УДК [616.155.392:616–006.446.2] –036.12-02-092-039.3»312»(045) Обзор

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ: СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА И ОСОБЕННОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ (ОБЗОР)

Т.Н. Жевак *— ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России, ассистент кафедры патофизиологии, кандидат медицинских наук;* ***Н.П. Чеснокова*** *— ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России, профессор кафедры патофизиологии, профессор, доктор медицинских наук;* ***Т.В. Шелехова*** *— ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России, профессор кафедры гематологии и профпатологии, профессор, доктор медицинских наук.*

CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA: CONTEMPORARY CONCEPTIONS OF ETIOLOGY, PATHOGENESIS AND PECULIARITIES OF CLINICAL MANIFESTATIONS (REVIEW)

T.N. Zhevak *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Pathological Physiology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science;* ***N.P. Chesnokova*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Pathological Physiology, Professor, Doctor of Medical Science;* ***T.V. Shelekhova*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Haematology and Professional Pathology, Professor, Doctor of Medical Science.*

Дата поступления — 03.03.2011 г. Дата принятия в печать — 20.05.2011 г.

Жевак Т.Н., Чеснокова Н.П., Шелехова Т.В. **Хронический лимфолейкоз: современные концепции этиологии, патогенеза и особенностей клинического течения (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 2. С. 377–385.**

В обзоре представлен анализ данных литературы и результатов собственных исследований авторов по проблемам этиологии, патогенеза, классификации и особенностей клинического течения хронического лимфолейкоза. Авторы акцентируют внимание не только на современных концепциях канцерогенеза, отражающих роль активации протоонкогенов, супрессии антионкогенов и генов апоптоза в механизмах развития неоплазий, но и на «специфических механизмах» индукции онкогенной трансформации клеток В-системы лимфоцитов с последующим развитием стадий промоции, опухолевой прогрессии и формированием выраженных клинических проявлений хронического лимфолейкоза. В статье указывается на возможность дальнейшего совершенствования использования характера иммунофенотипа и онкомаркеров в диагностике клинических вариантов хронического лимфолейкоза и оценке эффективности его терапии.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, протоонкогены, маркерные молекулы, цитокины, апоптоз.

Zhevak T.N., Chesnokova N.P., Shelekhova T.V. **Chronic lymphocytic leukaemia: contemporary conceptions of etiology, pathogenesis and peculiarities of clinical manifestations (review) // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2011. Vol. 7, № 2. P. 377–385.**

The research work presents an analysis of literature review and results of investigations on the problems of etiology, pathogenesis, classification and peculiarities of clinical manifestations of chronic lymphocytic leukaemia. Special attention is paid to both contemporary conceptions of carcinogenesis, reflecting the role of proto-oncogenes activation, antioncogenes and apoptosis genes suppression in mechanisms of neoplasia development and «specific mechanisms» of oncogenic transformation induction of B-lymphocytes and the subsequent development of the stages of promotion, progression and marked clinical manifestations of formation. Possibility of further improvement of use of immune phenotype character and oncomarkers in diagnostics of chronic lymphocytic leukaemia clinical variants and in evaluation of effectiveness of its therapy has been indicated in the article.

Key words: chronic lymphocytic leukaemia, proto-oncogenes, marker molecules, cytokines, apoptosis.

Эпидемиологические сведения. Группа новообразований кроветворной и лимфоидной тканей — гемобластозы — включает разнообразные по морфологии и клиническим проявлениям заболевания. Ежегодно в мире регистрируется 11,5% заболевших хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) от общего числа заболевших гемобластозами [1]. По данным А.И. Воробьева (2007) [2], среди всех лимфатических опухолей в мире хронический лимфолейкоз развивается приблизительно в 7% случаев. Это наиболее распространенный вид лейкоза в странах Европы и Северной Америки. В этих странах на его долю приходится около 30% от всех лейкозов [1, 3].

ХЛЛ — в основном болезнь людей пожилого возраста. Более 70% заболевают в возрасте старше 60 лет, средний возраст заболевших составляет 65–69 лет. Менее 10% заболевают в возрасте до 40 лет. Некоторые авторы, однако, отмечают, что ХЛЛ в возрасте до 35 лет не является больше казуистической редкостью [4, 5]. ХЛЛ чаще встречается у мужчин, соотношение заболевших мужчин и женщин составляет в среднем 2:1 [5], хотя описаны колебания этого показателя в разных странах: например, это соотношение равно 1,4:1 в Швейцарии и 3,2:1 в Китае [6].

Ежегодная заболеваемость ХЛЛ составляет 3–3,5 на 100000 жителей, увеличиваясь до 20 на 100000 для лиц старше 65 и до 50 на 100000 после 70 лет [1, 7]. Благодаря современной терапии продолжительность жизни больных ХЛЛ неуклонно растет и в настоящее время часто достигает 20–25 лет [1].

