

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

Швецова Мария Александровна

студент, ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, РФ, г. Пермь

Русакова Наталья Андреевна

студент, ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, РФ, г. Пермь

Зуева Татьяна Витальевна

научный руководитель, канд. мед. наук, доцент, ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, РФ, г. Пермь

Аннотация. Хронический лимфолейкоз – одно из самых распространенных онкогематологических заболеваний у взрослого населения. В данной статье рассматриваются наследственные факторы риска, патогенез и маркеры хронического лимфоцитарного лейкоза, как часто встречающегося лимфопролиферативного заболевания неясной этиологии. Также представлен клинический случай больной хроническим В-клеточным лимфолейкозом.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, этиология лимфолейкозов, наследственность.

ХЛЛ: факторы риска и классификация

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) - это одно из самых распространенных лимфопролиферативных заболеваний у взрослых людей. Его частота встречаемости составляет 4-5 случаев на 100 тысяч человек.

Этот вид лейкозов стал самостоятельным заболеванием в 1856 году, после того, как немецкий патолог Ричард Вирхов объединил в единую клиническую картину лимфаденопатию со спленомегалией и лимфоцитозом, и назвал «лимфатической лейкемией».

Хронический лимфолейкоз на данный момент является единственным гемобластозом, у которого не подтверждено влияние различных неблагоприятных факторов внешней среды на развитие заболевания. Предполагают, что основными факторами являются наследственная предрасположенность и длительная антигенная стимуляция.

Также факторами риска развития заболевания являются возраст – больше 70% это люди старше 50 лет, но несмотря на это, заболевание также встречается и у людей других возрастов; и пол – у мужчин данное заболевание встречается гораздо чаще, чем у женщин.

В зависимости от типа клеток выделяют три типа лимфолейкозов: В- и Т-клеточные, а также НК-клеточные опухоли.

Патогенез ХЛЛ

Патогенез данного заболевания заключается в длительной повторяющейся антигенной

стимуляции, приводящей к появлению аномалии генов. Согласно клоновой теории одна нормальная кроветворная клетка подвергается мутации, а затем начинается её моноклональная пролиферация и из одной - получается целый клон атипичных клеток, у которых будут признаки самой первой мутировавшей клетки, так развивается лейкоз.

Выявленный однотипный характер мембранных Ig на В-лимфоцитах, который является одинаковым для всех клеток, при хроническом лимфолейкозе также подтверждает происхождение данного вида заболевания из одной клетки.

ХЛЛ – это пример классической опухоли, для которой характерно в отличие от других не бесконтрольная пролиферация клеток, а нарушение апоптоза. При этом функционально-неполноценные лимфоциты имеют очень длинный жизненный цикл, они накапливаются в паренхиматозных органах и в органах кроветворения, также нарушая их функции.

Удлиненный цикл жизни лимфоцитов зависит от гиперэкспрессии семейства белков Bcl-2, которые будут блокировать апоптоз. Особенно высокий уровень и соотношение Bcl-2/Bax можно выявить при прогрессировании заболевания и при химиорезистентности.

Варианты хронического лимфоцитарного лейкоза

На сегодняшний день установлено, что есть несколько вариантов ХЛЛ. Опухолевым субстратом при первом варианте являются В-лимфоциты, которые при антигензависимой дифференцировке провзаимодействовали с антигеном или Т-хелперами, произошла активация клеток, их пролиферация, которая затем закончилась созреванием и дифференцировкой активированных В-лимфоцитов в плазматические клетки или В-клетки памяти.

При втором варианте клетками субстрата будут являться «наивные» В-лимфоциты, то есть не контактировавшие с антигеном.

После начала пролиферации в лимфатическом узле, где произошла встреча В-лимфоцита с антигеном, образуются вторичные фолликулы. Там происходят соматические гипермутации, которые направлены на повышение аффинности антител, они являются нормой. Таким образом, в В-клетке мутирует VH-ген – это ген варибельной части тяжелой цепи Ig. И по этой мутации ученые и выявили два варианта ХЛЛ. Получилось, что примерно в половине случаев в клетках, которые прошли антигензависимую дифференцировку, данная мутация есть, это клетки памяти. В другой половине её нет – «наивные» В-лимфоциты.

