

Министерство здравоохранения РСФСР
ВТОРОЙ МОСКОВСКИЙ ОРДЕНА ЛЕНИНА ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ имени Н. И. ПИРОГОВА

Н. С. Кисляк

ГЕМОБЛАСТОЗЫ
У ДЕТЕЙ

Москва — 1979

Министерство здравоохранения РСФСР
ВТОРОЙ МОСКОВСКИЙ ОРДЕНА ЛЕНИНА ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ имени Н. И. ПИРОГОВА

Н. С. Кисляк

ГЕМОБЛАСТОЗЫ У ДЕТЕЙ

Москва — 1979

**ЛЕКЦИЯ
К АКТОВОМУ ДНЮ**

*Член-корреспондент АМН СССР профессор
Н. С. Кисляк*

ГЕМОБЛАСТОЗЫ У ДЕТЕЙ

За последние 10-летия произошли значительные изменения в структуре заболеваемости детского населения. Успехи медицинской науки и практики способствовали резкому снижению инфекционной заболеваемости среди детей, а такие заболевания, как полиомиелит и дифтерия, практически ликвидированы. На фоне этих достижений все большее и большее значение приобретает разработка эффективных методов профилактики и лечения онкологических заболеваний у детей, борьба с которыми наталкивается еще на серьезные трудности.

Злокачественные новообразования у детей развиваются значительно реже, чем у взрослых. По имеющимся данным, на каждые 300 взрослых с впервые выявленным диагнозом приходится только один ребенок в возрасте до 15 лет, но это без учета злокачественных новообразований кроветворной и лимфоидной ткани, здесь каждый десятый больной — ребенок. О преимущественности данной разновидности опухолевого роста у детей говорит и структура онкологической заболеваемости, относящаяся к детскому возрасту. По авторитетным данным Zaldivar (1976), основанным на аутопсийном изучении 6431 случая, злокачественные новообразования кроветворной и лимфоидной ткани у детей составляют 64,8% от всех случаев злокачественных опухолей, встречающихся в педиатрической практике; за ними следуют нейробластомы (25,3%). У взрослых так называемые гемобластозы составляют 6—7% от всех видов злокачественных новообразований.

Уязвимость кроветворной и лимфоидной ткани детского организма для опухолевого роста требует объяснения. При этом прежде всего обращает на себя внимание структура собственно гемобластозов у детей. Она характеризуется абсолютным преобладанием у них лейкозов, основную массу которых

составляют случаи острого лимфоидного лейкоза, далее следует лимфогранулематоз, а среди гематосарком наиболее распространена лимфосаркома. По данным регистра гемобластозов Сухумского НИИЭП и Т АМН СССР, среди злокачественных новообразований кроветворной и лимфоидной ткани у детей лейкозы встречаются в 70,1% случаев, лимфогранулематоз — в 17,2%, гематосаркомы — в 12,7%. Приверженность детского организма к заболеваемости острым лимфоидным лейкозом и теми или иными видами так называемых лимфом является основной особенностью онкологии детского возраста. На факторах, которые, по нашему мнению, могут предрасполагать к этому, я остановлюсь позднее.

В настоящее время злокачественные новообразования кроветворной и лимфоидной ткани объединяют термином «гемобластозы», что, по-видимому, оправдано, так как, согласно современным представлениям, и кроветворная, и лимфоидная ткани берут свое начало от единого костномозгового предшественника. В связи с этим в настоящее время к гемобластозам относят довольно широкий круг заболеваний опухолевой природы. В последней классификации ВОЗ (1976) эти заболевания подразделяются на системные (острые и хронические лейкозы, гистиоцитоз «Х») и солидные опухоли (различные виды гематосарком, лимфогранулематоз). Однако в силу признания метастатического пути распространения процесса даже при таких классических системных заболеваниях, как лейкозы, подобное разделение является, по-видимому, условным.

Изучение гемобластозов, в частности у детей, представляет собой важную народнохозяйственную задачу, так как заболевания этой группы, несмотря на некоторые успехи в их лечении, характеризуются высокой летальностью и ведут к преждевременной гибели еще большого числа лиц, преимущественно детского и молодого возраста.

До настоящего времени больные опухолевыми заболеваниями крови лечатся в основном в гематологических стационарах. Это относится и к детям. Однако и у нас в стране, и за рубежом намечается тенденция к развертыванию отделений этого профиля в составе онкологических лечебно-профилактических учреждений. Это видно и на примере структуры ОНЦ АМН СССР, который стал включать в себя ряд клиник для больных гемобластозами, в том числе и специальную детскую клинику.

За последние годы онкология и гематология обогатились многими новыми методами исследования. Это особенно относится к изучению цитологической характеристики опухолево-

го субстрата. Классические морфологические исследования клеток крови и лимфоидных органов при помощи светоптического микроскопа дополнились такими тонкими и информативными методами, как трансмиссионная и сканирующая микроскопия, культивирование клеток в различных условиях, автордиография, цитогенетические и цитохимические исследования. Широкий спектр иммуноцитологических методов внес большой вклад в изучение клеток лимфоидной ткани.

Современные методы лечения (химиотерапия, лучевое лечение, иммунотерапия) гемобластозов можно признать попыткой революционного переворота в судьбе больных этого профиля. Особенно обнадеживают результаты лечения детей с острым лимфоидным лейкозом и лимфогранулематозом. В настоящее время стало принципиально возможным выздоровление части больных от острого лейкоза, преимущественно лимфоидного. А при лимфогранулематозе в случае квалифицированного использования современных методов лечения почти 70% больных с I и II стадиями практически излечиваются от этого тяжелого недуга.

Все это определяет насущную необходимость и актуальность изучения гемобластозов у детей.

Несомненный вклад в изучение этой проблемы внесли в нашей стране А. Ф. Тур, К. Г. Титов, Г. С. Мухамедзянова. За последние годы оригинальные исследования в области детской лейкологии выполнены И. Н. Балашовой, В. М. Шостко, И. М. Воронцовым и Н. А. Алексеевым, Е. Б. Владимирской, а по вопросам лимфогранулематоза у детей — Б. А. Кольгиным. Активные исследования по проблеме гемобластозов у детей осуществляются под руководством И. В. Кошеля и Р. П. Нарциссова, Л. А. Махоновой и Л. А. Дурнова, Т. Е. Ивановской. На кафедре факультетской педиатрии 2-го МОЛГМИ имени Н. И. Пирогова болезни системы крови у детей, и в частности гемобластозы, являются предметом специального изучения с 1956 года, когда под руководством заведующего кафедрой профессора П. А. Пономаревой стали осуществляться первые научные работы по данной проблеме сотрудниками кафедры и детской клинической больницы № 1. Постоянную консультативную помощь кафедре в этой работе оказывал академик АМН СССР профессор И. А. Кассирский.

В настоящем выступлении не представляется возможным осветить все разделы онкогематологии детского возраста, я остановлюсь лишь на узловых вопросах этой проблемы с некоторым акцентом по отношению к лейкозам, что несет на себе отпечаток сложившихся научных интересов нашего коллектива.

Лейкозы

У детей всегда обращала на себя внимание частота острых лейкозов и крайняя редкость хронических. Этот факт еще не получил достаточного объяснения. Можно лишь предполагать, что клетки крови ребенка, являясь в онтогенетическом отношении менее зрелыми, проявляют наибольшую чувствительность к лейкозогенным факторам, и степень торможения дифференцировки пораженной клетки, лежащая в основе критериев разделения лейкозов на острые и хронические, оказывается у детей наиболее выраженной. Через нашу клинику прошло более 1500 детей, больных лейкозами, наблюдения за которыми позволяют нам подтвердить эту, одну из основных, особенностей лейкозного роста у детей. По нашим данным, хронические лейкозы составляют не более 5% от всех случаев лейкозных заболеваний детского возраста.

В свою очередь, в силу клеточной неоднородности острых лейкозов возникла необходимость в идентификации их клеточных вариантов. Исходя из современных представлений о кроветворении, основанных на признании двух полустволовых клеток-предшественниц, от которых берут начало лимфоидный и миелоидный ростки кроветворения, острые лейкозы отчетливо делятся на лейкозы лимфоидного и миелоидного происхождения. Существование стволовой клетки предопределяет принципиальную возможность случаев и стволово-клеточного (недифференцированно-клеточного) лейкоза.

Среди острых лейкозов у детей отмечается резкое преобладание случаев острого лимфоидного лейкоза; по нашим данным, он составляет 80% от всех острых лейкозов, встречающихся в детском возрасте. На миелоидную форму падает 15—17%, от 3 до 5% составляют случаи острого недифференцированно-клеточного лейкоза. Поэтому сведения, которые приводятся в литературе о лейкозах у детей, касаются в основном острого лимфоидного лейкоза. Как уже упоминалось, большой удельный вес лейкозов в структуре гемобластозов у детей обусловлен именно острым лимфоидным лейкозом. Имеются значительные особенности уровня заболеваемости лейкозами по периодам детства. Нами еще в 1966 году было показано, что пик частоты заболевания приходится на возраст от 2 до 5 лет и обусловлен, как показали наши дальнейшие наблюдения, только острым лимфоидным лейкозом. Мальчики болеют лейкозами значительно чаще, чем девочки (в 1,5 раза), и эта их «привилегия» распространяется только на острый лимфоидный лейкоз.

Современные концепции этиологии и патогенеза лейкозов основаны на предположении об эпидемиологической роли онкоген-

ных вирусов и признании последующего феномена мутации соматических и (или) зародышевых клеток, относящихся к системе кроветворения.

В 1971 году был открыт фермент РНК-зависимая-ДНК-полимераза, которая продуцирует ДНК на матрице вирусной РНК (Temin). Этот фермент обнаружен у больных лейкозами как в лимфоидных, так и в миелоидных клетках. Предполагается, что в клетках существует биохимический механизм, который способен включать в постоянную генетическую их конституцию соответствующую РНК лейкогенных вирусов. Присутствие этого фермента, хотя и не является прямым доказательством вирусного лейкомогенеза, все же значительно укрепляет позиции последнего. Продолжаются попытки прямого обнаружения вируса в пораженных клетках. В 1974 году в нашей клинике О. Г. Анджапаридзе с сотрудниками был установлен факт регулярного выявления в первичных культурах костного мозга у детей, больных острыми лейкозами, онкогенного РНК-содержащего вируса (штамм ЛПВ), идентичного по своим свойствам онкорнавирусам позвоночных. Этот агент пополнил список «кандидатов» в вирусы лейкоза человека, однако ни один из таких вирусов не признан пока еще истинным возбудителем заболеваний данной группы. В настоящее время наметился новый подход к решению вирусной этиологии лейкозов. Вирусную природу лейкозов у человека пытаются подтвердить путем обнаружения лейкозоспецифического антигена. В частности, мы (В. М. Бергольц, Н. С. Кисляк, В. С. Еремеев, 1978), используя для идентификации специфических антигенных детерминант на лейкозной клетке ряд иммунологических методов (специфическая иммуофлюоресценция, гуморальная и клеточная цитотоксичность, специфическое иммуноприлипание и розеткообразование, специфические тесты ГЧЗТ), обнаружили наличие общих новых антигенов на лейкозных клетках более чем у 50% больных. Изучение вирусных аспектов лейкозного роста у человека продолжается в самых различных направлениях.

Наряду с выявлением конкретных этиологических факторов, вызывающих лейкоз, большой интерес представляет изучение нарушений собственно генетического аппарата лейкозной клетки. С этих позиций привлекает к себе внимание оказавшийся неоспоримым для большинства случаев заболеваний лейкозной природы, феномен мутации клетки, которая претерпевает лейкозную трансформацию. Подтверждением его существования явились результаты цитогенетических исследований, ставшие предметом специального изучения в лейкологии начиная с 60-х годов.

С момента открытия Nowell и Hunderford в 1960 и 1961 гг. при хроническом миелоидном лейкозе видоизмененной хромосомы, названной Ph'-хромосомой, цитогенетические исследования приобрели конкретное значение. Филадельфийскую хромосому обнаруживают в 95% случаев хронического миелоидного лейкоза у взрослых, в половине случаев этой разновидности лейкозов у детей, и она, несомненно, свидетельствует о соматической мутации пораженных клеток. Указанная особенность цитогенетики хронического миелолейкоза у детей в 1968 году была подтверждена аспирантом нашей кафедры В. С. Попниковым. В 1970 году Casperson с сотрудниками было показано, что Ph'-хромосома относится к 22-й паре хромосом; имеет место феномен транслокации генетического материала длинных плеч одной из хромосом 22-й пары на одну из хромосом 9-й, 2-й или 19-й пары и даже на длинные плечи другой хромосомы из 22-й пары. При этом нарушается активность не структурного гена, а гена-регулятора.

При острых лейкозах в опухолевых клетках был выявлен феномен нерасхождения хромосом в митозе и как следствие этого — численные аберрации последних. По данным сотрудника нашей кафедры А. Г. Мартынова (1971), у детей, больных острыми лейкозами, анеуплоидия является действительно наиболее характерной аномалией хромосомного аппарата измененной клетки. Маркерные хромосомы выявляются чрезвычайно редко. Нам встретился только один случай со структурно-аномальной хромосомой в группе C, которая характеризовалась перичентрической инверсией. У одной трети детей, больных острыми лейкозами, выявляется анеуплоидное модальное число хромосом, для другой трети характерным является бимодальное распределение чисел хромосом — анеуплоидные числа хромосом встречаются одновременно с нормальной модой. Модальные анеуплоидные линии клеток могут быть представлены гиподиплоидными числами хромосом (43—45), гипердиплоидными (47—55), околотриплоидными (61—70) и даже тетраплоидными. Чаще всего как обнаружение дополнительных хромосом, так и утрата последних, наблюдались в группе C, реже в группах D, E, G, еще реже в группах F, B и никогда в группе A.

Наши наблюдения подтверждают существование особенностей в цитогенетической характеристике различных клеточных вариантов острых лейкозов. При остром лимфоидном лейкозе чаще встречается гиперплоидия, при остром миелоидном — гиподиплоидия. Случаям острого лимфоидного лейкоза у детей свойственна модальная гиперплоидия, преимущественно с числами хромосом, близкими к околотриплоидным и тетраплоидным. В целом у детей хромосомные аномалии при ост-

рых лейкозах встречаются значительно чаще, чем у взрослых. Как уже указывалось, по нашим данным, тотальные численные аномалии выявляются у одной трети детей, больных острыми лейкозами. У взрослых они имеют место только в 3—5% случаев. В свою очередь, у детей раннего возраста, как впервые было показано нами (Р. В. Ленская), они встречаются в 2 раза чаще, чем у детей старше трех лет, что говорит об особой неустойчивости клеточного аппарата в раннем возрасте. В последние годы в цитогенетике лейкозов развивается новое направление — точная идентификация аномальных хромосом методом Бэндинга. Поиски хромосомных aberrаций, специфичных для острых лейкозов, продолжаются.

