симптомы.

Дефектные клоны В-клеток не обеспечивают адекватного гуморального иммунитета, учащаются инфекции, возможны септические осложнения. Из-за действия аутоантител, вырабатываемых патологическими клонами, и из-за вторичной миелоидной недостаточности возможны анемия и тромбоцитопения, причем последняя особенно типична для макроглобулинемии Вальденстрема, при которой IgM агглютинируют тромбоциты и могут связывать факторы свертывания. Вследствие агглютинации и окклюзии сосудов даже бывает *феномен Рейно*.

Как и иные лимфомы, миеломная болезнь всегда злокачественна. Степень злокачественности — одна из наивысших среди всех лимфом, болезнь фатальна, несмотря на терапию. Комплексное лечение алкилирующим цитостатиком мелфаланом и кортикостероидами (плюс радиотерапия очагов) влечет ремиссию лишь у 40% больных, причем и при адекватном лечении срок жизни в среднем после установления диагноза не превышает 2–3 года. Трансплантация костного мозга не оказывает радикального эффекта и не устраняет рецидивов.

ГИСТИОЦИТОЗЫ

Гистиоцитозы — неопластические клональные заболевания из клеток макрофагальной линии — гистиоцитов. К сожалению, долгое время термин «гистиоцитозы» неверно употреблялся для

обозначения иммунобластных лимфом (см. выше). Надо помнить о том, что между моноцитарными формами ОМЛ и гистиоцитозами могут существовать взаимоотношения, во многом аналогичные таковым при лимфомах и лимфолейкозах.

Настоящие гистиоцитозы — истинные опухоли из гистиоцитов, составляют примерно 1/20 всех опухолей лимфоузлов. Клетки гистиоцитарных опухолей имеют цитологические признаки фагоцитов и макрофагально-моноцитарные антигены (в частности, CD68 и CD11). Истинный гистиоцитоз лимфоузлов в ранней стадии похож на высокозлокачественные лимфомы, диссеминирует и захватывает вторично медуллярные синусы лимфоузлов и мягкие ткани, формируя изменения, предельно сходные с медуллярным гистиоцитарным ретикулезом. Лечение этого заболевания малоэффективно.

Понятия «злокачественный системный гистиоцитоз» и «гистиоцитарный медуллярный ретикулез» считаются тождественными.

На системной стадии клон гистиоцитов разрушает лимфоузлы и другие органы, вызывая гепатоспленомегалию, лимфаденопатию и панцитопению в крови. Панцитопения в основном связана с усилением гемофагоцитоза малигнизированными гистиоцитарными клетками в селезенке (гиперспленизм) и в печени. В полном соответствии с образной фразой героя пьесы Бернарда Шоу «Дилемма врача» (1921), фагоциты «нападают на собственные клетки и пожирают их». У болезни плохой прогноз, несмотря на комплексную терапию.

Следует отличать злокачественный моноклональный, в своей основе, гистиоцитоз неопластической природы от поликлональных реактивных пролифераций гистиоцитов в ответ на обменные системные нарушения (липидозы, мукополисахаридозы), например — при *болезнях Гоше* и *Нимана–Пика*, а также в ответ на ГЗТ — например, при туберкулезе.

Промежуточное положение занимают синдромы, когда пролиферация макрофагальных элементов имеет и черты неоплазии, и некоторые признаки реактивной поликлональной гиперплазии. Болезни этой «промежуточной зоны» обозначают собирательным термином «*гистиоцитоз Х*».

Исторически термин «гистиоцитоз Х», введенный Лихтенштейном (1953), закрепился за тремя заболеваниями, характеризующимися возникновением гранулем с более или менее агрессивными пролиферирующими атипичными макрофагальными

клетками Лангерганса. Эти антиген-представляющие клетки эпидермиса отличаются наличием особой ракеткообразной *гранулы Бирбека* и иммунологического маркера CD6, а также белков ГКГС II класса, Fc-рецепторов и CD1-маркеров (общих с тимоцитами). Все эти отличительные признаки есть и у атипичных клеток гранулем гистиоцитоза X. Правда, вместо обычной гранулы Бирбека в них электронная микроскопия выявляет похожие на нее образования — тельца НХ — пенталаминарные образования типа палочек с расширенным концом и кристаллоподобной регулярной структурой.

Гистиоцитоз X (по новейшей терминологии — *гистиоцитоз из клеток Лангерганса*) — в основном онкопедиатрическое заболевание. Совокупная частота трех его форм мала и не превышает 0,2 на 100 000.

В данную группу включены *эозинофильная гранулема (болезнь Таратынова)*, *болезнь Хэнда–Шюлера–Крисчена*, а также *болезнь Абта–Леттерера–Сиве*.

Болезнь Таратынова, впервые описанная в 1913 г. младшим ассистентом кафедры патологической анатомии Казанского университета Николаем Ивановичем Таратыновым (1887–1919) как эозинофильная гранулема, развившаяся у пациента на месте ушиба теменной кости черепа, представляет собой унифокальное (реже — олигофокальное) поражение плоских (изредка — трубчатых) костей особой гранулемой, содержащей атипичные клетки Лангерганса и эозинофилы, а также плазматические клетки и отдельные нейтрофильные гранулоциты. В очаге активируются остеокласты и разрушается кость. Заболевание наименее опасно из всех гистиоцитозов и может спонтанно регрессировать, фиброзироваться, хорошо лечится хирургически и радиологически, но известны и случаи перехода в другие формы гистиоцитоза X.

Болезнь Хэнда–Шюлера–Крисчена — мультифокальное поражение, аналогичное эозинофильной гранулеме Таратынова, иногда развивающееся на ее основе, как правило, вовлекает кости свода и основания черепа, у детей проявляется после года. Гранулематозные макрофагальные элементы часто накапливают значительные количества холестеринавых эфиров, что придает поражениям желтоватый цвет. Отмечаются экзофтальм и остеолитиз, возможна гепатоспленомегалия. При вовлечении района турецкого седла бывают несхарный диабет, гипоталамопатии и

проявления гипопитуитаризма. Эта форма гистиоцитоза имеет промежуточный прогноз и более агрессивна.

Болезнь Абта—Леттерера—Сиве, впервые описанная Леттерером в 1924 г. и впервые квалифицированная как обменное нарушение шведским педиатром Сиве (1933), — наиболее агрессивная форма гистиоцитоза X (острый диссеминированный или даже молниеносный гистиоцитоз клеток Лангерганса) с наихудшим прогнозом, наблюдается крайне редко и только в раннем детском возрасте, причем бывает и врожденной. Малигнизированные гистиоциты инфильтрируют кожу, вызывают диффузное поражение костей и лимфоузлов. Известны переходы болезни Хэнда—Шюлера—Крисчена в данную форму патологии.

Для этого заболевания типичны симптомы системного паранеопластического действия цитокинов — потеря в весе, анорексия, периодическая лихорадка, себорейный дерматит, зуд, папулезная сыпь с корками. Имеются гепатоспленомегалия, пальпируемые шишки над очагами поражения, интерстициальная пневмония. Могут быть синуситы и отиты, вторичная инфекция. Характерны анемия и тромбоцитопения, нейтрофильный лейкоцитоз и увеличение СОЭ. Прогноз при возрасте до 2 лет и системной органной дисфункции наихудший, более половины пациентов до 6 лет не доживают. При поздних формах без обширного органного вовлечения прогноз лучше, поскольку в 90% случаев срок жизни не менее 5 лет.

Мы рассмотрели основные гемобластозы, поражающие клетки иммунной системы организма: лимфоциты и плазматические клетки, антиген-представляющие клетки, а также дали некоторые сведения о неоплазмах из миелоидных клеток-эффекторов иммунной системы. Подытоживая, следует отметить, что онкогематология принадлежит к числу разделов медицины, добившихся наибольшего прогресса в лечении болезней за истекшее столетие. И прогресс этот достигнут на основе использования данных патологии на практике. Он касается в основном лечения лимфобластных лейкозов и лимфогранулематоза. Тем не менее, еще многие гемобластозы, в частности хронический лимфолейкоз и многие лимфомы, остаются фатальными, а механизмы их — малоизученными.

АМИЛОИДОЗ И ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

Амилоидоз — патофизиологический процесс, относительно которого есть явные свидетельства, что в большинстве случаев он связан с определенными расстройствами в иммунном аппарате.

При аутопсиях амилоидоз той или иной локализации обнаруживается с частотой от 0,1% — в Японии, до почти 2% — в странах Пиренейского полуострова и в России. Как системное нарушение, амилоидоз не может быть отнесен только к тому отдельному органу (органам), где обнаруживаются отложения амилоида.

Амилоид — патологический белковый комплекс, который на окрашенных гематоксилином и эозином препаратах выглядит как розовый прозрачный материал, депонированный между клетками в различных тканях и органах тела. Он обнаруживается при большом числе разнообразных синдромов и болезней.

Поскольку амилоидное перерождение подолгу протекает без клинических проявлений и иногда имеет загадочные причины, его диагностическое распознавание, в конечном счете, зависит от патоморфологической идентификации этой особой субстанции в соответствующих биоптатах.

Все типы амилоида обладают следующими общими тинкториальными характеристиками:

- ◆ Добавление йода окрашивает амилоид на свежеприготовленных срезах ткани в коричневый или желто-красный цвет, который преобразуется в синий или фиолетовый после обработки разбавленной серной кислотой.

- ◆ При окраске гематоксилином и эозином в световом микроскопе амилоид выглядит как аморфная, эозинофильная, розовая, прозрачная, внеклеточная субстанция. При прогрессирую-

шем накоплении происходит атрофия соседних с амилоидом структур от давления.

♦ При окраске красителем конгорот амилоид в препарате кажется красным с яблочно-зеленым двойным лучепреломлением, заметным, если ткань рассматривается в поляризованном свете. Это используют при дифференцировке амилоида от других белковых депозитов, имеющих вид *гиалина*, например от коллагена, фибрина, гликопротеидов.

♦ При окраске метиловым фиолетовым амилоид проявляет метакромазию, что означает развитие цвета, отличного от присутствующего самому красителю (розовый вместо фиолетового).

♦ Амилоид метится различными антисыворотками против его компонентов при иммуноморфологическом анализе и дает люминесценцию с рибофлавинами S и T.

История изучения амилоидоза началась с описания врачом XVII в. Бонетусом «деревянистой селезенки». К. Рокитанским амилоидоз был описан под именем «сальной болезни» (1844) внутренних органов (ему же принадлежат исторические термины «восковая печень», «саговая селезенка»). Через 9 лет Р. Вирхов гистологически охарактеризовал амилоид, открыл некоторые его тинкториальные свойства и ввел само название этого диспротеиноза (1893). Р. Вирхову посинение йодированного амилоида при обработке препарата серной кислотой напомнило известное свойство крахмала (греч. *αμυλον*). Так укоренился термин «амилоид», хотя впоследствии доказали, что в данной субстанции нет крахмала. В XIX в. после опытов Берч-Хиршфельда (1888), воспроизводившего амилоидоз у кроликов с помощью хронической гнойной инфекции, сформировалась теория бактериально-токсического происхождения амилоида



Николай Павлович Кравков
(1865–1924)

(В. В. Подвысоцкий, 1905). Пониманию природы амилоидоза, как диспротеиноза, способствовала разработка М. Н. Кучинским и Н. П. Кравковым (1894) неинфекционной модели этого процесса (с помощью инъекций мышам и кроликам казеината натрия) и доказательство последним белковой природы чистого амилоида (1897). В развитие этой концепции в XX столетии появляется представление о роли иммунокомплексного процесса в фор-

мировании амилоида (теория Х. Лешке — Э. Леттерера, 1927). Вместе с тем, так как амилоидоз бывает и при агаммаглобулинемии, данная теория не могла, как казалось, удовлетворительно объяснить возникновения всех его форм. Поэтому сформировались представления о локальном клеточном генезе амилоида (Дж. Тейлум, 1954), согласно им амилоид — комплекс разнородных белков, которые возникают внутри клеток ретикулярного происхождения («амилоидобластов») в преамилоидную фазу, а собираются в амилоид вне клеток, в амилоидную фазу процесса. Сторонникам данной теории удалось зарегистрировать образование амилоида даже в культурах ткани. Роль клеток макрофагального ряда (амилоидобластов) в генезе фибриллярного компонента амилоида при вторичном амилоидозе признают и поныне (В. В. Серов и соавт., 1986).

Наконец, теория органопротеидоза (В. Кальи, 1961) обогатила представления об амилоидозе идеей, что решающее значение имеет аномальный, мутантный характер компонентов, составляющих амилоид.

Подлинное проникновение в механизмы амилоидоза было обеспечено только с развитием иммуногистохимии и электронной микроскопии.

Как уже упоминалось, амилоид — это не отдельное химическое вещество, но группа белков, структурно взаимодействующих между собой характерным образом. Известны 2 главных химических типа амилоида и несколько минорных. Из-за этого локализация и характер отложений амилоида у разных больных весьма изменчивы. В прошлом термин «*первичный амилоидоз*» использовался, чтобы описать амилоидное перерождение у пациентов, не имевших какой-либо выявленной основной болезни, способствовавшей его развитию.

Больные с различными хроническими воспалительными болезнями классифицировались как имеющие «*вторичный амилоидоз*».

В последнее время внимание исследователей было приковано к химическому составу и происхождению амилоида, и, насколько возможно, эти аспекты послужили основой для новой его классификации. Амилоидоз не должен рассматриваться как отдельная болезнь; скорее, это — группа болезней, объединяемых по принципу отложения сходно устроенных белковых комплексов.

Ультраструктура амилоида куда сложнее и интереснее, чем можно ожидать по его аморфному светомикроскопическому виду.

Аморфные депозиты, фактически, в значительной степени составлены из неразветвленных фибрилл различной длины (до 800 нм), диаметром приблизительно от 7,5 до 10 нм. Эта ультраструктура идентична при всех типах амилоидоза.

Фибриллы могут располагаться по отдельности, в пучках с латеральными связями или в сцепленной сетчатой структуре. Инфракрасная спектроскопия и рентгеновская кристаллография показали, что эти фибриллы всегда образуют типичную уникальную структуру, известную как « β -складчатая листопоподобная структура». Ни один другой фибриллярный белок млекопитающих подобной микроархитектуры не имеет, так что вышеназванная структура — абсолютная диагностическая характеристика амилоида. Плотная упакованная структура этих листов чрезвычайно устойчива к протеолизу, таким образом обеспечивая важное условие для накопления амилоида в тканях. И. В. Давыдовский указывает, что амилоид даже устойчив к гниению (1968). Он не вымывается из тканей солевыми растворами при физиологических концентрациях электролитов. Однако амилоид можно экстрагировать дистиллированной водой, что используется при его химических анализах.

В дополнение к неразветвленным фибриллам, в амилоиде всегда присутствует другой минорный белок, известный как Р-компонент. Под электронным микроскопом он выглядит как палочка, а его поперечный разрез — это пятиугольная, пышкообразная структура, имеющая наружный диаметр приблизительно 9 нм и внутренний диаметр 4 нм. Каждый пятиугольник составлен, в свою очередь, из пяти шаровидных субъединиц.

Традиционно амилоидоз разделяют на системные и местные формы.

Системный, или общий, вариант характеризуется множественной пораженностью органов. Он подразделяется на *первичный амилоидоз*, который связан с различными иммунодискраниями (моноклональными гаммапатиями), и *вторичный амилоидоз* — осложнение основных хронических воспалительных или деструктивных процессов. Наследственный, или семейный, амилоидоз составляет отдельную, хотя и гетерогенную группу, с несколькими отличительными особенностями вовлечения органов.

При первичном амилоидозе наиболее часто вовлекаются почки, сердце, печень, селезенка, лимфоузлы, суставы и лучезапястные связки, кожа, нервы и язык. Вторичный подтип может вовлекать печень, селезенку, надпочечные железы и почки (по образцу амилоидоза при хронических заразных болезнях, например проказе) или поражать сердце, ЖКТ и язык — подобно первичному амилоидозу (при иммунопатологических расстройствах, например при ревматоидном артрите).

В отличие от традиционной клинической классификации, изучение химической природы амилоида методами иммуногистохимии породило новый, основанный на составе амилоида подход к его систематике (Дж. Н. Бюксбаум, 1987).

Имеются 2 главных элемента амилоидных фибрилл. *Оба, так или иначе, связаны с иммунной системой*, так же как и нефибриллярный компонент амилоида. Этот факт дидактически позволяет обсуждать амилоидоз в разделе, посвященном иммунопатологии, что мы и делаем.

Приблизительно 90% амилоидного материала состоит из фибриллярного компонента, остальные 10% приходятся на Р-компонент, который является гликопротеидом.

Были идентифицированы два химически отличных главных типа амилоидного фибриллярного компонента (AL и AA).

Первый, так называемый AL (*amyloid light chain-related*) формируется при участии плазматических клеток (В-иммуноцитов) и содержит в большинстве случаев полные легкие цепи иммуноглобулинов или же, иногда — их N-концевые фрагменты. Чаще представлены λ -цепи, особенно $V\lambda_{VI}$ -подгруппы, и гораздо реже — κ -цепи.

Таким образом, AL связан с В-клеточными дискразиями. Типичный пример — рассмотренная в гл. 8 миеломная болезнь (также известная как *болезнь Рустицкого—Калера*). Напомним, что это — моноклональная злокачественная опухоль плазматических клеток, которые и производят составные части амилоида типа AL. Опухоль первоначально развивается в костном мозге, позже формируя множественные остеолитические очаги в скелете. Параллельно амилоидозу развивается моноклональная гаммапатия с диспротеинемией и патологическим М-пиком на электрофореграмме сыворотки. Клон при миеломной болезни может производить не только полные молекулы иммуноглобулинов, но также и изолированные легкие цепи, появляющиеся в сыворотке и моче в более чем 70% случаев и известные, по фамилии первооткрывателя,

как белки Бенс-Джонса (ББД). До 15% пациентов при миеломной болезни развивают амилоидоз, все они ББД-положительны.

Существуют прямые доказательства идентичности пептидов ББД и фибриллярного компонента AL. Можно *in vitro* создать фибриллярный осадок, который имеет типичную ультраструктуру волокнистого компонента амилоида, путем ограниченного протеолиза естественных ББД.

Помимо миеломной болезни, В-клеточные лимфомы, в том числе сопровождаемые макроглобулинемией Вальденстрема и болезнью тяжелых цепей, равно как и солитарные плазмцитомы — также могут быть осложнены иммунодисक्रазией, моноклональной гаммапатией и амилоидозом типа AL.

Известно, что некоторые стимулы (возможно, мутагены) вызывают экспрессию онкогенов в В-клетках и их безудержную клональную пролиферацию или утрату ими способности к апоптозу. Одним из последствий персистенции такого клона является чрезмерный синтез растворимых амилоидных белков-предшественников (легких цепей иммуноглобулинов). Подмечено, что чем злокачественнее сам клон, тем меньше синтез амилоида, и, наоборот, миеломы и плазмцитомы, растущие не быстро и имеющие, в силу малой злокачественности, сами по себе субклиническое течение — производят много амилоида, и амилоидоз при них выглядит как идиопатическое первичное заболевание, а протекает тяжело.

Неизвестно, однако, почему не у всех, а лишь у сравнительно небольшой части индивидов с гиперпродукцией свободных легких цепей формируется амилоидоз? Очевидно, дело здесь в особенностях групповой и индивидуальной реактивности.

Существует концепция различного амилоидогенного потенциала легких цепей, произведенных и обработанных различными индивидами.

Она гласит, что некоторые минимальные различия легких цепей, полученных от различных В-клонов (может быть, в результате нелетальных соматических мутаций), или же некоторые особенности последующего катаболизма легких цепей (возможно, их неодинаковый процессинг в макрофагах) способны обусловить сборку типовых «β-складчатых листоподобных структур» и производство амилоидных депозитов. Большое значение может иметь специфичность эпитопов производимых дискрасических иммуноглобулинов. По-видимому, их аутоиммунная направленность может способствовать их отложению в тканях.

Не исключено, что аутоантитела, способные связывать ингибиторы протеаз или сами являющиеся такими ингибиторами, могли бы внести вклад в формирование амилоида, резистентного к протеолизу.

Так или иначе, амилоидоз, вызванный амилоидом типа AL, произведенным В-клетками, называется первичным. При этом миелома или лимфома часто протекает латентно. Однако детальное исследование может выявлять лимфоцитоз, умеренное увеличение числа плазматических клеток в костном мозге, моноклональные иммуноглобулины и (или) их легкие цепи в сыворотке крови и в моче, хотя и без явных признаков опухоли.

Итак, первичный амилоидоз — очевидно, иммунопатологическое расстройство, потому что он всегда зависит от нарушения функций и пролиферации иммуноглобулин-синтезирующих клеток.

В странах Северной Америки именно первичный AL-амилоидоз встречается наиболее часто.

Другой тип амилоидоза, по главному фибриллярному компоненту, обозначается АА (*amyloid-associated*). АА является уникальным белком неиммуноглобулиновой природы (8,5 кДа молекулярной массы), предшественник которого (18 кДа) синтезируется в печени, по-видимому, в основном макрофагами (А. С. Кохен, 1994).

Белок АА не имеет структурной гомологии с иммуноглобулинами или какими-либо известными белками. У него 76 аминокислотных остатков. Амилоидный предшественник в сыворотке обозначается SAA (*serum associated amyloid*). Этот белок циркулирует в составе α_1 -глобулинов, в комплексе с ЛПВП 3-го подкласса.

АА-белок характерен для вторичного амилоидоза. У большинства больных имеется очевидная клиническая связь с первичным хроническим воспалением инфекционного или иммунопатологического происхождения. В современных классификациях это называется также *реактивным амилоидозом*.

Было время, когда туберкулез, бронхоэктатическая болезнь, хронические пиелонефрит и остеомиелит, лепра и другие инфекции служили главной основой вторичного амилоидоза. Но, с внедрением эффективной антибактериальной химиотерапии, доля подобных причин сократилась. В настоящее время вторичный амилоидоз осложняет системные иммунокомплексные и другие системные иммунопатологические болезни, например ревматоидный артрит, дерматомиозит, склеродермию, а также

воспалительные аутоиммунные болезни ЖКТ, особенно неспецифический язвенный колит. Хронический тропический инфекционный колит также может обусловить продукцию амилоида типа АА. Хронические инфекции кожи, связанные с внутрикожным и подкожным введением лекарств, особенно наркотиков (например, героина), по всей вероятности, ответственны за очень высокую частоту вторичного амилоидоза у наркоманов.

Реактивный системный амилоидоз может также возникать в связи с не касающимися плазматических клеток неопластическими процессами. Два наиболее типичных примера — рак почки и лимфогранулематоз.

Среди всех этих причин вторичного амилоидоза наиболее эпидемиологически значимым во многих странах (США, Канаде, Польше, России) является ревматоидный артрит.

При всех вышеназванных болезнях сывороточный уровень SAA, а иногда — и продукция АА хронически и очень сильно увеличены.

Следует отметить, что SAA — белок острой фазы. В пределах 24 ч после начала острого воспаления происходит увеличение его сывороточной концентрации в 1000 раз. Это увеличение вызвано действием интерлейкинов (ИЛ), в частности ИЛ-1 и также ИЛ-6, производимых макрофагами. Данные цитокины стимулируют синтез SAA в печени. При хронической деструкции ткани и затяжном воспалении уровни SAA длительно остаются высокими, возможно, вследствие продленной активации макрофагов.

Однако увеличенное производство SAA само по себе еще не достаточно для амилоидного перерождения. Амилоидоз не является обязательным последствием любого хронического воспаления. Считается, что SAA обычно разлагается до растворимых продуктов под действием макрофагальных и моноцитарных серинэстераз.

У лиц, склонных к амилоидозу, этот процесс тормозится, из-за наследственных особенностей метаболизма SAA появляются его нерастворимые формы. Точный характер подобного дефекта (или дефектов) доселе неизвестен.

В любом случае справедливо будет отметить, что вторичный амилоидоз осложняет продленный или избыточный ответ острой фазы. Иными словами, *и эта форма амилоидоза тесно связана с функциями иммунной системы — а именно, с преиммунным ответом.*

АА-компонент амилоида депонируется также при важнейшем из наследственных вариантов вторичного амилоидоза, сопровождающая *семейную средиземноморскую лихорадку*. При этой аутосомно-рецессивной болезни, распространенной среди лиц армянского, турецкого и арабского происхождения, а особенно — среди евреев-сефардов, имеются периодические приступы лихорадки, лейкоцитоз, увеличение СОЭ, полисерозит и боли в суставах, эритема. Симптомокомплекс вызван освобождением цитокинов и сопровождается острофазным ответом. При этом нарушении описаны также дефицит ингибиторов анафилотоксинов, нарушения обмена лейкотриенов и снижение супрессорной активности лимфоцитов. АА-амилоид накапливается в интима-медии артериальных и венозных сосудов, а также в селезенке, лимфоузлах, надпочечниках, интерстиции легких и в почках таких пациентов. Заболевание эпизодически встречается и у жителей других регионов. Однако к вторичному амилоидозу, как результату данного расстройства, особенно склонны именно жители Восточного Средиземноморья. Интересно, что амилоидоз типа АА зафиксирован и у родственников этих больных, которые никогда не страдали явными приступами первичной болезни. Ингибитор клеточного деления и ряда функций цитоскелета колхицин оказался эффективен при ряде форм амилоидоза, в том числе, в особенности — при семейной средиземноморской лихорадке. Это позволяет ставить вопрос о связи патогенеза вторичного амилоидоза с функциями клеточного цитоскелета.