Мутация VH-гена позволяет не только получить сведения о субстрате опухоли, но и предположить прогноз течения заболевания. Соответственно, у больных, в клетках которых нет мутации, прогноз будет не таким неблагоприятным и продолжительность жизни таких пациентов ниже. Почему так важна соматическая гипермутация пока до конца не ясно, ученые предполагают, что скорее всего развитие опухоли в зависимости от типа клеток идет по различным путям. И так как «нулевые» В-лимфоциты не дифференцировались до плазматических клеток, вырабатывающих Ig, у больных с ХЛЛ, нет сильной защиты организма, поэтому сопутствующие заболевания протекают тяжелее и они могут стать причиной смерти.

Хромосомные нарушения, часто встречающиеся при данном заболевании

Также очень важную роль играют хромосомные изменения. Для их изучения используется FISH-метод, а также интерфазный анализ. К ним относятся: трисомия хромосомы 12, делеции хромосом 13 – del (13q14), 11 – del (11q23), 17 – del (17p). При этом дополнительная 12 хромосома, del (11q23) и del (17p) чаще всего выявляются при втором варианте хронического лимфолейкоза – без мутации VH-гена и соответственно прогноз течения заболевания неблагоприятный – быстрое развитие болезни, резистентность к терапевтическому лечению. Делецию хромосомы 17 связывают с мутацией гена TP53 и раньше без терапии в этом случае продолжительность жизни пациента составляла всего лишь 1,5-2 года. Если же единственной аномалией является изолированная делеция хромосомы 13, то заболевание прогрессирует медленно и хорошо отвечает на терапию.

Различные маркеры ХЛЛ и прогноз развития заболевания

Для клеток хронического лимфолейкоза характерен поверхностный фенотип с одновременной экспрессией таких ключевых маркеров как CD23, CD19, CD5. Кроме них встречаются антигены CD10, CD11c, CD20, CD22, CD79b, FMC7 и sIg – поверхностный иммуноглобулин (только JgM или IgM совместно с IgD). При наличии или отсутствии на лимфоцитах этих маркеров ставится диагноз ХЛЛ.

Кроме этого, в качестве факторов прогноза используется экспрессия молекул CD38 на поверхности лимфоцитов. Сейчас есть достоверные данные о том, что у пациентов с гиперэкспрессией прогноз развития заболевания гораздо хуже. Повышенная экспрессия CD38 наблюдается на лимфоцитах без VH-мутации. Молекула CD38 является трансмембранным гликопротеином, который обладает энзиматической активностью, отвечает за обмен никотинамидами и поступление в лимфоциты ионов кальция. При ХЛЛ эта молекула выполняет роль рецептора, который дает сигнал пролиферации и дифференцировки клеткам, ещё данный гликопротеин может играть роль молекулы адгезии – обеспечивать взаимодействие лимфоцитов с эндотелиальными клетками. Всё это только подтверждает особую роль CD38 в патогенезе хронического лимфолейкоза.

Точно также гиперэкспрессия сигнальной молекулы ZAP-70 была выявлена у больных с лимфоцитами без VH-мутации, и как CD38 она является маркером «плохого» течения ХЛЛ.

Течение заболевания можно спрогнозировать и по сывороточным маркерам: сывороточному CD23, тимидинкиназе, бета2-микроглобулину.

Несмотря на имеющиеся данные, течение заболевания даже с помощью маркеров точно предсказать пока нельзя. Сейчас есть 2 системы стадирования по K.Rai и J.Binet, с помощью которых можно рассчитать среднюю продолжительность жизни пациента в зависимости от массы опухоли. Но эти системы не совершенны, так как не учитывают проводимую лекарственную терапию и особенности каждого случая.