Не теряют своего значения и исследования, направленные на выявление факторов, способствующих активизации онкогенных вирусов и закреплению феномена мутации в пораженных клетках. Бесспорной в этом отношении является роль некоторых химических агентов и радиации. Нами, например, впервые для части случаев врожденного лейкоза была доказана роль нарушений в обмене триптофана у матерей как фактора особого риска заболеваемости их потомства врожденным лейкозом в силу непосредственного неблагоприятного воздействия метаболитов этой аминокислоты на плод. Наши последующие наблюдения показали, что наследственная аномалия обмена триптофана создает угрозу для заболевания лейкозом двух детей из одной и той же семьи.

В вопросах патогенеза лейкозов привлекает к себе внимание роль иммунологических механизмов в формировании опухолевого роста. Уже известно, что для становления многих опухолевых заболеваний имеет значение иммунологическая недостаточность, как наследственная, так и приобретенная. Однако, как показали наблюдения, взаимоотношение опухолей и организма является достаточно сложным (Л. А. Зильбер, Г. Я. Свет-Молдавский, Р. Е. Кавецкий, В. М. Бергольц).

С 1972 года коллектив нашей кафедры совместно с лабораторией экспериментальной терапии опухолей МНИОИ имени П. А. Герцена, которую возглавляет В. М. Бергольц, проводит исследования по вопросам иммунологии острых лейкозов у детей. Нами в серии работ было показано, что иммунологическая толерантность к лейкозным клеткам и неспецифическая иммунологическая недостаточность встречаются значительно реже, чем предполагалось ранее. Иммунологические нарушения могут принимать характер описанных Kalliss (1967) и подтвержденных В. М. Бергольцем (1971) при экспериментальном лейкозе у мышей, демонстрируя, в частности, феномен усиления роста опухоли в результате действия блокирующих антител. Все эти данные служат основанием для

разработки методов терапии, восстанавливающих иммунные нарушения у детей с острыми лейкозами, что явилось предметом специального изучения на нашей кафедре.

Другие стороны патогенеза лейкозного роста, такие, как клональность, метастатический путь распространения и феномен опухолевой прогрессии (А. И. Воробьев), в настоящее время являются достаточно изученными и общепризнанными.

Острый лимфоидный лейкоз. Его в силу абсолютного преобладания в структуре заболеваемости лейкозами у детей и относительной редкости у взрослых можно справедливо назвать «детской» формой лейкозного роста.

При рассмотрении вопросов, относящихся к проблеме острого лимфоидного лейкоза, особое внимание привлекает к себе уточнение его клеточной характеристики. Уже наши первые наблюдения 20-летней давности, основанные лишь на традиционных морфологических методах исследования, убедили нас в многообразии клеточных вариантов внутри самой лимфоидной формы острых лейкозов у детей. Наряду со случаями заболевания с типичными лимфобластами, характеризующимися высоким ядерно-цитоплазматическим отношением, нежным хроматином ядра и четкими ядрышками, выявляются случаи острого лимфоидного лейкоза с клетками, имеющими более грубую структуру хроматина, без отчетливых ядрышек, вследствие чего эти клетки производят впечатление более продвинутых по гистогенетическому ряду. В небольшом числе случаев, преимущественно у детей первого года жизни, лейкозные лимфоидные клетки имеют более крупные размеры, их отличает широкая кайма гипербазофильной цитоплазмы с пенистой структурой, то есть они могут быть идентифицированы как опухолевые аналоги плазмобластов. Я забегу вперед и скажу, что впоследствии мы доказали принадлежность этих клеток к плазматическому ряду с помощью реакции на внутриклеточные иммуноглобулины (аспирант В. В. Смирнов).

С 1969 года мы стали усиленно изучать цитохимическую характеристику лейкозных лимфоидных клеток у детей (Р. В. Ленская, Н. А. Рыбакова, Т. А. Высоцкая). Нами был подтвержден факт гранулярного распределения материала в ШИК-реакции в клетках этого вида. Впервые выявлен один из клеточных вариантов острого лимфоидного лейкоза с очерченной особенностью внутриклеточного обмена — высокой активностью кислой фосфатазы. Эти клетки при изучении их в трансмиссионном микроскопе проявили себя как богатые органеллами, имеющими увеличенную долю гетерохроматина в ядре и высокую активность пиноцитоза. Последующие иммуноцитологические исследования позволили установить принадлежность большинства клеток с высокой кислой фосфата-

зой к Т-популяции. А позднее мы убедились в чрезвычайно высокой активности этого фермента в клетках тимуса у плода (Т. С. Аджимамудова), что явилось еще одним, хотя и косвенным, подтверждением принадлежности этих клеток к Т-лимфоидным.

В связи с нарастанием информации о нормальном лимфоците, его популяциях и субпопуляциях, осуществляющих различные реакции иммунитета, и исповедуя точку зрения о лейкозной клетке любого вида как опухолевом аналоге нормальной клетки крови, способной к пролиферации, мы с этих позиций начали поиск конкретных клеточных вариантов острого лимфоидного лейкоза у детей. Проведенные наблюдения (реакция прямого розеткообразования с эритроцитами барана, реакция бластной трансформации лимфоцитов на ФГА, реакция иммунофлюоресценции для выявления иммуноглобулинов внутриклеточных и на поверхностной мембране и реакция выявления рецепторов к 3-му фактору комплемента) позволили нам (Е. В. Самочатова, Т. А. Изотова, П. П. Соколов) еще в 1975 году выделить среди острых лейкозов лимфоидного происхождения у детей варианты, опухолевый субстрат костного мозга при которых имеет маркеры Т- и В-лимфоидных клеток (Т-клеточный и В-клеточный варианты), а также вариант, при котором лейкозные клетки не имеют иммуноцитологических маркеров (0-клеточный вариант). Процентное распределение вышеназванных вариантов острого лимфоидного лейкоза у детей свидетельствует о преобладании 0-клеточного варианта (75%). Далее идет Т-клеточный вариант (20%), а случаи В-клеточного варианта являются наиболее редкими и составляют всего 5%.

Среди детей с В-клеточным вариантом острого лимфоидного лейкоза нами была выделена небольшая группа больных, которым мы поставили диагноз острого плазмобластного лейкоза. По нашим данным (Н. С. Кисляк, Р. В. Ленская, Л. Г. Кузьменко), это заболевание встречается преимущественно у детей в возрасте от 6 мес до 1 года, свидетельствуя о существовании в этом периоде детства дополнительных условий для лейкозной трансформации клеток плазматического ряда.

В настоящее время мы проводим сопоставление по иммунологическим параметрам лейкозных лимфоидных клеток костного мозга и периферической крови и убедились в существовании вариантов, при которых при 0-клеточной характеристике по костному мозгу частично сохраняется дифференцировка этих лейкозных лимфоидных клеток в Т- или В-лимфоидные клетки при выходе их в периферическую кровь. Этот факт требует дальнейшего изучения. Мы заняты также углубленным изучением цитоморфологической (сканирующая мик-

роскопия) и цитохимической характеристик лейкозных лимфоидных клеток в зависимости от их иммунологической градации, а также выявлением признаков, свидетельствующих о степени дифференциации клеток внутри Т- и В-популяций. Сенсационные сведения об особенностях строения поверхности лимфоидных клеток в зависимости от иммунологического варианта, выявляемых в сканирующем микроскопе, представленные Polliack с сотрудниками, оказались не совсем точными. Сейчас известно, что ультраструктура поверхности лимфоидной клетки изменяется в процессе деления клетки и деформируется при обработке препарата. Нашим сотрудником В. М. Черновым в лаборатории, руководимой Г. И. Козинцем, удалось показать, что даже внутри чистой Т-популяции, каковой является популяция клеток тимуса плода, можно выделить по крайней мере шесть вариантов ультраструктуры клеточной поверхности, в том числе и с микроворсинками. При этом выраженность рельефа увеличивается с ростом размера клетки и, следовательно, имеет явную связь с фазой клеточного цикла. В качестве примера возможного использования цитохимических реакций для установления иммунологической принадлежности клеточного субстрата мы уже привели данные о высокой активности кислой фосфатазы в Т-лимфоидных клетках.

Клинические наблюдения показывают, что имеются особенности в проявлениях и в течении заболевания у больных с различными иммунологическими вариантами острого лимфоидного лейкоза. Т-клеточный вариант характеризуется тенденцией к резкому увеличению периферических и висцеральных лимфатических узлов, частым поражением вилочковой железы, иногда более поздним вовлечением в процесс костного мозга. У 71,4% детей удается получить ремиссию, но она непродолжительна (в среднем 16 мес). При рецидивах преобладают внекостномозговые локализации субстрата (нейролейкоз, поражение лимфатических узлов, у мальчиков — яичек). Повторные ремиссии редки. Средняя продолжительность жизни составляет 20 мес. В-клеточный вариант встречается преимущественно у детей раннего возраста. Имеет место быстрая генерализация процесса, который характеризуется выраженностью всех симптомов, часто выявляются лейкемиды на коже, поражается желудочно-кишечный тракт, со стороны костного мозга и периферической крови наблюдается высокий цитоз с тотальным бластозом. Полная ремиссия достигается только у 28,5% больных, ее длительность не превышает 6 мес. Рецидивы неизбежны как по костномозговому типу, так и с внекостномозговыми проявлениями. Длительность жизни не более 9—12 мес. Как уже указывалось, среди случаев В-кле-

точного варианта с постоянством выявляется и типичный острый плазмобластный лейкоз. По чувствительности к терапии и прогнозу этот вариант у детей наименее благоприятный и требует индивидуального терапевтического подхода. При О-клеточном варианте наблюдаются самые лучшие результаты лечения. Процент достижения ремиссии приближается к 95, средняя продолжительность ее по сравнению с другими вариантами наиболее длительная (30 мес). Средняя продолжительность жизни достигает трех и более лет, у части детей речь идет о полном выздоровлении.

Идентификация клеточных вариантов острого лимфоидного лейкоза, основанная на иммунологической характеристике лейкозной лимфоидной клетки с учетом современных представлений о гистогенезе лимфоидной ткани, является в настоящее время наиболее оправданной, так как в практическом отношении она влияет на составление программ лечения.

Острый миелоидный лейкоз. В отличие от острого лимфоидного лейкоза острый миелоидный лейкоз у детей встречается не чаще, чем у взрослых, заболеваемость последним равномерно распределяется по периодам детства. Девочки болеют несколько чаще, чем мальчики.

Существование общей полустволовой клетки-предшественницы миелопоэза позволяет объединить несколько клеточных вариантов, отражающих повреждение клеток с различными путями дифференцировки в последующем, в одну форму — острый миелоидный лейкоз. Эта клетка-предшественница миелопоэза, общая для гранулоцитарного, моноцитоидного, эритроидного и мегакариоцитарного рядов, была предсказана И. А. Чертковым и А. И. Воробьевым в 1973 году, а окончательно существование ее было доказано в 1978 году. В полном соответствии с этим положением выявляются и определенные клеточные варианты миелоидной формы лейкозного роста.

Наибольшее число случаев миелоидной формы острых лейкозов относится к острому миелобластному лейкозу. Лейкозные клетки — крупных размеров, правильной формы, с ядром нежной структуры и несколькими ядрышками. В цитоплазме этих клеток может присутствовать так называемая первичная азурофильная зернистость или тельца Ауэра, которые образуются вследствие слияния измененных первичных гранул. В части популяции лейкозных миелобластов всегда выявляется активность миелопероксидазы, хлорацетатэстеразы, определяются суданофильные гранулы и ШИК-положительный материал в диффузной форме. Острый миелобластный лейкоз характеризуется прогрессирующим течением, вы-

раженной интоксикацией, постоянным увеличением печени. Поражение лимфатических узлов и селезенки носит менее выраженный и непостоянный характер. Имеется тенденция к раннему и прогрессирующему угнетению нормального кроветворения. В периферической крови — анемия, тромбоцитопения, количество лейкоцитов и бластных клеток может колебаться в широких пределах. В миелограмме отмечается резкое угнетение нормальных ростков кроветворения. Терапевтические возможности при остром миелобластном лейкозе у детей значительно ниже, чем при острых лейкозах лимфоидного происхождения. Полная ремиссия наступает только у 40% больных. Ее продолжительность равна в среднем 12 мес. Рецидивы неизбежны, всегда по костномозговому типу. Средняя продолжительность жизни у детей с полной ремиссией в пределах 17 мес, выживаемость более пяти лет наблюдается только у 1—3% больных.

Острый промиелоцитарный лейкоз отличает высокий процент лейкозных промиелоцитов (более 40) в составе пунктата костного мозга. Являясь анаплазированными клетками, они характеризуются низким ядерно-цитоплазматическим отношением и богаты грубой зернистостью типа азурофильной. В лейкозных промиелоцитах интенсивность цитохимических реакций, которые были указаны как характерные для лейкозных миелобластов, по сравнению с последними усилена и, кроме того, выявляется высокая активность α -нафтилацетатэстеразы. Острый промиелоцитарный лейкоз выделяется среди других клеточных вариантов миелоидной формы заболевания выраженным геморрагическим синдромом, в основе которого лежит высвобождение из лейкозных промиелоцитов тромбопластических субстанций, дающих начало диссеминированному внутрисосудистому свертыванию. Не характерно увеличение печени и селезенки, лимфатических узлов. Быстрый летальный исход обусловлен проявлениями геморрагического синдрома. Полная ремиссия имеет место не более чем у 20% больных, она короткая. Средняя продолжительность жизни не превышает 12 мес.