Этиологические факторы и факторы риска развития хронического лимфолейкоза. При изучении этиологии онкологических заболеваний большое внимание уделяется выявлению канцерогенов и выяснению механизмов их действия. Канцерогены играют важную роль в индукции многих онкозаболеваний, в частности в развитии рака легких, рака

Ответственный автор — Жевак Татьяна Николаевна.
Адрес: 410056, г. Саратов, ул. Бахметьевская, 39, кв. 9.
Тел.: +79272261977.
E-mail: zhevakt@rambler.ru

щитовидной железы, рака кожи, рака молочной железы, миелолейкозов и ряда других. Однако не установлено прямой связи между действием канцерогенов и развитием хронического лимфолейкоза, хотя некоторыми исследователями предприняты попытки выявить взаимосвязь влияния различных физических, химических и биологических факторов и частоты возникновения хронического лимфолейкоза [1]. Так, не наблюдалось увеличения частоты ХЛЛ среди лиц, подвергавшихся воздействию ионизирующей радиации. В то же время известно, что ионизирующее излучение имеет наибольшее значение в возникновении ряда других миелопролиферативных заболеваний [8, 9]. Не обнаружено также увеличения частоты ХЛЛ среди лиц, работавших с такими канцерогенами, как бензол [10], автомобильный бензин [11], газолин [12], а также среди работавших в течение многих лет с полимерами и пластмассами, в то время как в некоторых исследованиях в этих группах наблюдения установлена повышенная частота неходжкинских лимфом [13, 14]. В ряде исследований продемонстрировано увеличение частоты острых миелоидных лейкозов среди курильщиков сигарет, однако большие когортные исследования не показали влияния курения на частоту развития ХЛЛ [15]. Не обнаружено увеличения частоты ХЛЛ среди больных такими хроническими инфекциями, как сифилис и туберкулез, или аутоиммунными заболеваниями [16].

Лишь немногие исследователи указывают на возможность влияния экзогенных факторов на развитие ХЛЛ. Так, результаты обследования фермеров, у которых был установлен повышенный риск возникновения волосатоклеточного лейкоза, выявили и незначительное повышение у них частоты ХЛЛ, причем чаще всего среди лиц, пользовавшихся в работе ДДТ и другими пестицидами [17]. Увеличение частоты возникновения ХЛЛ, по данным некоторых авторов, обнаружено также у обслуживающих высоковольтные электрические линии и у проживающих вблизи них: частота ХЛЛ была в 1,5–3,7 раза выше популяционной, причем отмечена зависимость заболеваемости от дозы излучения [18].

В ряде исследований показана роль наследственности в возникновении ХЛЛ. Хронический лимфолейкоз — самая частая форма лейкоза у кровных родственников как по горизонтальной, так и по вертикальной линии. Риск развития лимфопролиферативного заболевания для родственников больных ХЛЛ в 30 раз выше, чем для лиц, не имеющих больных ХЛЛ в своих семьях, и этот риск в основном отмечен в отношении развития ХЛЛ [19]. Роль наследственного фактора подтверждается также обнаружением в семьях, где есть несколько больных ХЛЛ, у здоровых родственников определенных признаков ИДС, свойственных ХЛЛ, в виде снижения количества γ-глобулина в крови и угнетения способности лимфоцитов к бласттрансформации [1].

Кроме того, при ХЛЛ у кровных родственников отмечена особенность, которая присуща ряду наследственных заболеваний, — так называемый феномен антисипации: во втором поколении болезнь развивается раньше и характеризуется более быстрым прогрессированием, чем в предыдущем. M. Horwitz и соавт. впервые опубликовали данные о более раннем начале заболевания у детей по сравнению с родителями при ХЛЛ, указав, что эта разница составляет 15 лет. Причем, по данным авторов, средний возраст заболевших в первом поколении 66 лет, а во втором 51 год [20]. Эти данные подтверждены двумя другими наблюдениями. В одном из них указывается, что средняя разница возраста начала заболевания между поколениями составляла 22 года [21], в другом — 16 лет [22].

Повышенная частота заболеваемости ХЛЛ среди кровных родственников заставляет предполагать наследование определенного гена или генов, играющих роль в возникновении заболевания. На протяжении нескольких лет для изучения хромосомных нарушений при ХЛЛ с успехом применяется метод FISH. Причем установлено, что интерфазный анализ позволяет выявлять изменения кариотипа клеток вне митоза, на стадии интерфазы. Последнее обстоятельство значительно расширяет возможности анализа хромосомных аберраций при ХЛЛ, характерной особенностью которого является сравнительно низкий митотический индекс. С помощью этого подхода нарушения кариотипа обнаруживают у 80% больных, тогда как обычное цитогенетическое исследование выявляет их только у 40–50% больных [23].

Для ХЛЛ наиболее характерны следующие нарушения кариотипа: дополнительная хромосома 12, делеции длинного плеча хромосом 6 и 13, различные перестройки длинного плеча хромосомы 11. В ряде случаев наблюдаются характерные для В-клеточных новообразований транслокации с участием района 14q32 (область локализации IgH), среди которых преобладают t (11;14) (q13; q32), t (2;14) (p13; q32), t (14;19) (q32; p13) [24].