ХЛЛ может трансформироваться в более агрессивную диффузную В-крупноклеточную лимфому. Нередко используют термин «лимфома-лейкемия», так как лейкоз и лимфома могут сосуществовать вместе.

Влияние микроокружения на лейкемические клетки

Значительное влияние на клетки хронического лимфолейкоза оказывает микроокружение: если активирующих сигналов от окружения посредством антигенов, цитокинов или же хемокинов нет, например, в искусственных условиях – *in vitro*, тогда клетка подвергается апоптозу. В другом случае – *in vivo*, микроокружение опухоли различными способами взаимодействует с клеткой, передает сигналы через рецептор В-лимфоцита, через активацию киназного пути и с помощью других способов. Сигналы от микроокружения являются стимулирующими, ростовыми, они подавляют механизмы апоптоза и обеспечивают пролиферацию. В-клеточные рецепторы, через которые передается сигнал, представляют собой рецепторные иммуноглобулины и по антигенной специфичности они подразделяются на множество клонов. Для каждого клона клеток свои определенные рецепторы. Информация о рецепторах необходима для назначения и выбора терапии при ХЛЛ.

Клинический случай

Пациентка В. 52 лет, в феврале 2015 года проходила ежегодный обязательный медицинский осмотр. В числе проведенных исследований ей был сделан общий анализ крови. Его результаты показали значительный лейкоцитоз ($32 \times 10^9/\text{л}$), повышение абсолютного и относительного числа лимфоцитов (78%). Также в поле зрения было обнаружено большое количество телец Боткина-Гумпрехта и остатков разрушенных клеток лимфоидного ряда.

Женщине было назначено проведение стеральной пункции костного мозга. По результатам исследования был подтвержден диагноз хронического лимфолейкоза. Сразу после этого началось лечение, которое спустя четыре года привело к улучшению состояния пациентки.

В анализах крови в феврале 2019 года значения были близки к норме: лейкоциты – $4,7 \cdot 10^9/\text{л}$ (ближе к нижней границе) и лимфоциты – 47% (повышен относительный показатель, абсолютный – в норме).

На данный момент спустя 7 лет после постановки диагноза хронического лимфолейкоза пациентка чувствует себя хорошо и не имеет показаний к проведению терапии. Последний ОАК, сделанный 15.07.2021 г., показал следующее: лейкоциты - $4,76 \cdot 10^9/\text{л}$ и лимфоциты - 36%. Все показатели, в том числе и относительное количество лимфоцитов, сейчас находятся в норме.

В настоящее время, учитывая неясность этиологии злокачественных новообразований, усилия онкологов сконцентрированы, в основном, на повышении эффективности лечения. Однако очевидно, что необходимо внедрение противораковых программ, разработанных на основе современных представлений о канцерогенезе и факторах риска онкопатологии. Данный клинический случай подтверждает важность проведения и прохождения обязательных медицинских осмотров, в ходе которых случайно могут быть выявлены очень тяжелые заболевания. И при их своевременном лечении у пациентов достаточно высокие шансы выздоровления.

Список литературы:

1. Гематология: национальное руководство/ Под редакцией проф. О.А. Рукавицына. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2019. – 784 с.
2. Литвицкий, П. Ф. Патофизиология. В 2 т. Т.1: учебник/ П. Ф. Литвицкий. – 5-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 624 с.
3. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний/ Под ред. проф. И.В. Поддубной, проф. В.Г. Савченко. – М.: Российское профессиональное общество онкогематологов, 2018. – 356 с.
4. Куркина Н.В. Хронический лимфолейкоз у близких родственников (описание двух собственных клинических наблюдений у родных братьев)/ Куркина Н.В., Репина Е.А.// Клиническая онкогематология. – 2021. – №14(1). – С. 69-72.
5. Северина Н.А. Мутации генов при хроническом лимфолейкозе: новые аспекты патогенеза, открытые с помощью технологий полногеномного секвенирования/ Северина Н.А., Бидерман Б.В., Никитин Е.А., Судариков А.Б.// Гематология и трансфузиология. – 2014. - №3. – С.40-48.