В связи с ранее сказанным к острому миелоидному лейкозу относят и монобластный, и миеломоноцитарный варианты заболевания. Специфической чертой лейкозных клеток при этих вариантах является маркерная для фагоцитирующих мононуклеаров реакция определения тормозимой фтористым натрием α -нафтилацетатэстеразы. Популяция миеломоноцитарных клеток в дополнение к этому характеризуется положительной реакцией на хлорацетатэстеразу, что является уже типичным и для нейтрофильных гранулоцитов. При обоих вариантах в

пунктате костного мозга могут обнаруживаться так называемые ксантомные клетки, или клетки накопления, аналогичные по цитологической характеристике клеткам, типичным для гистиоцитоза «Х». Мы рассматриваем эти клетки как стареющие формы макрофагов с высокой активностью ферментов катаболизма и считаем, что факт их присутствия в случаях инфильтрации костного мозга лейкозными клетками системы фагоцитирующих мононуклеаров свидетельствует о сходстве клеточного субстрата при этих вариантах острых лейкозов и гистиоцитозе «Х». Оба варианта сближает увеличенное содержание лизоцима в сыворотке крови и моче у таких больных. В клинической картине заболевания обращают на себя внимание частота язвенно-некротических проявлений со стороны слизистых оболочек, подкожной клетчатки и кожи, поражение миндалин, довольно выраженный геморрагический синдром. При остром монобластном лейкозе имеются черты, сближающие его по клиническим проявлениям с лимфоидной формой заболевания: может быть значительным увеличение лимфатических узлов, принимающих в средостении вид опухолевых конгломератов, на коже появляются лейкемиды. Эффективность лечения больных с обоими вариантами небольшая, как и при остром миелобластном лейкозе. Однако при остром монобластном лейкозе имеется большая чувствительность к винкристину и преднизолону по сравнению с другими клеточными вариантами миелоидной формы заболевания.

При эритромиелозе, как одном из клеточных вариантов острого миелоидного лейкоза, чаще всего имеется смешанная инфильтрация пораженных органов лейкозными эритро- и нормобластами, с одной стороны, и миелобластами, — с другой. Иногда лейкозные миелобласты появляются позднее. Лейкозные клетки эритроидного ряда, часто многоядерные, характеризуются резкоположительной ШИК-реакцией, высокой активностью кислой фосфатазы и неспецифической α -нафтил-ацетатэстеразы, расположенной преимущественно перинуклеарно. Из клинических проявлений обращают на себя внимание признаки внутриклеточного гемолиза, который может иметь и костномозговую локализацию. Большинство больных с эритромиелозом рефрактерны к лечению, ремиссия наступает не более чем в 20% случаев, средняя продолжительность ее — до 6 мес, жизни — до 12 мес.

К редким вариантам острых лейкозов миелоидного происхождения относятся эозинофильный, базофильный и мегакариоцитарный. У единичных больных с острым эозинофильным лейкозом, которых мы наблюдали, имели место высокая лихорадка, увеличение лимфатических узлов, печени, селезенки,

геморрагический синдром и язвенно-некротические проявления на коже, у одного больного при жизни выявлена лейкозная инфильтрация в интерстиции легкого. Лечение неэффективно. Ни у одного из наблюдаемых нами больных ремиссии вызвать не удалось. Мы не располагаем собственными случаями острого базофильно-клеточного и мегакариоцитарного лейкозов, несмотря на большой контингент детей, больных острыми лейкозами, которые прошли через нашу клинику. Повидимому, они являются крайне редкими.

Острый недифференцированно-клеточный лейкоз. У небольшого числа детей, больных острыми лейкозами, клетки лейкозного субстрата не обнаруживают отчетливых признаков какого-либо ряда клеток при современных методах цитологических исследований, включая цитохимические и иммунологические. Предполагается, что речь идет о лейкозной трансформации на уровне единой стволовой клетки, дающей начало обоим росткам кроветворения — лимфоидному и миелоидному. Морфологически эти клетки не отличимы от лимфоидных. По клиническим проявлениям и чувствительности к лечению данная форма напоминает 0-клеточный вариант острого лимфоидного лейкоза.

Лечение острых лейкозов. Современные методы лечения резко изменили течение острых лейкозов, особенно у детей. Стала возможной полная ремиссия, а у части больных речь идет о практическом выздоровлении. В настоящее время в качестве основного показателя результативности лечения взята продолжительность жизни больного свыше пяти лет, наиболее обнадеживают случаи с большой длительностью самой ремиссии. По нашим данным (Л. А. Махонова, С. А. Маякова, 1976; А. Г. Румянцев, Е. В. Самочатова, 1979), длительные ремиссии (свыше пяти лет) при современных методах лечения наблюдаются почти у 5% детей с острыми лейкозами (суммарно у 28 из 545). В настоящее время полная ремиссия от 5 до 16 лет сохраняется у 22 детей, прошедших через нашу клинику, и лечение у большинства из них на 6—7-м году ремиссии было отменено. Они не имеют никаких видимых отклонений в состоянии здоровья, некоторые из них, ставшие юношами и девушками, уже учатся в высших и средних учебных заведениях или работают. Одна из них вышла замуж и родила здорового ребенка. Аналогичные успехи имеются сейчас во всех странах мира, и в 1974 году ВОЗ прекратила учет «долгожителей», среди которых были зарегистрированы и некоторые наши дети. Сейчас на небольших группах детей, преимущественно с 0-клеточным вариантом острого лимфоидного лейкоза и в случае ранней диагностики заболевания, показана

на возможность достижения полной ремиссии продолжительностью свыше пяти лет у 25—50% больных. Вопрос об окончательном выздоровлении тех больных, которых относят к «долгожителям», продолжает обсуждаться. Накапливаются наблюдения о возможности рецидива заболевания даже на 15-м году ремиссии. Мы также наблюдали 8 детей, у которых продолжительность жизни была удлинена на 5—10 лет, лечение прекращено, но у них возник рецидив заболевания с летальным исходом.

Наиболее утвердившимся направлением в лечении больных острыми лейкозами явилась химиотерапия.

Началом эры эффективной химиотерапии острых лейкозов считают 1948 год, когда Farber с соавт. получили ремиссию у больного ребенка в результате введения метотрексата. В последующем химиотерапия острых лейкозов проделала большой путь, который включал отбор наиболее эффективных и наименее токсичных противолейкозных препаратов, разработку вопросов тактики их применения, составление программ лечения в зависимости от периода заболевания и клеточного варианта лейкозного роста. По мере развития этого направления в лечении больных острыми лейкозами возникли проблемы, связанные с клиническим патоморфозом, побочным действием применяемых препаратов, рефрактерностью к ним и другие.

Известно, что успех химиотерапии при острых лейкозах зависит от выполнения основного требования при ее проведении — максимального, по целевой установке — полного, уничтожения лейкозных клеток в организме больного. Отсюда возникла необходимость соблюдения ряда условий при лечении больных острыми лейкозами противолейкозными препаратами.

Одним из основных условий явилась комбинация препаратов, которая основана на возможности синхронизации лейкозных клеток и целесообразности воздействия на разные фазы клеточного цикла.

Немаловажное значение имеет и сменяемость препаратов. По мере формирования точки зрения на терапию острого периода как на терапию уничтожения возрастали требования к увеличению дозы препаратов.

Следующим условием лечения острых лейкозов противолейкозными препаратами явилось достаточно длительное введение последних в организм больного, что привело к назначению так называемой поддерживающей терапии, растягивающейся на годы с момента достижения ремиссии.

Изучение патоморфологических изменений при лечении острых лейкозов показало, что действие химиопрепаратов на лейкозные клетки, находящиеся в некоторых органах, затруднено, а обострение заболевания касается именно этих локализаций. Это прежде всего выявилось на примере нейролейкоза, который стал развиваться почти у каждого больного острым лимфоидным лейкозом уже на ранних этапах ремиссии и повлек за собой применение специальных методов профилактики и лечения.

Разработка всех этих вопросов являлась одной из основных задач нашего коллектива при проведении научных исследований в области детской лейкологии. В 1964—1971 гг. Л. А. Махоновой были показаны преимущества полихимиотерапии перед монохимиотерапией, даны конкретные рекомендации по применению химиопрепаратов в остром периоде заболевания. Наблюдения за детьми, находящимися в периоде ремиссии, показали необходимость организации диспансерного обслуживания этого контингента больных (Ф. М. Резниченко, Л. Г. Кузьменко). Так, впервые в Москве силами сотрудников нашей кафедры стал осуществляться специализированный прием в городской консультативной поликлинике, отработывались программы лечения больных и в этом периоде болезни. Следующий этап исследований касался разработки химиопрофилактики нейролейкоза, осложняющего течение ремиссии. Важнейшим достижением в этом направлении были разработка и внедрение в практику впервые в СССР метода комбинированной химио- и γ -профилактики нейролейкоза у детей (Е. И. Моисеенко), являющегося в настоящее время общепринятым этапом в лечении больных этого профиля. По нашим данным, эффективность этого метода исключительно высока. Если интратекальное введение метотрексата снижает частоту нейролейкоза в 3 раза, то одновременное применение химио- и γ -профилактики нейролейкоза — в 10 раз. Результаты разработанной на кафедре тактики лечения детей, больных острыми лейкозами и находящихся в периоде ремиссии, суммированы в методических рекомендациях Минздрава РСФСР «Диспансерное лечение детей с болезнями крови» (М., 1976). В настоящее время мы продолжаем разработку дифференцированных методов лечения вариантов лимфоидной и миелоидной форм острых лейкозов у детей, основываясь на данных углубленного цитологического изучения опухолевого субстрата.

Современная программа лечения детей химиопрепаратами включает в себя следующие этапы: терапию индукции ремиссии по дифференцированным схемам в зависимости от воз-

раста и цитологического варианта острого лейкоза; консолидацию (укрепление) ремиссии путем дополнительного проведения 1—3 курсов интенсивной полихимиотерапии, санации оболочек головного и спинного мозга интратекальным введением химиопрепаратов и кранио-спинальной рентгено- или γ -терапии; длительное (в течение 3—5 лет при условии сохранения полной ремиссии) поддерживающее лечение 2—4 химиопрепаратами и периодическое проведение коротких курсов интенсивной полихимиотерапии (реиндукция).

Индукцию ремиссии у большинства детей с лимфоидной формой острых лейкозов в возрасте до десяти лет мы проводим комбинацией преднизолона и винкристина. У больных с высокой степенью поражения органов и тканей в индукционную программу на 3—4-й неделе лечения включаем L-аспарагиназу и (или) рубомицин. У детей старше десяти лет с этой формой заболевания оптимальной схемой лечения являются 8—10-дневные циклы ВАМП-терапии (комбинация винкристина, аметоптерина, 6-меркаптопурина и преднизолона). Исключение составляет программа лечения больных с В-клеточным вариантом болезни, которая должна включать алкилирующие агенты (циклофосфан) в комбинации с преднизолоном и цитозинарабинозидом. В эти программы включаются мероприятия, направленные на профилактику нейролейкоза интратекальным введением метотрексата, цитозинарабинозида и других препаратов, их комбинаций. Мы считаем целесообразным проведение этого профилактического курса (не менее пяти интратекальных введений) с первой недели общей полихимиотерапии. При острых лейкозах миелоидного происхождения у детей наиболее приемлемы циклы полихимиотерапии, содержащие, наряду с преднизолоном, рубомицин и цитозинарабинозид или их комбинацию. Программа химиопрофилактики нейролейкоза аналогична вышеизложенной.

Консолидация включает в себя дополнительный курс лечения химиопрепаратами в периоде становления ремиссии, документированной исследованием пунктата костного мозга. Необходимость дополнительного курса лечения обусловлена стремлением к более полному уничтожению лейкозных клеток, преимущественно внекостномозговой локализации. В качестве закрепляющего лечения могут быть применены как щадящие (L-аспарагиназа 2-недельным курсом, 8-дневный курс ВАМП-терапии), так и жесткие схемы, включающие комбинацию рубомицина, метотрексата и циклофосфана. Мы включили в этап консолидации и лучевую профилактику нейролейкоза в ранние сроки ремиссии (на 1-м или 2-м месяце). Проводим ее в течение 3—4 недель с помощью дистанционной

γ -терапии на область черепа в суммарной дозе 2500 рад. Этому виду профилактики подвергаются дети с недифференцированно-клеточным и лимфоидным лейкозами, без выраженных проявлений цитостатической болезни и гипоплазии кроветворения. У детей с миелоидной формой в силу более редкого развития у них нейролейкоза лучевую профилактику мы считаем возможным не проводить.

Поддерживающее лечение предполагает постоянный контроль за переходом лейкозных клеток из «дремлющей» субпопуляции в активную пролиферирующую. Мы используем в нашей практике комбинацию 6-меркаптопурина и метотрексата или комбинацию вышеперечисленных препаратов с циклофосфаном. Это лечение осуществляется ежедневно в течение 3—5 лет на фоне ремиссии. Перерыв в поддерживающей терапии возможен лишь в связи с проведением реиндукционных коротких, но интенсивных курсов лечения.

Реиндукция обычно проводится комбинацией преднизолона и винкристина, ВАМП-терапией и по другим схемам. Реиндукцию на первом году ремиссии проводим через каждые 1,5—2 мес, на 2-м и 3-м году — один раз в квартал. В периоде поддерживающей терапии важен постоянный амбулаторный контроль в специализированном кабинете поликлиники.

Лечение рецидивов лейкоза представляет собой более трудную задачу. Общий принцип лечения больного с рецидивом лейкоза — последовательная смена химиопрепаратов до достижения повторной ремиссии. Экстрамедуллярные рецидивы (нейролейкоз, поражение яичек, яичников, мягких тканей и др.) требуют не только общепринятого подхода к лечению, но и местной рентгено- или γ -терапии. Мы располагаем наблюдениями и по оперативному удалению яичка и яичника при их одностороннем поражении как проявлении внекостномозгового рецидива. Рецидив, как правило, исключает возможность выздоровления от лейкоза, в связи с чем все меры гематологов направлены на его предупреждение.

Использование стандартных схем полихимиотерапии при острых лейкозах у детей не исключает основного принципа современной медицины — индивидуализации лечения. Индивидуальный подход к проведению специфического лечения выражается в необходимости выбора программы лечения, наиболее адекватной для данного возраста, клинко-гематологического и иммунологического статуса ребенка, цитологического варианта заболевания. Индивидуализация лечения проявляется в последовательности лечебных мероприятий, вариациях дозировок препаратов, проведении соответствующей заместительной и симптоматической терапии.

Благодаря применению программ химиотерапии, построенных по изложенным принципам, резко изменилось течение острых лейкозов у детей. По данным нашей клиники, современные методы химиотерапии вызывают полную ремиссию у 85% детей с острыми лейкозами лимфоидного происхождения и недифференцированно-клеточным лейкозом. Средняя продолжительность ремиссии составляет 18 мес, у 10% детей она достигает 38 мес, у 5% — более 5 лет. Эффективность химиотерапии острых лейкозов миелоидного происхождения значительно ниже. Полную ремиссию продолжительностью не более года удается получить в среднем у 40—50% больных. Выживаемость детей с миелоидной формой лейкоза не превышает 1%.