По результатам использования метода интерфазного анализа (FISH) была представлена частота отдельных хромосомных перестроек у больных ХЛЛ: делеция 13q14 составила 64%, делеция 11q — 15%, трисомия 12–25%, делеция 17p — 8% [25].

При исследовании кариотипа методом сравнительной геномной гибридизации у 24 больных из семей, где не менее двух кровных родственников были больны ХЛЛ, у трети обследованных были обнаружены делеции короткого плеча хромосомы X — Xp11.2-p21. Такие делеции не отмечены при спорадическом ХЛЛ. Кроме того, у 5 из 24 больных выявлены делеции длинного плеча хромосомы 4–4q11-q21. Описан только один случай спорадического ХЛЛ с делецией длинного плеча хромосомы 4. Возможно, дальнейшие исследования позволят обнаружить локализованные в районах делеции гены — супрессоры опухолевого роста, которые играют определенную роль в патогенезе ХЛЛ [26].

В эксперименте на животных была также исследована роль гена TCL1, локализованного в регионе 14q32.1. Введение этого гена мышам показало, что у трансгенных мышей появляются клоны $CD5^+$ В-лимфоцитов с IgM на мембране. К 12 мес. жизни у трансгенных мышей развилось заболевание, чрезвычайно напоминающее ХЛЛ. Известно, что транслокация этого гена в регион Т-клеточного рецептора имеет значение в патогенезе Т-пролимфоцитарного лейкоза. В то же время повышенная экспрессия гена *TCL1 имеет место* у всех больных В-ХЛЛ. В дальнейшем при исследовании региона хромосомы 14–14q32.3, часто делетированного у больных ХЛЛ, авторы обнаружили два гена — *miR15* и *miR16,* которые оказались делетированными или супрессированными у большинства обследованных больных ХЛЛ [1].

Классификационная характеристика хронического лимфолейкоза. В настоящее время различают В- и Т- клеточные варианты хронического лимфолейкоза. Первый наблюдается значительно чаще и со-

ставляет более 90% всех случаев хронических лимфолейкозов в Европе и США [2]. Видимо, поэтому многие авторы относят хронический лимфолейкоз к В-клеточным лимфопролиферативным заболеваниям. По определению М.А. Волковой (2007) [1], хронический лимфолейкоз — это В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, морфологическим субстратом которого является клон лимфоцитов, имеющих размеры и морфологию нормального зрелого лимфоцита и иммунофенотип, соответствующий иммунофенотипу В-лимфоцитов поздних стадий дифференцировки.

В нашей стране и за рубежом широко распространена классификация K.R. Rai и соавт. (1975), отражающая течение ХЛЛ и делящая его на стадии в зависимости от клинических проявлений. Другая классификация ХЛЛ, опубликованная в 1981 г. J.L. Binet и соавт., получила распространение в Европе (таблица).

Классификация ХЛЛ, представленная в работах А.И. Воробьева (2007) [2], объединяет по существу обе упомянутые классификации и позволяет их сопоставить.

В основу классификаций K.R. Rai и соавт. (1975), J.L. Binet и соавт. (1981), а также классификации в модификации А.И. Воробьева (2007) [2] положен единый принцип: учет массы опухоли и её распространения, наличие или отсутствие угнетения здоровых ростков кроветворения. Причем последний фактор оказывает даже большее влияние на продолжительность жизни больных, чем объем опухолевой массы, отражением которого являются количество лейкоцитов, лимфоцитоз, размеры лимфатических узлов и органов.

Описанные классификации характеризуются относительной четкостью признаков, лежащих в основе стадирования, они позволяют корректно сравнивать результаты, получаемые при лечении больных разными препаратами и разными клиниками. Но эти классификации не отражают характер и степень выраженности паранеопластических расстройств, системных метаболических и функциональных сдвигов, способствующих опухолевой прогрессии, а также не всегда позволяют прогнозировать течение заболевания и эффективность комплексной терапии. Приведенные классификации стадий ХЛЛ удобны при апробации методов лечения на большом числе больных, но они никак не отражают чувствительность опухоли к цитостатикам, не определяют целесообразность их выбора, а также методов комплексной симптоматической терапии, в частности противоинфекционной [2].

Патогенез. Патофизиологические механизмы возникновения и развития ХЛЛ остаются недостаточно изученными, несмотря на доступность малигнизированных клеток для исследования. В настоящее время при изучении патогенеза ХЛЛ большое внимание уделяется генетическим аномалиям, особенно выявляемым при цитогенетическом исследовании интерфазных ядер, соотношению между пролиферативной активностью и апоптозом, изменению структуры и функции В-клеточного рецептора.

Нормальные В-лимфоциты, содержащие набор немутировавших генов вариабельной области иммуноглобулинов (V-гены), вырабатывают аутоантитела и антитела, способные связывать множество антигенов, включая углеводные остатки гликопротеинов, бактерий и вирусов, нуклеиновые кислоты и фосфолипиды, представляющие первую линию защиты против микроорганизмов [27]. Повторяющаяся антигенная стимуляция приводит, по мнению авторов, к появлению генетических аномалий, в результате чего возникает неопластическая трансформация В-клеток, происходит образование клона лейкемических клеток и развивается лимфолейкоз. При этом чужеродные антигены и аутоантигены могут стать важными стимулами для развития ХЛЛ, в частности при повторных воздействиях антигенов микроорганизмов. Начальные генетические повреждения, выявляемые при ХЛЛ, вероятно, возникают в незрелых В-клетках, о чем может свидетельствовать наличие антигенов CD5 в малигнизированных клетках.