Кроме АА- и АL-компонентов, описанных выше, несколько других биохимически отличных белков были найдены в амилоидных депозитах при различных, относительно более редких клинических формах болезни:

♦ Транстиретин (преальбумин) — нормальный сывороточный белок, который связывает и транспортирует тироксин и ретинол. Мутантная форма транстиретина ($A_{TT\ var}$) депонируется при некоторых наследственных (именуемых *AF — amyloid familiar*) формах амилоидоза — семейной амилоидной нейропатии и семейной амилоидной миокардиодистрофии. В отличие от средиземноморской семейной лихорадки, это — аутосомно-доминантные расстройства. Нейропатические формы описаны в различных популяциях (чаще всего в таких странах, как Португалия, Япония, США, Израиль, Швеция, Финляндия) и проявляются полинейропатией вегетативных нервов и нервов конечностей.

Форма с поражением сердечно-сосудистой системы описана в Дании и ведет к сердечной недостаточности.

В каждом из этих случаев транстиретин, депонированный в тканях, отличается от его нормального аналога лишь единственной аминокислотой. Вовлекается наиболее часто замена метионина на валин в положении 30.

Другая мутантная форма транстиретина ответственна за накопление амилоида при подтипе амилоидоза, связанного со старением (старческом сердечном амилоидозе, или AS_{C1} — *amyloid senile cardiac 1st subtype*). Существуют и иные разновидности сенильного амилоидоза (панкреатическая, мозговая — см. ниже), но при них нет накопления транстиретина.

Наследственным является и *исландский сосудистый амилоидоз*, описанный у пациентов с этого приполярного острова. Особенностью механизма данной формы семейного амилоидоза служит накопление уникального фибриллярного компонента — AF_{NH_2WA} , который представляет собой ингибитор лизосомальных пептид-гидролаз *цистатин*. Это — единственный вид амилоидоза, при котором расшифрован механизм, обеспечивающий уникальную резистентность амилоида к перевариванию.

♦ Белок β_2 -микроглобулин, составная часть антигенов МНС класса I и белок нормальной сыворотки, недавно был идентифицирован как фибриллярный компонент амилоида, депонированного в тканях пациентов, подвергавшихся длительному или многократному гемодиализу. В амилоиде данный глобулин присутствует в виде мономеров и димеров (A_{β_2m}). При хронической почечной недостаточности сывороточные концентрации этого белка всегда увеличены. Предполагается, что данный протеин не отфильтровывается должным образом при процедуре гемодиализа. В некоторых выборках до 70% пациентов на продленном диализе развивали амилоидные депозиты в синовиальной оболочке, суставах и сухожильных влагалищах.

♦ β_2 -белок амилоида (AS_{β_2}), пептид молекулярной массой 4 кДа (также называемый A_4), составляет ядро бляшек, найденных в мозге при *болезни Альцгеймера*, а также присутствует в амилоиде, депонированном в стенках мозговых кровеносных сосудов при этом крайне распространенном гериатрическом заболевании.

Вызываемый накоплением данного белка амилоидоз иногда именуют «старческим мозговым». Сенильный мозговой амилоидоз некоторые авторы этиологически связывают с прионовой

инфекцией. Амилоид обнаружен и при других болезнях, прионовая этиология которых несомненна (скрепи у овец, синдром Крейцфельда—Якоба у людей). Но амилоид при этих прионопатиях не содержит компонента A_4 .

A_4 -белок, как полагают, получается путем вычленения 28 аминокислот из намного большего по массе (40 кДа) предшественника — протеина APP, который имеет характеристики интегрального мембранного гликопротеида, представлен в крови и цереброспинальной жидкости и кодируется в 21-й хромосоме.

Амилоидоз может быть *местным*, когда депозиты ограничены единственным органом (очагом). С такими локальными узловыми депозитами амилоида наиболее часто приходится сталкиваться в легком, гортани, коже, мочевом пузыре, языке и периорбитальной области. Как необычный случай, описан местный амилоидоз мужского полового члена.

Тип амилоидного перерождения, так же как химическая природа амилоида, при местных формах может варьировать. Иногда это — узел, окруженный плазматическими клетками, и амилоид содержит тип AL, подобно первичному системному амилоидозу.

Разнообразие форм амилоидоза дополняется местными эндокринными разновидностями. Эти амилоидные депозиты происходят в результате накопления мутантных форм прогормонов диффузных эндокриноцитов: прокальцитонина — в медулярных карциномах щитовидной железы (AE_t), амилина — в инсулиномах поджелудочной железы (AE_p).

При местном кожном амилоидозе, наблюдаемом в лихеноидных поражениях кожи, имеется тип AD амилоида. Его фибриллярный компонент имеет неизвестное (возможно, кератиновое) происхождение. Так как дерматологически кожный амилоид выглядит по-разному, условно выделяют его макулярную (AD_m), папулезную (AD_p) и нодулярную (AD_n) форму.

Нефибриллярный P-компонент амилоида отличается от фибриллярного, является универсальным для всех химических подтипов амилоида и тесно связан с амилоидными фибриллами.

Обнаружена идентичность P-компонента и сывороточного α_1 -гликопротеида. Данный α_1 -глобулин имеет молекулярную массу 180–220 кДа и высокомолекулярно связан с С-реактивному белку. По-видимому, как и его гомолог, он является острофазным белком и его синтез усиливается при преиммунном ответе. P-компонент, будучи гликопротеидом, обеспечивает положительную реакцию амилоида с периодной кислотой и реактивом Шиффа

(PAS-реакцию), что долго маскировало неуглеводную природу амилоида.

Как уже указывалось, амилоидоз может протекать субклинически.

Основные клинические проявления зависят от локализации и размера депозитов, но, как правило, включают увеличение того или иного органа (гепатомегалия, спленомегалия, кардиомегалия, макроглоссия и т. д.). Амилоидно измененные органы больше подвержены механическим травмам, например сосуды при амилоидной вазопатии часто кровоточат. Тем более, что возможно связывание и секвестрация некоторых факторов коагуляции амилоидом.

Типичным проявлением амилоидоза почек служит протеинурия, а исходом является хроническая почечная недостаточность. Амилоидоз сердца ведет к суправентрикулярным аритмиям, блокадам, застойной сердечной недостаточности. Амилоидное перерождение органов ЖКТ может вызывать гастроинтестинальные кровотечения, мальдигестию и мальабсорбцию. Амилоидная полинейропатия манифестирует нарушениями проведения импульсов по вегетативным и соматическим нервам. Как диагностическая проба, ранее применялось введение больным *in vivo* красителя конгорот, к которому амилоид обладает особым сродством. В настоящее время лабораторная диагностика амилоидного перерождения основывается на иммуногистохимическом исследовании биоптатов. Перспективными направлениями лечения амилоидоза служат пересадка печени (что обрывает синтез его мутантных белковых компонентов при наследственных формах болезни), а также применение йододоксорибицина, способствующего дезинтеграции амилоида. Основным направлением при приобретенных формах амилоидоза является противовоспалительная и (или) иммунодепрессорная терапия, а при иммунодискрзиях — подавление неопластического клона — источника компонентов амилоида.

Таким образом, амилоидоз — диспротеиноз, характеризующийся накоплением в тканях кристаллоидного белкового комплекса, устойчивого к протеолизу. Он развивается в тесной связи с нарушением иммунного и преиммунного ответа.

В заключение приводим табл. 22, характеризующую клинико-химическую классификацию амилоидоза (по Дж. Н. Бюксбауму, с изменениями).

Таблица 22

Классификация амилоидоза

Амилоидный синдром	Предшественник фибриллярного компонента амилоида	Тип и подтип фибриллярного компонента амилоида	Примечание
Первичный амилоидоз	Иммуноглобулины и их цепи	AL	При моноклональных иммунодискрязиях
Вторичный амилоидоз	SAA	AA	При усиленном преиммунном и иммунном ответе
Гемодиализный амилоидоз	β_2 -микроглобулин	$A_{\beta 2m}$	При ХПН
Старческий амилоидоз:			
генерализованный	Транстретин	AS_{c1}	Вовлекает сердце и легкие
церебральный	APrP	AS_{β} (A_4) (прионный белок)	При болезни Альцгеймера
панкреатический	Амилин	AIAPP	Может обусловить вторичный ИЗСД
Наследственный амилоидоз:			
нейропатический	Транстретин	AF	АД. Типичное начало в 20–50 лет, чаще всего регистрируется у португальцев
миокардиодистрофический	Транстретин	AF_{Da}	АД. Начало после 10 лет. Регистрируется чаще у датчан
нефропатический	SAA	AA	При семейной средиземноморской периодической лихорадке (AP)
сосудистый	Цистатин С	AF_{HGHA}	«Исландский». Вызывает кровоизлияния в мозг
финского типа	Гельзолин	AgeI	Семейный
со снижением уровня ЛПВП	Апопротеин A_1	$AApoA_1$	Полинейропатия — нефропатия типа Айова
с поражением почек	Лизоцим, $A\alpha$ -цепь фибриногена	ALys, AFib	Нефропатия без полинейропатии
Местный эндокринный амилоидоз:			
в медуллярной карциноме щитовидной железы	Прокальцитонин	AE_t	Вызывает вторичные эндокринные расстройства
в опухолях клеток островков Лангерганса	Проинсулин	AE_p	Вызывает вторичные эндокринные расстройства

Окончание табл. 22

Амилоидный синдром	Предшественник фибриллярного компонента амилоида	Тип и подтип фибриллярного компонента амилоида	Примечание
Местный кожный амилоидоз:			
папулезный	? (кератин?)	AD _p	Сопровождается лихенификацией кожи
макулярный	? (кератин?)	AD _m	Сопровождается лихенификацией кожи
нодулярный	? (кератин?)	AD _n	Сопровождается лихенификацией кожи

ИММУННАЯ СИСТЕМА И ОПУХОЛЕВЫЙ РОСТ

Разнообразные аспекты взаимовлияний иммунитета и неоплазии уже описаны фрагментарно в предыдущих разделах книги. Кроме того, онкогематологии, применительно к лимфоидным и макрофагальным неоплазмам с небольшим общим очерком ее патофизиологических основ, отведена специальная глава 8. Тем не менее, иммуноонкологические проблемы особенно неоднозначно понимаются большинством современных иммунологов и онкологов, не говоря уже о медиках-«неспециалистах», и мы долго не решались начать это повествование, оставляя его напоследок, с учетом того, что для понимания этих сложных хитросплетений понадобится, как минимум, знание всего арсенала патофизиологических аспектов деятельности иммунной системы. Отдавая себе отчет в важности иммуноонкологических взаимодействий, а также в том, что проблема эта неисчерпаема и заслуживает не главы, а отдельного руководства, в данном разделе мы постараемся нарисовать хотя бы общую онкоиммунологическую картину.

Традиционно при изучении иммунологии и иммунопатологии проблемы взаимодействия интактной и (или) имеющей те или иные дефекты иммунной системы с доброкачественными или злокачественными опухолями на различных стадиях течения онкологического заболевания стоят особняком и освещаются очень однобоко и скупо. В учебной и, в ряде случаев, в научной литературе превалирует постулат, что иммунная система здорового человека способна эффективно противостоять появляющимся новообразованиям. Детально, в соответствии с современным состоянием науки, описываются молекулярно-биологические особенности новообразований и предлагаются различные теории воздействия эффекторов иммунной системы на

опухолевый процесс. Превалирует представление о трехступенчатом взаимодействии опухолевых клонов и иммунной системы: на первой стадии иммунная система успешно уничтожает возникающие мутантные клетки, на второй — возникает равновесие между нею и прогрессирующим опухолевым клоном, которое преодолевается какими-либо гипермутирующими субклонами в результате отбора на устойчивость к давлению иммунитета (иммуноселекция), а на третьей стадии — за счет успешного избегания иммунного воздействия и реализации иммуносупрессии опухоль прогрессирует далее [Dunn G. P. et al., 2004]. У читателя неизбежно складывается впечатление, что иммунитет должен был бы разнообразными средствами своевременно обнаруживать и уничтожать опухолевые клетки на самых ранних этапах их развития, и опухолевый рост мог продолжаться лишь в условиях тяжелого иммунодефицита (см. гл. 6). Однако это не так, хотя, конечно же, неопластические и преднеопластические клоны клеток возникают в организме значительно чаще, чем формируется онкологическое заболевание. Выше, в главе 5, мы уже показали, что по современным представлениям категории «своего» и «несвоего» весьма размыты и относительны в физиологии, а тем более — патофизиологии иммунной системы, не только (и порой не столько) они определяют характер ответов иммунной системы на антигены: она толерантна и к семиаллогенному плоду при беременности, и к эубиотической микрофлоре, и порой — к паразитам, умеющим от нее ускользать (см. гл. 3). Как замечает Е. П. Харченко (2011), многие гены клеток иммунонейроэндокринного аппарата способны, экспрессируясь, обеспечить толерантность иммунной системы, причем не только к своим антигенам. Все эти гены имеются и в опухолевой клетке, изначально обладающей геномом хозяина. Почему же так часто объектом терпимого отношения иммунной системы бывает рак?

Возможности иммунной системы в плане воздействия на опухоль достаточно ограничены, а оптимизм в отношении эффективности иммунологических антиопухолевых средств весьма быстро охлаждается фактами о том, что в большей части случаев опухоль, развившись до определенной стадии, уже лишь в самой малой степени доступна иммунным воздействиям, в то время как ее способность инвалидизировать иммунитет не подлежит сомнению, не говоря уже о том, что большинство методов лечения опухолей (хирургический, лучевой, химиотерапевтический) также значимо угнетают иммунную систему. Отдельно следует

рассматривать серьезное иммуноингибирующее воздействие колоссального хронического стресса, сопровождающего любую опухолевую патологию человека. Таким образом, настоящая глава — не ода возможностям иммунной системы в борьбе с опухолями, а трезвый анализ современных представлений о взаимоотношениях иммунитета и опухолевого роста.

История рассматриваемого вопроса как отдельного научного направления в экспериментальной и клинической онкологии насчитывает более 100 лет и уходит корнями в гениальные предположения и изящные эксперименты отечественных исследователей начала XX в. Собственно, саму экспериментальную перевивку опухолей впервые (1875) предложили российские ученые: ветеринар Мстислав Александрович Новинский (1841–1914) и патологоанатом Михаил Матвеевич Руднев (1837–1878). Первое экспериментальное подтверждение прямого участия иммунитета в процессе развития злокачественных новообразований было получено также в России, при изучении перевиваемых опухолей у лабораторных мышей. Работами А. П. Браунштейна (1909, 1914), Н. Н. Петрова (1910) и А. А. Кронтовского (1915) было показано, что выжившее или получившее недостаточно большое количество опухолевого материала животное может становиться невосприимчивым к повторным перевивкам новообразования. Естественным объяснением этого явления служит способность неопластических клеток, перевитых от животного-донора, длительное время персистировать в организме, что создает предпосылки для формирования сильного иммунного ответа. Эти пионерские исследования предшествуют современным поискам противоопухолевых вакцин на основе опухолевых клеток.

Вместе с тем, несмотря на то что изучение взаимного влияния злокачественных новообразований и иммунной системы организма имеет более чем вековую историю, подавляющее большинство вопросов, касающихся роли эффекторов иммунитета на различных стадиях канцерогенеза исследованы недостаточно. Это является основной причиной несвоевременной профилактики и диагностики новообразований, низкой эффективности проводимого лечения и высокой смертности онкологических пациентов во всех странах мира.

Прежде чем приступить к рассмотрению основных аспектов взаимоотношения иммунной системы и опухолевого роста, представляется целесообразным дать хотя бы краткую характеристику одному из предметов взаимодействия — опухолевому процессу.

ПОНЯТИЕ ОПУХОЛИ. ИСТОРИЧЕСКИЕ И СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

В середине XIX в. даже первый из патологов Р. Вирхов обреченно заявлял: «Нет на Земле человека, который мог бы сказать, что такое рак». Но затем ведущие патологи пришли к важным обобщениям относительно неоплазии, как типового патологического процесса. Л. Ашофф дал емкое и краткое определение: «Эксцесс роста автономного характера». Согласно классическому определению австрало-британского онколога Р. А. Виллиса, «Неоплазия — аномальная масса ткани, рост которой избыточен и не координируется с окружающей нормальной тканью, а также продолжается в той же избыточно-автономной манере *после* прекращения причины, вызвавшей его». Важнейшими отличиями неоплазии от других гипербиотических нарушений роста служат:

- ♦ способность неопластических клеток размножаться без побудительного сигнала со стороны ростовых факторов (*автономия, аутохтонность роста*);
- ♦ *отсутствие* у неопластических клеток способности к *апоптозу*, то есть естественной гибели как элементу конечной дифференцировки («рост без определенного заканчивания», по отечественному онкологу Н. Н. Петрову).

Согласно принципу Д. Ганземана — Т. Бовери — Н. Н. Петрова, в основе неоплазии лежат *соматические мутации*. По А. Г. Кнудсону, неоплазия формируется на *моноклональной* основе (в отличие от *поликлональных* гиперпластических процессов), причем в онкогенезе необходимо накопление нескольких соматических мутаций, происходящих в разных участках генома, под действием различных мутагенов и в разное время — но в пределах одного и того же эволюционирующего в организме клона клеток («*многошаговый канцерогенез*»). Многошаговость и полиэтиологичность канцерогенеза доказаны Кнудсоном на модели ретинобластомы, развитие которой требует двух одновременных мутаций разных генов в одном клоне. Патогенез неоплазии, по общепринятой в наше время концепции британского биолога Лесли Фулдсу (1902—1974), всегда предусматривает «*опухолевую прогрессию*», то есть такую эволюционную дивергенцию опухолевого клона, которая, в целом, увеличивает его разнообразие, выживаемость, резистентность по отношению к действующим в организме факторам отбора (иммунным, лечебным воздействиям и т. д.). Итогом этого будет более или менее быстрое нараста-

ние численности клона и его расселение, включая важнейший отличительный признак злокачественных неоплазм — *метастазирование*.

Опухолевый рост — типовой патологический процесс разрастания ткани, состоящей из клеток, часть из которых обладает высокой пролиферативной активностью. Опухолевые клоны характеризуются нарушенным контролем клеточного цикла, а также нарушенной морфофизиологической и биохимической дифференцировкой, со способностью ускользать от надзора эффекторов иммунной системы и ингибирующих сигналов организма. *Неопластические* (опухолевые, злокачественные, трансформированные) клетки способны продолжать развитие не только в пределах исходной ткани в рамках привычного им окружения, но и в других тканях, что обуславливает инвазивный рост и метастазирование опухолей, с форсированием базальных мембран и сосудистых стенок. Румынский биолог М. Мирча метко назвал неоплазму «*колониальным паразитом*», наподобие муравейника, со специализированными на определенные задачи субклонами, подобными функциональным разновидностям муравьев или термитов, происходящих от одной матки.

Онкология — одна из старейших областей медицины, с юной иммунологией она породнилась после многовекового развития. Большое внимание вопросам профилактики и лечения онкологических заболеваний уделяли европейские и восточные исследователи эпохи античности и Средних веков: Гиппократ (~460–360 гг. до н. э.), Авл Корнелий Цельс (~25 г. до н. э. — 50 г. н. э.), Клавдий Гален (129/31?–200/17?), охарактеризовавший рак как «болезнь покинутых женщин», Фабриций (1537–1619 гг.), их арабо-персидские коллеги: Авиценна (960–1037 гг.), Ар-Рази (~865–925 гг.). Вместе с тем, до конца XVIII — середины XIX в. изучение злокачественных опухолей носило преимущественно регистрационно-описательный характер, лечение сводилось к попыткам удаления, и не предпринималось усилий для создания единой целостной системы, увязывающей вопросы этиологии, эпидемиологии и патогенеза новообразований с их клиническими проявлениями и методами элиминации опухолей. Необходимым толчком для формирования онкологии как самостоятельной фундаментальной и клинической науки в конце XVIII — первой половине XIX в. послужило активное внедрение в медицинскую практику и эксперимент современных технологий и достижений смежных дисциплин (физики, химии, математической статистики,

биологии и др.). Первым на этом новом пути был сэр Персиваль Потт (1714–1788), научно доказавший связь сажи и рака мошонки у лондонских трубочистов, что стало основой первой профилактической программы.

В процессе становления онкологии представления об этиологии и механизмах неопластического процесса претерпели значительные изменения.

Отдавая должное (рис. 48) гипотезам дизэмбриогенеза, механического раздражения, химического, лучевого канцерогенеза, дисметаболической и паразитарной (позже — вирусной и вирусно-генетической) теориям и другим концепциям, объясняющим развитие опухолевого роста разнообразными воздействиями (см. А. М. Зайчик, Л. П. Чурилов «Механизмы развития болезней и синдромов», 2005, гл. 3.1), сконцентрируемся на более или менее устоявшейся современной синтетической концепции, хотя, несмотря на очевидный прогресс в развитии фундаментальной и клинической онкологии, окончательно представления об этиологии и механизмах канцерогенеза не сформированы и в наше время.

Современная онкогенно-антионкогенная теория в главном сформировалась в 80-е годы XX века. В ее основе лежит представление о структурно-функциональных нарушениях работы протоонкогена (протоонкоген → онкоген), выходе его активности из-под супрессорного действия антионкогенов организма, утрачиваемых или подавляемых при мутациях. В неизменной клетке прото- и антионкогены функционируют как единый, филогенетически выработанный ансамбль, обеспечивающий полное и своевременное выполнение генетической программы клетки, ее адаптацию к действию различных факторов среды, размножение и конечную дифференцировку — то есть гибель без ущерба для развития и жизнедеятельности многоклеточного организма. Вместе с тем обеспечивается необходимая для регенерации, роста и функций ряда клеток, в частности иммунных, физиологическая экспрессия протоонкогенов и умеренные пластичность и мутабельность клеток, например лимфоцитов (см. гл. 4). Нарушения соотношения кодируемых этими генами белков и появление новых, не характерных для неизменной клетки продуктов их экспрессии приводят к перестройке метаболизма клетки, изменению ее информационного взаимодействия с микроокружением и организмом в целом, приобретению иных, отличных от нормы, морфофизиологических признаков и свойств, то есть к *малигнизации (озлокачествлению)* клетки.

Эволюция представлений о канцерогенезе

«Нет на Земле человека, который мог бы сказать, что такое рак»
(Р. Вирхов, 1867)

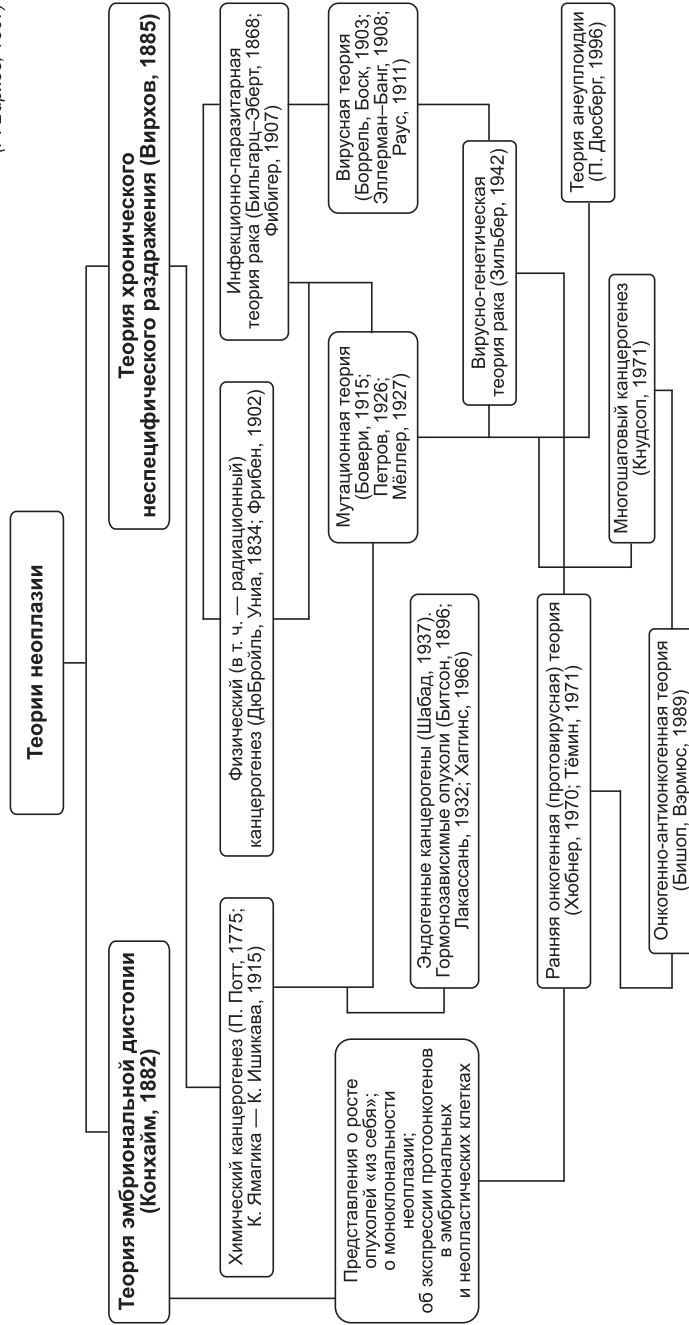


Рис. 48. Древо теорий опухолевого роста (по Л. П. Чурилову и соавт., 2007)

Протоонкогены — гены, непременно имеющиеся у любых клеток, в физиологических условиях обеспечивающие кодирование циклинов и циклинзависимых протеинкиназ (основные контролеры клеточного цикла), стимулирующие продукцию факторов роста, экспрессию рецепторов для них и пострецепторных факторов (в том числе на уровне транскрипции) и (или) блокирующие или ингибирующие механизмы апоптоза. В норме они находятся под регулирующим влиянием организма. Разблокирование (спонтанное или под воздействием мутаций, вызванных химическими, физическими и (или) биологическими канцерогенами) протоонкогена выводит его активность из-под контроля внешних и внутриклеточных регуляторных систем и способно привести к опухолевой трансформации клетки. Активация протоонкогена возможна по механизмам *амплификации* (увеличение представительства гена в геноме клетки), усиления *экспрессии* (увеличение выхода конечного продукта гена — молекул РНК и (или) протеинов) и увеличения собственной активности конечных продуктов.