Патоморфоз леченого лейкоза. Современные методы химиотерапии острых лейкозов оказали резкое влияние на изменение клинической картины заболевания. По существу, речь идет о новой модели заболевания, каковой является острый леченый лейкоз. Терапевтически обусловленный патоморфоз включает в себя изменение топографии лейкозного процесса и проявления токсического воздействия химиопрепаратов на систему нормального кроветворения и иммунитета на фоне возросшей длительности болезни.

Одним из типичных проявлений клинического патоморфоза, связанного с изменением топографии лейкозного процесса, является синдром нейролейкоза, наблюдаемый у детей различных возрастных групп при всех клеточных вариантах, но в 3 раза чаще — при лейкозах лимфоидного происхождения. В этой группе детей он встречается более чем в 30% случаев. Синдром нейролейкоза в клиническом и морфологическом плане представлен лейкозным поражением мозговых оболочек, вещества мозга, черепномозговых нервов и периферической нервной системы. В настоящее время этот процесс рассматривается как метастатический занос лейкозных клеток в сосудистые сплетения центральной нервной системы в периоде первичной манифестации заболевания и их сохранение вследствие плохой проницаемости гематоэнцефалического барьера для лекарственных препаратов. Метастатический характер лейкозной инфильтрации в этих случаях иногда доказывается с помощью морфологических, цитохимических, иммуноцитологических методов идентификации лейкозных клеток в ликворе.

Реже встречаются экстрамедуллярные рецидивы лейкоза с поражением яичек, яичников (8,3% случаев) и мягких тканей (1% случаев).

Одной из серьезных проблем, связанных с применением химиотерапии, является развитие цитостатической болезни

в широком понимании этого термина. Располагая большим опытом в лечении острых лейкозов различными химиопрепаратами, мы убедились, что побочное действие химиопрепаратов в той или иной степени выявляется у любого больного. Некоторые из токсических проявлений специфичны для отдельных химиопрепаратов. К ним относятся нейротоксичность винкристина, кардиотоксичность рубомицина, развитие аллопеции и асептического геморрагического цистита при лечении циклофосфаном. И все же по частоте цитостатических осложнений первое место занимают миелотоксический агранулоцитоз, угнетение гуморальных и клеточных иммунных реакций и как следствие этого — развитие интеркуррентных вирусных, бактериальных инфекций и грибковых заболеваний, часто определяющих летальный исход. Это обусловлено тем, что врач, желающий достичь максимального лечебного эффекта, вынужден проводить химиотерапию на грани риска развития невозстанавливаемой аплазии кроветворения. Цитостатический агранулоцитоз является обязательной фазой в достижении положительного лечебного эффекта у всех детей с острыми лейкозами миелоидного происхождения и сопровождается адекватную терапию более чем у 60% детей с лимфоидным и недифференцированно-клеточным острыми лейкозами. Наши исследования в динамике ремиссии показали, что состояние выраженной гипоплазии кроветворения сохраняется у больного практически на протяжении всего периода поддерживающей терапии. Мы придаем большое значение профилактике инфекционных осложнений. Это относится в первую очередь к соблюдению мер по изоляции больного, ежедневной обработке кожи и слизистых оболочек антисептическими растворами, назначению соответствующей диеты, подбору оптимальной комбинации антибиотиков и противогрибковых препаратов, заместительной терапии препаратами крови, гамма-глобулином, глобулинами направленного действия.

Особого внимания заслуживают поражения печени при острых лейкозах. Наши исследования по этому вопросу (П. Д. Ваганов) показали, что при применении адекватной химиотерапии у 5,7% больных, у которых исключены сывороточный гепатит и лейкозная инфильтрация органа, развивается токсическое поражение печени. Развитие этого поражения имело место у детей различного возраста и при всех цитологических вариантах заболевания. Сроки появления токсического «гепатита» были различными, чаще поздние, начиная с 6-го месяца химиотерапии. Клинические и лабораторные данные соответствовали проявлениям инфекционного гепатита, однако характеризовались большей быстротой как темпов развития, так и обратимости после отмены химиопрепаратов. Нами разра-

ботаны дифференциально-диагностические критерии токсического «гепатита». Прижизненная биопсия печени при этом проявлении патоморфоза леченого лейкоза (П. Д. Ваганов, А. Г. Талалаев) постоянно выявляет диффузную жировую инфильтрацию печеночных клеток с регенераторными изменениями, холестаза в желчных капиллярах. В случаях развития токсического «гепатита» лечение было симптоматическим, противолейкозные препараты временно отменялись.

Особое значение имеет описанный нами синдром гиперурикемии, связанный с нарушением обмена мочевой кислоты и приводящий к обтурации ее кристаллами мочевых канальцев и вследствие этого к нарушению мочеотделения, вплоть до развития почечной недостаточности и уремии. Особую склонность к развитию этого синдрома, как показали наши исследования, имеет Т-клеточный вариант острого лимфоидного лейкоза, субстрат которого характеризуется большим количеством кислой фосфатазы в опухолевых клетках. Терапевтическими мероприятиями в данном случае являются форсированный диурез и применение аллопуринола — ингибитора ксантин-оксидазы, профилактическими — проведение химиотерапии замедленного типа у больных с высоким риском развития этого синдрома. Нами впервые описано и своеобразное токсическое поражение легких в условиях химиотерапии, которое мы назвали лекарственным «пульмонитом». Морфологические изменения при нем (Т. Е. Ивановская) сводятся к альвеолярному гиалинозу, пролиферации альвеолярного эпителия и нарушению кровообращения в легочной ткани. Общеизвестным является развитие «стероидной» язвы желудка или двенадцатиперстной кишки у больных, длительное время получающих глюкокортикоидные препараты.

С точки зрения нерешенности многих вопросов химиотерапии показательна и характеристика причин смерти больных при остром леченом лейкозе. При этом, по данным Т. Е. Ивановской с соавт., причиной смерти только в 68,8% случаев остается лейкоз (рецидив заболевания), у большого числа больных смерть наступает от вторичной инфекции (13,3% случаев) или от осложнений применяемой терапии (11,9% случаев).

Таково в целом состояние вопроса о химиотерапии острых лейкозов. Основным достижением на этом пути нужно считать принципиальную возможность излечения детей, особенно с лимфоидной формой острых лейкозов, получающих химиотерапию. В то же время химиотерапия не дает надежных гарантий на излечение большинства больных. Более того, токсическое поражение различных органов и тканей, подав-

ление иммунных реакций организма, высокий танатогенез, обусловленный химиопрепаратами, заставляет искать принципиально новые пути воздействия на лейкозный процесс, к которым, в частности, относится иммунотерапия.

Попытки направленного иммунотерапевтического влияния на опухолевый процесс при острых лейкозах предпринимаются в течение последних 15 лет. На первых этапах эти наблюдения носили исключительно эмпирический характер. В последние годы уделяется большее внимание поискам лейкозоспецифических антигенов и изучению особенностей иммунного ответа больного и экспериментального животного на различные антигенные раздражители. Все эти годы коллектив кафедры принимал непосредственное участие в разработке иммунотерапевтических методов воздействия на лейкозный процесс и осуществлял внедрение их в практику лечения детей, больных острыми лейкозами. Эта работа с 1963 года начала проводиться совместно с коллективом лаборатории иммунологии лейкозов ЦОЛИПКа, а с 1972 года — и с коллективом лаборатории экспериментальной терапии опухолей МНИОИ имени П. А. Герцена.

Иммунотерапевтические воздействия подразделяются на методы активной иммунотерапии, которые рассчитаны на иммунную стимуляцию организма самого больного, методы пассивной иммунотерапии, основанные на введении гуморальных иммунных факторов (плазма, иммуноглобулины), и методы адаптивной иммунотерапии, состоящие из введения в организм иммунокомпетентных клеток (иммунные лимфоциты, трансплантация костного мозга). По своему характеру методы иммунотерапии могут быть как специфические с использованием лейкозных клеток, так и неспецифические, когда для стимуляции иммунного ответа применяются другие антигены.

Совместно с лабораторией иммунологии лейкозов ЦОЛИПКа мы (Н. С. Кисляк, Л. А. Махонова, С. А. Маякова) прошли путь разработки и апробации в клинической практике от метода пассивной специфической иммунотерапии до метода активной специфической иммунизации, применяемых как в остром периоде заболевания, как и в периоде ремиссии.

Уже применение метода пассивной специфической иммунотерапии показало принципиальную возможность иммунологического воздействия на лейкозный процесс. Оно было направлено на максимальное удлинение ремиссии у детей, больных острыми лейкозами. Метод заключался в циклическом введении аутоплазмы (внутривенно) и аутолейкоцитов (внут-

римышечно), полученных плазмолейкоцитаферезом на ранних стадиях ремиссии. Средняя продолжительность первой ремиссии у детей, получающих этот вид иммунотерапии, оказалась в 2,5 раза больше по сравнению с детьми, находившимися на поддерживающей терапии 6-меркаптопурином. Средняя продолжительность жизни увеличилась соответственно в 1,5 раза (С. А. Маякова).

В 1967 году наша группа приступила к изучению эффективности применения активной специфической иммунотерапии. Впервые в мире (публикации в журналах «Проблемы гематологии и переливания крови», 1969; «Nature», 1969) был разработан и применен в клинике у больных острыми лейкозами метод активной специфической иммунизации жизнеспособными аллогенными лейкозными клетками. Для этой цели Т. И. Булычевой впервые в стране был создан банк криоконсервированных лейкозных клеток, сохраняющихся в жизнеспособном состоянии в течение длительного срока (свыше 10 лет) при замораживании их при температуре -196°C с последующим хранением в жидком азоте. Этот вид иммунологического воздействия на организм больного в остром периоде заболевания оказался достоверно эффективным только у одного ребенка из 28, так как у него без применения химиотерапии была получена полная ремиссия, продолжительность которой составила два года; у других детей имело место лишь клинико-гематологическое улучшение (Л. А. Махонова).

В последующем было начато изучение эффективности данного метода иммунотерапии в периоде ремиссии, когда больной наряду с ней получал и обычную программу химиотерапии. В настоящий момент Т. И. Булычевой подведены итоги этих совместных с клиницистами наблюдений. Результаты оказались достаточно отчетливыми. У детей старше 7-летнего возраста при условии назначения активной специфической иммунизации жизнеспособными аллогенными лейкозными клетками на 6 мес ремиссии средняя продолжительность ее составила 84 (!) мес (колебания от 58 до 97 мес). Складывается впечатление, что у этого метода иммунотерапии имеется убедительная перспектива.

С 1972 года кафедра (Н. С. Кисляк, А. Г. Румянцев) проводит кооперированные исследования по разработке новых методов иммунологического воздействия на лейкозный процесс с лабораторией экспериментальной терапии опухолей МНИОИ имени П. А. Герцена (В. М. Бергольц, В. С. Еремеев).

Впервые в СССР (публикации в журналах «Педиатрия», 1975; «Neoplasma», 1978) в клинике при острых лейкозах в

периоде ремиссии был апробирован метод активной неспецифической иммунотерапии отечественным штаммом вакцины БЦЖ. Наблюдения показали его высокую эффективность. Выживаемость детей с острым лимфоидным лейкозом (длительность ремиссии свыше пяти лет) в этой группе достигла 24%. Средняя продолжительность жизни у них составила 81,3(!) мес. Метод легко применять в амбулаторных условиях, в связи с чем с 1976 года он широко внедрен в Москве, Московской области, ряде городов РСФСР.

В последние годы в лечении больных с солидными опухолями широко применяется левамизол. Учитывая наши данные о роли специфического клеточного иммунитета в противолейкозной защите, мы с 1977 года стали использовать в периоде ремиссии и левамизол. Полученные результаты носят предварительный характер, однако они дают основание считать возможным применение этого иммуномодулятора в комплексном лечении детей с острыми лейкозами.

Изучение феномена специфического блокирования лейкозных клеток антителами, сопровождающего прогрессию лейкозного процесса (В. М. Бергольц), явилось основанием для разработки нового, не имеющего аналогов в мировой практике, метода иммунотерапии, основанного на регуляции специфического иммунитета у больных лейкозом (авторское свидетельство № 102 512, 1977), в котором от кафедры приняли участие Н. С. Кисляк и А. Г. Румянцев. Суть метода заключается во введении больному специфических аутоантител, характеризующихся *in vitro* как блокирующие (чаще иммуноглобулин G). Введение этих антител вызывает депрессивное влияние на синтез и ускоряет катаболизм аналогичных антител по принципу обратной связи. Таким образом снижается уровень антител, блокирующих антигенные детерминанты лейкозных клеток, которые оголяются, вызывая выраженную иммунологическую реакцию с последующим клеточным цитолизом.

Особенность данного метода иммунотерапии в отличие от тех, при которых применяется стимуляция иммунного ответа больного, состоит в его регуляции, в связи с чем он был назван методом регуляции специфического иммунитета (МРСИ). Деблокирующий эффект иммунотерапии МРСИ был продемонстрирован нами более чем у 56 детей в остром периоде заболевания. Изолированное введение блокирующих антител вызывало избирательное разрушение лейкозных клеток в циркуляции на 5—6-е сутки после введения. Комбинация МРСИ и преднизолона в лечении острого лимфоидного лейкоза обеспечила ремиссию у всех больных этой формой заболевания.

Включение МРСИ в комплексную химиоиммунотерапию больных острым миелоидным лейкозом повысило процент достижения ремиссии до 70. Изучение этого направления успешно продолжается в клинике.

Наши наблюдения по вопросам лечения детей, больных острыми лейкозами, позволяют прийти к заключению, что в настоящее время оба направления в терапии этой группы заболеваний — и полихимиотерапия, и иммунотерапия — имеют право на существование и дальнейшее совершенствование. По нашим данным, наилучшие результаты получены при комбинации этих методов. Тактика лечения, которую мы сейчас проводим, состоит в применении химиотерапии для индукции и консолидации ремиссии, обязательной профилактике нейролейкоза с помощью как химиопрепаратов, так и γ -терапии, и использовании методов иммунотерапии (активная специфическая иммунизация жизнеспособными аллогенными лейкозными клетками или неспецифическая — вакциной БЦЖ) на фоне поддерживающего лечения химиопрепаратами в периоде ремиссии.