Рядом исследований установлено, что существует два варианта В-клеточного ХЛЛ. Морфо-

Классификация ХЛЛ по А.И. Воробьеву (2007)

Стадии хронического лимфолейкоза по Rai (1975)		Стадии хронического лимфолейкоза по Binet (1981)	
Стадия 0	Только лимфоцитоз в крови более 15,0х109/л, в костном мозге — более 40%; прогноз — хороший, продолжительность жизни соответствует популяционной	Стадия А	Содержание гемоглобина более 100 г/л, тромбоцитов более 100х109/л, увеличение лимфатических узлов в 1–2 областях; медиана выживаемости — как в популяции
Стадия I	Лимфоцитоз сочетается с увеличением лимфоузлов; прогноз — промежуточный, медиана выживаемости — 9 лет	Стадия В	Содержание гемоглобина и тромбоцитов выше тех же показателей, но лимфоузлы увеличены в трех и более областях; медиана выживаемости — 7 лет
Стадия II	Лимфоцитоз + спленомегалия и (или) увеличение печени, независимо от размеров лимфоузлов; прогноз — промежуточный, медиана выживаемости — 6 лет	—	—
Стадия III	Лимфоцитоз и снижение уровня гемоглобина менее 110 г/л, независимо от увеличения лимфоузлов, селезенки, печени; прогноз — плохой, медиана выживаемости — менее трех лет	Стадия С	Содержание гемоглобина менее 100 г/л, тромбоцитов — менее 100х109/л при любом количестве зон с увеличенными узлами и независимо от увеличения селезенки и печени; медиана выживаемости — 2 года
Стадия IV	Лимфоцитоз плюс тромбоцитопения ниже 100х109/л, независимо от анемии и размеров лимфоузлов, селезенки и печени; прогноз — плохой, медиана выживаемости — 1,5 года	—	

логический субстрат опухоли при одном из вариантов — В-лимфоциты, контактировавшие с антигеном и являющиеся клетками памяти, при втором — В-лимфоциты, не контактировавшие с антигеном (наивные). На поверхностных мембранах не контактировавших с антигеном наивных В-лимфоцитов экспрессируются продукты не подвергшихся мутациям генов иммуноглобулинов IgM и IgD. Именно такие клетки определяются у ряда больных В-ХЛЛ. В то же время результаты других исследований указывают на происхождение субстратных клеток при В-ХЛЛ из активированных, ранее взаимодействовавших с антигеном В-лимфоцитов. Об этом свидетельствуют данные исследования *$IgV_н$-генов* в лимфоцитах [1].

Как известно, в лимфатическом узле после встречи В-лимфоцитов с антигеном начинается их пролиферация, в результате которой образуются вторичные фолликулы. В терминальных центрах вторичных фолликулов происходят многочисленные соматические мутации генов, кодирующих белки вариабельных регионов Н- и L-цепей иммуноглобулинов. Соматические гипермутации направлены на повышение аффинности, то есть соответствия активных центров вырабатываемых антител детерминантам того антигена, после контакта с которым начался процесс пролиферации лимфоцитов. Каждый раз при такой мутации происходит замена всего одного-двух нуклеотидов в молекуле ДНК и соответственно изменение структуры иммуноглобулина. Мутации происходят случайным образом. Если в результате произошедшей замены аффинность вырабатываемого антитела снижается, лимфоцит подвергается апоптозу; если повышается, он продолжает делиться, образуя клон лимфоцитов, которые затем превращаются в плазматические клетки или в клетки памяти, производящие высокоаффинные по отношению к данному антигену антитела. Показано, что примерно в половине случаев В-ХЛЛ опухолевые лимфоциты не имеют признаков соматических мутаций *$IgV_н$*-генов, в другой половине имеют, что свидетельствует об участии лимфоцитов второй группы в Т-зависимом иммунном ответе [28, 29].

Эти данные сформировали представление о том, что в тех случаях, когда лимфоциты при В-ХЛЛ имеют признаки мутаций $IgV_Н$-генов, морфологическим субстратом опухоли являются клетки памяти, а при В-ХЛЛ без признаков мутаций $IgV_Н$-генов — наивные клетки. Сравнение интенсивности экспрессии различных антигенов на поверхности В-лимфоцитов при ХЛЛ показало, что лимфоциты с признаками мутаций $IgV_Н$-генов интенсивно экспрессируют антигены CD71, CD62L, CD39. На поверхности клеток без признаков мутаций $IgV_Н$-генов высока плотность экспрессированных антигенов CD38, CD69, CD40, HLA-DR [30].