Антионкогены — гены — опухолевые супрессоры, обеспечивающие ингибирующее влияние на пролиферативные процессы в клетке и активирующие механизмы апоптоза, являются ведущим филогенетическим механизмом сохранения стабильности реализации генетической программы организма. *Предполагается, что мутации антионкогенов при опухолевой трансформации происходят чаще, чем мутации протоонкогенов, и вносят больший вклад в развитие новообразований.*

Чрезвычайно важно, что одномоментного действия канцерогенов для запуска механизмов опухолевой трансформации недостаточно: для начала и развития опухолевого роста необходимо также воздействие на иницированную клетку промотирующих факторов. В качестве этих агентов могут выступать те же экзогенные факторы, которые вызвали первичное повреждение генетического аппарата клетки, а также эндогенные: факторы роста, гормоны, аутокоиды. Это могут быть иные по отношению к первичным канцерогены, например излучение, циклические углеводороды и другие соединения — при первично вирусной этиологии начального повреждения, либо наоборот. Кроме того, имеет определенное значение и недостаточная работа эффекторов противоопухолевого иммунитета по обнаружению и элиминации неопластических клеток или даже промоция опухоли про-

дуктами иммунной системы, по выражению Е. П. Харченко (2011): «врага и друга опухоли одновременно».

Как правило, не мутация одного гена приводит к малигнизации, по теории многошагового канцерогенеза, упомянутой выше, для этого необходимо несколько случайных мутаций (в среднем — 5–9) — «критический лимит» — в различных прото- и антионкогенах клетки.

Достижение критического лимита мутаций обыкновенно не является одномоментным процессом и растянуто в течение определенного, порой очень длительного времени. Этим фактором, в совокупности с пресенильными эндокринными изменениями, иммунодефицитами, длительностью экспозиции канцерогенных агентов и других факторов риска, объясняется нарастание общей онкозаболеваемости в старших возрастных группах. Показано, что более 90% всех онкологических больных старше 45 лет. Однако некоторые злокачественные новообразования встречаются в молодом возрасте и не регистрируются у пожилых людей либо редки у них: таковы «саркома» Юинга, опухоль Вильмса, тератомы и тератобластомы, полинеопластические поражения при синдроме Бекуита–Вайзмана (Виземана) — см. Глоссарий, острый лимфобластный лейкоз и др. (см. гл. 8).

ОПУХОЛЕВАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ. ПРИЗНАКИ И СВОЙСТВА ОПУХОЛЕВОЙ КЛЕТКИ

Опухолевая трансформация — динамический полистадийный процесс приобретения клеткой принципиально отличных от исходной клеточной популяции особенностей строения и спектра выполняемых функций, направленных на защиту от элиминирующих факторов среды, обеспечивающих высокий пролиферативный потенциал части клеток опухолевой ткани и их способность к инвазии и метастазированию.

Широкий спектр синтезируемых соединений, часто нехарактерных для клеток исходного гистологического типа, позволяет создать условия для нормальной жизнедеятельности неопластических клеток в разнящихся условиях агрессивного воздействия внешней среды и для последующей экспансии в ткани и органы организма. Постоянные микроэволюционные процессы в ткани опухоли или лейкозном клоне при наличии повышенной изменчивости их клеток и действии естественных и ятрогенных факторов отбора приводят к радикальному изменению злокачествен-

ных клеток и приобретению ими следующих характерных *нео-пластических свойств*:

1. Возникновение геномной нестабильности — универсального для всех видов злокачественных новообразований качественного процесса дестабилизации генетического аппарата с уменьшением точности воспроизведения генома клетки при копировании с одновременным увеличением вероятности возникновения спонтанных мутаций. Нестабильность клеточного генома прежде всего связана с дисфункцией генов-супрессоров пролиферации (p53, pRb и др.). Генетическая нестабильность является важнейшей характеристикой неопластических клеток, основой для нарастания количества мутаций с каждым их делением (приобретение клеткой так называемого «мутаторного» фенотипа).

Эти механизмы лежат в основе возникновения генетически неоднородных субклонов новообразования и их обособления, то есть опухолевой прогрессии, по Л. Фулдсу (см. выше). Впервые на связь нестабильности генома клеток опухоли и их прогрессивного озлокачествления указал Р. С. Novell в 1976 г.

2. Относительная автономность от регулирующего влияния организма, активирующего или ингибирующего механизмы пролиферации и иную функциональную активность клетки. В норме инициация клеточного цикла происходит при растормаживании активности пролиферативных генов под действием поступивших сигналов, стимулирующих размножение клетки (например, специализированных или универсальных факторов роста, гормонов, цитокинов, аутокидов). Относительная автономность неопластической клетки достигается путем уменьшения (до полного исчезновения) значительной части клеточных рецепторов, обеспечивающих восприятие ингибирующих рост сигналов, и (или) нарушения механизмов их внутриклеточной передачи. Кроме того, неопластические клетки способны к повышенной экспрессии рецепторов и пострецепторных структур для аутокидных и гормональных факторов роста, в том числе ими самими синтезируемых или являющихся продуктом работы неизмененных клеток организма, находящихся под влиянием растущей опухоли. Таким образом, они утрачивают зависимость от ростовых сигналов, и даже если их пролиферативная активность не очень велика, она спонтанна и сохраняется долгий период жизни клона у значительной его части, что дает формирующемуся «колониальному паразиту» селективные преимущества перед нормальными клонами, обитающими в тканях.

3. Способность ингибировать процессы апоптоза является узловым моментом в развитии новообразования. Главным процессом, позволяющим увеличивать их клеточную популяцию, то есть формировать опухолевый узел, служит именно ингибирование апоптоза, а не ускорение размножения клеток. Митотический коэффициент в здоровой печени выше, чем в большинстве неоплазм, кроме самых злокачественных лимфом и дизэмбриогенетических опухолей. Безудержность роста не в скорости митозов, а в отсутствии запрограммированной гибели.

Основные механизмы инактивации апоптоза при злокачественных новообразованиях связаны со структурно-функциональными нарушениями работы генов-супрессоров клеток, например p53.

Помимо непосредственной блокады апоптоза, для неопластических клеток характерна продукция соединений, способствующих их выживанию при воздействии проапоптогенных факторов (лекарственные вещества, ионизирующее излучение, иммунные цитокины и т. п.).

4. Способность изменять активность клеток-эффекторов иммунной системы, инициировать в них механизмы апоптоза и ускользать от воздействия гуморальных и частично — клеточных эффекторов иммунитета. Недостаточная элиминация неопластических клеток эффекторами иммунной системы играет большую роль в механизмах опухолевой прогрессии, приводя к озлокачествлению фенотипа клеток опухоли, за счет возникновения и постепенного превалирования в опухолевой ткани субклонов новообразования, торпидных к воздействию иммунной системы («неиммуногенных»).

Огромную роль при этом играет способность неоплазм привлекать CD4⁺-лимфоциты и способствовать их превращению в Т-регуляторы (см. гл. 4 и 6), ингибирующие иммунный ответ на опухоль и выделяющие факторы ангиогенеза, провоцируя вокруг опухоли вялотекущее хроническое воспаление типа того, которое ведет при плацентации к созданию вокруг плода выгодного и необходимого ему барьера (см. в гл. 3 и 5 об иммунных взаимоотношениях матери и плода). В следующем разделе мы более подробно остановимся на вопросах взаимного неоднозначного влияния неопластических клеток и эффекторов иммунной системы на различных этапах развития опухолевого процесса.

5. Необратимое нарушение механизмов морфофизиологической и биохимической дифференцировки клеток и механизмов их взаимодействия с «микроокружением» — соседними клетками и тканевым матриксом заключается в утрате трансформированной клеткой значительной части функций и особенностей строения, свойственных исходной клетке-предшественнице (*анаплазия* — см. ниже) и в приобретении новых качеств, направленных на обеспечение жизнедеятельности клетки, ее высокой пролиферативной активности, процессов инвазии и метастазирования (*атипизм*).

Крайней формой описываемых структурно-функциональных изменений клеток является феномен *анаплазии* — нарушение дифференцировки злокачественных клеток вплоть до полной утраты ими признаков морфологической, физиологической и биохимической идентичности. Исследования последних лет позволяют теоретически рассматривать подобную дедифференцировку в ряду поколений клеток как обратимый филогенетически выработанный комплекс адаптивных реакций клетки на действие неблагоприятных факторов среды.

6. Иммуортализация, то есть отсутствие репликативного старения, преодоление лимита Хейфлика [Hayflick L., Moorhead P., 1961], вследствие повышенной экспрессии *теломеразы* (теломерная терминальная трансфераза) — фермента, обеспечивающего отсутствие сокращения длины теломер при клеточном делении, путем достройки теломерных последовательностей *de novo*. Это впервые предсказано в 1973 г. отечественным биологом А. М. Оловниковым (и впоследствии доказано Нобелевскими лауреатами 2009 г. Э. Блэкберн, К. Грейдер и Дж. Шостаком). В норме при каждом делении клетки происходит потеря нескольких концевых нуклеотидов (теломер) из-за особенностей синтеза молекулы ДНК (только начиная с 3'-группы). Постепенно достигается определенный предел делений (лимит Хейфлика), обусловленный этой структурной недостаточностью ДНК клетки и приводящий к остановке клеточного цикла в фазах G_1 или G_2 . Опыты Л. Хейфлика и П. Мурхеда (1961) показали, что нормальные диплоидные фибробласты раннего эмбриона человека способны в культуре клеток удваиваться ограниченное число раз — примерно 50–52, погибая после этого без видимых причин. Культивирование разных клеток в искусственной среде показало, что лимит, открытый Л. Хейфликом, зависит от принадлежности клеток к тому или иному

типу тканей и в среднем составляет 60–80 делений. В норме экспрессия теломеразы в дифференцированных эукариотических клетках не происходит, и ее реактивация отмечается только у одноклеточных организмов, в недифференцированных, неопластических и генеративных клетках, в активированных Т-лимфоцитах и в клеточных культурах, подвергшихся направленной иммортализации.

Иммортализация усиливает механизмы избегания неопластической клеткой влияния организма, ограничивающих пролиферацию. Исследование механизмов работы теломеразы и возможности ее фармакологической блокады — один из важнейших векторов современной таргетной терапии опухолей.

7. Способность стимулировать процессы неоангиогенеза — формирование сети кровеносных и лимфатических сосудов, питающих опухоль, из эндотелия капилляров перитуморальной области, при участии гладкомышечных и соединительнотканых клеток, в частности макрофагов. В постнатальном периоде онтогенеза физиологический ангиогенез активируется только в связи с циклическими изменениями репродуктивной системы женщины, процессом плацентации и развитием волосяных фолликулов, патологический — сопровождает регенерацию и фиброплазию после повреждений при воспалении.

Инициация и поддержание высокой скорости неоангиогенеза в строме опухоли и перитуморальной зоне осуществляется за счет синтеза и секреции неопластическими клетками и, в особенности, привлеченными ими Т-регуляторами в ответ на нарастающую гипоксию факторов роста (VEGF, PDGF, FGF, TGF и др.), рецепторов к ним (обеспечивают пролиферацию эндотелиоцитов и их миграцию, а также активность фибробластов и гладкомышечных клеток), а также ферментов деградации базальной мембраны и интерстициального матрикса (MMPs, uPA и др.). В ряде случаев кровоснабжение клеток опухоли может осуществляться и по примитивно устроенным и лишенным эндотелиальной выстилки сосудоподобным каналам, напрямую соединенным с кровеносной системой, — так называемый феномен «*васкулогенной мимикрии*» новообразований. Васкулогенная мимикрия является сравнительно новой патоморфологической находкой и механизмы ее формирования не до конца понятны. Это явление характерно для высокоагрессивных и быстро метастазирующих злокачественных новообразований (например, меланомы), обеспечивает дополнительную

перфузию опухолевого узла и, как предполагается, имеет большое значение в процессе возникновения лекарственной устойчивости опухолей к проводимому антиангиогенному лечению.

Неоангиогенез необходим для развития опухолевого узла вследствие ограничений, накладываемых законами диффузии; рассчитано, что без инициации прорастания кровеносных сосудов в формирующуюся опухоль, последняя не сможет достичь размеров превышающих 1–3 мм в диаметре. Его можно сблизить с процессами, запускаемыми иммунной системой при физиологическом плацентогенезе (см. выше), важную роль при этом играет проопухолевая по сути активность элементов иммунной системы.

8. Способность неопластических клеток к деструкции и ремоделированию своего окружения с образованием оптимальной среды для их развития.

В опухолевой ткани происходит нарушение привычной для исходного типа ткани цитоархитектоники, изменение качественного состава протеинов стромы опухоли с преобладанием их отдельных видов (например, коллагенов) или с частичным замещением их синтезированными неопластическими клетками и клетками, ассоциированными с опухолью, протеинами, обладающими ферментативными и антиадгезивными свойствами (например, повышенная экспрессия гликопротеина тенастина отмечена при различных формах рака молочной железы, глиомах и астроцитомах, многие неоплазмы секретируют тромбогенный муцин и т. п.).

Опухолевые *онкобелки* — продукты измененной экспрессии мутировавших протоонкогенов — могут модифицировать молекулы, обеспечивающие взаимодействие клетки с межклеточным веществом (например, фосфорилировать их в нетипичном положении, как это происходит с винкулином, что способствует утрате контактного ингибирования и «заякоривания» клеток неоплазмы). Экспериментально показана возможность непрямого воздействия на развитие неопластических клеток и их функциональную активность путем воздействия на строму опухолей и их кровеносные сосуды, в том числе с помощью антител и других продуктов иммунной системы.

9. Способность к инвазии (*местному распространению опухоли*) в окружающие ткани. Распространение новообразования в организме можно рассматривать как нарушение физиологического, филогенетически выработанного процесса поисковых

реакций клеток в ходе развития органа (ткани), обусловленное отсутствием завершающей стадии (остановкой) клеточной миграции. Процесс опухолевой трансформации направлен на формирование «локомоторного фенотипа» опухолевых клеток, обеспечивающего их миграционную активность. Согласно современным представлениям, наибольшей инвазивной способностью обладают низкодифференцированные (недифференцированные) новообразования, имеющие больше признаков и качеств, характерных для клеток эмбриональной ткани (по сравнению с высокодифференцированными опухолями). Но некоторые неопластические клетки расселяются, несмотря на высокую степень дифференцировки (например, клоны при хроническом лимфолейкозе, клетки феохромоцитомы, достаточно дифференцированные, чтобы синтезировать гормоны). Вообще, по принципу Джезайи Хигера: *«злокачественность — не синоним дедифференцировки»*, а способность нанести хозяину большой ущерб за относительно короткий срок, базирующаяся на всем комплексе свойств неопластических клеток.

Инвазия неопластической клетки преимущественно происходит за счет синтеза протео- и липолитических ферментов в активной форме и (или) в форме неактивных предшественников (ММПs, uPA, катепсины, коллагеназы, эластазы, желатиназы и др.), снижения адгезии между клетками новообразования по сравнению с клетками неизмененных тканей (например, снижение содержания E-кадгерина и молекул адгезии суперсемейства иммуноглобулинов в эпителиальных опухолях) и высокой подвижности неопластических клонов. Непосредственное перемещение злокачественной клетки происходит, как правило, амёбидным способом, путем образования псевдоподий в направлении движения, вследствие последовательной смены фаз полимеризации и деполимеризации белка актина, входящего в состав цитоскелета клетки. Локальная блокада актинового механизма локомоции злокачественных клеток в области опухолевого роста может быть рассмотрена как перспективный метод ингибирования инвазивной активности новообразования.

Опухолевая инвазия характеризуется быстрыми темпами, не нуждается в дополнительной внешней регуляции, приводит к разрушению целостности прилегающих тканей и, в ряде случаев, к полному их замещению тканью опухоли.

Угнетению роста и пролиферативной активности клеток тканей, прилегающих к очагу опухолевого процесса, а следователь-

но, облегчению процесса инвазии способствует конкуренция за энергетические и пластические соединения со стороны неопластических клеток, нарастающая по мере увеличения массы опухоли. Инициирование инвазивного роста неопластической клеткой является начальной точкой отсчета развития опухолевого узла.

10. Способность к метастазированию (*дистанционному распространению опухоли или расселению лейкозного клона*) — перемещению с током жидкостей в другие органы и ткани организма с развитием в них вторичных (третичных и т. д.) опухолевых очагов. Образование метастазов опухолей связано с утратой злокачественными клетками тканевой специфичности, то есть способности к развитию лишь в рамках строго определенного микроокружения. Субклоны, специализированные на расселение, своими цитокинами создают для этого процесса благоприятную информационную среду, дезавуируя клетки хозяина и управляя их поведением на пользу опухоли: так, опухолевый тромбогенный муцин способствует созданию тромбоцитарного футляра, превращающего опухолевый элемент в микроэмбол, путешествующий в организме.

Неопластические клетки способны активно изменять микроокружение в области «приживания» метастаза с образованием характерной для данного вида опухоли цитоархитектоники и особым образом организованного интерстициального пространства. Эти изменения создают оптимальные условия для развития неопластических клеток и неблагоприятную среду для работы эффекторов противоопухолевого иммунитета (например, локальное снижение рН среды в тканях опухоли, вызванное гипоксией и (или) метаболизмом клеток новообразования). В целом, это неотделимо от ускользания опухоли из-под действия главного средства поддержания многоклеточности — иммунной системы, с извращением ее активности на пользу неоплазме.

ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Канцерогенез — патогенез опухолевого заболевания, стадийный, многоуровневый процесс возникновения, развития, течения и исхода опухоли в целостном организме. Представление о механизмах канцерогенеза базируется на данных современных молекулярно-генетических методов исследования. Множество важных фактов продемонстрировано и звеньев канцерогенеза дока-

зано на многих экспериментальных моделях *in vivo* и *in vitro* в середине XX в.

Стадия **инициации** возникает спонтанно, при нарушении процесса распределения генетической информации в ходе митоза, взаимоотношений протоонкогенов и генов — опухолевых супрессоров при действии мобильных диспергированных элементов генома или при первичном действии канцерогенного агента (инициатора) на нормальную клетку организма. Она заключается в возникновении мутаций в ее генетическом аппарате, потенциально приводящих к образованию опухоли («латентная клетка»). Вероятность инициирующего события нарастает с возрастом пациента (опухоль зачастую — «болезни пожилого возраста»), а продолжительность стадии инициации зависит от характера и объема первичного генетического «полома», состояния иммунной, эндокринной и нервной систем организма, пола, возраста и других факторов и может составлять, по различным оценкам, от нескольких суток до десятков лет. При отсутствии дополнительных стимулов инициированная клетка полностью реализует свою генетическую программу, вступает в процесс апоптоза и благополучно элиминируется фагоцитами, не приводя к развитию новообразования, что, вероятно, и происходит нередко и даже как правило. Во всяком случае, при Т-клеточных и смешанных иммунодефицитах у нокаутных по генам иммунного ответа животных опухоли учащаются, что говорит о принципиальной возможности для иммунитета предотвратить прогрессирование неоплазии (по крайней мере, на ранних этапах). Описано развитие опухолей в пересаженных от доноров реципиенту органах без метастазирования, что тоже косвенно указывает на принципиальную возможность эффективного иммунного сдерживания, которое, однако, на последующих стадиях все менее вероятно. Напротив, часто при пересадке органа от донора, не имевшего метастазов рака, у реципиента на фоне подавленного трансплантационного и противоопухолевого иммунитета такие метастазы начинают возникать. По М. Л. Алберту и Р. Б. Дэрнеллу, онконейральные (то есть экспрессируемые в нормальном головном мозге и некоторых соматических опухолях человека) антигены обуславливают при этих опухолях аутоиммунную паранеопластическую нейродегенерацию задолго до формирования клинически заметной или инвазивно-метастатической опухоли, так как эффективный в отношении неоплазмы иммунный ответ сопровождается перекрестной аутоаллергией, хотя и сдерживает опухолевую экспансию [Хар-

ченко Е. П., 2011]. Дж. Фолькмен и Р. Кэллори (2004) указывали на присутствие единичных злокачественных клеток (особенно — в щитовидной железе, молочной железе и др.) у 100% обследованных на аутопсии умерших от разных неонкологических причин взрослых индивидов, при многократно меньшей частоте онкологических болезней в популяции.

Промоция — вторая стадия канцерогенеза, сопровождается действием промоторов — веществ, активирующих инициированные клетки. Экспериментально показано наличие прямой зависимости между дозой канцерогенного агента и временем его экспозиции и вероятностью и скоростью развития опухоли (*соотношение Друкрея*). Промоция — это *фенотипические* изменения, вызванные нарушением синтеза и экспрессии структурных протеинов, ферментов, сигнальных молекул и рецепторов клетки с неопластическим изменением процессов клеточной регуляции. Происходит изменение характера взаимодействия клетки, подвергшейся злокачественной трансформации, с микроокружением, что еще больше нарушает регулирование процессов дифференцировки и пролиферации. Клетки опухолевых субклонов приобретают неограниченный пролиферативный потенциал.

Несмотря на определенную автономность, трансформирующиеся клетки подвергаются значительному воздействию со стороны защитных систем организма, в том числе иммунной, стремящихся к их элиминации. Так, для множества опухолей показана связь регрессии или остановки экспансии с их лимфоидной инфильтрацией. Таким образом, в процессе естественного отбора наблюдается не только количественное увеличение пула неопластических клеток, но и их качественные изменения: микроэволюция в ходе внутриорганизменной борьбы за существование. Дополнительные мутации, их накопление с селекцией наиболее пролиферативно-активных и устойчивых к воздействию агрессивных факторов внешней среды опухолевых клеток (*клональная селекция*) приводят ко все более быстрому росту и озлокачествлению опухоли.

Заключительной стадией развития доброкачественной опухоли является собственно **формирование первичного опухолевого узла**, а при злокачественности неизбежно следует и процесс **метастазирования**. Термин «метастаз» в научную литературу был введен в 1829 г. французским хирургом Жозефом Рекамье (Joseph Resamier, 1774–1852), доказавшим распространение новообразований в организме.

Метастазирование — комплексный, стадийный процесс диссеминации злокачественного новообразования от места локализации первичного опухолевого узла по организму. Развитие вторичного (третичного и т. д.) опухолевых узлов — метастазов — возможно благодаря способности неопластических клеток сохранять метаболическую активность и пролиферативный потенциал, вовлекаясь в структуру негомологичной им ткани, постепенно трансформируя свое окружение. Наряду с феноменом множественной лекарственной устойчивости и паранеопластическими синдромами, процесс метастазирования злокачественных опухолей выступает в качестве одной из главных причин высокой смертности онкологических пациентов. Метастазирование — не стохастический пассивный процесс, а информационное взаимодействие неоплазмы и хозяина с элементами опухолевого контроля за реакциями неопухолевых клеток, как это происходит в общебиологическом случае у паразита и хозяина.

Метастазы опухолей могут распространяться гематогенно (с током крови — саркомы и лейкозы), лимфогенно (с током лимфы — карциномы и меланомы), трансцеломически — имплантационно (в случае прямого контакта серозных оболочек с первичным опухолевым очагом) и по физиологическим пространствам организма (по ходу нервных стволов, по синовиальным влагалищам). Огромную роль при этом играет целенаправленная адресная миграция на основе хемотаксиса и экспрессии молекул клеточной адгезии, как это в норме имеет место при работе иммунной системы. Метастазирование — типовое нарушение использования нормальных локомоторно-миграционных программ клеток. Так, многие мезенхимальные клетки в норме способны к экстравазации и интравазации, нормальный трофобласт врастает в матку, эпителиоциты мигрируют при заживлении язв и ран, полноценный кишечный эпителий И. В. Давыдовский находил при колитах в ретроперитонеальных лимфоузлах и т. д. На активных информационных механизмах метастазирования и направленной миграции с адресным заякориванием клеток базируется многократно превосходящая случайную вероятность предпочтительного попадания определенных метастазов в те или иные органы (например, вирховского метастаза рака желудка — в надключичный лимфоузел, либо карцином желудка — в надпочечники, что стохастически, при «чистой» антеградной микроэмболии, было бы совсем маловероятным из-за мизерного диаметра соответствующей артерии).

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Злокачественные новообразования по мере своего развития оказывают существенное влияние на процессы жизнедеятельности организма. Механизмы этого процесса многообразны и носят в большинстве случаев неспецифический характер. В целом, патогенез неопластического процесса складывается из местного и системного действия сигналов и продуктов неопластических клонов. Под *местным* действием новообразований подразумеваются также эффекты, связанные с увеличением объема опухолевого узла (первичного или метастатического) и с инвазией опухоли в близлежащие ткани: сдавление и (или) смещение опухолью органов и тканей с нарушением их функции, прорастание полых органов и кровеносных сосудов, нарушение гемодинамики, иннервации и лимфооттока и т. д.