Прогностические критерии при острых лейкозах. В связи с тем что появилась принципиальная возможность выздоровления больного от острого лейкозного заболевания, привлекли к себе внимание признаки, которые можно было бы охарактеризовать как прогностические. Изучению этого вопроса уделяется в настоящее время на кафедре большое внимание. Я уже указывала на первостепенное значение в этом отношении иммуноцитологического варианта заболевания. Лучшие результаты лечения отмечаются у детей, имеющих О-клеточный вариант лимфоидного лейкоза, недифференцированно-клеточный лейкоз, затем следует Т-клеточный вариант лимфоидного лейкоза, а В-клеточный вариант, особенно острый плазмобластный лейкоз, характеризуется рефрактерностью к современным методам лечения. При остром миелоидном лейкозе эффективность лечения достоверно меньше, чем при лимфоидном. К неблагоприятным факторам относятся высокий цитоз, обусловленный лейкозными клетками в периферической крови, и признаки распространенной генерализации процесса с массивным увеличением пораженных органов, что свидетельствует о большой массе опухолевой ткани в организме больного. Мы убедились в том, что для выраженности опухолевой инфильтрации имеет значение не только поздняя диагностика, но и индивидуальная характеристика темпов лейкозной пролиферации у данного больного. На прогноз исключительно большое влияние оказывают выбор программ лечения, дифференциация последних в зависимости

от клеточного варианта и фазы заболевания, профилактика побочных явлений химиотерапии, о чем уже говорилось. Худшие результаты лечения наблюдаются у детей в возрасте до 5 лет, и особенно у детей первого года жизни, что мы связываем с особенностями иммунитета у них, который оказывается недостаточным для формирования стойкого лечебного эффекта. Несмотря на большую частоту острых лейкозов у мальчиков, выживаемость (свыше пяти лет) девочек несколько выше.

На нашей кафедре Р. В. Ленской и А. А. Басистой проведен ретроспективный анализ цитологических параметров заболевания у детей двух групп с продолжительностью жизни более и менее двух лет. Из цитохимических показателей менее благоприятными являются значительные отклонения в активности дегидрогеназ в лейкозных клетках по сравнению с нормой в сторону как высоких, так и низких значений, а также высокая сопряженность корреляционных связей между клиническими и цитохимическими параметрами до начала лечения. К неблагоприятным цитогенетическим характеристикам Р. В. Ленская и А. Г. Мартынов относят модальную анеуплоидию и особенно поликлоновость в лейкозном субстрате.

Одним из перспективных прогностических признаков является определение колониеобразующей способности костного мозга, позволяющее судить о числе клеток-предшественников миелопоэза. На нашей кафедре группой сотрудников (Р. В. Ленская, Л. П. Герасимова, Е. В. Самочатова, А. Г. Румянцев) был проведен анализ прогностического значения колониеобразующей способности костного мозга у детей с лимфоидной и миелоидной формами острых лейкозов. Лимфоидная форма оказалась неоднородной по этому показателю: в большинстве случаев (70%) наблюдается резкое снижение колониеобразования, вплоть до полного отсутствия. Рост колоний при лимфоидной форме наблюдается у детей со значительным увеличением лимфатических узлов периферических групп и средостения, с высоким лейкоцитозом в периферической крови. Ремиссии у этих больных, как правило, кратковременные. В целом сохранность колониеобразующей способности костного мозга у детей с лимфоидной формой оказывается плохим прогностическим признаком. При миелоидной форме заболевания рост колоний, как правило, определяется и, как показал цитогенетический анализ, колонии могут происходить как из нормальных, так и из лейкозных клеток. Интенсивное колониеобразование при миелоидной форме является также плохим прогностическим признаком. Изменения в колониеобразующей способности костного мозга

у ребенка, находящегося в периоде ремиссии, в ряде случаев могут прогнозировать и наступление рецидива.

Хронический миелолейкоз. Как уже указывалось, хронические лейкозы у детей являются большой редкостью, составляя около 5% от всех случаев лейкозных заболеваний у детей, при этом имеется в виду именно хронический миелолейкоз.

У детей встречаются два варианта заболевания, которые называют взрослым и ювенильным. При первом варианте клиническая и гематологическая картина соответствует данным, характерным для проявления заболевания у взрослых. Начальная стадия болезни может протекать бессимптомно, первым поводом для диагностики являются изменения со стороны периферической крови в виде умеренного гиперлейкоцитоза со сдвигом влево и намечающейся эозинофильно-базофильной ассоциацией. Из клинических проявлений самым отчетливым является прогрессирующее увеличение селезенки. Мы наблюдали этот вариант хронического миелолейкоза только у детей старше десяти лет, и во всех этих случаях он был Ph'-позитивным. Средняя продолжительность жизни больного составляет 2—3 года.

Ювенильный вариант хронического миелолейкоза мы наблюдали только у детей первых четырех лет жизни. К его особенностям мы привлекли внимание в литературе еще в 1961 году. В отличие от варианта, который относится к взрослому типу, ювенильный протекает более агрессивно, при нем возможно генерализованное увеличение лимфатических узлов, рано присоединяется геморрагический синдром, развитие бластных кризов принимает быстро прогрессирующий характер. Продолжительность жизни короткая, не превышает 1,5 года, но одна девочка, у которой заболевание было выявлено в возрасте одного года, дожила до 7-летнего возраста на фоне поддерживающего лечения миелосаном, а во время бластных кризов — преднизолоном и 6-меркаптопурином. Ни в одном из наших наблюдений этого варианта хронического миелолейкоза Ph'-хромосома не была обнаружена.

Н. А. Алексеев и И. М. Воронцов (1979) приводят суммарные данные по результатам лечения довольно большой группы детей с хроническим миелолейкозом (у 36 детей имел место взрослый вариант заболевания и у 19 — ювенильный). По их мнению, наилучшие результаты терапии детей с взрослым типом заболевания наблюдаются при лечении миелосаном, который впервые назначается при появлении признаков интоксикации и увеличении числа лейкоцитов в периферической крови до $50 \cdot 10^9$ — $70 \cdot 10^9$ /л. Лечение детей, стра-

дающих ювенильным типом хронического миелолейкоза, должно быть более интенсивным, по существу, оно повторяет тактику ведения больных острыми лейкозами.

Что касается хронического лимфолейкоза у детей, то его существование оспаривается большинством педиатров. Мы также не наблюдали ни одного случая заболевания этого профиля, который был бы прослежен в динамике. Но у некоторых детей, которым мы поставили диагноз острого лимфоидного лейкоза, обращали на себя внимание указания в анамнезе на давность болезненного состояния, эпизоды с увеличением лимфатических узлов, подверженность бактериальным инфекциям и резкая спленомегалия в сочетании с высоким лейкоцитозом в периферической крови, выявляемые в момент регистрации заболевания. Возможно мы ошибаемся, когда, учитывая тотальную инфильтрацию костного мозга лейкозными лимфоидными клетками, ставим этим больным диагноз острого лимфоидного лейкоза в развернутой стадии, а не хронического лимфолейкоза в стадии бластного криза. Этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Гематосаркомы

Гематосаркомы являются солидными опухолями, возникающими из кроветворных клеток. Они представляют собой группу заболеваний, которые характеризуются первичным опухолевым поражением лимфатических узлов различной локализации и реже нелимфоидных органов при интактном костном мозге. В структуре заболеваемости детей гемобластомами гематосаркомы занимают третье место после острых лейкозов и лимфогранулематоза. Особенности их течения у детей в отличие от взрослых являются склонность к быстрой опухолевой прогрессии клеточного субстрата, развитие ранней диссеминации с возможным поражением костного мозга и центральной нервной системы. Эти заболевания долгое время выступали под названием ретикуло- или лимфосаркомы, в последние годы они чаще объединяются под названием нелимфогранулематозных, или неходжкинских, злокачественных лимфом. Терминологическая путаница связана с отсутствием приемлемой для клиницистов и морфологов единой классификации этой группы гемобластозов. Отчасти это объясняется ограниченностью имеющихся знаний о строении нормальных лимфоидных органов и путях взаимодействия лимфоцитов, макрофагов и клеток стромы в ходе естественных и экстремальных реакций этих органов на антигенные и другие раздражители.

В настоящее время множатся исследования (морфологические, цитохимические, цитогенетические, иммуноцитологические) клеточного субстрата при гематосаркомах, которые, как и клинические данные о патогенетической связи отдельных видов гематосарком с определенными вариантами лейкозов, позволяют с учетом современных представлений о гистогенезе кроветворной ткани остановиться на выделении трех основных форм этой группы заболеваний. По аналогии с лейкозами мы выделяем лимфоидную, миелоидную и недифференцированно-клеточную формы гематосарком. Выделение типа опухолевого роста у детей (диффузный или очаговый), по нашему мнению, не имеет большого значения для педиатрической практики, так как для детей характерен преимущественно диффузный тип опухолевого роста. Большое значение мы придаем выделению стадий заболевания, отражающих степень генерализации процесса. Выделение стадий (I — локализованная, II — локально-региональная, III — генерализованная, IV — диссеминированная) проводится по тому же принципу, как и при других солидных опухолях. Распространенность процесса уточняется с помощью прямой лимфографии, томо- и инфраграфии, радиоизотопных методов диагностики.

Лимфоидная форма гематосарком (лимфосаркома) встречается у 80% детей, страдающих гематосаркомами. Заболевание в 3—5 раз чаще встречается у мальчиков, чем у девочек, преимущественно в возрасте 7—14 лет. У детей раннего возраста лимфосаркома практически не развивается. Наиболее часто заболевание начинается с поражения лимфатических узлов периферических групп, лимфоузлов брюшной полости или средостения. Ведущую роль в клинике, проявления которой у детей весьма полиморфны, играет локализация первичного поражения. При первых двух первичных локализациях (I—II стадии) ранняя диагностика наиболее возможна. При поражении лимфатических узлов средостения и брюшной полости процесс редко диагностируется в локально-регионарной стадии, быстро наступает его диссеминация. Выраженная картина заболевания разворачивается в сроки от 4 до 6 месяцев. Возможность первичного развития процесса в нелимфоидных органах сомнительна, их поражение соответствует обычно II—III стадиям процесса.

Диагностические мероприятия включают цитологический и гистологический анализ опухолевого субстрата и оценку распространенности процесса. Детальный цитологический анализ лимфосаркомы у детей, проведенный на нашей кафедре Р. В. Ленской, позволил подтвердить ее разнородность.

Наиболее часто у детей встречается лимфобластный вариант лимфосаркомы (по классификации ВОЗ), составляющий 50—60% от всех случаев лимфосаркомы. Цитологическая картина пунктата пораженного лимфатического узла монотонная, выявляются клеточные тени и пикнотичные ядра. Лимфоидные клетки средних размеров, от 10 до 15 мкм в диаметре, отмечается низкое ядерно-цитоплазматическое отношение, структура ядра с ядрышком. ШИК-реакция в опухолевых клетках выражена слабо, однако при подсчете большого числа клеток (до 500—1000) всегда удается выявить 2—17% ШИК-положительных клеток. Реакция проявляется или в виде мелких зерен, или в виде одной крупной гранулы. Активность α -нафтилацетатэстеразы и кислой фосфатазы низкая. Иммуноцитологические маркеры Т- и В-клеток на опухолевых клетках этого варианта лимфосаркомы отсутствуют или обнаруживаются на малом их количестве, что дает основание расценивать этот вариант саркомного лимфоидного роста как 0-клеточный. Однако последние данные показывают, что при использовании антисывороток к антигенам Т- и В-клеток большая их часть оказывается не истинно нулевыми, а чаще всего ранними В-клетками.

Клинические симптомы обычно проявляют себя во II и III стадиях процесса, в фазе генерализации этого варианта лимфосаркомы. Преимущественная первичная локализация опухоли — лимфатические узлы шейной области и лимфоузловаточного кольца, реже брюшной полости. Этот вариант лимфосаркомы у детей характеризуется высокой частотой (почти в 30% случаев) трансформации в острый 0-клеточный лимфоидный лейкоз. Лечение малоэффективно. В связи с поздней диагностикой оперативное лечение практически не применяется. Длительность жизни после лейкемизации лимфосаркомы не превышает 3—6 мес.

Пролимфоцитарный вариант лимфосаркомы (по классификации ВОЗ) составляет от 20 до 40% случаев лимфосаркомы у детей. Клеточный субстрат представлен клетками мелких размеров (10—15 мкм). Ядерно-цитоплазматическое отношение чаще среднее. Ядро округлой, овальной или неправильной формы, часто перекручено или расщеплено, имеет бухтообразные вдавления, бороздки, с равномерным распределением хроматина. Структура ядра рыхлая, окрашиваемая в светло-фиолетовый цвет. В ядре имеется 1—2 ядрышка, они менее крупные и четкие, чем у лимфобластов. Цитохимические реакции на кислую фосфатазу резкоположительны (в 80—100% клеток), активность α -нафтилацетатэстеразы высокая, в большинстве клеток носит диффузный характер. Процент ШИК-положительных клеток колеблется от 20 до

60, реакция слабой интенсивности. В большинстве случаев клетки образуют спонтанные розетки с эритроцитами барана, иммуноглобулины на поверхности клеток и в плазме не выявляются. По-видимому, они являются субстратом Т-клеточного варианта лимфосаркомы.

Особенностью заболевания является преимущественная локализация первичного процесса в лимфатических узлах средостения, реже в лимфатических узлах шейной области. У большинства детей опухолевый процесс принимает генерализованное течение с поражением костного мозга и центральной нервной системы. Больные чувствительны к терапии, у большинства из них удается достичь ремиссии, но она короткая. Эквивалентом этого заболевания в условиях трансформации лимфосаркомы в лейкоз является Т-клеточный вариант острого лимфоидного лейкоза.

Помимо этого злокачественного варианта Т-клеточной лимфосаркомы существуют и другие, представленные более дифференцированными Т-клетками (мелкоклеточная гематосаркома, саркома Сезари, грибовидный микоз и некоторые другие), но они встречаются преимущественно у взрослых.

Иммунобластный вариант лимфосаркомы (по классификации ВОЗ) встречается в 8—9% от всех случаев лимфосаркомы у детей. Опухолевый субстрат представлен крупными клетками с низким ядерно-цитоплазматическим отношением, эксцентрично расположенным ядром без ядрышек, без включений в цитоплазме. Содержание ШИК-положительного материала в клетке всегда значительно, продукт реакции выявляется в подавляющем большинстве клеток и располагается в 2—3 ряда по периметру клетки или в виде интенсивного диффузного окрашивания цитоплазмы. Активность α -нафтил-ацетатэстеразы высокая, в виде крупных множественных гранул, она не ингибируется фтористым натрием. Активность кислой фосфатазы выявляется в виде ярко-красных гранул на диффузно-окрашенном розовом фоне. Иммунологическими методами удается обнаружить внутриклеточные иммуноглобулины, в ряде клеток — тельца Русселя, описанные при миеломной болезни. Мы склонны рассматривать этот вариант лимфосаркомы как В-клеточный (плазмобластный).