Другая точка зрения относительно инициирующих механизмов развития ХЛЛ нашла отражение в последующих работах [31]. Анализ длины теломер патологических лимфоцитов ($CD5^+$, $CD19^+$) без признаков соматических мутаций $IgV_Н$-генов показал, что теломеры в этих клетках достоверно значительно короче, чем в лимфоцитах здоровых доноров того же возраста и даже в лимфоцитах при ХЛЛ с наличием соматических мутаций $IgV_Н$-генов. Отсутствие ошибки в этих результатах подтверждается высокой активностью в лимфоцитах с укороченными теломерами фермента теломеразы, функция которой — восстанавливать длину теломер, и активность которой поэтому наиболее высока в клетках с короткими теломерами. Теломеры укорачиваются при каждом делении клетки [32], а деление лимфоцитов происходит после контакта с антигеном. Отсюда очевидно, что лимфоциты с более короткими, чем в норме, теломерами, безусловно, контактировали с антигеном. Это показывает, что при обоих вариантах ХЛЛ морфологическим субстратом опухоли являются клетки, контактировавшие с антигеном и превратившиеся в клетки памяти. Это подтверждается и одинаковой экспрессией при обоих вариантах характерного для клеток памяти антигена CD27 [30, 33], и в значительной степени сходным профилем экспрессируемых генов, характерным для клеток памяти, при обоих вариантах ХЛЛ [34, 35].

Таким образом, можно полагать, что аутоантигены или суперантигены патогенных микроорганизмов могут играть важную роль в патогенезе заболевания. Одним из доказательств роли антигенной стимуляции в развитии ХЛЛ может служить сходство поверхностного иммунофенотипа лейкемических клеток и ранее взаимодействовавших с антигеном активированных В-клеток (увеличение экспрессии антигенов CD23, CD25, CD69, CD71 и CD27, уменьшение экспрессии антигенов CD22, CD79b, FcR11b и IgD).

Дифференцировка В-лимфоцита и продолжительность его жизни зависят от характера антигена, с которым происходит контакт. Отсюда понятна роль «В-клеточного рецептора», посредством которого осуществляется этот контакт и к ядру клетки проводятся сигналы как дифференцировки и пролиферации, так и апоптоза. При антигенной стимуляции, лежащей в основе клональной экспансии, через «В-клеточный рецептор» должен поступать эффективный сигнал в ядро клетки. Лейкемические клетки у разных подгрупп больных В-ХЛЛ могут отличаться в этом плане.

Стимулирующие и ростовые сигналы, исходящие из микроокружения, обеспечивают способность В-клеток к пролиферации и подавляют апоптоз. Эти сигналы передаются через «В-клеточный рецептор», рецепторы для цитокинов или хемокинов и другие лиганды, а также в результате непосредственного контакта с акцессорными и стромальными клетками [27].

Как известно, «В-клеточный рецептор» является комплексом *гомодимера иммуноглобулина поверхностной мембраны*, который связывается с антигеном, и *нековалентно связанных трансмембранных гетеродимеров Igα/Ig β (CD79α/CD79β)*, участвующих в передаче полученного в результате контакта с антигеном сигнала к ядру клетки, после чего в зависимости от характера сигнала в клетке начинается процесс пролиферации или апоптоза. Связывание молекул Igα и Igβ с поверхностным IgM в нормальном лимфоците индуцирует апоптоз, в то время как их связывание с IgD передает сигнал дифференцировки лимфоцитов до секретирующих иммуноглобулины плазматических клеток [36].

Получены данные, свидетельствующие о том, что В-ХЛЛ можно разделить на две подгруппы в зависимости от реакции на сигналы, поступающие через В-клеточный рецептор. В одной группе лимфоциты не реагируют на эти сигналы, в другой реагируют так же, как нормальные клетки [37, 38]. Сравнение реакции на сигналы, проводимые через «В-клеточный рецептор», с мутационным статусом клеток показало, что лимфоциты с отсутствием признаков мутаций $IgV_Н$-генов реагируют значительно активней на сигналы активации, чем клетки с признаками мутаций [39], которые демонстрируют полную или почти полную анергию по отношению к этим сигналам. Кроме того,

перекрестное связывание молекул «В-клеточного рецептора» с антителами к IgM в опытах in vitro мимикрирует связывание антигена с «В-клеточными рецепторами» и обеспечивает передачу сигналов в клеточное ядро, что, возможно, имеет место при отсутствии мутаций IgV_H-генов [27]. Предпринятые попытки выяснить причину анергии пока не увенчались успехом [40]. Можно предположить, что анергичность этих клеток связана с предшествующими антигенными воздействиями или с изменением структуры «В-клеточных рецепторов», связанных с соматическими мутациями или с неспособностью вступать в контакт с соответствующими антигенами in vivo. Другое возможное объяснение неспособности «В-клеточного рецептора» к передаче сигналов — невозможность его отсоединения от акцессорных молекул, необходимых для эффективной передачи сигнала, и наличие мутаций, приводящих к изменениям в этих акцессорных структурах. Важно отметить, что в этих случаях сохраняется способность реагировать на стимулы, передаваемые через IgD [27].