Системное действие опухолей формирует *паранеопластические синдромы* — патологические процессы, сопровождающие, осложняющие течение неоплазии, ухудшающие качество жизни пациента и, зачастую, являющиеся непосредственной причиной гибели больного.

Неоплазмы выделяют десятки цитокинов, определенным образом модулирующих реакции клеток хозяина. В ответ выделяются цитокины клеток хозяина, прежде всего его иммунной системы, что создает своеобразную сложную сеть информационных взаимодействий, в которых атака со стороны хозяина извращается комплексом сигналов опухоли, дезавуирующих работу механизмов реактивности и создающих элементы паразитического управления или конфликты управляющих программ. Это и лежит в основе ряда паранеопластических явлений (подробно см. А. М. Зайчик, Л. П. Чурилов «Механизмы развития болезней и синдромов» (2005), гл. 3.1).

Ниже (рис. 49) представлены элементы этой цитокиновой сети и основные клетки иммунной системы, участвующие в ней вместе с опухолевыми.

Паранеопластические синдромы (ПНС) представляют собой результат воздействия на организм со стороны опухоли различными соединениями (цитокины, ферменты, гормоны и др.), конкуренции с организмом за энергетические и пластические субстраты (глюкоза, аминокислоты, особенно аспарагиновая, а также все незаменимые для хозяина; ионы железа, витамины

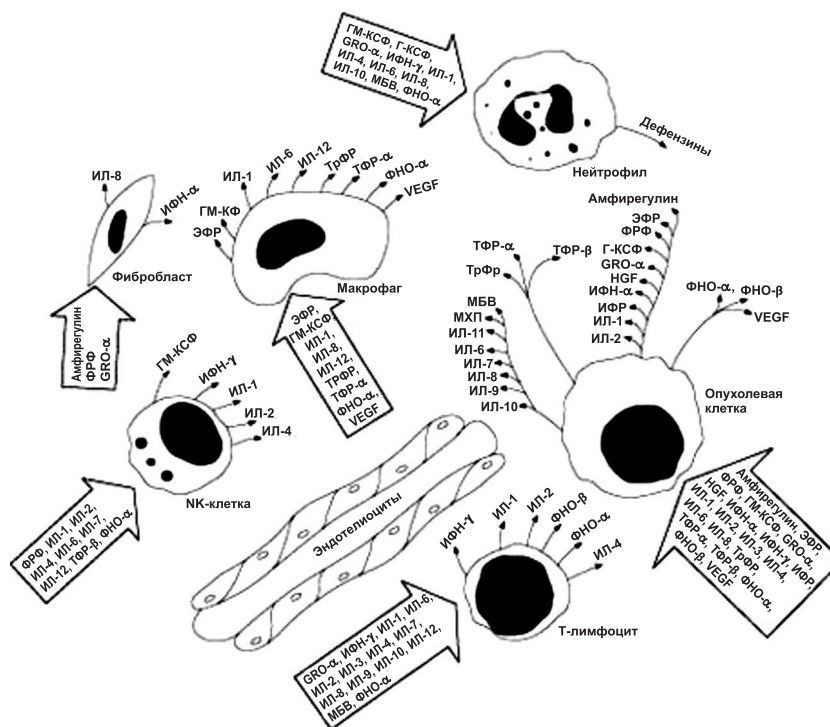


Рис. 49. Цитокиновые взаимодействия опухолевых клеток и основных клеток иммунной системы (по А. М. Зайчику, Л. П. Чурилову, 2005)

и др.) и нарушений работы иммунной системы (опухолеиндуцированные иммунодефициты, аутоиммунные заболевания, спровоцированные перекрестной реакцией, например нейродегенеративные при ответе на нейроопухолевые антигены, общие для неоплазм и мозга). При лимфолейкозах и лимфомах ПНС могут вызывать антитела и их фрагменты, выработанные неопластическими клетками (см. гл. 8). Большую роль в развитии ПНС играют и наследственные генетические аномалии, предрасполагающие к возникновению соматических заболеваний, индуцируемых формирующейся опухолью. ПНС могут быть первыми клиническими проявлениями онкологического заболевания, возникающими задолго до его диагностирования. При этом чаще всего регистрируются предопухолевые «идиопатические» неврологические, эндокринные, гематологические и другие нарушения.

Доказательством патогенетической связи ПНС и различных онкологических заболеваний является их постепенное исчезновение после элиминации опухоли из организма пациента и повторное появление в случае развития резидуального новообразования или метастатического опухолевого узла.

Исключением из этого правила будут ПНС, ведущим звеном патогенеза в которых выступают нарушения работы иммунной системы. Дизбаланс функционирования клеточных и гуморальных эффекторов иммунитета, спровоцированный развитием злокачественной опухоли, как правило, не самоустраняется после ее элиминации, способен развиваться самостоятельно за счет персистенции соответствующих лимфоидных клонов и послужить причиной гибели пациента (аутоиммунные заболевания, тяжелые иммунодефициты).

Примерами ПНС служат паранеопластические пузырчатка, остеопороз и гиперкальциемия, подагроидный синдром, анемия, кахексия, мигрирующий тромбофлебит (синдром Труссо), чернеющий акантоз и многие другие.

После краткого обзора основных атрибутов опухолевого роста и его патогенеза переходим к описанию собственно *взаимоотношений иммунной системы и опухоли*. Прежде всего, следует рассмотреть вопросы антинеопластического иммунитета.

ИММУНИТЕТ: ПРОТИВ ОПУХОЛИ ИЛИ В ЕЕ ПОЛЬЗУ?

Иммунитет основан на функции лимфоидных клеток, в которых действуют транспозоны и обеспечена повышенная способность к соматическому мутированию. Однако и в основе неопластической трансформации лежит цепь соматических мутаций. Именно поэтому Ф. М. Бернет (1957) указывал, что в филогенезе как высокая частота опухолевого роста, так и сложные формы иммунного ответа проявляются у высших позвоночных параллельно, и считал, что между этими явлениями имеется общебиологическая связь, допуская даже, что само эволюционное развитие иммунной системы представляло собой ответ на формирование способности к неоплазии (*гипотеза иммунологического надзора*).

Но впервые о проблеме взаимного влияния опухолей и иммунной системы, о непосредственном участии последней в различных процессах противоопухолевой защиты макроорганизма и возможном использовании иммунных механизмов в терапии новообразований в научных кругах заговорили гораздо ранее

Бернета, в начале XX в., анализируя многочисленные клинические наблюдения и экспериментальные исследования. Основоположителем научного направления — *онкоиммунологии* — по праву считают выдающегося немецкого ученого Пауля Эрлиха, в 1909 г. обосновавшего гипотезу иммунного надзора за появлением и развитием новообразований и необходимость изучения состояния иммунной системы у онкологических пациентов для разработки методов профилактики и лечения опухолей. Уже Эрлих догадывался о неоднозначной роли иммунной системы при неоплазии и сближал патоморфологические изменения вокруг опухоли и морфологические — вокруг плода (например, тучноклеточную реакцию). В начале XX в. многие патологи разделяли вполне современное мнение, что реакция иммунной системы на опухоль недостаточна для контроля неоплазий. Некоторые радикально полагали, что такой реакции вовсе нет, ибо опухолевые антигены все идентичны «своим», и организм к ним абсолютно терпим. Но в 1909 г. отечественный патолог Н. Н. Финогенов первым продемонстрировал, что выраженная лимфоидно-плазмочитарная инфильтрация карцином препятствует их росту и метастазированию. Позже Э. Витебский (1932) получил антитела к опухолевым антигенам, затем М. Гросс (1943) показал, что активная иммунизация мышей против опухоли, индуцированной у этих лабораторных животных метилхолантеном, вызывает иммунитет к перевивке той же опухоли.

Корифей отечественной вирусологии и онкологии Л. А. Зильбер экспериментально доказал предполагавшуюся уже Эрлихом (см. гл. 4, 5) возможность развития анафилактики в ответ на опухолевый антиген (1952). Наконец, В. Фоли (1953) убедительно продемонстрировал, что перевивка саркомы мышам формирует у них специфический иммунитет к саркоматозным клеткам, не распространяющийся на клетки другой опухоли — карциномы. Позже Р. Т. Прен и Дж. М. Мэйн (1957) обнаружили, что антигенами-мишенями специфического иммунитета в опытах Фоли были не компоненты нормальной ткани, а именно опухолеспецифические неоантигены. Выше мы отмечали, что взаимодействие со «своим» — основная нормальная функция иммунной системы. Опухоль отнюдь не исключена из него.

Взаимодействие иммунной системы и новообразования происходит путем прямого или опосредованного контакта клеточных и гуморальных эффекторов иммунитета с неопластическими клетками, продуктами их метаболизма, элементами стромы

опухоли и опухоль-ассоциированными клетками. Такое многообразие мишеней для работы компонентов иммунной системы предоставляет широкие возможности для комплексного противоопухолевого иммунного воздействия на новообразование, с одной стороны, и, с другой, к большому сожалению, возможности для создания эффективных алгоритмов защиты изменчивого и микроэволюционирующего злокачественного клона клеток от такого воздействия. Так, вопреки данным Н. Н. Финогенова и многих других авторов, для рака почки лимфоидная инфильтрация оказалась связана с более злокачественным и экспансивным течением. Серия опытов У. Т. Ширера и соавт. в 70–80-х годах прошлого века показала, что антитела к клеткам ряда опухолевых клеточных линий могут не ингибировать, а стимулировать их пролиферацию и биосинтетическую активность и т. п.

Образование неопластических клеток в организме происходит постоянно, однако в большинстве случаев они своевременно немедленно обнаруживаются, идентифицируются эффекторами противоопухолевого иммунитета и оперативно элиминируются. Согласно современным представлениям о ткани опухоли как о значительно отличающемся от нормального антигенного репертуара конгломерате клеток и связанного с ними межклеточного вещества и о механизмах работы иммунной системы, в норме иммунная система справляется с этой задачей, задействуя как клеточные (Т-эффекторные лимфоциты, НК-клетки), так и гуморальные механизмы (антитело-опосредованный комплемент-зависимый лизис, АЗКЦ и др. — см. гл. 4). Однако при возникновении даже незначительных кратковременных дефектов иммунитета (в том числе и под влиянием канцерогенов, лекарственных препаратов, являющихся одновременно и иммунодепрессантами и иммуноингибиторами, при некоторых заболеваниях нейроэндокринной системы, при беременности, в старости и т. п.) баланс влияний меняется и своевременного обнаружения и уничтожения опухолевых клеток может не происходить.

Более того, результаты целого ряда исследований указывают на то, что эффективность работы даже здоровой, нормальной иммунной системы зачастую оказывается недостаточной, а объяснение несостоятельности противоопухолевого иммунитета только иммунодефицитами или транзиторной общей либо селективной иммуносупрессией нельзя признать состоятельным [Харченко Е. П., 2011].

В этом разделе освещаются современные представления о механизмах противоопухолевой защиты организма, реализуемых при участии иммунной системы на различных стадиях опухолевого процесса, способы противодействия работе иммунной системы со стороны развивающейся опухоли и основные принципы иммунодиагностики и иммунотерапии злокачественных новообразований.

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ РАЗВИТИИ ОПУХОЛЕЙ. ЭФФЕКТОРЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ИММУНИТЕТА

Ключевым фактором роста злокачественной опухоли является формирование максимально «дружелюбной», ориентированной на удовлетворение потребностей новообразования стромы и совокупности опухоль-ассоциированных клеток, имеющих различное происхождение и функции. На всем протяжении своего развития этой стратегии выживания неопластических клеток стараются противостоять защитные факторы организма, важнейшую роль в работе которых играет, несомненно, иммунная система.

Различные компоненты иммунитета, теоретически, должны эффективно распознавать, изолировать и уничтожать клетки опухоли еще на начальных стадиях опухолевого процесса, задолго до образования клинически значимого опухолевого узла. Очень заманчивой является перспектива прямого потенцирования этих возможностей противоопухолевого иммунитета с целью получения максимального эффекта. Однако клинические наблюдения и результаты экспериментов нередко говорят об обратном и, зачастую, различные компоненты иммунной системы (опухоль-ассоциированные макрофаги, группы цитокинов — факторов роста, MDSC — супрессорные клетки миелоидного происхождения, антитела к антигенам неоплазм и др.) участвуют в патогенезе опухолевого роста, скорее не противодействуя, а в большей степени невольно способствуя развитию новообразования, его инвазии и метастазированию. Это делает вопрос модулирования иммунитета у онкологических пациентов не до конца решенной, дискуссионной проблемой.

За более чем столетнюю историю изучения роли иммунной системы в патогенезе онкологических заболеваний накоплен колоссальный фактический материал, позволяющий раскрыть

многие особенности противоопухолевого иммунитета и возможности его целенаправленной коррекции. Экспериментально подтверждено участие и клеточных и гуморальных эффекторов иммунной системы в элиминации злокачественных клеток, вместе с тем, традиционно, большее внимание уделяется работе иммунокомпетентных клеток, несмотря на очевидную условность искусственного разделения этих компонентов иммунитета, о чем говорил еще Е. С. Лондон (см. гл. 1).

Роль клеточного компонента иммунной системы в реализации противоопухолевого иммунитета. Несмотря на то что в реализации программы работы клеточного компонента противоопухолевого иммунитета принимают участие несколько популяций иммунокомпетентных клеток (NK-клетки, макрофаги моноцитарного происхождения, дендритные клетки и некоторые другие), основная нагрузка в реализации программы клеточно-опосредованного противоопухолевого иммунитета ложится на активированные Т-лимфоциты, специфическим образом подавляющие неопластические клетки при взаимодействии с определенным опухоль-специфическим антигеном.

Ключевым эпизодом взаимодействия рецептора Т-лимфоцита и лиганда — антигена опухоли является связывание последнего с молекулой МНС. Ввиду отсутствия такого комплексного объединения, например, при утрате экспрессии МНС I и II классов некоторыми злокачественными клетками (опухолевая *антигенная модуляция* — по Г. И. Абелеву) цитотоксическая активность Т-лимфоцитов резко уменьшается.

Опухолевая трансформация клеток ведет к экспрессии им ряда антигенов, индуцирующих противоопухолевый иммунный ответ. Однако, по мнению ряда современных авторов [Полетаев А. Б., 2010], не следует преувеличивать роль и значение опухолеспецифических антигенов. Различия в экспрессии белков между нормальной и опухолевой клеткой носят скорее количественный характер, и в большинстве случаев об иммунологической специфичности, связанной именно с неопластической трансформацией, говорить не приходится. Но еще до индукции специфического ответа неопластические клетки могут вызывать активацию других факторов естественной неспецифической резистентности к опухолям.

Это прежде всего деятельность естественных киллеров — NK-клеток, которые опознают неопластические клетки по сниженной плотности расположения на их плазматической мембра-

не антигенов МНС. Антигены МНС собственных клеток в норме являются блокирующими лигандами для так называемых KIR-рецепторов естественных киллеров. Снижение количества МНС-молекул, свойственное неопластическим клонам разной природы, служит для НК-клеток дерепрессирующим сигналом и активирует их цитотоксичность. НК-клетки, возможно, служат важнейшим звеном противоопухолевой защиты, ибо показано, что бестимусные «голые» мыши, несмотря на дефицит других компонентов клеточного иммунитета, не проявляют серьезного снижения резистентности к индуцируемым опухолям и не имеют значимого повышения частоты опухолей спонтанных, до тех пор пока у них сохраняется активность нормальных киллеров. Неспецифические механизмы противоопухолевой защиты доминируют на начальных стадиях ответа, когда количество трансформированных клеток еще не превышает тысячи. И только если количество опухолевых клеток возрастает до миллиона и более — на передний план выходят механизмы противоопухолевого иммунитета, детерминированные антиген-специфическим иммунным ответом. Имеющиеся у опухолей иммуногенные детерминанты можно классифицировать, например, следующим образом.

Опухолевые антигены (по И. И. Тюряевой, 2008):

1. Опухоль-специфические антигены — белковые структуры, продукт экспрессии измененного генома опухолевой клетки, не встречающийся у клеток исходного гистотипа. В свою очередь, они могут быть разделены на две группы:

А. Вирусные антигены — продукт экспрессии генома вируса, способствовавшего развитию новообразования.

Б. Мутантные (собственно опухолевые) антигены — продукт экспрессии измененного мутациями генома неопластической клетки.

2. Опухоль-ассоциированные (неспецифические) антигены. Могут быть разделены на три группы:

А. Условно нормальные, то есть характерные для клеток исходного гистотипа и стадии его развития. Например, α -фетопротейин, раково-эмбриональные антигены и др. Впервые такой антиген описал М. Голд под названием «раково-эмбриональный» (РЭА). Отечественные авторы Г. И. Абелев и Ю. С. Татаринев обнаружили, что клетки плода и многие неопластические клоны экспрессируют значительные количества α -фетопротейина. При

карциноме предстательной железы экспрессируется и попадает в значительных количествах в кровь простатическая кислая фосфатаза. РЭА и подобные ему онкофетальные антигены не являются строго опухолеспецифичными. Так, антиген Голда наблюдается не только при карциномах из клеток эндодермального происхождения, но и при циррозе печени, неспецифическом язвенном колите и других заболеваниях, а также экспрессирован в нормальной энтодерме эмбриона и соответствующих органах плода. Аналогично этому, α -фетопротеин экспрессируют нормальный желточный мешок и печень плода, а не только эмбрионы и гепатомы. Он присутствует и постнатально и даже участвует в регуляции микрофагального (например, тромбоцит-опосредованного) фрустрированного фагоцитоза. Простатическая кислая фосфатаза экспрессируется весьма поздно и не позволяет диагностировать ранние стадии соответствующего рака.

Б. Гетероантигены (антигены-маски), то есть антигены, характерные для нормальных, не подвергшихся опухолевой трансформации клеточных популяций организма, но не характерные для клеток исходного гистотипа. Предположительно, экспрессия этих антигенов происходит из-за растормаживания определенных участков генома неопластической клетки.

В. Амплифицированные (гиперэкспрессированные) антигены. Например, гиперэкспрессия рецепторов к эпидермальному фактору роста может происходить в клетках рака молочной железы.

Изменение антигенного ансамбля опухоли, по сравнению с набором антигенов клеток и межклеточного вещества исходной ткани, способствует также развитию феномена относительной автономии новообразований от регулирующего влияния интегрирующих систем организма. Относительная автономность неопластической клетки достигается путем уменьшения (до полного исчезновения) значительной части клеточных рецепторов, обеспечивающих восприятие рост-ингибирующих сигналов, и (или) нарушения механизмов их внутриклеточной передачи. Частный случай этого — упомянутая выше антигенная модуляция по Г. И. Абелеву. И, напротив, неопластические клетки способны к повышенной экспрессии рецепторов и пострецепторных структур для местных и системных факторов роста, в том числе ими самими синтезируемых (аутокринных) или являющихся продуктом работы неопухолевых клеток организма, находящихся под влиянием растущей опухоли (юстакринных, паракринных, эндокринных).

Факторы роста, рецепторы для них, компоненты внутриклеточной передачи сигнала, транскрипционные факторы, продуцируемые неопластическими клетками, оказывают иницирующий пролиферацию эффект, в основном за счет дополнительной, перманентной активации комплекса «циклинзависимые киназы — циклины», главного эффектора клеточного цикла.

РОЛЬ ГУМОРАЛЬНОГО КОМПОНЕНТА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В РЕАЛИЗАЦИИ ПРОГРАММ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ИММУНИТЕТА

Сложные информационные взаимоотношения, воплощенные в обмене цитокиновыми и другими аутокидными сигналами, складываются между неопластическими клетками, иммунокомпетентными клетками и элементами ретикуло-эндотелиальной системы в ходе опухолевого роста.

При этом эффекты цитокинов на неопластические клетки неоднозначны. Некоторые интерлейкины активируют цитотоксическое антитуморозное действие различных клеток иммунной системы и сдерживают рост ряда неоплазм. Это относится к ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-12. В то же время некоторые интерлейкины вырабатываются самими неопластическими клетками, угнетают противоопухолевые эффекты и пролиферацию иммунокомпетентных клеток и препятствуют усиленной работе механизмов иммунной защиты, а иногда — даже стимулируют рост опухолей. Так, ИЛ-1 способствует пролиферации меланом и вырабатывается карциномами легких. ИЛ-3 усиливает рост различных неопластических клонов человека, ингибирует цитотоксичность инфилтрирующих опухоли Т-лимфоцитов и производится самими опухолевыми клетками (например, злокачественными кератиноцитами). ИЛ-8, экспрессируемый легочными карциномами и меланомами, способствует их росту и васкуляризации. Для меланом и множества различных карцином характерна и секреция ИЛ-10, ингибирующего цитокиновый каскад и ослабляющего воспаление и цитотоксические эффекты некоторых клеток иммунной системы. Клетки остеосаркомы вырабатывают ИЛ-11, карциномы легких и меланомы — ИЛ-6 и ИЛ-8; однако, так как эффекты этих цитокинов неоднонаправленны, включая и стимуляцию, и ослабление разных звеньев иммунного ответа на опухоли, оценить однозначно последствия подобной паракриной регуляции не представляется возможным. Во многих случаях интегрально

сигналы клеток иммунной системы не препятствуют, а наоборот, способствуют выживанию опухолевых клеток. Так, макрофаги, инфильтрирующие опухоли грудной железы, экспрессируют эпидермальный фактор роста (ЭФР), который благоприятствует пролиферации клеток карцином. Огромную роль, а по новейшим исследованиям — едва ли не центральную, в формировании предельски терпимого отношения иммунной системы к опухоли играют индуцированные последней Т-лимфоциты-регуляторы. Доказано, что они накапливаются в опухоли, выделяют проопухолевые цитокины, в частности способствующие ангиогенезу и препятствующие активному иммунному ответу на опухоль со стороны других иммунокомпетентных клеток [Savage P. A. et al., 2013]. Эти положения суммированы на рис. 50.

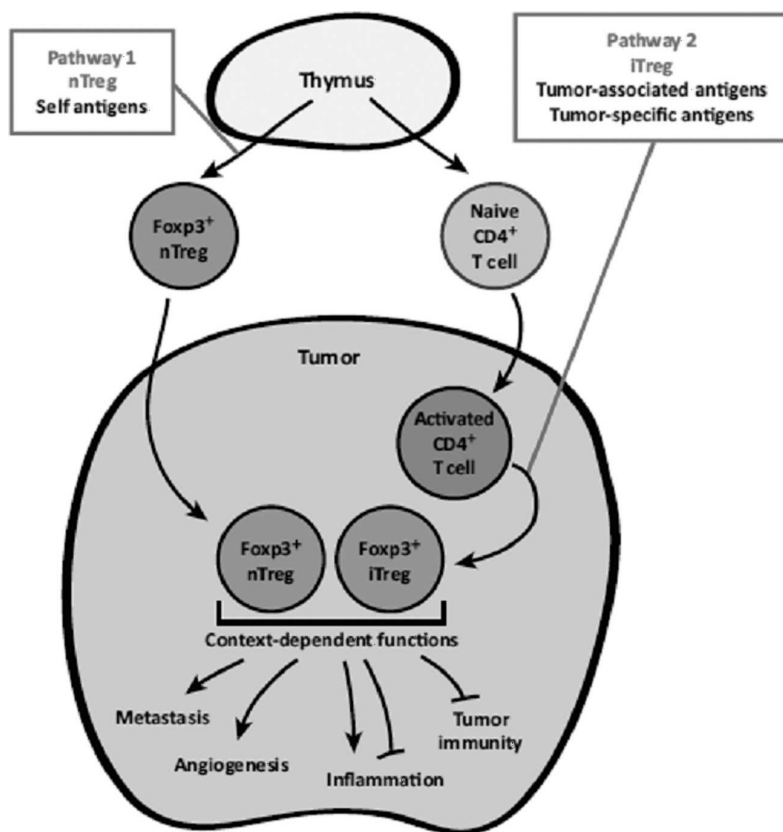


Рис. 50. Центральная роль Т-регуляторов в дружественном для опухоли контроле иммунитета (по P. A. Savage и соавт., 2013)

Таким образом, неопластические клетки своими сигналами могут информационно дезориентировать клетки организма-хозяина, нарушая защитный ответ последнего.

Ряд цитокинов, паракринно действующих в опухоли и вокруг нее, служат хемокинами и привлекают в очаг неоплазии клетки иммунной системы. Это относится к GRO- α , МВБ-2, ИЛ-8 и ИЛ-1, хемоаттрактивным для нейтрофилов; к ИЛ-6 и ТФР- β , привлекающим в опухоль НК-клетки и активирующим их; к VEGF и макрофагальным хемоаттрактивным белкам, которые секретируются множеством неоплазм (глиобластомами, астроцитомами, остеосаркомами, меланомами, «саркомой» Капоши).

Важным аспектом цитокиновой сигнализации служит информационное обеспечение ангиогенеза вокруг опухоли и в ней самой. Выше уже отмечалось, что ряд цитокинов (интерфероны, ФНО) этому препятствуют, а другие (амфирегулин, ФРФ, Г-КСФ, ГМ-КСФ, HGF, ИЛ-8, VEGF, тромбоцитарные факторы роста — ТрФР) — способствуют пролиферации клеток сосудистой стенки и вращанию микрососудов в опухоль. Эффект трансформирующего ростового фактора β на ангиогенез является двуфазным, причем малые дозы стимулируют, а большие — угнетают рост эндотелиоцитов. Баланс этих цитокиновых влияний, осуществляемых неопластическими и иммунокомпетентными клетками, определяет, в конечном счете, достаточность питания опухоли и сказывается на скорости ее роста, перспективах инвазии и путях метастазирования.