Особенностями этого варианта заболевания являются первичное поражение лимфатических узлов преимущественно брюшной полости, реже шейных групп, быстрое развитие (от 2—3 недель до 3 месяцев), раннее выявление резистентности патологического процесса к проводимому лечению. Исход неблагоприятен, может иметь место трансформация в острый плазмобластный лейкоз.

К В-клеточной лимфосаркоме у взрослых относят и другие разновидности гематосарком, опухолевый субстрат которых представлен менее или более дифференцированными В-клетками. К ним относятся также лимфомы Брилла — Симмерса и Беркитта, однако своеобразие опухолевого роста и клинической картины при этих заболеваниях дают основание для особого выделения и описания.

Миелоидная форма гематосарком встречается у 15% больных с гематосаркомами. В эту группу мы относим детей с клеточным субстратом опухоли, который идентифицируется с помощью специальных цитологических методов как кроветворная ткань миелоидного происхождения. Гистиоцитарный вариант (ретикулосаркома, по классификации ВОЗ) составляет основную группу детей с миелоидной формой гематосарком. Особенностью клинических проявлений этого заболевания является медленное его развитие. От появления первых симптомов заболевания до выраженной клинической картины проходит 8—12 мес и более. Опухолевая интоксикация выражена незначительно, температура чаще всего нормальная. Характерны жалобы на боли в животе, где чаще всего развивается первичный очаг. Частая локализация опухоли при этом варианте заболевания — кости скелета. Никогда не поражаются лимфатические узлы средостения. В 25% случаев отмечена первичная локализация опухоли вне лимфоидных органов (печень, кожа и другие органы).

При цитологическом анализе субстрата опухоли выявляются клетки с низким ядерно-цитоплазматическим отношением, с ядрами неправильной формы и фагоцитарными вакуолями в цитоплазме части клеток. Активность α -нафтилацетатэстеразы очень высокая, в большинстве случаев она полностью ингибируется фтористым натрием. В ряде случаев она не до конца подавляется ингибитором, возможно, вследствие активного фагоцитоза, наблюдаемого в опухолевых гистиоцитах. Активность кислой фосфатазы выявляется в 65—76% опухолевых клеток в виде ярких гранул и диффузного окрашивания. Клеточный субстрат при гистиоцитарной гематосаркоме по цитологическим характеристикам соответствует опухолевому субстрату при остром монобластном лейкозе.

Течение этого варианта заболевания относительно благоприятное. В связи с медленным развитием болезни возможно оперативное лечение первично выявленного очага. Среди этих больных, по нашим данным (Н. А. Финогенова), наблюдаются дети с длительными (более десяти лет) ремиссиями. Лейкозная трансформация редка, по типу острого монобластного или миелобластного лейкоза.

В некоторых случаях гистиоцитарного варианта опухолевый субстрат представлен двумя популяциями клеток: лимфоидными и гистиоцитарными клетками в различных фазах дифференциации. В связи с этим одни исследователи относят эту форму гематосарком к лимфоидной, другие — к миелоидной (гистиоцитарный вариант). Речь может идти или об опухолевой трансформации клеток различного гистогенеза, что принципиально возможно, или о медленном росте гистиоцитарной опухоли с реакцией на опухоль лимфоидными популяциями клеток лимфатического узла. Этой форме гематосарком по клеточному субстрату соответствует хронический моноцитарный лейкоз, хотя доказательства тому носят спорный характер. По клинике и течению эти случаи не отличаются от гистиоцитарного варианта миелоидной формы гематосарком. При ранней диагностике и комплексном оперативном и лучевом лечении (иногда как дополнение химиотерапия) возможно излечение (ремиссии от 5 до 10 лет).

Мы располагаем единственным случаем миелобластного варианта миелоидной гематосаркомы. Первичный очаг у этого ребенка локализовался в лимфатическом узле. Костный мозг был интактным.

К гематосаркомам миелоидного типа мы относим и так называемую хлорому, для которой характерна поднадкостничная локализация первичного очага, особенно со стороны глазницы, опухолевая инфильтрация костного мозга отсутствует. Опухолевый субстрат этой разновидности миелоидной формы гематосарком представлен миелобластами, промиелоцитами и миелоцитами с высоким содержанием оксидаз, придающих опухоли своеобразную зеленоватую окраску. При отсутствии ранней радикальной терапии наступает лейкоемизация процесса: у детей — в острый миелоидный лейкоз, а у взрослых — и в хронический миелоидный лейкоз.

Недифференцированно-клеточная форма гематосарком (неклассифицированная по классификации ВОЗ) составляет в этой группе заболеваний 6—8% случаев. В начальном периоде болезни обращают на себя внимание выраженные симптомы интоксикации, постоянно высокая температура, похудание больного, вплоть до кахексии. Диагноз чаще всего ставится в генерализованной (III) или диссеминированной (IV) стадиях заболевания. Первичную локализацию установить трудно. Чаще это множественное поражение лимфатических узлов в брюшной полости. Поражение лимфоидной ткани носит генерализованный характер. Постоянно вовлекаются в процесс висцеральные органы.

При цитологическом исследовании пунктата пораженного лимфатического узла во всех случаях наблюдается монотон-

ная клеточная картина: все клетки опухоли гипербазофильные, с высоким ядерно-цитоплазматическим отношением, не идентифицируются по ШИК-реакции и реакции на α -нафтилэстеразу. Иммунологические тесты не выявляют принадлежности этих клеток к какому-либо иммуноцитологическому варианту.

Оперативное лечение неосуществимо ввиду генерализованного поражения органов. Полихимиотерапия позволяет добиться лишь кратковременного улучшения состояния больного. Ремиссия короткая. Возможна трансформация в острый недифференцированно-клеточный лейкоз.

Представленное распределение детей с гематосаркомами в зависимости от цитологических особенностей субстрата носит пока несколько условный характер. В основу этой группировки мы, используя данные собственных наблюдений, положили, с одной стороны, достижения последних лет в области иммуноцитологии гемобластозов, классификацию ВОЗ, а с другой, — выводы, сделанные Г. В. Кругловой, которые явились серьезным доказательством правомочности именно такой градации гематосарком. Однако многие стороны саркомного роста со стороны кроветворной и лимфоидной ткани остаются недостаточно изученными, и это затрудняет решение спорных вопросов. К ним относится и вопрос о трансформации гематосарком в лейкозы. Этот феномен является, на наш взгляд, одним из важнейших свидетельств патогенетической связи солидных и так называемых системных гемобластозов. Клетки гематосарком в соответствии с законами опухолевой прогрессии могут инвазировать костный мозг у детей на любом этапе заболевания. Длительность предлейкозного периода различна, составляет 1 мес, чаще 5—6 мес, а в некоторых случаях — и годы. Вероятность трансформации и ее реализация тесно связаны со степенью дифференцировки опухолевых клеток гематосарком и их митотическим индексом. Сравнительные данные по частоте трансформации гематосарком в лейкозы у взрослых и детей показывают, что у последних частота трансформации выше в 6—10 раз. Это, по-видимому, связано с преимущественно диффузным типом роста опухоли у детей при гематосаркомах. Частота трансформации опухолей в лейкоз у детей составляет 30%. Она значительно выше при О- и Т-клеточных вариантах лимфосаркомы и недифференцированно-клеточной гематосаркоме, реже встречается при В-клеточном варианте лимфосаркомы и казуистически редко при миелоидной форме гематосарком. Важной особенностью течения гематосарком у детей является тенденция к трансформации их в острые лейкозы, в то время как у взрослых — в хронические.

При констатации поражений костного мозга опухолевыми клетками кроветворной и лимфоидной ткани не всегда легко решить вопрос о «первичности» или «вторичности» лейкозного процесса в каждом конкретном случае. Между тем прогноз трансформированных в лейкозы гематосарком значительно хуже в силу более высокой опухолевой прогрессии клеточного субстрата последних, тактика лечения при них часто предполагает необходимость лучевого и оперативного лечения. По нашим данным, в большинстве случаев гематосарком с лейкоемизацией удается выявить сочетание выраженного опухолевого роста внекостномозговой локализации с умеренной лейкозной инфильтрацией костного мозга и меньшей степенью угнетения эритро- и тромбоцитопоэза. При выявлении клеток-предшественников миелопоэза в костном мозге у больных с трансформацией лимфосарком в лейкоз колониеобразующая способность субстрата может быть как нормальной, так и нарушенной (Р. В. Ленская, Л. П. Герасимова). Важное значение имеет обнаружение в костном мозге лейкозных лимфоидных клеток с маркерами Т- и В-клеток более чем в 30% случаев. Современные представления о гистогенезе лимфоидной ткани дают основание считать, что разделение лимфоидных клеток на субпопуляции происходит вне костного мозга, в циркуляции. В связи с этим инфильтрация костного мозга лейкозными лимфоидными клетками, имеющими достоверные маркеры, рассматривается нами как косвенное доказательство возможной лейкоемизации соответствующих вариантов гематосарком. Имеются различия и в функциональном состоянии иммунных реакций у больных с лейкозами и гематосаркомами. У последних отмечается достоверно более выраженная неспецифическая иммунодепрессия, чаще отмечается феномен блокирования при изучении иммунологических взаимоотношений организма и опухоли (В. М. Бергольц, Н. С. Кисляк, В. М. Еремеев, 1978).

Лечение гематосарком во многом повторяет этапы развития принципов лечения гемобластозов, и в особенности лимфогранулематоза: оперативное лечение; лучевая терапия, как местная, так и общая; монокимиотерапия; полихимиотерапия; комбинированное лечение.

Индукция ремиссии. Хирургическое лечение, иногда в комбинации с лучевой терапией, сохраняет свою актуальность при строго ограниченных формах болезни (I и частично II стадия). Поле облучения должно захватывать зоны, прилегающие к очагу поражения в связи с возможным развитием маргинальных рецидивов. Суммарная очаговая доза составляет обычно 3000—3500 рад для лимфоидной и 4000—5000 рад

для недифференцированно-клеточной и миелоидной гематосарком. При проведении этих методов лечения (ОНЦ АМН СССР) 60% больных детей с I стадией и 40% со II стадией живут без обострения более двух лет. Невозможность исключить раннее метастазирование не только в соседние, но и отдаленные лимфатические узлы и лимфоидные образования, заставляет многих авторов, в том числе и нас, рекомендовать в этих случаях проведение дополнительно одного или нескольких курсов комбинированной химиотерапии.

При поражении лимфатических узлов брюшной полости или средостения (II стадия) и при III стадии гематосарком хирургическое лечение чаще неприменимо. Основными методами лечения являются полихимиотерапия и лучевая терапия. Наибольшее распространение в практике получили схемы лечения ЦОП (циклофосфан, винкристин, преднизолон), ЦОПП (циклофосфан, винкристин, преднизолон, прокарбазин). Обычно эти схемы лечения дополняются лучевой γ -терапией на область поражения в дозах, приведенных ранее. Полная ремиссия при применении схемы ЦОП достигается в 40—60% случаев, по данным различных авторов, при применении схемы ЦОПП — в 60—70%. В последние годы по аналогии с лейкозами при генерализованных гематосаркомах, особенно при недифференцированно-клеточной и лимфоидной формах, применяют химиопрофилактику опухолевого поражения мозговых оболочек метотрексатом.

При рефрактерности к лечению вышеприведенными препаратами могут быть использованы схемы лечения ЦОАП (циклофосфан, винкристин, цитозинарабинозид, преднизолон), ЦОП+рубомидин, адриамицин или карминомицин, ПОП (пептихемио, винкристин, преднизолон) и некоторые другие.

Помимо полихимиотерапии при гематосаркомах в периоде индукции ремиссии имеются попытки тотального облучения всего тела у взрослых (2 раза по 15 рад в течение недели, всего 150 рад), дающие у 85% больных 3-летнюю выживаемость. У детей такого опыта индукции ремиссии нет.

Лечение гематосарком в IV стадии (лейкозная трансформация) проводится по принципам лечения, соответствующим определенным формам лейкоза. Процент полных ремиссий в этих стадиях процесса не превышает 30—40. Терапия «поддержания» ремиссии у больных с III и IV степенью поражения проводится с помощью постоянного введения 1—3 химиопрепаратов (6-меркаптопурин, метотрексат, циклофосфан). Продолжительность ремиссии в среднем не превышает 12 мес. Проведение поддерживающей терапии повторными курсами

ЦОП или комбинациями ЦОП с адриамицином дает значительное увеличение продолжительности ремиссии.

Выживаемость (полная ремиссия свыше пяти лет) у детей составляет в среднем 12—18%. Среди детей, излеченных от гематосарком, нет других больных, кроме имевших I—IIa стадии процесса. Описание патоморфоза леченых гематосарком имеет много общих черт с патоморфозом острых леченых лейкозов.

В настоящее время, следуя основным направлениям в изучении острых лейкозов, опережающим исследования по гематосаркомам, изучаются прогностические критерии заболевания. Есть все основания считать, что решающее значение необходимо придавать цитологической характеристике опухолевых клеток и стадии болезни. Получают развитие исследования по иммунологии гематосарком, которые, несомненно, приведут к разработке действенных иммунотерапевтических методов лечения. Первые результаты в этом направлении опубликованы в 1978 году во Франции, когда было показано, что аналогично лейкозам вакцина БЦЖ в комбинации с химиопрепаратами при гематосаркомах, даже у больных с генерализованной стадией заболевания, увеличивает продолжительность ремиссии и выживаемость больных.

Что касается лимфомы Брилла — Симмерса и лимфомы Беркитта, то они являются редкими формами злокачественной трансформации лимфоидной ткани и имеют много особенностей.

Лимфома Брилла — Симмерса является разновидностью гематосарком с нодулярным типом опухолевого роста, который в общем-то не характерен для лимфом детского возраста. Данное заболевание протекает относительно доброкачественно. Описано не более 600 случаев этого заболевания, одну десятую часть этих больных составляют дети. Морфологический субстрат опухоли представлен гигантскими фолликулами в местах размножения В-лимфоцитов в лимфатических узлах, селезенке и по мере прогрессирования заболевания — в других органах, в том числе печени (перипортально) и костном мозге. Фолликулы, представленные опухолевыми клетками, окружены лимфоцитарным валом, который может прорываться в момент генерализации опухолевого процесса.