Отличительным признаком В-системы лимфоцитов при ХЛЛ является низкая экспрессия «В-клеточного рецептора». Генетические дефекты компонентов «В-клеточного рецептора», за исключением сообщения о мутациях в гене CD79B, не установлены. Транскрипция и внутриклеточный синтез компонентов «В-клеточного рецептора» остаются нормальными. Высказана также точка зрения, что нарушена сборка «В-клеточного рецептора» и транспортировка из эндоплазматического ретикулума на поверхностную мембрану клетки из-за особенностей вторичной структуры и дефектов гликозилирования в μ-цепях и цепях CD79A (но не в CD79B). Причем, если мутации V-генов приводят к изменениям структуры «В-клеточного рецептора» и потере способности связывать стимулирующий антиген, экспансия В-лимфоцитов может приостанавливаться.

Низкий уровень экспрессии «В-клеточного рецептора» на лейкемических клетках при ХЛЛ коррелирует с уменьшенной способностью к индукции активности тирозинкиназы, нарушениями внутриклеточной мобилизации ионов кальция и фосфорилирования тирозина.

Пролиферация клеток при В-ХЛЛ может происходить как в результате связывания активационных молекул с «В-клеточным рецептором», так и без соединения с ним. Как показано в опытах in vitro, при взаимодействии с клетками стромы, связывание антигена CD38 с его натуральным лигандом CD31позволяет клеткам В-ХЛЛ избежать апоптоза. Подобные механизмы предотвращения апоптотической гибели лейкемических клеток, вероятно, действуют и in vivo.

Характерным признаком В-ХЛЛ считается аккумуляция зрелых трансформированных В-клеток, избежавших программированной клеточной гибели в фазе G0/G1 клеточного цикла. Эти клетки обладают низкой пролиферативной активностью, что нашло подтверждение в гипотезе, согласно которой в накоплении значительного количества В-клеток решающая роль принадлежит дефектам апоптоза. При ХЛЛ транслокации антиапоптотического гена BCL2 встречаются крайне редко (менее чем в 1% случаев). Роль BCL2 в развитии ХЛЛ не совсем ясна, так как в опытах in vitro не установлена корреляция между апоптозом и количеством экспрессируемого белка BCL2. Наряду с этим отмечается гиперэкспрессия других белков, относящихся к семейству BCL2 (BCL–XL, BAG-1, BCL–XS).

Накопление лейкемических клеток, находящихся в ранних фазах клеточного цикла (G0/G1), может также быть обусловлено дисрегуляцией регуляторных генов клеточного цикла. При ХЛЛ у большинства больных в лейкемических клетках увеличивается содержание белка CDKN1B — негативного регулятора циклина. Белок играет ключевую роль в переходе клеток в последующие стадии клеточного цикла. Полагают, что гиперэкспрессией белка CDKN1B может быть обусловлена аккумуляция большого количества В-клеток в ранних фазах клеточного цикла. Эти данные согласуются с гипотезой, что развитие ХЛЛ в большей степени обусловлено накоплением малигнизированных клеток, чем их пролиферацией [27].

Изложенная гипотеза подтверждается и другим исследованием, в ходе которого обнаружено, что Т-лимфоциты больных ХЛЛ синтезируют и секретируют большее количество ИЛ-4, чем Т-лимфоциты здоровых доноров. Добавление ИЛ-4 к культуре лимфоцитов больных ХЛЛ прекращало их спонтанный апоптоз, что коррелировало с повышением уровня BCL-2 в лимфоцитах. У получавших лечение больных ХЛЛ обнаружена повышенная восприимчивость лейкемических лимфоцитов к антиапоптотическому действию ИЛ-4 [1]. Экспансия клонов клеток ХЛЛ поддерживается также такими цитокинами, как фактор роста эндотелия сосудов, хемокинами, подобными SDF-1 [27].

В дальнейших исследованиях при изучении клеточной кинетики удалось показать, что ХЛЛ не является статическим заболеванием, обусловленным только накоплением долгоживущих лимфоцитов. Это, скорее, динамический процесс, в основе которого лежит селективное выживание отдельных клонов лейкемических клеток. В последующем происходит активация лейкемических клеток антигеном CD154, экспрессирующимся на мембранах Т-клеток, и антигеном CD31 эндотелиальных клеток, сочетающаяся с нарушением регуляции экспрессии CD38 и, возможно, ZAP-70, что сопровождается стимуляцией клеточного деления и усилением резистентности к апоптозу. Из центров пролиферации клетки поступают в системную циркуляцию, где на их поверхности начинает снижаться уровень активационных маркеров. Клетки, на которых еще сохраняются активационные маркеры, под влиянием хемокинов возвращаются в центры пролиферации, где при участии CD38 повторяется клеточный цикл [27].