Цитокины опухолей и иммунной системы причастны и к патогенезу системных паранеопластических явлений в организме онкологического больного: раковой кахексии, мигрирующего тромбоза, остеопороза онкологических больных, паранеопластических аутоиммунных процессов в мозге, коже и других органах.

Антитела к антигенам неоплазм могут участвовать в К-клеточной антителозависимой цитотоксичности, комплемент-опосредованном лизисе неопластических клеток, действовать как опсонины при фагоцитозе, блокировать ростовые и ангиогенные рецепторы и способствовать рассасыванию опухолей. Однако в ряде случаев они, наоборот, благоприятствуют перевиваемости опухолей и их росту. Так, наблюдали стимуляцию роста клеток миеломы и линии HeLa под действием антител к их поверхностным антигенам (см. ниже). Считается, что иммуноглобулины могут, связывая, маскировать антигены, используемые противоопухолевыми Т-лимфоцитами, или даже способствовать комплемент-зависимому «сбри-

ванию» поверхностных антигенов с наружной мембраны неопластических клеток. Циркулирующие опухолевые антигены, отщепленные поверхностью неопластических клеток, могут, в свою очередь, выступить в роли лигандов-блокаторов противоопухолевого иммунитета, по аналогии с блокадой анафилаксии циркулирующими низкогликозилированными фрагментами рецепторов IgE или иммунодепрессией при выделении блокирующих факторов малярийным плазмодием (см. гл. 3). Показана общность многих коротких пептидных эпитопов неоплазм и клеток хозяина, в силу чего неоплазия может провоцировать перекрестные аутоаллергические реакции. Например, именно такой патогенез имеет наблюдаемая при многих опухолях паранеопластическая пузырьчатка с аутоантителами против элементов межклеточных контактов эпителиоцитов, нейродегенерация при ответе на опухоли, располагающие нейроонкоантигенами (см. выше). Как уже подчеркивалось, отмечается связь такого перекрестного аутоиммунитета с улучшением прогноза по основному опухолевому заболеванию, пусть и ценой аутоаллергической патологии.

Наконец, высокая изменчивость опухолевых клеток и явление неопластической прогрессии создают для опухоли возможность ускользать от иммунного подавления, благодаря отбору и приспособительной эволюции. Несомненно, что Т-регуляторы, обманутые опухолевыми цитокинами, подавляют ответ иммунной системы на неопластические клоны.

У. Т. Ширер и соавт. (см. выше) продемонстрировали прямые ростостимулирующие эффекты антител к поверхностным антигенам на миеломные клетки в культуре, связанные, по всей вероятности, с комплемент- и кальций-зависимым триггерным эффектом иммуноглобулинов в отношении ростовых рецепторов. Недостаточная (а на самом деле, скорее, *достаточная, но неоднозначная*) противоопухолевая активность гуморальных механизмов иммунной защиты приводит к тому, что опухоль, по выражению Х. Ф. Дворжака (1986), уподобляется «незаживающей ране». В частности, как и раны, опухоли индуцируют секрецию открытого Дворжаком VEGF (VPF) — фактора проницаемости сосудов или фактора роста эндотелия, что запускает экссудацию и выгодный им ангиогенез, но они не прекращают этот процесс, как это имеет место при заживлении ран [Ribatti D., 2007]. Осознание этого побудило исследователей пойти в поисках средств иммунотерапии неоплазм по пути стимуляции иммунной системы, что, естественно, чревато серьезными рисками.

**СТРАТЕГИИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК,
ПОЗВОЛЯЮЩИЕ ИЗБЕГАТЬ ДЕЙСТВИЯ
ЭФФЕКТОРОВ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО
ИММУНИТЕТА И ОКАЗЫВАТЬ
ИММУНОСУПРЕССИРУЮЩЕЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ**

Злокачественные новообразования на каждом этапе канцерогенеза находятся в тесном контакте с защитными системами организма, стремящимися к их элиминации. По мере ускорения процессов опухолевой прогрессии из начального клона опухолевых клеток выделяются, обособляются и получают все большее распространение те опухолевые субклоны, фенотипические характеристики которых позволяют эффективно противостоять агрессивным факторам среды, в том числе и воздействиям со стороны иммунной системы организма. Условно основные способы избегания контакта и прямого поражения эффекторов иммунитета можно разделить на две группы: *пространственное разграничение и контактное ингибирование* («тактика ближнего боя») и *дистанционное поражение* («тактика на упреждение агрессора»).

Пространственное разграничение и контактное ингибирование:

♦ Синтез соединений, напрямую ингибирующих работу иммунной системы или ограничивающих доступ эффекторам иммунитета в область роста новообразования (раковый эмбриональный антиген, α -фетопроtein, факторы системы свертывания крови, IL-10, фактор, ингибирующий активность макрофагов, тромбогенный муцин и др.). Большинство этих соединений являются скрининговыми маркерами неопластического процесса, позволяющими проводить массовое обследование населения и выявлять формирующиеся опухоли на ранних стадиях развития, или рассматриваются в качестве перспективных маркеров онкологических заболеваний.

♦ Ремоделирование микроокружения опухоли с созданием среды оптимальной по своим физико-химическим параметрам для развития неопластических клеток, затрудняющей метаболическую и локомоторную активность клеток иммунной системы и изолирующей их от антигенных областей новообразования (изменение pH среды, снижение парциального содержания кислорода в интерстициальном матриксе, чему способствует биохимический атипизм опухолей, в частности гликолитический характер их энергообеспечения, блокада онкобелками, действу-

щими в митохондриях, эффект Пастера и наличие феномена Крабтри, образование полимерной фибриновой сети, пронизывающей строму новообразования и окружающей его, и т. п.).

♦ Экспрессия на поверхности опухолевой клетки молекул Fas/APO-1/CD95, при взаимодействии с которыми рецептора CD95 активированных Т-лимфоцитов, обеспечивающих контроль за появлением неопластических клеток и их элиминацию, в лимфоцитах запускаются механизмы апоптоза.

♦ Общее снижение экспрессии факторов, вызывающих запуск защитных реакций организма составными частями опухоли в целом, что приводит к затруднению работы иммунокомпетентных клеток организма за счет уменьшения интенсивности противоопухолевого врожденного и адаптивного иммунного ответа (*нет триггерных патогена или антигена — нет ответа на него*). Снижение это достигается путем общего уменьшения числа рецепторов, обеспечивающих контакт «опухолевая клетка — лимфоцит/макрофаг», в том числе и молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС), и (или) за счет маскировки антигенов неопластических клеток путем соединения с другими веществами (антителами, белками теплового шока и др.).

♦ Извращенный ответ неопластической клетки на воздействие противоопухолевых цитокинов (например, TNF- α), заключающийся в активации клеточного цикла вместо запуска программы апоптоза.

♦ Так называемая «*практика забрасывания противника трупами*» — одним из неспецифических механизмов преодоления противоопухолевого барьера организма злокачественными клетками является их высокий пролиферативный потенциал и низкая апоптотическая активность, значительно превышающие элиминационную способность иммунокомпетентных клеток.

Дистанционное поражение

Помимо механизмов «ближнего боя», позволяющих опухолевым клеткам ускользать от действия иммунной системы и (или) эффективно противостоять ей, *нарастающая масса опухолевой ткани* способна вызвать и дистанционное поражение эффекторов иммунитета, что выражается в развитии вторичного системного опухоль-индуцированного иммунодефицита. Механизмы этого явления различны:

- ♦ лавинообразное нарастание суммарной продукции соединений, напрямую угнетающих работу клеток иммунной си-

стемы (см. выше), ведущее к их системному, а не только местному эффекту;

- ♦ общие изменения метаболизма и системные патологические процессы, перераспределяющие ресурсы не в пользу иммунных эффекторов (усиление синтеза гормонов надпочечников и других эндокринных сигналов и их аналогов, развитие анемического синдрома — тотальная гипоксия, гиперкоагуляционная гемостазапатия — тромбозы и тромбоэмболии, нередкие лейкопения, лихорадка, кахексия и др.) при развитии и прогрессировании онкологических заболеваний.

Паранеопластический иммунодефицит может значительно усугубляться применением современной химио- и лучевой терапии, также оказывающей иммуносупрессивное действие. Поражение иммунной системы при развитии злокачественных новообразований приводит к ослаблению естественного иммунитета организма против обычных инфекционных и паразитарных агентов. Следствием этого является высокая частота сопутствующей инфекционной патологии у онкологических пациентов (пневмонии, менингиты, сепсис и др.), что зачастую и служит непосредственной причиной их гибели.

УЧАСТИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В МЕХАНИЗМАХ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Результаты экспериментальных исследований последних десятилетий указывают на возможную **проопухолевую** активность иммунной системы в определенных условиях, то есть на возможность иммунных механизмов благоприятствовать развитию опухоли. Показано, что разбалансирование работы эффекторов противоопухолевого иммунитета способно приводить к стимуляции развития неопластического процесса. Например, избыточная активность лейкоцитов (макрофагов, Т-лимфоцитов и нейтрофильных гранулоцитов, ассоциированных с опухолевой тканью) с повышенной секрецией протеолитических и иных ферментов (ММРs, коллагеназ, миелопероксидазы), цитокинов и активных форм кислорода приводит к деструкции элементов интерстициального матрикса, избыточной проницаемости кровеносных сосудов и усилению неоангиогенеза. Следствием этого является усиление и ускорение процессов инвазии и метастазирования опухолей. Этот аспект взаимоотношений иммунитета и

опухолевого роста особенно важен, но он только начал разрабатываться. Тем не менее, данные о возможности выступления некоторых компонентов иммунной системы в качестве своеобразной пятой колонны в отношении опухолевого роста (см. выше о Т-регуляторах при неоплазии) необходимо учитывать при диагностике и разработке лечения опухолей.

ИММУНОТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Иммунотерапия опухолей имеет весьма впечатляющую историю, однако интерес к ней в разные периоды претерпевал волнообразные изменения, меняясь от безрассудного оптимизма до полного забвения в связи с предполагаемыми успехами других методов терапии опухолей (лучевая, химиотерапия и пр.). Более того, нигде в медицине, кажется, дистанция от общественного обожания при первых успехах до шельмования и даже юридического преследования врача при неудачах экспериментальной терапии не бывала так коротка, как в онкологии. Уоллес Ф. Янсен, посвятивший монографию непризнанным методам лечения в онкологии, подсчитал, что примерно раз в 10 лет в медицине XX в. разражалась модная шумиха вокруг какого-либо чудодейственного метода канцеролечения. Некоторые ранние попытки иммунотерапии рака, однако, были нащупыванием верных ходов, намного опередившими тогдашнее развитие иммунологии, и заслуживают упоминания.

Еще в летописях эпохи конкистадоров имеются сведения о том, что в индейских культурах Америки шаманы намеренно отсылали женщин, больных «злокачественной язвой груди», в сельву, дабы они перенесли местную лихорадку (видимо, разновидность трипаносомоза?) и исцелились.

В XIX столетии применялись, вероятно, впервые немецким хирургом Карлом-Давидом Вильгельмом Бушем (1826–1881) попытки стимулировать иммунную систему при раке бактериальными продуктами и самими бактериями. Так, Буш в 1868 г. наблюдал регрессию саркомы лица у пациентки после перенесенной рожи и пытался выстроить на этом способ терапии рака привитием инфекционного поражения кожи. К рассматриваемой теме имеет самое прямое отношение и история иммуностимуляции путем пиротерапии при хронических инфекциях. Одесский психиатр Александр Самойлович Розенблюм (1826–1903)

первым в мире в 1876 г. сообщил об успешном лечении застарелого сифилитического прогрессирующего паралича у 8 из 12 пациентов с помощью ятрогенного возвратного тифа. В 1887 г. с предложением лечить хронические нейropsихиатрические болезни лихорадочной терапией выступил австрийский врач Юлиус Вагнер-Яурегг, цитировавший своего старшего провозвестника, с той разницей, что в роли индуктора иммунитета была использована ятрогенная малярия (1917). Нобелевский комитет оценил премией 1927 г. работу австрийца, а одессит до нобелевского признания не дожил. Продолжались и поиски путей стимуляции противоопухолевого иммунитета. Известный польский патолог и анатом А. В. Адамкевич (1850–1921) придерживался инфекционно-паразитарной теории и считал рак результатом кокцидиоза. Он приготовил (1892) противораковую сыворотку на основе иммунизации кокцидиями (анти-канкроин), но, потерпев неудачу при экспериментальной терапии, так расстроился, что ушел из науки в 43 года, сосредоточившись на практической дерматовенерологии.

В XX столетии ранним прототипом современной цитокино-терапии опухолей был «токсин Кули», лизат стрептококковых бактерий, применявшийся местно американским хирургом Уильямом Брэдли Кули (1862–1936) с 1892 г. и до конца жизни автора метода для лечения опухолевых заболеваний. Впоследствии именно в лизате Кули был впервые идентифицирован в качестве его действующего начала ФНО- α (1968). В СССР военно-полевой хирург Ю. Ф. Продан (1894–1970) предпринял в начале 40-х годов минувшего века ряд относительно успешных опытов по терапии онкологических заболеваний «бластофагом» — препаратом на основе микробного брожения настоя чистотела, также, по-видимому, микробным индуктором иммунитета и ответа острой фазы.

Ранним средством индукции иммунитета при онкологических заболеваниях был и препарат «круцин» на основе трипаносом, предложенный в 1946 г. для лечения рака отечественными учеными Ниной Георгиевной Ключевой (1898–1971) и Григорием Иосифовичем Роскиным (1892–1964) и, как можно полагать, повлиявший на TLR-зависимые механизмы иммунитета. Авторы метода прошли весь путь от полного государственного признания и поддержки до ошельмовывания и даже репрессий «за разглашение государственной тайны», так как их рукопись и препарат в ходе начавшегося было сотрудничества попали в США в самом дебюте «холодной войны».

В XX столетии на Филиппинах была предложена БЦЖ-терапия опухолей, связанная со стимуляцией Т-клеточного иммунитета живой антитуберкулезной вакциной [Villasor R. P., 1963–1965].

В настоящее время иммунотерапия занимает довольно скромное, но, тем не менее, прочное место в теоретическом арсенале противоопухолевых подходов. В практическом отношении, к сожалению, ей еще предстоит занять достойное место.

Различают несколько направлений современной противоопухолевой терапии, основанной на использовании эффекторов иммунной системы:

- адьювантная (иммуностимуляторная) терапия;
- противоопухолевая вакцинация;
- использование активированных Т-лимфоцитов;
- использование противоопухолевых цитокинов;
- таргетная терапия с использованием противоопухолевых антител;
- таргетная терапия с использованием антител, направленных против компонентов стромы новообразования;
- таргетная терапия с использованием иммунотоксинов — конъюгатов антител к опухолевым антигенам с лекарствами.

Адьювантная (иммуностимуляторная) терапия основана на усилении неселективного иммунного ответа путем введения в организм больного неспецифических иммуностимулирующих соединений (адьювантов). В качестве адьювантов рассматриваются бактериальные агенты (вакцина БЦЖ) и их компоненты (продукты метаболизма, фрагменты клеточной стенки и т. п.), иммуномодулирующие цитокины (например, колониестимулирующие факторы, интерфероны и индукторы эндогенных интерферонов, интерфероногены). Полученные данные использования адьювантов в клинической практике (использование БЦЖ при лечении рака мочевого пузыря, α -интерферона при хроническом миелодном лейкозе и др.) дают основание рассматривать этот способ иммунотерапии в качестве перспективного.

Использование вакцины БЦЖ (бациллы Кальметта–Герена), представляющей собой ослабленный штамм живых бактерий *Mycobacterium bovis*, было первым способом иммунотерапии онкологического заболевания (рака мочевого пузыря), официально одобренным в США еще в 1990 г. БЦЖ-терапия основывается на

глубоком понимании ответа иммунной системы больного раком на введение иммуностимулирующего агента. Началу разработки описываемого метода в серии доклинических испытаний на животных, где была продемонстрирована способность вакцинации БЦЖ замедлить развитие некоторых экспериментальных опухолей, предшествовало обнаружение Джонсом Хопкинсом (Johns Hopkins) в 1929 г. факта уменьшения частоты онкозаболеваемости в группе лиц, страдающих туберкулезной инфекцией. Проведенные на этой базе клинические испытания по локальному применению инъекций вакцины у пациентов с карциномой мочевого пузыря показали высокую эффективность этой методики.

Использование *цитокинов* в качестве противоопухолевых агентов, оказывающих прямое иммуностимулирующее действие и, возможно, противоопухолевый эффект, в последние годы рассматривается как частный случай адъювантной (точнее — иммуностимулирующей) терапии. Основные сообщения в научной литературе связаны с использованием α -интерферона (хронический миелоидный лейкоз, ВИЧ-ассоциированные меланомы, саркома Капоши и лимфопролиферативные заболевания) и IL-2 (рак почки и меланома). В настоящее время твердо установлено, что антитуморозным действием обладает IL-2, вырабатываемый Т-лимфоцитами, инфильтрирующими опухоли, значимо стимулирующий активность НК-клеток и макрофагов, а также пролиферацию и цитотоксичность Т-лимфоцитов. Важную роль в антинеопластическом иммунитете играет α -интерферон, угнетающий неопластические клетки (в особенности, при человеческом волосатоклеточном лейкозе и карциноме молочной железы). Данный интерферон препятствует васкуляризации опухолей и индуцирует их склерозирование. *Интерферон- γ* — продукт натуральных киллеров, проникающий в неоплазму, как уже упоминалось, активизирует цитотоксический потенциал самих инфильтрирующих опухоль НК-клеток, а кроме того — нейтрофилов, Т-лимфоцитов и макрофагов. Он препятствует васкуляризации опухолей и угнетает рост раковых клеток, например — в карциномах желудка, почки и молочной железы. Как уже указывалось, эти цитокины применяют в иммунотерапии неопластических заболеваний. Но цитокинотерапия, по механизмам, описанным выше (гл. 6), индуцирует аутоиммунные реакции. Так, осложнением, типичным для цитокинотерапии, служит аутоиммунный тиреоидит, развивающийся по механизму aberrантной экспрес-

сии антигенов ГКГС II класса на соматических клетках, где ее нет в норме (в частности, тироцитах).

Вакцинация против онкологических заболеваний остается теоретически наиболее привлекательным и многообещающим способом первичной профилактики социально значимых новообразований. Возможность получения относительно стойкого клеточного и (или) гуморального иммунитета, блокирующего течение канцерогенеза еще на стадии промоции, позволила бы внести в практику онкологии элемент управления популяционной заболеваемостью и значительно ее снизить. К сожалению, на сегодняшний момент многие громкие заявления остаются без реального подтверждения в клинической медицине. Е. П. Харченко указывает, что на 2011 г. неэффективными за более чем 100 лет попыток оказались 400 противоопухолевых вакцин, а еще более 50 новых проходили испытания. Приходится констатировать, что решение этого важного вопроса, в большинстве случаев, остается на уровне регистрационно-описательного изучения различных доклинических моделей или же пока лишь они проходят I или II фазы клинических испытаний (вакцины против рака молочной железы, меланомы и др.). В арсенале здравоохранения в настоящее время есть только две рабочие противоопухолевые вакцины (для лечения рака простаты и рака шейки матки), созданные на базе антиген-презентирующих клеток и одобренные к апробации Управлением по продуктам питания и лекарствам США. *Механизмы контриммунного ответа опухоли множественны, избыточно дублированы (вырождены) и эквивиальны.* Может быть поэтому иммунные воздействия, адресованные одному конкретному антигену в вакцине или моноклональных антителах, их не парализуют и даже, в большинстве случаев, значимо не подавляют.

Заманчивым способом оказать прямое стимулирующее влияние на активность противоопухолевого иммунитета является методика *искусственного выращивания сенсibilизированных к антигенам новообразования собственных Т-лимфоцитов пациента* с их последующим возвращением в организм больного в область локализации опухоли.

Основой противоопухолевого иммунитета принято считать реакции *замедленной гиперчувствительности*, опосредованные цитотоксическими Т-лимфоцитами. Вместе с тем Т-иммунитет при опухолевом росте не всегда эффективен и подвержен явлению Т-супрессии. Тем не менее, известно, что эксперименталь-

ная тимэктомия, иммунодепрессивная терапия и клинические Т-клеточные иммунодефициты несколько увеличивают риск возникновения опухолей (правда, в основном, такие данные получены для лимфом). Лимфоидная инфильтрация многих неоплазм, например опухолей молочной железы, как и выраженный лимфоцитоз при лимфогранулематозе (см. гл. 8), считаются прогностически благоприятными признаками.

В настоящее время проводится ограниченное число исследований в области вакцинации от рака, но результаты опубликованного в 2010 г. клинического испытания II фазы у 20 пациентов с распространенной меланомой оказались очень обнадеживающими — у 10% пациентов была достигнута полная ремиссия заболевания, а у 50% отмечена тенденция к замедлению развития опухоли.

Важный новый подход — создание вакцин на основе дендритных клеток. Дендритные клетки донора *in vitro* обрабатывают антигенами опухоли, а затем вводят в организм донора назад, в расчете на то, что они мобилизуют соответствующие лимфоциты-эффекторы. Однако этот способ не вышел из стадии экспериментов на животных и сталкивается с проблемой супрессивного эффекта Т-регуляторов (см. выше).

Предпринимались попытки создания антиидиотипических (см. гл. 4 и 6) вакцин против опухолей. Антигенами выступают антиидиотипические копии (иммунологические образы) опухолевых антигенов, полученные от животных (например, кроликов). А. Б. Полетаевым предпринимались попытки применения такой антиидиотипической вакцины с информированного согласия у тяжелых терминальных онкологических пациентов — с относительным успехом. В настоящее время готовятся ее клинические испытания.

Таргетная терапия с использованием противоопухолевых антител или антител против элементов стромы новообразования является на сегодняшний момент самым хорошо разработанным методом иммунотерапии. Создано и внедрено в клиническую практику уже несколько десятков моноклональных препаратов такого рода (Бевацизумаб, Панитумумаб, Ритуксимаб, Трастузумаб и др.), успешно применяемых в составе комплексной терапии злокачественных новообразований различного патогистологического типа и локализации (меланомы, лейкозы и др.). Несколько сотен иммунобиологических препаратов, селективно поражающих рецепторный аппарат неопластических клеток, пути передачи сигналов, синтезируемые опухолью цитокины и элементы

опухоль-ассоциированной стромы, нарушающих опухолевый ангиогенез — находятся на стадии доклинических и клинических испытаний.

Получаемые результаты позволяют с оптимизмом смотреть в будущее таргетной терапии опухолей, ведь она лишена главного бича традиционной химиотерапии — неселективного токсического действия.

В конце XX в. дело дошло до создания *иммунотоксинов* — то есть конъюгатов противоопухолевых антител и отравляющих веществ. Подобным средством направленной доставки яда в неопластический клон служат, например, антитела против клонов лимфомы, нагруженные токсином клещевины — *рицином*. Идея заключается в том, чтобы снизить дозу токсина и обеспечить его адресную доставку. Однако успешность терапии иммунотоксинами пока относительна.

Впрочем, результаты международного рандомизированного открытого клинического исследования III фазы по изучению эффективности препарата Трастузумаб в режиме монотерапии в сравнении с химиотерапией, полученные на обследовании 991 пациентки с HER2-позитивным местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы, показали, что применение препарата Трастузумаб значительно увеличивает продолжительность жизни (увеличение общей выживаемости) в сравнении с терапией комбинацией Лапатиниб и Кселода (Капецитабин). Препарат состоит из антитела Трастузумаб и химиопрепарата DM1, которые связаны стабильным линкером, то есть является «иммунотоксином». Трастузумаб разработан как ингибитор HER2-сигнального пути, который обеспечивает доставку химиотерапевтического средства DM1 непосредственно в HER2-позитивные клетки опухоли. Разработка таргетных средств, мишенью для которых является HER2-сигнальный путь, представляет собой один из первых успешных примеров персонализированной медицины в онкологии.

Определенные надежды в развитии онкоиммунотерапии связывают с экспериментами по применению больших доз поликлональных донорских иммуноглобулинов, а также антител с различной степенью гликозилирования, нарушающих образование сосудов вокруг опухоли и ее питание. Эти поиски еще не вышли на клиническую стадию.

ИММУНОПАТОФИЗИОЛОГИЯ РАЗВИВАЮЩЕГОСЯ ОРГАНИЗМА

Поскольку двойная спираль ДНК состоит из комплементарных антипараллельных последовательностей, кодирующих, в ряде случаев, узнающие друг друга белки (что показано Дж. Э. Блэлоком и соавт. — см. гл. 6), не будет большим преувеличением сказать, что организм «состоит из аутоантител», то есть комплементарно узнающих друг друга молекул. На этом основана самосборка при индивидуальном развитии, без этого немислимы алгоритмы построения тканей и органов. Стало быть, протоиммунологические взаимодействия сопровождают весь онтогенез. Иммунная система, как сказано выше, согласно идее И. И. Мечникова, служит средством формирования и поддержания многоклеточности организма.