Для лимфомы Брилла — Симмерса характерно ограниченное или генерализованное увеличение лимфатических узлов, чаще периферических. Для диагностики недостаточно пункции пораженного лимфатического узла; вопрос решают биопсия и последующее гистологическое исследование. Клиническая симптоматика зависит от локализации первичного пора-

жения. Длительность заболевания от появления начальных симптомов до постановки диагноза обычно составляет от 2 до 6 лет, реже до 8—10 лет. Мы располагаем наблюдением за ребенком, у которого в течение 8 лет локализованная лимфаденопатия имела гистологически подтвержденную трансформацию неспецифического лимфаденита в нодулярную фолликулярную лимфобластому с последующей генерализацией процесса, но поражения костного мозга не произошло. Лечение лимфомы Брилла — Симмерса проводится по принципам лечения гематосарком, включая оперативное. Исход относительно благоприятный, хотя возможна трансформация в более злокачественные формы гематосарком.

Лимфома Беркитта встречается преимущественно в странах Центральной Африки и Южной Америки, где имеется эндемическая зона высокой заболеваемости этой разновидностью злокачественных гемобластозов (15 случаев на 100 тыс. детей в возрасте от 4 до 10 лет). Наблюдается преимущественно у детей в возрасте от 4 до 8 лет, причем в 2 раза чаще у мальчиков, чем у девочек. У лиц старше 15 лет заболевание встречается редко. Субстрат опухоли представлен слабодифференцированными лимфоидными клетками, относящимися к В-популяции. Клиническая картина своеобразна. Первым и основным признаком является поражение верхней и нижней челюсти с резкой деформацией лица, отмеченное у 70% больных. Вторым — поражение желез внутренней и внешней секреции (щитовидная железа, надпочечники, половые и слюнные железы, поджелудочная железа). Периферические лимфатические узлы, как правило, интактны в I—II стадиях процесса. При генерализации часто встречается опухолевое поражение лимфатических узлов брюшной полости и костей. Лейкемизация процесса не превышает 15% случаев, поражение центральной нервной системы встречается с той же частотой.

В отличие от других гемобластозов этиология этого заболевания практически доказана. Вирус Эпштейна — Барра, выделенный в 1964 году, как показали дальнейшие исследования, имеет прямое отношение к лимфоме Беркитта, а также, возможно, к инфекционному мононуклеозу и назофарингеальной карциноме. Сенсационность этого открытия заключается не только в достоверном доказательстве вирусной теории гемобластозов, но и в возможности предложить меры специфической профилактики вакциной, приготовленной из упомянутого вируса, в зонах, эндемичных по этому заболеванию.

Своевременное лечение лимфомы Беркитта включает комплекс химио-, γ и иммунотерапии. Частота полной ремиссии

составляет 80—90% у больных с I—II стадией процесса, 50—60% — с III и 20—30% — с IV. Выживаемость составляет 30% (за счет больных I—II стадиями процесса).

Прогресс в знаниях об этой лимфоме за 18 лет (заболевание выделено Беркитом в 1961 году) позволяет надеяться на разработку новых методов лечения как этой разновидности гематосарком, так и других гемобластозов.

Анализ структуры заболеваемости детей гематосаркомами приводит к заключению, которое в одинаковой степени распространяется и на группу лейкозных заболеваний у ребенка. Необычайно ярко прослеживается склонность детского организма к формированию опухолевого роста лимфоидного характера. Можно без преувеличения сказать, что гематосаркомы у детей — это в основном злокачественные лимфомы. Ту же тенденцию подтверждает и другая разновидность гемобластозов — лимфогранулематоз, который в структуре заболеваемости детского возраста гемобластозами занимает второе место после острых лейкозов.

Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина)

Как уже упоминалось, почти каждый шестой ребенок из страдающих гемобластозами болен именно лимфогранулематозом. Анализ распределения детей с этим заболеванием по полу показывает ту же закономерность, что и при остром лимфоидном лейкозе: по данным сотрудника нашей кафедры Н. Б. Хананиной, заболевание у мальчиков встречается в 2 раза чаще, чем у девочек. Существует два пика частоты заболевания — в 5 и 9 лет

В настоящее время получила широкое признание опухолевая природа лимфогранулематоза. Ее подтверждают прогрессирующее течение заболевания, метастатический характер распространения процесса по лимфатическим путям и кровеносным сосудам и динамика клеточного субстрата, в начале заболевания неотличимого от неспецифического лимфаденита и характеризующегося инфильтрацией молодыми клетками Ходжкина и (или) гигантскими клетками Березовского — Штернберга в финале заболевания, что отражает этапы опухолевой прогрессии. В настоящее время как в экспериментальных исследованиях с культурами клеток Ходжкина, так и с культивированием в миллипорных диффузионных камерах *in vivo* доказан клональный рост этих клеток. Они могут «дифференцироваться» в клетки Березовского — Штернберга, что подтверждено хромосомными исследованиями.

Гистологическое исследование опухолевых лимфатических узлов показывает, что динамика морфологической картины определяется соотношением лимфоидных и гистиоцитарных

элементов: на ранних этапах в опухоли отмечается лимфоидное преобладание (лимфогистиоцитарный вариант), переходящее в нодулярный склероз, в дальнейшем смешанно-клеточная картина субстрата сменяется полным лимфоидным истощением (диффузный фиброз). Прогрессирование заболевания сопровождается угнетением клеточного иммунитета у больных. Это доказано в отношении реакций ГЧЗТ к широкому набору антигенов, отторжения кожных трансплантатов, реакции циркулирующих и нодулярных лимфоцитов на ФГА и митоген лаконоса, снижения способности лимфоцитов к выработке интерферона. Параллельно с количественным и качественным дефектом Т-лимфоцитов у больных лимфогранулематозом отмечается увеличение незрелых форм В-лимфоцитов, выявляемых методом прямого розеткообразования с эритроцитами мыши. Этот факт, а также идентификация методами ультраструктурной иммуноцитохимии клеток Ходжкина и части клеток Березовского—Штернберга как опухолевых аналогов В-лимфоцитов характеризует лимфогранулематоз как В-лимфопролиферативное заболевание на фоне недостаточности Т-системы.

Цитохимические исследования лимфоидных клеток периферических лимфатических узлов, проведенные на нашей кафедре (Р. В. Ленская, Н. А. Рыбакова), выявили характерные признаки этих опухолевых клеток: увеличение в них количества ШИК-положительного и фосфатазо-положительного материала с уменьшением сукцинатдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы. Среди лимфоидных элементов обращают на себя внимание В-клетки с типичным распределением продукта реакции на α -нафтилацетатэстеразу. Цитохимические и иммуноцитологические исследования клеток Березовского—Штернберга, являющихся патогномичными для постановки диагноза лимфогранулематоза, позволили нам отчетливо показать, что популяция этих клеток неоднородна. Нами выделено два типа клеток: одни из них относятся к лимфоидному ряду, другие — к гистиоцитарному (моноцитоподобному). Суть выявленного клеточного феномена неясна. В последние годы получены интересные данные, с одной стороны объясняющие этот феномен, а с другой — связывающие его с патогенезом иммунологической недостаточности при лимфогранулематозе.

Лимфоцитарное истощение является характерной чертой прогрессирующего лимфогранулематоза. Этому процессу соответствует иммунологическая недостаточность, которую ранее связывали с истощением эффекторных Т-лимфоцитов. В настоящее время имеются данные, свидетельствующие о другой причине иммунологической недостаточности при этом

заболеваний. Было показано, что в опухолевых лимфатических узлах и периферической крови выявляются клетки-супрессоры, подавляющие механизмы стимуляции Т-лимфоцитов. Изучение этих клеток позволило отнести их к моноцитоидному ряду (радиорезистентные клетки, прилипающие к стеклянным волокнам). Интересно отметить, что феномен клеточной иммунодепрессии коррелирует с тяжестью клинических проявлений и степенью опухолевой трансформации по гистологическим данным, так как четко выявляется в фазе распространения опухолевого процесса и исчезает в периоде ремиссии заболевания. О заинтересованности моноцитоидного ряда клеток при лимфогранулематозе свидетельствуют и нарушения в хемотаксисе и фагоцитарной функции циркулирующих моноцитов.

Предположение о том, что при лимфогранулематозе происходит истинное опустошение организма в отношении Т-клеток, опровергается данными по применению *in vitro* и особенно *in vivo* тимозина и левамизола, нормализующих количество Т-лимфоцитов в циркуляции.

Необходимо остановиться еще на одной группе фактов при лимфогранулематозе, дополняющих наши знания о путях его развития. Исследования гуморального иммунитета у больных выявили нарушение регуляции последнего, которое сводится к дефекту супрессорных реакций, образованию циркулирующих иммунных комплексов, ингибции ими функциональной активности клеток, участвующих в иммунном ответе. Патогенез системных симптомов, наблюдаемых на последних стадиях болезни, также связывают с циркуляцией иммунных комплексов. Наши иммуноцитологические исследования (П. П. Соколов, Т. А. Изотова) показали, что увеличение в циркуляции В-лимфоцитов при лимфогранулематозе происходит за счет популяции клеток, несущих на поверхности иммуноглобулин А. Этот феномен трактуется нами как признак повышения блокирующих, ингибирующих реакций по отношению к клеткам, обеспечивающим противоопухолевый иммунитет.

Представленные данные свидетельствуют о том, что лимфогранулематоз является заболеванием, патогенез которого достаточно сложен, связан с нарушением взаимодействия клеток, участвующих в иммунном ответе, и включает в себя тяжелые иммунологические расстройства. Связь между этими расстройствами и появлением опухолевых клеток двух гистогенетических рядов кроветворения (В-лимфоидного и моноцитоидного), представленных двумя разновидностями клеток Березовского—Штернберга, остается не до конца выясненной. Их решение будет способствовать оптимизации лечения больных с этим заболеванием.

Лимфогранулематоз у детей начинается, как правило, с поражения лимфатических узлов шейной области (в 80—85% случаев), реже забрюшинных лимфатических узлов, лимфатических узлов средостения, подмышечных, паховых и другой локализации. При прогрессировании заболевания в процесс вовлекаются и другие группы лимфатических узлов, появляются симптомы общей интоксикации, лихорадка, профузные поты, резкая слабость, снижение массы тела. Кожный зуд, характерный для взрослых больных, у детей встречается редко. Позднее отмечается поражение печени и селезенки, развиваются очаги деструкции костной ткани. Изменения в гемограмме выявляются только при генерализованных стадиях заболевания. Наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз, моноцитоз, эозинофилия и лимфопения, увеличенная СОЭ. Иногда клетки Березовского—Штернберга обнаруживаются в лейкоконцентрах периферической крови. Описано поражение костного мозга грануломатозной тканью, но наблюдается оно редко. Нам встретился только один больной с этим проявлением заболевания.

Диагноз заболевания ставится на основании гистологического и цитологического исследований пораженного лимфатического узла или группы лимфатических узлов. Патогномичным для диагноза является обнаружение клеток Березовского—Штернберга.

Для решения вопроса о стадии опухолевого процесса у больного лимфогранулематозом в настоящее время проводят многопрофильные дополнительные исследования, направленные на оценку распространенности процесса. С этой целью широко применяют методы рентгенологического обследования, лимфографию, трепанобиопсию и диагностическую лапаротомию со спленэктомией, биопсией печени, брыжеечных и забрюшинных лимфатических узлов. Стадия процесса оценивается по классификации Энн-Арбор (1971) с учетом распространенности процесса (I, II, III, IV), симптомов интоксикации (А и Б) и биологических признаков активности заболевания (а и б). Оценка последних проводится по результатам исследования СОЭ, фибриногена, глобулиновых фракций, гаптоглобина и церулоплазмينا сыворотки крови.

Как свидетельствуют данные, полученные Институтом педиатрии АМН СССР (Б. Я. Вялушкин) и ОНЦ АМН СССР (Л. А. Дурнов, Л. А. Махонова, В. Е. Поляков), гистологические формы лимфогранулематоза у детей не являются застывшими и требуют высококвалифицированного анализа для установления стадии и характера процесса, возможности для которого имеются только в специализированных учреждениях.

Идентификация с этих позиций каждого отдельно взятого случая заболевания имеет принципиальное значение, так как лечение детей, больных лимфогранулематозом, проводят в строгом соответствии со стадией, подстадией и биологической активностью процесса.

Современные методы лечения больных лимфогранулематозом включают в себя различные сочетания лучевой, полихимио- и иммунотерапии.

Основным методом лечения больных с I—II стадиями процесса является так называемая радикальная лучевая терапия. Она предусматривает на первом этапе дифференцированное облучение области пораженных лимфатических узлов и зон возможного распространения процесса (профилактическое облучение). Суммарные дозы соответственно составляют 4500—5000 и 3000—3500 рад. Последующие этапы включают профилактическое облучение средостения и парааортальных лимфатических узлов. У больных с IIIA стадией проводится и облучение пахово-подвздошных лимфатических узлов. Длительность каждого этапа лучевого лечения составляет 4—6 недель. Общая продолжительность так называемого лучевого курса индукции ремиссии — 4—6 мес.

Важное значение в лечении больных с I—II стадиями имеют оперативное удаление первичных очагов и спленэктомия, которая производится с профилактической целью. При IIIB и IV стадиях лимфогранулематоза применяется комплексная терапия химиопрепаратами и γ -лучами, причем последняя назначается на втором этапе лечения после достижения клинического эффекта химиопрепаратами. Наибольшее распространение в детской практике получили схемы полихимиотерапии ДОПП (допан, онковин, прокарбазин, преднизолон), ЦВПП (циклофосфан, винбластин, прокарбазин, преднизолон), ЦОПП (циклофосфан, онковин, прокарбазин, преднизолон). При отсутствии эффекта вторую линию «обороны» занимают схемы полихимиотерапии, включающие противоопухолевые антибиотики. Это схема АБВП (адриамицин, блеомицин, винбластин, прокарбазин), препараты нитрозомочевины в комбинации с винбластином, блеомицином и преднизолоном.

Иммунотерапия больных лимфогранулематозом тимозином, левамизолом, вакциной БЦЖ носит пока экспериментальный характер и применяется в комплексе с лучевой терапией и полихимиотерапией при генерализованных стадиях болезни.