Депрессии апоптоза и выживаемости В-лимфоцитов при ХЛЛ способствует их взаимодействие с Т-лимфоцитами, которые рекрутируются опухолевыми клетками, конститутивно экспрессирующими привлекающие Т-клетки хемокины CLL17 и CLL22 [27]. При ХЛЛ имеет место увеличение содержания Т-лимфоцитов, способствующее пролиферации лейкемических В-лимфоцитов как в связи с усилением продукции ИЛ-4, так и при взаимодействии В- и Т-лимфоцитов через систему CD40/CD40L (лиганд). Как известно, молекула CD40, экспрессируемая на В-лимфоцитах в условиях нормы, является членом семейства рецепторов к ФНОα, участвующих в процессах дифференцировки и пролиферации В-лимфоцитов. В то же время лиганд к CD40 экспрессируется активированными Т-лимфоцитами. При взаимодействии CD40/CD40L продуцируется белок survivin, являющийся мощным ингибитором апоптоза и индуктором пролиферации В-клеток [41].

Как при многих опухолях, при ХЛЛ обнаружена повышенная васкуляризация костного мозга и лимфатических узлов, особенно при прогрессировании болезни. Обнаружено характерное для гипоксии, возникающей при росте опухоли, увеличение способности В-лимфоцитов секретировать фактор роста эндотелия сосудов VEGF, а также корреляция между уровнем VEGF в плазме и стадией ХЛЛ.

При ХЛЛ изменен и уровень молекул адгезии: обнаружено повышение экспрессии клетками β_2-интегрина на поверхностных мембранах малигнизированных клеток при ХЛЛ параллельно увеличению количества лимфоцитов в крови и увеличение уровня растворимых молекул адгезии в сыворотке (sVCAM-1) при больших опухолевых массах. В то же время отмечен низкий уровень экспрессии α — цепи молекулы адгезии CD22 на поверхности В-клеток при ХЛЛ, что авторы связывают с дефектами структуры гена CD79A [1].

Кроме того, интересны исследования, касающиеся уровня интерлейкина-6. Действие ИЛ-6 осуществляется через интерлейкиновый рецептор, имеющий две цепи. Цепь α представляет собой гликопротеин длиной 80 кд, gp 80, с которым ИЛ-6 связывается первоначально. Затем этот комплекс связывается с β-цепью, являющейся трансмембранной молекулой длиной 130 кд, gp 130. Именно этот комплекс является полноценным рецептором, способным к проведению сигнала. В-лимфоциты при ХЛЛ экспрессируют gp 80, его уровень в крови выше, чем у здоровых доноров того же возраста. Известно, что уровень ИЛ-6 повышен при множественной миеломе и некоторых неходжкинских лимфомах, а также при аутоиммунных болезнях [1]. Вероятно, повышение уровня ИЛ-6 может способствовать развитию аутоиммунных осложнений.

Таким образом, описанные молекулярно-клеточные механизмы индукции ХЛЛ, несмотря на некоторые особенности, полностью согласуются с общепринятой концепцией канцерогенеза, согласно которой возникает активация протоонкогенов, обеспечивающих формирование атипизма малигнизированных клеток, на фоне подавления активности генов супрессии и апоптоза. Как следствие, нарушено соотношение между пролиферативной активностью малигнизированных клеток и возможностью апоптоза.

Особенности клинического течения ХЛЛ. В данном разделе представлены результаты собственных наблюдений 120 больных с ХЛЛ, находящихся на обследовании и стационарном лечении в клинике гематологии и профпатологии г. Саратова в период с 2009 по 2010 г., а также анализ данных литературы по проблемам диагностики, особенностей клиники и возможного прогноза заболевания.

В целях диагностики ХЛЛ использовались следующие общепринятые методы и критерии: оценка клеточного состава периферической крови, морфология лимфоцитов, наличие атипичных лимфоцитов, лимфоцитарная инфильтрация костного мозга (более 30% лимфоцитов) при диффузной или диффузно-интерстициальной лимфатической гиперплазии, характерный иммунофенотип В-лимфоцитов, наличие онкомаркеров, увеличение лимфатических узлов и селезенки, оценка общесоматического и иммунного статуса, а также цитокинового профиля с использованием таких современных методов, как проточная цитометрия, иммуноферментный анализ и ряда других.

Клинические, морфологические и цитогенетические исследования позволяют считать ХЛЛ неоднородным заболеванием, имеющим множество форм с различной клинической картиной, темпами нарастания признаков прогрессирования, длительностью болезни и ответом на терапию. Различают быстро прогрессирующую («активную»), «застывшую» («тлеющую») и промежуточную формы течения заболевания [1].