Тем не менее, в узком смысле можно говорить об эмбриогенезе лимфоидных органов и гистогенезе лимфоидной ткани. Выше кратко рассматривались иммунные взаимоотношения матери и плода, а также плацентогенез как частный случай физиологического иммунозависимого продуктивного воспаления (гл. 4).

Приводим здесь очерк иммунопатофизиологии развивающегося организма от зиготы до старости.

ИММУНОЛОГИЯ ЗАЧАТИЯ

Зачатие — *первый в онтогенезе акт комплементарного межмолекулярного распознавания яйцеклетки и сперматозоида — то есть протоиммунологическое событие.*

Сам акт оплодотворения — загадочный с точки зрения классической иммунологии «своего и чужого» феномен, поскольку сливаются две антигенно чужеродные клетки. Он, однако, впол-

не вписывается в концепцию физиологической аутоиммунной регуляции и даже в концепцию опасности П. Матцингер или целостности-дезинтеграции по З. Дембичу (см. гл. 6). Сперматозоиды содержат, по Д. В. Стефани и Ю. Е. Вельтищеву (1996), более 30 поверхностных антигенов, каждый из которых может быть чужим для матери. Доказано, что они могут атаковаться и иммобилизоваться в половых путях матери как антителами, так и макрофагами, а также связываются с некоторыми материнскими липопротеидами низкой плотности (β -спермоагглютинидами) и понижают свою активность при низких значениях рН цервикальной слизи.

Тем не менее зачатие у здоровых мужчин и женщин, в большинстве пар, происходит легко. Имеются иммуносупрессорные факторы спермы, а также действуют, вероятно, факторы ускользания от иммунной атаки, которые свойственны сходным со сперматозоидами жгутиковым паразитическим простейшим, тоже проникающим в организм в обход местного иммунитета. Вместе с тем, если действует «фактор местной опасности и дезинтеграции» — то, как и предсказывают теории П. Матцингер и З. Дембича, ситуация меняется. При наличии неспецифических воспалений и повреждений половых путей женщины или при наличии медиаторов воспаления в сперме нездорового мужчины, видимо, усиливается экспрессия костимуляторных молекул на антиген-представляющих и лимфоидных клетках, активируются местные механизмы палеоиммунитета, включаются механизмы перекрестной иммунореактивности между микробными и спермальными антигенами — и зачатие в ходе половой жизни таких партнеров становится менее вероятным.

В свое время в Турции Р. Бахраминеджад и соавт. (1991) убедительно показали, что у проституток значительно выше титры и шире спектр антиспермальных антител, нежели у женщин, имеющих одного полового партнера, причем напряженность антиспермального иммунитета коррелирует с процентом и сроками бесплодия. В Таиланде еще в 70-х годах прошлого века К. S. K. Tung (1975) зафиксировал связь между высокими титром и частотой обнаружения аутоантител и алкоголизмом у мужчин, страдающих орхитом. Несомненно, воспалительные заболевания половых органов мужчин также способствуют развитию антиспермальной аутоаллергии у них, хотя бы вследствие механизмов, предусмотренных гипотезой опасности.

Таким образом, иммунологически обоснована связь между нарушениями половой гигиены, асоциальным образом жизни, венерическими болезнями и бесплодием вследствие иммунопатологических причин. Помимо иммунопатологических процессов в организме каждого из родителей (аутоиммунные орхит, оофорит), к бесплодному браку, вероятно, могут приводить явления «аллергии» матери против спермы отца. Теоретически, множественная повторная иммунизация антигенно различными сперматозоидами может этому способствовать. В таких случаях с каким-то иным половым партнером каждый из родителей оказывается плодовит. По некоторым оценкам, до 25% бесплодных браков обусловлены, хотя бы отчасти, различными иммунологическими причинами.

Ставшее уже классическим раннее итальянское исследование М. Буккаска и соавт. (1989) обнаружило материнскую изоиммунную аллергию против спермы отца в 7,3%, отцовскую антиспермальную аутоаллергию в 16,2% и сочетание того и другого — в 1,6% бесплодных пар, причем это приводило к достоверному более чем двукратному понижению частоты зачатий в таких браках, а доля благополучно выношенных беременностей у «антиспермальных» пар была лишь 50%.

С точки зрения деонтологии и неизбежного пациентского вопроса к врачу: «Кто виноват?», — важно помнить, что речь идет не только, а может быть, и *не столько* о материнских антителах против антигенов сперматозоидов отца. От 3 до 20% случаев мужского бесплодия связаны с присутствием в сперме отцовских аутоантител против своих сперматозоидов, нарушающих функции мужских гамет [deAlmeida M., 1993]. Антитела-спермолизины (как и антиспермолизины) получил экспериментально у животных и открыл у доноров, в том числе клинически здоровых, еще Е. С. Лондон (1901), постулировавший их регуляторную роль в норме и контрацептивную — при аутоаллергии (гл. 1, б). К тому же, показано, что взаимодействие мужских антиспермальных аутоантител с антигенами в половых путях партнерши может приводить к стимуляции антиспермального иммунитета у женщины, поскольку действует выделяющийся при этом γ -интерферон, промотор антигенной презентации. То же происходит, по-видимому, если половые акты осуществляются партнерами, чьи половые органы поражены вирусными инфекциями, поскольку компоненты вирусов интерферогенны. Наконец, при длительном половом сожительстве партнерши с партнером,

у которого имеется высокий титр антиспермальных аутоантител, возможно развитие у женщины иммунного ответа и антиидиотипического иммунного ответа на эпитопы антиспермальных антител мужчины, что может приводить к появлению у партнерши аутоантиидиотипов, способных связывать спермальные антигены партнера [Clarke G. N., 2009]. Яйцеклетка также антигенна и, теоретически, могут быть получены и могут существовать у мужчин блокирующие зачатие антитела к соответствующим рецепторам ооцита (например, они могут возникать из-за перекрестной иммунизации микробными антигенами).

Антиспермальные антитела могут, по-видимому, использоваться для ятрогенного понижения фертильности. Создание антиспермальных вакцин для контрацепции — давняя идея. Тем не менее, ни одна из таких вакцин не вышла на уровень клинических испытаний, хотя некоторые имели хорошие результаты на животных. Рассматривая итоги и перспективы в этой области, индийский исследователь Р. К. Наз замечает, что идентифицированы на нокаутных мышах и получены в чистом виде необходимые антигены сперматозоидов, связанные с зачатием (нужный для слияния мембран отцовской и материнской гамет белок Идзумо, а также додекамерный спермальный пептид YLP12, участвующий в присоединении сперматозоида к zona pellucida ооцита). Именно к этим антигенам спермы специфичны антитела у бесплодных мужчин и женщин. Еще один кандидат — лейкозный ингибирующий фактор, LIF — цитокин из семейства ИЛ-6, необходимый у многих животных, включая человека, для развязывания аналога продуктивного воспаления при имплантации. Без него процесс имплантации нарушается. Один из подходов заключается в выделении таких антител от бесплодных по иммунологическим причинам доноров и использовании иммуноглобулинов для пассивной контрацепции, второй — в применении иммунизации этими белками или их к-ДНК. Наконец, в лаборатории самого Наза получены антитела к LIF и выделена к-ДНК варибельного одноцепочечного фрагмента человеческих антител к YLP12, использованная для производства антиспермальных рекомбинантных пептидов, причем оба средства пассивной иммунизации оказались обнадеживающими в опытах на мышах [Lemons A. R., Naz R. K., 2012]. Возможно, получение мини-антител камелид (гл. 4) с соответствующей специфичностью поможет в разработке негормонального иммунного метода контрацепции, пригодного для человека.

Пролактин, всем известный естественный контрацептивный фактор беременных и кормящих женщин, обуславливающий бесплодие при гиперпролактинемических состояниях [Максимова А. В. и др., 2010], является стимулятором аутоиммунитета, а также макрофагальных функций и антигенной презентации. В то же время тироидные гормоны, по данным Ю. И. Строева и соавт. (2008), могут расцениваться как неиммунодепрессантные понижающие регуляторы аутоиммунитета (см. ниже). Не удивительно, что опыт терапии тироидными гормонами аутоиммунного тироидита (всегда сопровождаемого нарастающей гиперпролактинемией) по схеме Ю. И. Строева у бесплодных женщин и мужчин [Churilov L. P., Stroev Y. I., Serdiuk I. Y., 2013] позволил вернуть репродуктивное здоровье сотням супружеских пар, в том числе и тем, у которых ранее не было действенным применение вспомогательных репродуктивных технологий.

ПРЕНАТАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Как уже отмечалось выше, у взрослого человека органы иммунной системы подразделяются на центральные (костный мозг, тимус) и периферические (селезенка, лимфатические узлы, неинкапсулированные лимфоидные образования кожи, дыхательного, кишечного и мочеполового трактов и др.). Главным источником всех типов форменных элементов крови, в том числе лимфоцитов и клеток макрофагальной линии, является костный мозг (у некоторых млекопитающих, например у мышей, в кроветворении принимает участие и селезенка). При этом все клетки крови происходят из общих стволовых полипотентных клеток, то есть недифференцированных гемопоэтических клеток, способных при делении давать начало как таким же стволовым клеткам (осуществляя самоподдержание), так и клеткам, способным дифференцироваться в определенном направлении. Одна стволовая клетка может дать начало клону, состоящему из миллионов специализированных клеток, а также небольшому количеству стволовых, поддерживающих этот пул.

Единичная стволовая клетка кроветворной ткани млекопитающих, способная к формированию клеток крови, носит название колониеобразующей единицы (КОЕ). Первой такой единицей взрослого организма является КОЕ-м,л; она находится в костном мозге и дает начало КОЕ-с (миелоидный ряд) и КОЕ-л

(лимфоидный ряд). КОЕ-с — полипотентная стволовая колониобразующая клетка в селезенке, способная давать начало форменным элементам крови (за исключением лимфоцитов), КОЕ-л — полипотентная стволовая колониобразующая клетка лимфоидного ряда (см. гл. 7). Дифференцировка КОЕ-л в конкретные типы лимфоцитов осуществляется в костном мозге либо в тимусе.

Для миелоидной и всех разновидностей лимфоидной ткани характерно наличие стромальных и гемопоэтических элементов, образующих единое функциональное целое. Ретикулярные, а также жировые, тучные и остеогенные клетки вместе с межклеточным веществом формируют микроокружение для гемопоэтических элементов. На разных этапах пренатального онтогенеза это микроокружение меняется, оказывая воздействие на дифференцировку клеток кроветворного ряда (юкста- и паракринно, то есть при контакте с их рецепторами или путем выделения специфических локальных факторов).

Таким образом, эффективное функционирование иммунной системы в целом зависит от взаимодействия многочисленных клеточных и гуморальных компонентов, которые в пре- и постнатальный периоды созревают с различной скоростью. В онтогенезе млекопитающих становление кроветворения, а значит — и иммунной системы, проходит три основных этапа, отличающиеся количественными и качественными параметрами кроветворного процесса, а также его локализацией: гемопоэз в желточном мешке сменяется гемопоэзом в печени, селезенке, тимусе и лимфатических узлах, а затем в костном мозге. Подразделение на эти этапы весьма условно, поскольку они не строго следуют друг за другом, а в значительной степени перекрываются. Появление самых первых кроветворных стволовых клеток в онтогенезе не связано ни с костным мозгом, ни с тимусом. Более того, эти клетки возникают не в формирующихся тканях собственно зародыша, а во внезародышевой структуре — в желточном мешке, одном из провизорных (лат. *provisor* — заранее заботящийся), временных органов, которые обеспечивают функции развивающегося организма до сформирования и начала функционирования дефинитивных органов. Напомним, что в яйцеклетках плацентарных млекопитающих желтка практически нет. Поэтому образование желточного мешка относят к так называемым явлениям рекапитуляции — повторения в процессе онтогенеза неко-

торых черт строения предковых форм, в данном случае рептилий, в яйцеклетках которых желтка много.

Первичный желточный мешок у зародыша человека возникает примерно к середине 2-й недели эмбрионального развития из гипобласта — внезародышевой части внутренней клеточной массы, подстилающей эпибласт. Он представляет собой разросшийся по внутренней поверхности трофобласта тонкий слой клеток, окаймляющий полость первичного мешка. К концу 2-й недели развития клетки крыши первичного желточного мешка за счет миграции и пролиферации формируют новую полость значительно меньших размеров — вторичный желточный мешок. Полость первичного желточного мешка при этом спадается и исчезает, заменяясь с течением времени полостью внезародышевого целома (экзоцелома).

В этот же период (9–14-е сутки развития) в эпибласте зародыша начинаются активные процессы гастрюляции, приводящие впоследствии к образованию трех зародышевых листков — эктодермы, энтодермы и мезодермы. Выселяющиеся из эпибласта клетки внезародышевой энтодермы и мезодермы постепенно включаются в состав стенки вторичного желточного мешка, которая становится двухслойной. Вторичный желточный мешок соединяется желточным протоком с полостью закладывающейся средней кишки зародыша, в результате чего стенки желточного мешка и стенки кишки переходят друг в друга.

На 15–16-е сутки задняя стенка желточного мешка образует пальцеобразный вырост — аллантоис, еще один провизорный орган, функции которого у рептилий и птиц заключаются в накоплении конечных продуктов азотистого обмена и участии в газообмене. У большинства млекопитающих, в том числе у человека, аллантоис представляет собой рудиментарный орган, поскольку данные функции выполняет плацента.

В начале 3-й недели начинают формироваться первые кровеносные сосуды. Они образуются из так называемых кровяных островков — изолированных масс или тяжей мезодермальных мезенхимных клеток (гемангиобластов), в которых вскоре появляются полости. Клетки, окружающие полость, формируют первичный эндотелий сосуда. Поскольку питание зародыша амниотических животных (в отличие от взрослых организмов) осуществляется не через кишечник, а либо из желтка желточного мешка, либо из плаценты, а дыхание — не через легкие, а через хорион, аллантоис или плаценту, то первые кровеносные

сосуды у них возникают именно в этих внезародышевых оболочках. В частности, кровеносные сосуды зародыша плацентарных млекопитающих распространяются по желточному мешку, даже несмотря на то, что желтка в нем нет. В клетках кровяных островков желточного мешка, помимо закладывающихся сосудов, обнаруживаются также и самые первые стволовые клетки кроветворного ростка (первая генерация).

Таким образом, сначала в дифференцирующейся внезародышевой мезенхиме возникают первые сосуды, в которых протекает кроветворение (так называемый интраваскулярный, или мезобластический период). Кровеносные сосуды, возникающие в мезенхиме собственно зародыша, начинают формироваться примерно на 2 дня позднее и вскоре объединяются между собой и с сосудами стенки желточного мешка в единую сосудистую систему.

Кроветворение в желточном мешке является, по сути, первичным эритропоэзом. Возникающие примитивные клетки крови — первичные эритробласты (мегалобласты), большинство из которых интенсивно накапливает эмбриональный гемоглобин (HbF). Эти клетки имеют ядро сетчатой структуры и долго сохраняют способность к митотическим делениям.

Согласно классическим работам, посвященным эмбриональному гемопоэзу, *желточный мешок — единственный источник гемопозитических стволовых клеток (ГСК)*, которые затем мигрируют в последовательно возникающие кроветворные органы зародыша и в дальнейшем обеспечивают дефинитивный гемопоэз, а значит — и лимфопоэз у взрослых.

Вместе с тем отметим, что в ряде работ, проведенных на зародышах птиц и млекопитающих, установлено, что у этих животных в эмбриогенезе формируются *две независимые зоны*, в которых выявляются ГСК. Помимо внеэмбрионального желточного мешка, были обнаружены и соответствующие области в самом зародыше, в частности, в районе формирования тканей желудка и эндотелия кровеносных сосудов, а также в месте закладки аорты, гонад и мезонефроса. Из этих внутрizarодышевых областей гемопозитические клетки-предшественники так же, как и клетки желточного мешка, перемещаются в *печень*, которая затем станет важным кроветворным органом плода до самого рождения. Сходная внутрizarодышевая область выявлена и у человека: сотни ГСК, собранные в компактные группы, располагаются в непосредственной близости к эндотелию

вентральной стенки дорзальной аорты. Иногда только клетки аортальной области относят к категории «истинных» ГСК, способных дифференцироваться в направлении любого кроветворного ростка, а также функционирующих и в постнатальном периоде.

Можно полагать, однако, что представления о наличии двух областей формирования «истинных» ГСК — вне- и внутрizarодышевой — не исключают друг друга. Речь может идти лишь о большем или меньшем вкладе каждой из них в развитие дефинитивной кроветворной системы. Во всяком случае, при соответствующих условиях культивирования *in vitro* или *in vivo*, либо при трансплантации предварительно облученным экспериментальным животным ГСК желточного мешка, из них образуются не только клетки эритроидного ряда, но и, например, клетки-предшественники лимфоидного ряда. Важным условием успешности подобного рода культивирования или заселения кроветворных органов взрослых реципиентов, по мнению ряда авторов, является предварительное взаимодействие ГСК желточного мешка с кроветворным микроокружением печени. Иными словами, ГСК желточного мешка приобретают способность заселять строму кроветворных органов и впоследствии дифференцироваться во всех направлениях, включая лимфоидное, только после миграции в печень.

С середины 3-й недели развития начинается закладка ряда систем органов, и к концу недели можно выявить зачатки магистральных сосудов и двухкамерного сердца в виде сердечных эндокардиальных трубок, которые затем сливаются и окружаются более толстым слоем миокарда. На 21-й день эти трубки соединяются с кровеносными сосудами внезародышевой части, формируя тем самым примитивную сердечно-сосудистую систему — первую функциональную систему зародыша. Сокращения сердца, регистрируемые к середине 4-й недели после оплодотворения, наступают еще до его иннервации.

В 21–22-е сутки в энтодермальной стенке первичной кишки образуются два выроста — закладки печени и поджелудочной железы. Печень характеризуется очень быстрым развитием, поскольку с 5–6-й недели внутриутробного развития она начинает забирать на себя основные кроветворные функции: ГСК мигрируют в печень и кроветворение во вне- и внутрizarодышевой мезенхиме постепенно угасает. Позже в активном кроветворении примет участие селезенка, а затем и тимус, то есть интрава-

скулярный период гемопоэза сменяется гепатоспленотимическим.

В зачатке печени выявляются эпителиальные тяжи, между которыми образуются кровеносные сосуды. Вокруг сосудов появляются гемопоэтические очаги стволовых кроветворных клеток, мигрировавших из места их первичного образования. Таким образом, в печени возникает вторая генерация стволовых клеток, за счет которой формируются клетки эмбриональной крови и осуществляется самоподдержание ГСК.

Стволовые кроветворные клетки эмбриональной печени способны дифференцироваться в любом направлении кроветворного роста. Доказательством этому служит, например, тот факт, что при трансплантации облученному пациенту они полностью восстанавливают кроветворение и дают вторичные репопулирующие (то есть способные к заселению кроветворных органов) клетки, что свидетельствует о самоподдержании. Таким образом, эмбриональная печень содержит полный набор наиболее ранних предшественников гемопоэза — эритроидные, гранулопоэтические, мегакариопоэтические и мультилинейные колониобразующие клетки.

Тот факт, что эмбриональная печень в начале эмбриогенеза отличается высоким содержанием ранних клеток-предшественников гемопоэза, а также тем, что ее гемопоэтические клетки характеризуются широким спектром дифференцировки в различные клеточные линии, как полагают, может иметь клиническое значение. Так, при некоторых заболеваниях крови, требующих трансплантации стволовых гемопоэтических клеток, в том числе при первичных иммунодефицитах, можно ожидать выраженного терапевтического эффекта при введении даже небольшого количества ГСК, полученных из печени плода на ранних сроках развития.

Экстравазкулярное (внесосудистое) кроветворение в печени протекает весьма интенсивно и нарастает вплоть до 5-го месяца внутриутробной жизни, после чего начинает снижаться и перед рождением прекращается. Вокруг кровеносных сосудов образуются гранулоциты и тромбоциты; образующиеся эритроциты безъядерные, морфологически близкие к дефинитивным (в связи с этим данный эритропоэз часто относят к нормобластическому), но пока содержат HbF. Интраваскулярное (внутрисосудистое) кроветворение выражено в значительно меньшей степени, оно в основном характерно для начала гепатоспленоти-

мического периода и связано в первую очередь с продукцией первичных эритробластов.

С точки зрения школы И. И. Мечникова, от постоянной активности клеток, ответственных за иммунитет, зависит само формирование многоклеточного организма, поэтому ранняя иммунологическая компетентность сама собой разумеется. Бытовавшее в первой половине прошлого века представление об иммунологической инертности плодов и новорожденных было затем опровергнуто развитием фундаментальной и клинической иммунологии. Уже в 30-е — 40-е годы прошлого века работы вначале Э. Трауба, а позже Р. Д. Оуэна, П. Медавара и М. Гашека, цитированные выше в разделах об истории иммунологии (гл. 1) и об аутоиммунитете (гл. 6), свидетельствовали, что поскольку достижима антенатальная толерантность, соответствующие механизмы иммунной системы должны быть активны уже в пренатальном периоде.

Успешный опыт ранней вакцинации, например вакциной БЦЖ, также свидетельствовал об иммунологической компетентности новорожденных. Работы отечественного инфекциониста и педиатра В. М. Бермана (1947, 1955, 1959), получившего адекватный иммунный ответ у новорожденных животных и детей и изучившего барьерные функции воспаления и лимфоузлов в раннем постнатальном онтогенезе, подтвердили это. Сейчас известно, что уже на 7-й неделе в крови появляются пре-В-лимфоциты, а в цитоплазме больших лимфоцитов печени выявляется иммуноглобулин М. Так как через плаценту он не проходит, то несомненно принадлежит плоду. Именно с помощью этого иммуноглобулина, в первую очередь, отвечает на антигены формирующаяся иммунная система. Экспрессия поверхностных иммуноглобулинов М и G начинается с 9-й недели. Циркулирующие иммуноглобулины появляются позднее, их концентрации значительно ниже, чем в постнатальном периоде, преобладают IgM, хотя возможна и продукция IgG. Примерно в это же время начинается синтез белков плазмы, входящих в систему комплемента. Столь раннее появление компонентов комплемента, видимо, отражает тот факт, что до возникновения антител в ходе эволюции именно комплемент наряду с фагоцитами выполнял у животных основную функцию иммунной защиты. Центральные лимфоидные органы, присутствующие уже у зародыша 7 недель, заселяются лимфоцитами на 8–9-й неделе. С 10-й недели у плода человека наблюдается стимулированная реакция бласт-трансформации.

Биосинтез интерферонов и некоторых интерлейкинов отмечается уже на 10-й неделе и вскоре составляет 40–50% уровня взрослых. Фагоцитарная функция гранулоцитов плода формируется к 12-й неделе беременности, но носит незавершенный характер. Это обусловлено недостаточной способностью клеток к хемотаксису, а также несовершенством внутриклеточных механизмов бактерицидности. В фетальный период и в дальнейшем — в неонатальный именно эти особенности считаются ответственными за тенденцию к генерализации и затягиванию инфекционно-воспалительных поражений у плода и новорожденного. Система мононуклеарных фагоцитов (моноциты, макрофаги) плода в это время тоже еще функционально неполноценна, например макрофаги плода и даже новорожденного продуцируют в ответ на те же стимулы существенно меньше γ -интерферона и других цитокинов.

С течением непродолжительного времени ГСК печени заселяют селезенку, тимус, лимфатические узлы и костный мозг — по мере их появления и начала функциональной активности.

Селезенка закладывается в конце 1-го месяца в виде плотного скопления мезенхимных клеток внутри большого сальника. Как кроветворный орган она начинает функционировать с 12-й недели, но ее участие в гемопоэзе значительно меньше, чем печени, к тому же через 2–3 месяца интенсивность гемопоэза в селезенке снижается. Вселяющиеся в селезенку из печени ГСК второго поколения начинают экстравазкулярное образование всех видов форменных элементов крови, то есть селезенка в пренатальном периоде представляет собой универсальный кроветворный орган. Образование эритроцитов и гранулоцитов в селезенке достигает максимума на 5-м месяце эмбриогенеза, после чего в ней начинает преобладать лимфоцитопоэз. Крупные лимфоидные скопления в селезенке образуются к 8-му месяцу внутриутробного развития (однако первые лимфоциты появляются в тимусе и костном мозге, и только вслед за этим — в селезенке). Следовательно, во внутриутробном периоде селезенка выступает в качестве органа смешанного лимфомиелоидного кроветворения; доминирование в ней лимфопоэза, как и дефинитивная структура ее лимфатических узелков, окончательно приобретаются только в постнатальном периоде жизни. Не удивительно, что в середине фетогенеза в периферической крови до половины и более белых клеток (при общем числе около 10 000/мкл) представлено у плода лимфоцитами.

В конце первого месяца закладывается центральный орган лимфоцитопоэза и иммуногенеза — тимус (вилочковая железа). Он возникает как результат выпячивания эпителия глоточной части кишки в области III и IV пар жаберных карманов (жаберные карманы в эмбриогенезе человека — еще один пример рекапитуляции: их закладка сохранилась от таких далеких предков, как рыбы). Первые лимфоциты заселяют эпителиальную строму тимуса уже на 7–8-й неделях развития. Паренхима вилочковой железы к этому времени дифференцируется на корковую и мозговую зоны, к 14-й неделе это деление уже четко выражено. Помимо предшественников тимоцитов в орган мигрируют макрофаги и дендритные клетки. С появлением костного мозга начинается массовое заселение тимуса костномозговыми клетками-предшественниками Т-лимфоцитов. К концу 3-го месяца наличие телец Гассала свидетельствует о том, что в органе уже вовсю идут процессы селекции и запрограммированной гибели клеток. Тимус быстро увеличивается до 12–14-й недели и подчеркивается деление на медуллярное и корковое вещество.