По данным Б. А. Колыгина (1978), результаты лечения у детей уступают таковым у взрослых, что связано, по его мнению, не с более агрессивным течением процесса у детей (у де-

тей до десяти лет наиболее часто диагностируется вариант лимфоидного преобладания), а с не вполне удовлетворительно поставленной диагностикой лимфогранулематоза в общепедиатрической сети. Несмотря на это, по данным ОНЦ АМН СССР, у детей с I—IIА стадиями заболевания удается получить ремиссию в 95—100% случаев, со IIБ—III стадиями — в 80%, с IV стадией — в 40%. Выживаемость (свыше пяти лет) по стадиям составляет соответственно 80% для первой, 60% для второй и единичные случаи для третьей группы больных.

Гистиоцитоз «Х»

В настоящее время к гемобластозам относят и заболевание, которое характеризуется пролиферацией атипичных гистиоцитов в тканях с нарушением липидного обмена в клетках системы фагоцитирующих макрофагов, называемое гистиоцитозом «Х». Оно представляет собой группу заболеваний, в которую входят болезнь Леттерера—Зиве, встречающаяся исключительно в раннем детском возрасте, болезнь Хенда—Шюллера—Крисчена и эозинофильная гранулема (болезнь Таратынова), рассматриваемые в настоящее время большинством исследователей как три формы одного заболевания. Подтверждением единства этих трех форм служит тождественная характеристика опухолевого субстрата и наблюдающиеся случаи перехода одной формы в другую.

Гистиоцитоз «Х» наблюдается у детей не часто. Как уже упоминалось, болезнь Леттерера—Зиве встречается исключительно в раннем детском возрасте (до двух лет), болезнь Хенда—Шюллера—Крисчена — у детей 3—7 лет, эозинофильная гранулема — у детей школьного возраста.

В настоящее время нет единой точки зрения на патогенез гистиоцитоза «Х». Наибольшее распространение получила теория, рассматривающая гистиоцитоз «Х» как заболевание, обусловленное опухолевой трансформацией клеток гистиоцитарного ряда. В основе гистиоцитоза «Х» лежит прогрессирующая гистиоцитарная (макрофагальная) инфильтрация скелета, кожи, печени, селезенки, желудочно-кишечного тракта, лимфатических узлов, а в некоторых случаях, в терминальном периоде, и костного мозга.

Мы (Н. С. Кисляк, Р. В. Ленская и О. В. Скоробогатова Н. А. Финогеносва) полагаем, что в основе патогенеза этого заболевания опухолевой природы лежит дефект системы фагоцитирующих мононуклеаров. Нами установлен ранее неизвестный факт дефекта фагоцитарной функции циркулирующих моноцитов, выражающийся в нарушении перевариваю-

щей способности моноцитов и незавершенном фагоцитозе (заявка на открытие). Это первичное поражение циркулирующих моноцитов, являющихся предшественниками тканевых гистиоцитов, приводит, по-видимому, к нарушению нормальной воспалительной реакции, в условиях которой увеличивается вероятность опухолевой трансформации клеток системы фагоцитирующих мононуклеаров.

В очагах поражения наблюдается инфильтрация атипичными гистиоцитами с постоянным присутствием гигантских многоядерных и ксантомных клеток. Эти три вида клеток представляют классическую триаду, характерную для гистиоцитоза «Х». Подобно моноцитам и макрофагам атипичные гистиоциты прилипают к стеклу, содержат активную кислую фосфатазу и α -нафтилацетатэстеразу, имеют высокую активность окислительно-восстановительных ферментов. Эти клетки перегружены сложными липидами, метаболически ненормальными для гистиоцитов и моноцитов. По всем цитохимическим реакциям многоядерные клетки повторяют атипичные гистиоциты, а ксантомные клетки скорее всего являются формами клеточного старения атипичных гистиоцитов.

В цитоплазме атипичных гистиоцитов при гистиоцитозе «Х» при трансмиссионном электронно-микроскопическом исследовании выявлены оригинальные включения липопротеиновой природы паракристаллической структуры, названные тельцами «Х». По поводу их происхождения нет ясности, хотя факт их присутствия в единицах клеточного субстрата гистиоцитоза «Х» признается большинством исследователей и считается специфическим цитологическим признаком заболевания. Наиболее вероятной представляется гипотеза эндогенного происхождения паракристаллических телец «Х» в условиях перегрузки сложными липидами.

Исследования иммунного статуса у больных гистиоцитозом «Х» выявили достоверное снижение гуморального иммунитета, а при прогрессировании процесса, как показали наши данные (В. В. Смирнов, А. Е. Ковригин), и клеточного. Множественность нарушений во всех типах клеток, участвующих в кооперативном иммунном ответе, ставит вопрос о гистиоцитозе «Х» как о процессе иммунного дисбаланса, следствием которого является, с одной стороны, опухоль системы фагоцитирующих макрофагов, а с другой — тяжелый сепсис с попыткой ауторегуляции разнообразными клетками системы крови.

Болезнь Леттерера—Зиве проявляет себя в периоде новорожденности и раннего грудного возраста. Клинические симптомы соответствуют тяжелому сепсису у ребенка (гектическая лихорадка, увеличение лимфатических узлов,

печени, селезенки). Характерными являются кожные проявления (узелковая или геморрагическая макуло-папулезная сыпь) и поражение костей. Иногда отмечаются инфильтративное поражение легких, опухолевое поражение вилочковой железы. Изменения со стороны периферической крови, как правило, носят реактивный характер. В миелограмме иногда обнаруживаются атипичные гистиоциты. При рентгенографическом исследовании костей выявляются множественные очаги деструкции. Морфологический субстрат опухоли представлен преимущественно атипичными гистиоцитами, другие виды клеток присутствуют в меньшем количестве. Болезнь Леттерера—Зиве протекает тяжело, плохо поддается лечению и у большинства детей заканчивается летальным исходом обычно через несколько месяцев, иногда через 1—1,5 года от начала болезни. Но у одного больного, леченного в нашей клинике, наблюдается стойкий лечебный эффект, продолжительность жизни равна пяти годам (Н. А. Финогенова). Аутопсия у умерших детей показывает, что основной причиной смерти являются или прогрессирование заболевания, или сепсис. Частичные и полные ремиссии отмечаются редко. Иногда имеет место трансформация в острый монобластный лейкоз.

Болезнь Хенда—Шюллера—Крисчена характеризуется постепенным началом в возрасте от 2 до 5 лет. Важное диагностическое значение имеет множественное очаговое поражение костей, экзофтальм, синдром несахарного диабета. Почти у половины детей отмечается поражение кожи, отдаленно напоминающее проявления экссудативного диатеза. Специфическое поражение легких встречается реже. Морфологический субстрат опухоли представлен плазматическими, эозинофильными и ксантомными клетками на фоне склеротических процессов в ткани. Прогноз этой разновидности гистиоцитоза «Х» более благоприятен, чем при болезни Леттерера—Зиве. Летальность не превышает 15—20%. Течение хроническое, с повторными рецидивами. Возможно полное выздоровление.

Болезнь Таратынова (костная эозинофильная гранулема) протекает бессимптомно, часто обнаруживается случайно при контрольном исследовании костей у детей школьного возраста. Патологический субстрат состоит из опухолевых образований различного размера, чаще единичных, реже множественных в плоских костях черепа и лицевого скелета. Морфологическое изучение пунктатов или биоптатов опухоли выявляет сочетание гистиоцитов и эозинофилов в разной стадии созревания. Прогноз благоприятный. Лечение эффективно. Излечение полное, иногда самопроизвольное. Летальность от заболевания практически отсутствует.

В последние годы ряд зарубежных гематологов выделяют так называемый злокачественный гистиоцитоз, или ксантолейкоз, в отдельную, самостоятельную нозологическую форму. Это нашло отражение в последней классификации ВОЗ (1976) опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной ткани. Изучение цитологического субстрата заболевания, проведенное на нашей кафедре (Н. С. Кисляк, Р. В. Ленская, 1978), дает основание считать выделение этой формы заболевания спорным и недостаточно оправданным. Цитологический субстрат опухоли представляет собой лейкозную трансформацию гистиоцитоза «Х» или гистиоцитарного варианта гематосарком в острый монобластный лейкоз и является результатом опухолевой прогрессии этих заболеваний. Лечение и прогноз при так называемом злокачественном гистиоцитозе ничем не отличается от таковых при остром монобластном лейкозе у детей.

Лечение больных гистиоцитозом «Х» проводится сочетанием химиопрепаратов и лучевой терапии. В нашей клинике были разработаны дифференцированные схемы лечения (А. Е. Ковригин) для всех форм заболевания. Для первых двух из них были предложены схемы полихимиотерапии (преднизолон + винкристин, преднизолон + 6-меркаптурин) в сочетании с γ -терапией на опухолевые инфильтраты в костной ткани и ткани легких. Для эозинофильной гранулемы — расщепленная γ -терапия в сочетании с оперативным лечением. В последние годы мы (Н. А. Финогенова) успешно применяли схемы полихимиотерапии по программе ЦОП (циклофосфан, онковин, преднизолон), ЦВП (циклофосфан, винбластин, преднизолон). В настоящее время в клинике разрабатываются вопросы поддерживающей терапии заболевания и химиоиммунотерапии гистиоцитоза «Х».

Выживаемость (свыше пяти лет) при гистиоцитозе «Х» при современных методах лечения составляет в среднем 70%, но в случаях болезни Таратынова — 100%, болезни Хенда—Шюллера—Крисчена — 80%. Как мы указывали, при современных методах лечения возможны длительные ремиссии и при болезни Леттерера—Зиве.

В результате рассмотрения различных сторон проблемы гембластозов у детей складывается твердое убеждение, что в организме ребенка имеются особые условия для становления опухолевого роста лимфоидного характера. Острый лимфоидный лейкоз, лимфосаркома, лимфогранулематоз как разновидности злокачественных новообразований являются в известном смысле печальной привилегией детского возраста. В то же время при современных методах лечения именно эти

опухолевые заболевания демонстрируют высокую чувствительность к терапевтическим вмешательствам, возможность практического выздоровления ряда больных и являются той группой злокачественных новообразований, при которых впервые апробированы методы иммунотерапии с обнадеживающими результатами.

Чем же объяснить приверженность детей к этой разновидности опухолевого роста?

Мы склонны искать ответ на этот вопрос в особенностях лимфоидной ткани у детей, в ее особом функциональном значении в периоде детства. В детском возрасте, особенно дошкольном, процесс усиленной пролиферации лимфоидных клеток является нормой, физиологическим явлением, тесно связанным со становлением иммунитета у ребенка по мере встречи его с все новыми и новыми антигенами. Как известно, феномен опухолевой трансформации любой клетки облегчен в условиях усиленной пролиферации этой популяции клеток. Доказательством частоты опухолевого полома в усиленно пролиферирующей ткани является, например, не только сам острый лимфоидный лейкоз у детей, но и его разновидность — острый плазмобластный лейкоз, который дает такую высокую концентрацию случаев в грудном возрасте, когда с особой силой начинают впервые осуществляться реакции гуморального иммунитета. Кроме этого, основного, на наш взгляд, условия, предрасполагающего к опухолевому росту со стороны лимфоидной ткани у детей, имеются дополнительные, которые также связаны с особенностями лимфопоэза в онтогенезе. В отличие от других ростков кроветворения лимфоидный характеризуется более поздним стартом, а лимфоидная ткань ребенка по сравнению с другой кроветворной тканью является наименее зрелой. Накопилось достаточное число наблюдений, подтверждающих большую чувствительность незрелой ткани к мутагенным факторам. Огромное влияние на склонность детей к лимфопролиферативным процессам оказывает усиленный рост ребенка, который в значительной степени идет под флагом соматотропного гормона гипофиза. В настоящее время доказана непосредственная связь уровня пролиферации лимфоцитов с некоторыми видами соматомединов, которая регулируется целым рядом ингибиторов. Экспериментальные наблюдения последних лет говорят о несомненной связи функции вилочковой железы и тимусзависимых зон периферических лимфатических узлов и соматотропного гормона гипофиза. Большая частота заболеваемости этими видами гемобластозов среди мальчиков по сравнению с девочками может также объясняться, по-видимому, более высокой потенцией их к физическому развитию и некоторыми особенно-

стями лимфоидной ткани у них, которые говорят о более поздних сроках ее дифференциации.

Таким образом, дети представляют собой своеобразную группу риска для заболевания острым лимфоидным лейкозом и лимфомами по сравнению со взрослыми. Нужно сказать, что у некоторых детей особенно ярко выражены признаки лимфатизма. Таких детей характеризуют высокие темпы физического развития, своеобразное оформление черт лица, показывающее склонность к макросомии, и выраженное развитие лимфоидных разрастаний в носоглотке. Соответственно эти дети составляют группу особого риска для заболеваемости лейкозами, гематосаркомами лимфоидного типа и лимфогранулематозом.

Представленные соображения о возможных причинах частоты опухолевого лимфоидного роста у детей не дают оснований для пессимизма. Наоборот, если их признать, то создаются условия для профилактики гемобластозов лимфоидного типа у детей, которые предусматривают организацию щадящей и управляемой эксплуатации иммунокомпетентной ткани в растущем организме, включая адекватную программу профилактических прививок. В настоящее время появляются возможности для внедрения в практику здравоохранения и методов иммунопрофилактики этих видов злокачественных новообразований у детей.

В заключение нам хотелось бы отметить, что все законченные исследования и новые разработки, проведенные на кафедре и в проблемной лаборатории детской гематологии при ней, внедрены в практику здравоохранения. Это получило отражение в трех монографиях — «Клиника, течение и лечение острого лейкоза у детей» (1972), «Иммунология и иммунотерапия лейкоза» (1978), «Клетки крови у детей в норме и патологии» (1978), шести тематических сборниках трудов кафедры, методических рекомендациях «Диспансерный метод обслуживания детей с заболеваниями крови» (1977).

На кафедре защищено две докторские и 23 кандидатских диссертации по проблеме гемобластозов у детей. Получено авторское свидетельство на изобретение «Способ лечения острого лейкоза» (1977).

Работы аспирантов кафедры по этой проблеме отмечены двумя академическими премиями имени М. С. Маслова.

Коллектив кафедры продолжает многоплановые исследования по проблеме гемобластозов у детей в рамках программного исследования института «Болезни крови у детей» и кооперированных программ с рядом ведущих научно-исследовательских учреждений страны соответствующего профиля.

Л 75112 от 8/X 1979 г.

Объем 3¹/₄ п. л.

Зак. 1402. Тир. 500

Типография Минздрава РСФСР