Интересно, что у плода значительно преобладают $\gamma\beta$ -Т-клетки над $\alpha\beta$ -разновидностью, повышенное их число имеют и новорожденные. Именно эти Т-клетки способны отвечать на пептиды из состава белков теплового шока, в частности hsp60, презентуемый им относительно малополимерными молекулами класса Ib, а также на сложные липиды. В этом усматривается их особая роль в иммунной защите новорожденного при раннем массивном контакте с микробами: большинство прокариот располагает hsp60, имеющим идентичные человеческим структуры, а также липидными антигенами. Но это создает также и основу для перекрестной иммунореактивности и потенциальной аутоаллергии (см. гл. 6) [Winfield J. B., Jarjour W. N., 1991].

Раннее развитие лимфоидных органов у зародыша, вполне возможно, зависит не только от развертывания генетических программ и местных ростовых и дифференцировочных влияний. Имеются данные, что внутриутробная инфекция ускоряет, а эндокринопатии матери — нарушают иммунологическое созревание плода, так что можно предполагать известную роль эпигенетических воздействий материнского и даже экзогенного происхождения. Х. Лемке и соавт. показали существование *иммунологического импринтинга*, то есть явления, когда иммунный ответ у потомства первого и даже второго поколений от иммунизированных крыс-матерей (и даже «бабушек») отлича-

ется от иммунного ответа потомства «наивных» крыс в сторону усиления. Иммунологический импринтинг связывают с транспортом через плаценту материнских IgG и идиотип-антиидиотипическими взаимодействиями [Lemke H. et al., 1999; 2009]. Кроме того, потомству могут передаваться эпигенетические модификации хроматина, например степень метилирования его белков, вызванные приобретенными факторами и не связанные с мутациями, что вносит вклад в эпигенетическое программирование вообще и, вероятно, иммунный импринтинг в частности.

Предшественники Т-лимфоцитов проходят в тимусе антиген-независимую дифференцировку в Т-лимфоциты. На 14-й неделе внутриутробного развития в корковом слое тимуса появляются лимфоциты с характерными маркерами зрелых Т-клеток — CD4 и CD8. Это созревание сопровождается отчетливой экспрессией молекул I и II классов МНС HLA-комплекса. В конечном итоге кроветворная роль тимуса быстро суживается до одной, но ключевой, функции — обеспечения антиген-независимого созревания и селекции Т-лимфоцитов. Как подчеркивалось выше, уже с 10–14-й недели лимфоциты плода дают реакцию бласт-трансформации в смешанной культуре, проявляют митоген-зависимый ответ на растительные лектины, ранее 15 недель плод способен к гиперчувствительности замедленного типа.

С током крови образующиеся Т-лимфоциты попадают в периферические органы лимфоцитопоеза — лимфатические узлы и селезенку, где созревают и дифференцируются в субпопуляции: у плода обнаружены активные Т-киллеры, Т-хелперы и Т-регуляторы. Лимфоциты, неспособные к распознаванию собственных белков ГКГС, а также имеющие высокоаффинные рецепторы к собственным антигенам, как правило, погибают в тимусе, где активно идут процессы апоптоза, что служит проявлением отбора иммунокомпетентных клеток, следует также их перепрограммирование в Т-регуляторы. Большую роль в созревании и селекции Т-клеток играет экспрессия тимического гена AIRE (см. гл. 4, 6). В первые полмесяца после рождения наблюдается массовое выселение Т-лимфоцитов из тимуса и резкое повышение активности внетимусных лимфоцитов.

Первые закладки лимфатических узлов появляются на 7–8-й неделе эмбрионального развития, а к 9–10 неделям развивается уже большинство узлов, хотя их строма и синусы продолжают

формироваться до рождения. В этот же период начинается проникновение в лимфатические узлы стволовых клеток крови, из которых на ранних стадиях дифференцируются эритроциты, гранулоциты и мегакариоциты. Однако формирование этих элементов скоро подавляется образованием лимфоцитов, составляющих основную часть клеток лимфатических узлов (до 50%). Массовое заселение лимфатических узлов предшественниками Т- и В-лимфоцитов начинается с 16-й недели, когда формируются посткапиллярные венулы, через стенку которых осуществляется процесс адресной миграции лимфоидных клеток. Из клеток-предшественников дифференцируются сначала лимфобласты (большие лимфоциты), а далее средние и малые лимфоциты. Дифференцировка Т- и В-лимфоцитов происходит соответственно в Т- и В-зависимых зонах лимфатических узлов.

Несколько позднее закладываются глоточные миндалины (12–14-я недели), аппендикс (14–16-я недели), лимфатические скопления в слизистой оболочке внутренних органов (16–18-я недели).

На 2-м месяце эмбрионального развития в ключице, несколько позже в плоских костях, а затем в трубчатых происходит закладка костного мозга. В ранний период развития его гемопоэтическая активность не обнаруживается. Однако постепенно в закладке костного мозга мезенхима дифференцируется в ретикулярную ткань. ГСК второй генерации мигрируют из печени, заселяя костный мозг, и тем самым формируют третью генерацию стволовых клеток крови. Начало кроветворной функции костного мозга приходится примерно на 11–12-ю недели эмбриональной жизни, что знаменует постепенный переход в заключительный период внутриутробного гемопоэза — медулярный (лат. *medulla* — костный мозг). Иногда этот период называют также тимолимфатикомедулярным, подчеркивая наличие нескольких центров кроветворной активности, а не только красного костного мозга, в первую очередь — что касается лимфопоэза. Однако начиная с 6-го месяца костный мозг становится основным центром кроветворения.

Таким образом, гемопоэз и его составная часть — лимфопоэз на третьем этапе осуществляются в тимусе, лимфатических узлах, селезенке, а также в красном костном мозге. Кроветворение в этих органах протекает экстравазкулярно. Отметим, что все они останутся органами кроветворения и после рождения, но спектр образуемых в них клеток, как правило, меняется.

Сначала в красном костном мозге образуются все клетки крови, а затем его начинают покидать предшественники Т-лимфоцитов. Таким образом, у взрослого человека красный костный мозг сохраняет способность образовывать все виды клеток крови, кроме Т-лимфоцитов. Подчеркнем, что на протяжении всего последующего онтогенеза в красном костном мозге сохраняются стволовые кроветворные клетки третьей генерации.

Большинство классических антиген-презентирующих клеток, включая макрофаги, клетки Лангерганса, интердигитальные и дендритные клетки, появляются еще в раннем внутриутробном периоде. Полагают, что основная их масса образуется из стволовых клеток костного мозга.

К 7-му месяцу внутриутробного развития в миелограмме плода устанавливаются количественные соотношения клеточных элементов разных кроветворных ростков, примерно соответствующие норме взрослого, несмотря на некоторые отличия. Три четверти созревающих в костном мозге В-клеток не попадает в кровотоки, а, подобно тимоцитам, подвергается костномозговой селекции, пусть и менее жесткой, и погибает в результате апоптоза и поглощения костномозговыми макрофагами. Полагают, что при взаимодействии В-клеток с клетками стромы происходит своего рода положительная селекция, которая «спасает» от запрограммированной гибели часть В-клеток с продуктивной перестройкой генов иммуноглобулинов. Отрицательная селекция высокоаутореактивных В-клеток, по современным данным, может происходить в костном мозге или селезенке, куда мигрирует большинство новообразованных В-клеток в период внутриутробного развития, однако она не носит столь жесткого характера, как в вилочковой железе, и значительное количество аутореактивных В-клонов персистирует в организме.

После миграции во вторичные лимфоидные органы и антигенной стимуляции зрелые В-клетки дозревают в антителообразующие клетки, а затем, достигая окончательной стадии дифференцировки, могут превращаться в плазматические клетки или клетки иммунологической памяти.

Роды — акт огромного физиологического значения и мощнейший стрессор, индуцирующий крайне важный и абсолютно необходимый для постнатальной ранней адаптации особый по своим гормонально-метаболическим механизмам *родовой стресс* (см. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П., 2008). Физиологические роды с последующим ранним прикладыванием новорожденного к

груди сопровождаются стрессом, имеющим очень высокий защитный и весьма малый патогенный потенциал. Тем не менее, родовой стресс перераспределяет ресурсы в организме в пользу жизненно важных органов и тканей, располагающих инсулинонезависимым транспортом глюкозы и временно обделяет соединительнотканые и некоторые другие мезенхимальные производные. Этот процесс не оставляет в стороне и лимфоидные клетки и органы. В результате хоуминга и гибели лимфоцитов под действием глюкокортикоидов, а также демаргинации нейтрофилов при действии этих гормонов стресса и катехоламинов, в ходе родов формируется нейтрофилез и относительная лимфопения, которая в течение 4–5 дней после родов компенсируется (первый перекрест относительного количества гранулоцитов и лимфоцитов в формуле белой крови на уровне 40–45%), а затем вплоть до 4–5-го года жизни (второго перекреста приблизительно на том же уровне) лимфоциты в периферической крови будут преобладать над нейтрофилами [Тур А. Ф., 1955].

В дальнейшем лейкоцитарная формула претерпевает изменения в сторону приближения к взрослому паттерну — с преобладанием нейтрофилов над лимфоцитами.

Хотя процент Т-клеток у новорожденных в крови ниже, нежели у взрослых, но это компенсируется возрастным абсолютным лимфоцитозом. Лишь сразу после родов способность Т-клеток новорожденного к бласт-трансформации несколько снижается, затем она бывает в пределах, типичных для взрослых.

У новорожденных достаточно выражены супрессорные функции лимфоцитов, что важно для избегания аутоаллергических нарушений, так как иммунная система, особенно ее компартменты, связанные с покровами тела, подвергается в этот период сильнейшей антигенной стимуляции формирующейся микробиотой. Развитие иммунной системы безмикробных животных-гнотобиотов нарушается, так что они могут позже, переходя в естественную среду, страдать от тяжелых инфекционно-септических осложнений. Видимо, естественное микробное заселение организма новорожденных предусмотрено механизмами формирования иммунной системы и необходимо для поддержания последующей толерантности к эуфлоре. Естественное вскармливание при этом — ключевой фактор, так как микробиота должна состояться с преобладанием физиологически присущих такому образу питания микроорганизмов, более того — живые лейкоциты и их продукты, включая антитела, защищают новорож-

денного от инфекций. Известно, что у детей до 2–3-месячного возраста (а у недоношенных — и дольше: до 3–4) происходит всасывание в кишечнике не только аминокислот, но и коротких пептидов. Иммуные эффекторы матери могут попадать при естественном вскармливании в организм ребенка, более того — если в этот период вскармливание осуществляется молоком животных, то возможна чрескишечная перекрестная аутосенсбилизация к аутоантигенам, пептиды которых сходны с имеющимися в белках гетерогенного молока (см. гл. 6).

Раннее прекращение или отсутствие грудного вскармливания повышает вероятность многих аутоиммунных и инфекционных заболеваний. Хрестоматийным служит пример с инсулинзависимым сахарным диабетом, которому может способствовать у предрасположенных носителей HLA DR3-DR4 антигенов чрескишечная перекрестная иммунизация инсулиномиметическим диабетогенным пептидом альбумина коровьего молока [Eisenbarth R. S., 1991]. В женском молоке такой пептид отсутствует (см. гл. 6). В последнее время показано, что и живые материнские клетки иммунной системы, например макрофаги и лимфоциты, могут проникать из молозива в кровотоки потомства в неонатальный период (в частности, у телят), оказывая благотворный эффект на формирование иммунной реактивности последних [Reber A. J. et al., 2008].

Таким образом, естественное вскармливание — один из ключевых факторов правильного формирования иммунной системы и профилактики иммунопатологии. Грудное молоко и, особенно, молозиво — важнейший источник антител, макрофагов и лимфоцитов матери, выполняющий незаменимую защитную и регуляторную роль в раннем постнатальном онтогенезе.

К моменту рождения ребенка эритро-, грануло- и тромбоцитопоз, обеспечивающие иммунную систему клетками-эффекторами воспаления и иммунопатологических реакций, практически целиком сосредоточены в костном мозге. К этому времени костномозговые полости во всех плоских и длинных трубчатых костях заполнены красным костным мозгом. Показано, что фагоцитарная активность нейтрофилов как рожденных физиологическими родами, так и испытавших осложненные роды новорожденных в отношении кокков не отличается и бывает выше, чем у здоровых взрослых, так что родовой стресс, скорее, активизирует эти эффекторы иммунного ответа и воспаления [Nagris M. C. et al., 1983].

В красном костном мозге новорожденного, в отличие от взрослого, представлен довольно значительный лимфоидный росток, но количество клеток лимфоцитопоэза в нем с возрастом постоянно уменьшается и достигает нормы взрослого к периоду половой зрелости.

Замещение красного костного мозга желтым в диафизах трубчатых костей начинается с 6-месячного возраста. К 14–15 годам красный костный мозг остается в губчатом веществе плоских костей и в эпифизах трубчатых костей. Начиная с младшего подросткового возраста, отмечаются кумулятивные признаки *акцидентальной инволюции* тимуса, сохраняющего, впрочем, свою функциональную полноценность. При рождении масса тимуса около 11 г, в 6 лет она наивысшая и достигает 28–29 г, а затем снижается к старшему подростковому возрасту до 20–21 г. У взрослых она менее 20 г. Вилочковая железа уменьшается, но за счет снижения числа лимфоидных, а не стромальных ее элементов. В то же время селезенка, например, во все эти периоды свою массу только увеличивает (от 11 г у новорожденного — до 150 у взрослого) [Стефани Д. В., Вельтищев Ю. Е., 1996].

Испанские ученые А. Vargas и соавт. (2000) установили, что в тимусе новорожденных уже в 1-й день драматически снижается количество Т-клеток и усиливается их апоптоз. Причем это не коррелировало с уровнем кортикостероидов в крови детей, то есть, очевидно, имело какие-то внутритимусные причины, помимо родового стресса, связанные со становлением иммунных функций этого органа и клеточной миграцией. Относительно большую долю клеточного пула занимали стромальные клетки, субкапсулярные эпителиоциты и примитивные лимфоидные предшественники. К 1 месяцу после рождения восстанавливалась нормальная доля Т-клеток в тимусе. Традиционно, со времен работ первооткрывателя акцидентальной инволюции вилочковой железы Й. Гаммара считается, что инволюции тимуса способствует усиление функций надпочечников, особенно при чреватом стрессами повзрослении. Открыв, что самые разные воздействия достаточной силы провоцируют инволютивные изменения в тимусе, Й. Гаммар (1936) назвал это явление «акцидентальной инволюцией тимуса», имея в виду не случайный (accidental) характер самого феномена, а случайность разнообразных стимулов, вызывающих закономерный инволютивный ответ вилочковой железы. Так как открытие произошло до создания концепции стресса, феномен первоначально не был увязан с действием гормонов

надпочечников на лимфоидные органы. По современным данным, акцидентальная инволюция — это нарастающий по времени, динамический процесс атрофии лимфоидных элементов тимуса сначала в корковой, а затем — и в медуллярной его зонах. Вместе с тем эпителиальные и макрофагальные клетки микроокружения тимоцитов по ходу акцидентальной инволюции могут даже активизироваться. Акцидентальную инволюцию расценивают как явление, зависящее от апоптоза и эмиграции лимфоцитов. Процесс ни в коей мере не снижает функций тимуса, во всяком случае — у детей и подростков.

Врожденный иммунитет у здоровых новорожденных оказывается по многим параметрам вполне зрелым. В то же время новорожденные и дети раннего возраста, особенно недоношенные, имеют менее эффективную систему синтеза секреторных иммуноглобулинов А, что обуславливает высокую проницаемость кишечного и кожно-слизистого барьера для инфекции у новорожденных и, в первую очередь, у рожденных преждевременно. Во многом это компенсируется приобретенными пассивно иммунологическими эффекторами: в силу трансплацентарного переноса IgG от матери (что, впрочем, может и приводить к ранним неонатальным транзиторным проявлениям аутоиммунопатий у детей от матерей, больных аутоаллергическими болезнями — см. гл. 6). IgE не проходят через плаценту и практически не определяются у новорожденных, в связи с чем анафилактические реакции проявляются у наследственных «гиперреакторов» в более позднем возрасте (см. гл. 5).

ИММУННАЯ СИСТЕМА В ПАТОФИЗИОЛОГИИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

В дальнейшем к развитию иммунной системы применима логика сенситивных критических периодов, но наступают эти периоды уже постнатально. В конце первого полугодия жизни из-за расширения круга питания и введения прикормов антигенная нагрузка растет, вместе с тем материнские эффекторы иммунитета в крови сходят на нет, что ведет к учащению инфекций, на которые В-лимфоциты грудного ребенка отвечают в основном IgM, для получения IgG₁ и IgG₃ и стойких последствий вторичного иммунного ответа при прививках требуются ревакцинации. Болезнь или однократная вакцинация могут не оставить выраженного иммунитета, в силу чего дети мало защищены от ряда

вирусных инфекций и могут болеть ими неоднократно на протяжении первого года жизни. В возрасте 2 лет синтез IgG₁ и IgG₃ уже удовлетворителен, но относительная нехватка IgG₂ и IgG₄, синтез которых созревает позднее, обуславливает недостаточную защищенность детей этого возраста от возбудителей, обладающих полисахаридными антигенами (пневмококк, палочка инфлюэнцы), и меньшие, чем у взрослых и старших детей, способности к ограничению очагов воспаления фибропластическими и склеротическими процессами (см. гл. 4). Там, где у взрослого формируется абсцесс, грудной ребенок или младший дошкольник имеет все шансы развить флегмону и т. д.

В этот период могут проявляться аутоаллергические недуги и наступает яркая манифестация первичных наследственных иммунодефицитов (см. гл. 7). Все еще недостаточно высокий уровень секреторных IgA связан с повышенной заболеваемостью вирусными и бактериальными инфекциями с поражением слизистых оболочек и кожи в этот период, но уровень IgE повысится до максимума лишь к 5–6 годам, что обуславливает наиболее характерные дебюты атопических анафилактических болезней именно в этот возрастной промежуток. Значительную роль в этом играет расширение сферы активности детей, изменения их образа жизни, обогащение спектра антигенной нагрузки, глистные инвазии, ятрогенные факторы (см. гл. 5).

Подростковый период — критически-сенситивный для нейроэндокринной системы человека. В этот промежуток происходят пубертатный скачок, учащение и удлинение стрессов, связанных с социализацией, половые и другие стероидные гормоны выражено влияют на иммунную систему. Лимфоидные органы, прежде всего тимус, уменьшаются. Атопические проявления на этом нейроэндокринном фоне могут слабеть, зато активизируются, особенно у девушек (в силу принципа Нормена Талала и неодинакового влияния андрогенов и эстрогенов на супрессорные функции лимфоцитов), аутоаллергические проявления и недуги, связанные с ГЗТ. Это относится к аутоиммунному тирозиту Хасимото — самой частой аутоиммунной болезни современности. Особенно подвержены этому заболеванию юноши и девушки с марфаноидным хабитусом и сопутствующим диспитуитаризмом (синдром Симпсона–Пейджа) [Строев Ю. И. и др., 2011].

Таким образом, развиваясь на наследственной основе, иммунная система в ходе онтогенеза во все периоды подвержена

эпигенетическим влияниям, в первую очередь — материнским, в том числе иммуноопосредованным. Результат этих влияний может быть неоднозначным, в зависимости не только от природы и интенсивности действия фактора, но и от момента его воздействия. Педиатр в любой период развития ребенка должен быть внимателен к показателям его иммунологического здоровья и насторожен по отношению к иммунодефицитным, аллергическим и аутоиммунным болезням, особенно при наличии семейной предрасположенности. Важнейшую роль играет строгое соблюдение режима прививок, включая все противопоказания.

ОСНОВЫ ИММУНОГЕРОНТОЛОГИИ

Концентрированное выражение несовершенной природы человека — то, что он смертен и подвержен старению. Согласно учению о реактивности, старение — тенденция к росту несовершенства и снижению эффективности реагирования с увеличением жесткости внутренних связей и сокращением способности к их коррелятивной перестройке. Первым это сформулировал еще Эразм Дарвин (1731–1802), который писал о пагубности «привыкания к жизни»: «При частом повторении удивление, несоответствие или новизна исчезают... Поэтому... сила ощущения и воли исключается из цепи жизненных процессов: они становятся гораздо слабее, в конце концов исчезая совершенно». Автор имел в виду (в духе той эпохи), прежде всего, нервную регуляцию. Но с современной точки зрения, можно предполагать, что аналогичное «накопление приобретенного опыта» происходит с возрастом и в системе иммунной.

Через 150 лет после деда Чарльза Дарвина отечественные биокибернетики В. В. Парин и Р. М. Баевский (1966) сформулировали для живых систем базовый принцип передачи управленческих функций от нижележащих к вышестоящим структурам в случае перегрузки либо истощения механизмов поддержания гомеостеза. Так как здоровый организм в расцвете своих возможностей поддерживает саногенное равновесие между местными саморегуляторными программами и централизованными формами регуляции, можно полагать, что системное старение оборачивается прогрессирующим дисбалансом местной саморегуляции и системной иммунонейроэндокринной регуляции функций клеток. Неправ Ф. Энгельс, обреченно утверждавший, что «жить — значит умирать». Ведь до определенной фазы онтогенеза нет на-

копления старческих изменений, а механизмы реактивности, в том числе иммунной, обогащаются и совершенствуются. Тенденция старения преобладает не с первого дня жизни, а примерно начиная с ее 5–6-го десятилетий.

Рассматривая механизмы старения на уровне отдельных клеток, отметим, что некоторые биохимические и иммунологические процессы не без основания считаются молекулярными эквивалентами их «биологических часов». Это прежде всего:

1. Экспрессия антигена стареющих клеток, нетканеспецифического маркера финальной стадии жизни обратимо и необратимо постмитотических короткоживущих клеток. После его экспрессии клетка маркируется естественными аутоантителами и становится объектом аутофагоцитоза. Именно таким путем удаляются старые клетки, неспособные к апоптозу, например эритроциты, причем не только клетки крови, а и других тканей, и не только в постнатальном, но и в пренатальном онтогенезе.
2. Полиадениловые хвосты долгоживущих информационных РНК, метаболизация которых определяет момент их отсроченной экспрессии (как в безъядерном ретикулоците для синтеза гемоглобина).
3. Онтогенетическое сокращение длины хромосомных теломер в делящихся клетках организма, определяющее срок прекращения их жизни (лимит Хейфлика — см. выше). В половых, стволовых и неопластических клетках специальная ДНК-полимераза (теломераза) восстанавливает длину теломер, продляя им жизнь (см. гл. 10).

Значительно менее ясны механизмы старения на уровне необратимо постмитотических долгоживущих клеток (миокард, мозг), а ведь именно они могут быть решающими для старения целостного организма. Системное старение — нерешенная загадка. Многогранная проблема старения вызвала и вызывает интерес у патологов, биологов, социологов, демографов, психологов, экономистов — и конечно же, иммунологов.

Все существующие теории старения (а таковых Ж. А. Медведев еще в 70-х годах прошлого века насчитал до 300!) — это веточки мощного древа с раздвоенным стволом. И на двух наиболее мощных протоветвях написано: «старение — это изнашивание» или же «старение — это реализация программы самоуничтожения». Причем обе ветви бифуркации идут от одного корня, трудов титанической фигуры: немецкого зоолога Августа Вей-

смана (1834–1914), столетие со дня смерти которого исполнилось в этом году.

Первая точка зрения трактует старение как изнашивание. На Востоке еще до нашей эры индо-тибетская доктрина здоровья «со-ба-риг-па» рассматривала старение как процесс изнашивания прямо с первого дня жизни. При этом «огонь пищеварения» преобразует потоки пяти незаменимых космофизических элементов, которые восполняют убыль и износ; с возрастом, однако, преобразующий «жар» убывает, и элементы хуже усваиваются. С этой доктриной очень сходны современные представления о митохондриальных дефектах, в том числе — мутациях митохондриальной ДНК, неполном восстановлении кислорода и свободно-радикальном разрушении старящегося организма, впервые предложенные в середине XX в. Денхемом А. Хэрменом (1954).

На Западе теория старения как изнашивания восходит к концепции А. Вейсмана (1881) о непрерывности зародышевой плазмы и служебности функций сомы, обеспечивающей выживание половых клеток до момента размножения и жизнь предыдущего поколения, лишь пока оно необходимо для роста последующего. По выражению Т. Кирквуда, пессимистически оценивающего средний запас прочности тела в 40 лет, это «теория сомы одноразового использования». А. Вейсман так сформулировал свою концепцию: «Конечной причиной, определяющей продолжительность жизни, является изнашивание, которому подвергаются особи в течение их существования. Смерть казалась мне целесообразной, так как изношенные особи для вида не имеют цены и даже вредны, отнимая место у лучших». По А. Вейсману, старение эволюционно выработалось при переходе от бессмертных одноклеточных к многоклеточным (заметим — именно к тем животным, которые располагают иммунной системой, поддерживающей многоклеточность), на основании сформулированного этим механизма «ретрогрессивной эволюции», подобно тому, как приспособления, лишённые адаптивной ценности (скажем, зрение у подземных животных), регрессируют в рудименты. Природа не пошла по пути совершенствования реактивности до точки достижения индивидуального бессмертия, потому что создать «одноразовый футляр» для бессмертных клеток зародышевой линии оказалось эволюционно дешевле. Поэтому «сوما» несовершенна и изнашивается, что приводит к падению

репродуктивного потенциала клеток (по другой авторской версии, он первично эволюционно ограничен).

Концепция А. Вейсмана для медицины, возможно, один из наиболее общих ответов на вопрос, почему реактивность организма (включая иммунную!) не дала ему абсолютно совершенных приспособлений (таких, например, которые бы защищали от микробов, не провоцируя перекрестную аутоаллергию). Такое совершенство излишне для выполнения репродуктивного долга, что А. Вейсман и считал целью выживания. Более того, согласно его точке зрения, хронические болезни, не мешающие выполнить задачу размножения, даже эволюционно выгодны виду, так как способствуют смене поколений. Значит, отбор в интересах вида должен был поддержать «мины замедленного действия», то есть генетические особенности, ответственные за предрасположение к таким болезням. В этом контексте пророчески звучат слова корифея медицины XVII столетия Томаса Сиденгема: «Острые болезни — от Бога, хронические — от нас самих». При важнейших хронических заболеваниях (пример — метаболический синдром и его компоненты, онкозаболевания — см. выше) мы и сталкиваемся с решающей ролью тех или иных не устраненных отбором аллелей генов или генетических дефектов, предопределяющих при определенных эпигенетических воздействиях судьбу индивида после выполнения им репродуктивной функции. Так, по мнению Е. П. Харченко (2011), именно вейсмановский принцип предопределил относительную и невысокую эффективность противоопухолевого иммунитета животных и человека (см. гл. 10).

Последующие версии концепции задавались целью определить конкретные механизмы изнашивания. Было предложено несколько гипотез, выдвигающих тот или иной механизм на роль главного. Сосредоточившись на тематике данной книги, отметим, что сам термин «геронтология» миру подарил иммунолог. Это был русский ученый И. И. Мечников. В 1903 г. И. И. Мечников создал теорию, трактующую изнашивание организма как результат аутоинтоксикации кишечными ядами (1900): «Причина смерти — самоотравление организма... Чем длиннее толстые кишки — тем жизнь короче».

Главными токсикантами И. И. Мечников считал ароматические амины кишечных бактерий, а для борьбы с этим рекомендовал употребление кисломолочных продуктов с живыми эубионтами. Он выявил ускорение старческих изменений у животных по-

сле введения индола и крезола. В теории И. И. Мечникова ключевым механизмом такой деградации выступает не только угнетение жизнедеятельности «благородных дифференцированных клеточных элементов» под влиянием кишечных ядов, но и аутоагрессия макрофагов, разрушающих ткани. Значит, он был первым, кто связал старение и аутоиммунитет, полагая, что усиление физиологического аутоиммунитета или просто его онтогенетическая динамика предопределяют сенильные изменения. В дальнейшем он ввел принцип ортобиоза — оптимизации жизнедеятельности путем увеличения потребления продуктов, препятствующих сенильным изменениям, который используется прикладной гериатрией до сих пор.

Современники противопоставляли взгляды М. Рубнера (1908), в те же годы увязывавшего старение со снижением эффективности энергетического метаболизма, и И. И. Мечникова на старение, но не заметили, что между этими теориями есть важная общность: рубнеровский уровень энергетического метаболизма зависит от потребления кислорода, а при деятельности макрофагов и при нейтрализации аминов, о которых писал И. И. Мечников, выделяются активные кислородные радикалы. Так или иначе, иммуногеронтологическая ветвь исследований, привитая иммунологам Мечниковым, оказалась плодоносящей. Румынский невропатолог Георге Маринеску — противник фагоцитарной теории старения, изучая белковые коллоиды мозга, обратил внимание на их дегидратацию и снижение степени дисперсности с возрастом (1913). По его мнению, эти процессы и служили причиной старения. Его ученик К. И. Пархон придавал в этом феномене большое значение утрате сульфгидрильных и накоплению дисульфидных связей и пришел к мысли, что старение может быть связано с эпифизарно-тимической недостаточностью и невозможностью, в силу этого, иммунной и эндокринной систем способствовать клиренсу «испорченных» коллоидов.

Отечественный врач, естествоиспытатель и философ А. А. Богданов стремился разработать иммунобиологический способ омоложения коллоидов организма переливанием крови, в расчете на обмен при этом «приобретенным иммунологическим опытом индивидов», что он назвал «физиологическим коллективизмом». Во время одного из опытов на себе в 1928 г. он погиб от изоиммунной цитотоксической реакции — резус-конфликта (причем одним из первых научно описал его течение и клинику). Тесно сотрудничавший с Богдановым ученик

И. И. Мечникова, впоследствии — крупнейший советский патофизиолог, первооткрыватель цитостимулирующих антител А. А. Богомолец развернул подобные представления в теорию возрастной коллоидоклазии (1940), под которой понимал флокуляцию клеточных и межклеточных коллоидов, прежде всего денатурацию соединительнотканых белков организма без их адекватного протеолиза. По его мысли, это должно нарушать гомеостаз, требующий межклеточного обмена субстратами и сигналами. Богомолец говорил: «Человек имеет возраст своей соединительной ткани», — причем в понятие «активной мезенхимы» им включалась вся иммунная система, по разновидностям фенотипа активной мезенхимы он даже классифицировал соматотипы индивидов. Для борьбы со старящей организм коллоидоклазией Богомолец предложил поликлональные антитела против соединительной ткани — антиретикулярную цитотоксическую сыворотку, широкий опыт применения которой в 40-е годы XX века показал наличие у нее иммуностимулирующих свойств и возможность стимуляции ею репаративных процессов.

В 1910 г. врач-физиотерапевт австро-венгерского курорта Карлсбад (ныне — Карловы Вары, Чехия) Арнольд Лоран предположил, что основной механизм старения — прогрессирующая гипофункция щитовидной железы (точная роль которой тогда известна не была), поскольку «возможно воспроизведение основных внешних признаков старения у молодых животных при ее экстирпации». Он отметил, что тироидные гормоны должны быть естественными геропротекторами. Ныне показано, что они являются феноловыми антиоксидантами и стимулируют экспрессию генов выживания — сиртуинов. Наиболее распространенное пожизненное прогрессивное заболевание, ведущее к прогрессирующему ослаблению функций щитовидной железы, носит аутоиммунный характер. Это уже неоднократно упоминавшийся в данной книге хронический тиреоидит Хасимото. Один из его симптомов — ускоренное развитие метаболического старения и даже раннего метаболического синдрома.

Нейроиммуногеронтологическая концепция также дожила до наших дней. Ключевую роль в старческих изменениях ЦНС играют неправильные третичные структуры белков нейронов (что вполне стыкуется с ранней идеей о «флокуляции коллоидов»). При болезни Альцгеймера — это интегральный мембранный белок-предшественник амилоида и белок-стабилизатор

микротрубочек нейронов тау (см. гл. 9). Вследствие неправильного протеолиза первого в амилоидный пептид β и мутаций либо избыточного фосфорилирования второго эти белки приобретают «неверные» конформации и агрегируют, что нарушает связанные с этими протеинами функции нейронов, например аксональный транспорт, зависящий от белка тау. Следует реакция микроглии, пытающейся фагоцитировать поврежденные клетки и торпидный к деструкции амилоид. Активация глиии ведет к дальнейшей гибели нейронов. При других формах старческого слабоумия (деменция с тельцами Леви, болезнь Паркинсона) в различных участках головного мозга (неокортекс и лимбическая система — в первом случае; черная субстанция и синее пятно — во втором) отмечается накопление в нейронах агрегированных, нерастворимых в силу нарушения конформаций белков — α -синуклеина и др. Это также ведет к микроглиальной реакции и гибели нейронов.

Таким образом, классические представления о роли в старении «флоккуляции» белков и аутоагрессии находят подтверждение в современной молекулярной гериатрической невропатологии. Известно, что одной из важных причин деменции у стариков считается и гипотироз. Недавно нами было показано, что тироидные гормоны активируют миграцию микроглии. Не исключено, что в условиях гипотироза микроглиальные клетки, роль которых при нейродегенеративных процессах амбивалентна, не в состоянии обеспечить эффективный клиренс ЦНС от продуктов флоккуляции белков, что ведет к их затяжной активации *in situ* и гибели нейронов.

По мнению американского биохимика Э. Серами, гликирование белков делает основное топливо организма — глюкозу — также и ведущим фактором возрастного изнашивания, в частности, в сосудистой стенке, хрусталике, легких, сердце и почках. Особенно ускоряется этот процесс при сахарном диабете, причем получены данные, что гликирование рецепторов и биорегуляторов может нарушать управление активностью генома при старении. Вместе с тем давно установлено, что гликированные белки (накапливаемые в меру активности гена RAGE с различной скоростью) могут служить неоантигенами и входят в состав иммунных комплексов, в частности — при осложнениях сахарного диабета, а высокогликозилированные фрагменты реактивных рецепторов способствуют анафилактическим реакциям (см.

гл. 5). Все это также вносит в теории старения и гериатрической патологии иммунопатологическую составляющую.

Наблюдения о династиях долгожителей и о существовании наследственных синдромов с ускорением старения (прогерии Гетчинсона–Гилворда и синдроме Вернера), культуральное бессмертие малигнизированных и иных гетероплоидных клеток, несущих соматические мутации, — все это заставляло подозревать, что процесс старения контролируется, если не индуцируется, генетически. Обнаружив запрограммированную гибель после нереста у тихоокеанского лосося и ряда других видов, размножающихся лишь однажды, зоологи пришли к подобной идее, и первым был опять-таки А. Вейсман, указавший, что *Lepidoptera* потеряли способность к продолжению жизни после размножения из-за действия того же «ретрогрессивного» эволюционного механизма, который сделал их взрослые особи безротыми. Тогда же А. Вейсман, вопреки существовавшему мнению, предсказал, что пролиферативный потенциал изолированных соматических клеток должен быть конечным, что доказали много позже Л. Хейфлик и П. Мурхед (см. гл. 10).

Сложившаяся на этой основе альтернативная теория старения может быть охарактеризована как теория генетически запрограммированной инволюции. В ходе развития и ветвления и она «породнилась» с иммунологией. Критик теории А. Вейсмана первооткрыватель аутоотолерантности Питер Медавэр считал, что старение — побочный результат снижения с возрастом корригирующей силы естественного отбора, своего рода «дальнозоркость природы», которая не могла улучшить естественным отбором признаки, проявляющиеся в поздний период, так как большинство животных в естественных условиях до «преклонных лет» не доживает. У дрожжей был открыт первый ген LAG1, влияющий на длительность жизни их клеток. При его делеции срок жизни удлинялся почти на треть. Затем обнаружились гомологи этого гена у червей, млекопитающих (LASS 1–6 — семейство генов, или life assurance genes — гены страховки жизни). Некоторые из них присутствуют у всех видов.

Изучение функций LASS показало, что они кодируют ферменты — керамид-синтазы для сфинголипидов керамидов с разной длиной входящих в молекулу остатков жирных кислот. Цикл керамид — сфингозин-1-фосфат, в котором идет постоянное взаимопревращение этих липидов при участии керамидсинтазы и сфингозин-1-киназы, участвует в опосредовании ряда

важных сигналов в клетке для регуляции функций генов, в том числе вовлеченных в апоптоз и энергетический обмен. Установлена проапоптогенная активность ряда керамидов (например, продукта LASS-1, С18-церамида). Но в зависимости от длины ацилов жирных кислот керамиды и зависимые от них сигнальные молекулы могут быть и антиапоптогенными, причем соотношение керамидов с разными длинами ацилов может иметь для биомембран реостатное значение, смещая в ту или иную сторону их сопротивление. Дериват церамида сфингозин-1-фосфат — сильный хемоаттрактант, провоцирующий нападение мечниковских «агрессивных» элементов мезенхимы, макрофагов, на гибнущие «благородные», например нервные, клетки. Более того, гликоцифинголипиды могут сами быть объектом аутоиммунных реакций. Самое интересное, что установлена способность церамида С18, но не С16, блокировать промотор теломеразы hTERT, а фермент элонгаза жирных кислот, чувствительный к соотношению разных керамидов, предохраняет от укорачивания теломеры у дрожжей, причем при выпадении его функции клетки дрожжей ускоренно стареют. Таким образом, геномика для понимания связи генов и старения должна быть дополнена липономикой: метаболический фенотип клеток, влияя на экспрессию генов, может определять скорость старения. Кроме того, и эта грань патофизиологии старения приобретает некоторый «иммунологический отлив».

Так, в контексте теорий митохондриальных основ старения накапливаются сведения о значении гена митохондриального рибосомного белка YGR076C, при делеции которого резко увеличивается устойчивость клеток дрожжей к активным кислородным радикалам и более чем на 60% удлиняется их жизнь. Этот белок принимает участие в так называемом обратном сигнальном пути в митохондриях, вовлеченном в регуляцию апоптоза. Часть белков, вовлеченных в этот путь, гомологичны в клетках дрожжей и кожи человека. Интересно, что при геродерме, ускоренном старении кожи, обнаружены такие же изменения экспрессии этих белков, как и в стареющих клетках дрожжей. Более того, оказалось, что и старые дрожжевые клетки, и стареющие клетки кожи человека увеличивают биосинтез стероидов с участием митохондрий и иначе, чем их молодые аналоги, метаболизируют витамин D. Напомним, что геродерма — важный симптом аутоиммунного тиреоидита, митохондрии — одно из мест действия тиреоидных гормонов, а витамин D₃, применяемый при

комплексном лечении аутоиммунных заболеваний, — блокатор некоторых аутоаллергических процессов.

Фибробласты, взятые от умирающих престарелых индивидов, *in vitro* еще сохраняют способность дать несколько поколений клеток. Как и предсказывал А. Вейсман, со смертью сомы как целого индивидуальность пролиферативный потенциал клеток еще не полностью исчерпывается. Где же находится «место наименьшего сопротивления» старению, предопределяющее судьбу целостного тела? Основоположники геронтологии придавали особое значение возрастным изменениям интегративных систем аппарата реактивности. Оставив на периферии нашего внимания нервное и эндокринное звенья коммуникативно-регуляторного интегрирующего аппарата организма, обратимся к его иммунному звену. По-видимому, в процессе старения нельзя считать изменения нервной системы первичными — ведь стареют и организмы, лишенные ЦНС. Патологи, формулировавшие учение о реактивности на основе ключевой роли эндокринной системы, предприняли (по следам А. Лорана) поиск механизмов системного старения, связанных с железами внутренней секреции.

Многие авторы придерживались мнения о существовании эндокринной периодизации в онтогенезе: детство и юность — под знаком активного влияния тимуса и эпифиза при высокой активности щитовидной железы, зрелость — при активации половых желез и надпочечников и начале инволюции вилочковой и шишковидной желез, старость — с угасанием активности гонад и тироцитов, завершением инволюции эпифиза и тимуса. Рене Декарт, возможно, был не так уж далек от истины, когда в XVII в. «поместил» бессмертную душу в эпифиз, как и Константин Ион Пархон, трактовавший старение как тимико-эпифизарную недостаточность.

Современные данные иммуноэндокринной геронтологии согласуются с некоторыми аспектами этой концепции. Так, в работах В. Х. Хавинсона и соавт. установлено, что именно гормон эпифиза мелатонин оказался не только блокатором активации половых желез, но и активатором антиоксидантной системы организма, стимулятором противоопухолевого иммунитета. Известна его способность стимулировать активность Т-лимфоцитов и синтез антител, то есть именно те функции иммунной системы, которые ослабевают в старости. Пептиды эпифиза успешно применены для компенсации метаболических нарушений и стресс-ассоциированных расстройств, стимуляции клеточного

иммунитета у пожилых. Эпифиз осуществляет иммуномодулирующее действие путем стимуляции продукции эндогенных опиатов. Опиатные пептиды — это медиаторы физиологического выхода из стресса, возвращающие ресурсы мезенхимальным клеткам, в том числе — иммунным, предупреждая стрессорный иммунодефицит. Их недостаточная активность снижает стрессорезистентность организма, что также характерно для последствий старения. Таким образом, эпифизарная недостаточность может играть важную роль в происхождении старческих психонейроэндокринных и иммунологических изменений.

Главными же кандидатами на роль интегрального звена клеточного и системного эндокринно-метаболического старения в наступившем веке стали так называемые сиртуины (SIR). Это гены-регуляторы экспрессии других генов. Описано 7 SIR, высокоомологичных в клетках эукариот, от дрожжей до растений и животных, включая человека. Продукты SIR — НАД-зависимые деацетилазы гистонов. Эпигенетическое влияние питания и метаболитов на модификации белков хроматина здесь выходит на первый план. Деацетилирование «туже» затягивает ДНК на гистоновых катушках нуклеосом и препятствует экспрессии генов. Оказалось, что при низкокалорийном питании и умеренных стрессах (например, гипоксии, гипотермии) в любых ситуациях, когда увеличивается соотношение $NAD/NAD \cdot H$, в клетках растормаживается экспрессия SIR, и их продукты (гистон-деацетилазы) тормозят активность ряда генов, что в целом ведет к более экономному энергетическому обмену, лучшей сбалансированности глюконеогенеза и усвоения глюкозы, понижению продукции инсулина и инсулиноподобных ростовых факторов и усилению ответа на них клеток-мишеней. Итогом является лучшее выживание.

Еще в 1914 г. профессор Санкт-Петербургского и Харьковского университетов Е. А. Шульц впервые показал на гидрах и планариях, что низкокалорийное питание продляет их жизнь. В последующем это было подтверждено на разных моделях. Но только сейчас стали, во многом, ясны механизмы этого феномена. Более того, SIR реализуют противовоспалительный эффект (а в настоящее время уже хорошо известна связь длительного повышенного системного действия провоспалительных медиаторов и метаболического синдрома). SIR — наиболее многообещающая мишень для медицинской регуляции темпов старения, возможные дирижеры всего нейроэндокринного оркестра долголетия,

поскольку действует механизм обратной связи между активностью SIR в гепатоцитах и продукцией ИФР-I и инсулина, тесно связанных с системными сенильными метаболическими изменениями.

Более того, в 2007 г. стало известно, что вышеупомянутые регуляторы продолжительности жизни клеток — церамиды — действуют, во всяком случае, на теломеразы, именно через систему деацетилирования, то есть работа двух координационных систем метаболического и клеточного старения (липономной и сиртуиновой) тесно увязана. Многие активаторы системы сиртуинов, в частности резвератрол из красного винограда, гидрокситирозол из оливок, оказались структурно близки к гормонам щитовидной железы, а недавно активирующее действие тироидных гормонов на систему SIR было доказано у животных. Тироксин стимулирует и экспрессию сиртуинов, и деацетилирующий эффект их продуктов. Следовательно, хронические аутоиммунные поражения щитовидной железы с исходом в гипотироз — это путь к ускорению старения.

Ю. И. Строевым и соавт. (2008) обнаружена способность тироидных гормонов тормозить аутоаллергию, причем не только антитироидную, но и поражающую другие мишени (например, тромбоциты). Ранее А. М. Зайчиком было установлено, что гипотироз замедляет запрограммированную клеточную гибель. Известно, что устранение аутореактивных лимфоидных клонов в организме происходит путем апоптоза. Исходя из этого можно полагать, что дефицит тироидных гормонов при исходе аутоиммунного тироидита и других формах гипотироза нарушает физиологическую регуляцию аутоиммунитета в организме, что может усугублять аутоаллергию и непредсказуемо расширять ее спектр, способствуя старению. Использование L-тироксина при тироидите Хасимото оказывало не только заместительный, но и иммуномодулирующий эффект. В отличие от иммунодепрессивных кортикостероидов, применение которых у стариков для борьбы с аутоаллергией нежелательно из-за риска инфекций, тироксин стимулирует антибактериальный иммунитет и может служить перспективным средством в борьбе с аутоаллергическими аспектами старения и сенильных болезней.

Болезнь Хасимото, или аутоиммунный хронический тироидит, — демонстративный перекресток аутоиммунной и гипотироидной теорий старения.

Иммуногеронтология доказала, что старение сопровождается облигатными изменениями в иммунной системе. У стариков несколько ослабевает клеточный иммунитет из-за дальнейшей возрастной инволюции тимуса (другой кандидат на роль «обиталища» души, согласно представлениям одного из провозвестников иммунологии Руфуса Эфесского — см. гл. 1). У них снижается продукция интерлейкина-2 и иных цитокинов, а также ответ Т-лимфоцитов на эти сигналы, уменьшается продукция цитотоксических эффекторов, ответ на кожные тесты замедленной гиперчувствительности, снижаются продукция антител на чужеродные антигены при вторичном иммунном ответе и доля IgM среди иммуноглобулинов. Сообщалось о снижении супрессорных функций лимфоцитов в старости, что, возможно, приводит к активизации с возрастом аутоаллергических процессов, которые, впрочем, поражают все возраста. Чаще и в более высоких титрах регистрируются у стариков аутоантитела, причем доказана связь между генерацией аутоантител к антигенам щитовидной железы, белкам цитоскелета, ядерным антигенам, антигенам желудка, Fc-фрагментам иммуноглобулинов — и повозрастной смертностью. Отечественный геронтолог В. И. Донцов даже характеризует старение как естественную модель синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции. В то же время ослабления функций антиген-представляющих клеток и фагоцитов у пожилых не отмечается. Сообщалось об уменьшении числа наивных Т-клеток и росте численности Т-эффекторов и Т-клеток памяти в старости.

Сторонники теории физиологического аутоиммунитета, к которым принадлежат и авторы этой книги, отводят роль синхронизаторов онтогенетических процессов в различных органах и тканях аутоантителам. Не исключено, что аутореактивные элементы иммунной системы — «указующий перст», который побуждает клетки разных органов и тканей реализовывать генетическую информацию (и стареть!) синхронно. Доказано, что антителами к определенным ядерным и цитоплазматическим антигенам можно в эксперименте замедлить и ускорить процессы апоптоза клеток-мишеней. И все же, современная геронтология не считает именно иммунологические изменения прямой причиной старения.

Гериатры выделяют болезни, зависящие от старения и связанные со старостью. В разряд первых, рассматриваемых как прямой и обязательный компонент естественного старения, по-

падают сравнительно немногие недуги. Среди них числят старческую катаракту, сенильную эмфизему, остеопороз и остеоартрит, гиперплазию предстательной железы, вульво-вагинальную атрофию, понижение слуха, старческую пресбиопию и (под вопросом) болезнь Паркинсона. Среди них несколько могут, как уже доказано, иметь иммунопатологические звенья патогенеза. Остальные гериатрические болезни, включая атеросклероз, нейродегенеративные заболевания, сахарный диабет 2-го типа, попадают в разряд связанных со старостью, то есть имеющих аспекты патогенеза, независимые от самого механизма старения, но требующие времени для своей реализации. И все они, как и укорачивающие жизнь онкологические заболевания (см. гл. 10), имеют важные иммунопатологические звенья патогенеза.

Геронтология и гериатрия шли рука об руку с иммунологией с самого раннего периода в развитии последней. И, как уже упоминалось выше, сам термин «геронтология» ввел не кто иной, как основоположник иммунологии И. И. Мечников (1904). Нет сомнений, что роль иммунологии в учении о старении и старческих болезнях будет только возрастать. Ведь, хотя в организме нет главного места старения, но у престарелых имеются отчетливые сенильные изменения в интегративных функциях иммунно-нейроэндокринного коммуникативно-регуляторного аппарата.

Современные геронтологические теории, выросшие на плодотворной почве вейсманизма, «унавоженной» в годы лысенковщины, убедительно свидетельствуют: природа дала человеку погрешимые и несовершенные механизмы соматической адаптации, в том числе — и несовершенные механизмы иммунной защиты, а потому *растить детей — важнее, чем жить вечно*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение данной главы и всей книги необходимо еще раз отметить, что иммунология с иммунопатологией — и как части патофизиологии, и как самостоятельные науки, несмотря на свою молодость, чрезвычайно много добились и способствовали ускорению прогресса медицины и естествознания. Их теоретическое и практическое значение действительно трудно переоценить. В то же время нет, пожалуй, ни одной более мифологизированной области биологической и патобиологической науки, изобилующей заблуждениями и предубеждениями. Сами иммунологи и иммунопатологи, не говоря уж о медиках-«неспециалистах», проявляют порой поразительную однобокость, отста-

лость и невежество в вопросах патофизиологии иммунной системы, сравнимые по своей выраженности лишь с энтузиазмом в проповедовании и толковании иммунологических вопросов. Да и патофизиологи, если их собственные исследования находятся в стороне от иммунопатологической проблематики и иммуноопосредованных методик, порой трактуют этиологию, патогенез и модели болезней и патологических процессов, связанных с иммунной системой, упрощенно и по старинке. *«Специалист подобен флюсу, его полнота односторонняя!»* — говаривал Козьма Прутков.

Есть только один путь видеть лес за деревьями: не замыкаться в пределах узкой специализации, а попытаться посмотреть на совокупность проблем иммунитета со стороны, с позиций более общей медицинской науки — патологии или, по крайней мере, ее функционально-метаболической ветви — патофизиологии, конечно же, не забывая о пределах своей компетентности, которая у каждого, увы, ограничена...

Авторы надеются, что им удалось избежать слишком категорических оценок и характеристик, и что эта книга внесет вклад в разъяснение иммунологических аспектов разнообразного мира патобиологических явлений.