Проведенные нами клинические наблюдения свидетельствуют о том, что у ряда больных заболевание неуклонно прогрессирует и, несмотря на лечение, даже при современной терапии продолжительность жизни их составляет всего 4–5 лет. В то же время примерно у 15–20% больных клинические и гематологические признаки заболевания на протяжении многих лет остаются стабильными и минимально выраженными. У другой части больных даже без лечения в течение 10–15 лет, а в отдельных случаях 20–30 лет отмечается лишь незначительное увеличение количества лейкоцитов ($10\text{-}20 \times 10^9$/л), процент лимфоцитов в крови составляет 60–70, в костном мозге 45–55, число эритроцитов, содержание гемоглобина и число тромбоцитов нормальные. При таком варианте трепанобиопсия подвздошной кости редко выявляет диффузный тип инфильтрации, чаще нодулярный. Периферические лимфатические узлы при этом варианте не увеличены или увеличены очень незначительно, печень и селезенка не увеличены. При этой «застывшей», по выражению И. А. Кассирского, или «тлеющей», как ее называют в зарубежной литературе, форме ХЛЛ продолжительность жизни может не зависеть от наличия данной болезни. Однако спустя несколько лет у некоторых больных и при этом варианте течения болезни появляются признаки прогрессирования болезни, иногда очень быстрого, с присоединением инфекционных и аутоиммунных осложнений [1]. E. Montserrat и C. Rozman (1993) [42] проанализировали течение ХЛЛ более чем у 400 больных на протяжении многих лет. Они установили, что прогрессирование болезни наблюдается в течение пяти лет только у 13% больных «тлеющим» ХЛЛ и у 57% обычной, «активной», по выражению авторов, формой болезни, а 10-летний период переживают 78% больных первой и 43% второй формой.

Между двумя крайними формами болезни — быстро прогрессирующей и «застывшей» — имеются многочисленные случаи промежуточного течения, которое характерно для большинства случаев ХЛЛ и при котором признаки прогрессирования обычно появляются на 2–3-м году заболевания. Такой процесс отличается спокойным развитием и в течение ряда лет довольно успешно контролируется терапией. При современной терапии продолжительность жизни в большинстве случаев составляет 7–10 лет.

Известны редкие случаи спонтанных ремиссий при ХЛЛ. В современной литературе с тех пор, когда диагноз ХЛЛ ставят на основании не только морфологического, но также иммунологического исследования, таких случаев описано не более 25. Кооперативная группа по изучению ХЛЛ из Великобритании сообщила о 10 случаях спонтанных ремиссий у больных с иммунологически доказанным ХЛЛ (у 5 мужчин и 5 женщин в возрасте от 47 до 73 лет). У восьми больных была стадия А, у двух — стадия В по Binet с генерализованной лимфаденопатией и увеличенной селезенкой. Абсолютное количество лимфоцитов в момент установления диагноза ХЛЛ составляло у разных больных от $5{,}7 \times 10^9$/л до 124×10^9/л. Клетки $CD5^+CD19^+$ или $CD5^+CD23^+$ с рестрикцией L-цепи при постановке диагноза составляли от 20 до 50% от

всех лимфоцитов. Продолжительность заболевания была от 6 до 12 лет. Никто из больных лечения не получал, и причина развития ремиссии неизвестна. Ремиссия выражалась не только в снижении количества лейкоцитов и абсолютного числа лимфоцитов, но и в нормализации размеров лимфатических узлов и селезенки. Иммунологическое исследование при констатации ремиссии только у одного больного выявило 6% клеток $CD5^+CD19^+$ среди лимфоцитов, у остальных этот клон вообще не определялся. До настоящего времени не предложено какого-либо объяснения таких случаев [43].

По нашим наблюдениям, ХЛЛ часто долгое время может оставаться незамеченным и диагностируется случайно при обращении к врачу по другому поводу или при проведении профосмотра. Проведенный анализ крови выявляет небольшой лейкоцитоз и абсолютный лимфоцитоз в периферической крови более 5×10^9/л. При этом в ряде случаев удается выявить небольшое увеличение лимфатических узлов, чаще всего это шейные, над- и подключичные лимфатические узлы и лимфатические узлы в подмышечных областях. Они имеют тестоватую консистенцию, мягкие, подвижные, не спаянные между собой и с окружающими тканями. Обычно они безболезненны, болезненность появляется при присоединении местной инфекции. Часто именно присоединение респираторной инфекции, сопровождающееся увеличением лимфоузлов и их болезненностью, позволяет поставить диагноз хронического лимфолейкоза. Размеры лимфатических узлов у разных больных могут изменяться в очень широких пределах — от 0,5–2,0 до 10 и более см в диаметре и варьировать у одного больного в разных областях. Позднее увеличенные лимфатические узлы могут сливаться между собой, образуя конгломераты. У большинства больных увеличиваются периферические лимфоузлы, лимфоузлы брюшной полости, селезенка и иногда печень. Медиастинальные лимфатические узлы увеличиваются редко и обычно незначительно. Прорастания в соседние органы нами отмечено не было.

Возвращаясь к описанию картины периферической крови, необходимо отметить, что она очень вариабельна. Абсолютное количество лейкоцитов и лимфоцитов при ХЛЛ нарастает медленно. Высокий лейкоцитоз с преобладанием лимфоцитов в периферической крови появляется после длительного развития заболевания. Лейкоцитоз нарастает и может достигнуть высоких цифр: по нашим наблюдениям — $200–250\times10^9$/л, а по данным литературы — $500–1000\times10^9$/л [1]. Лимфоцитоз нарастает параллельно увеличению числа лейкоцитов и при высоком лейкоцитозе может составлять 60–99%. В периферической крови преобладают зрелые лимфоциты, но при высоком лейкоцитозе возможно появление 3–5% пролимфоцитов. Часто присутствуют атипичные лимфоциты.

Как уже отмечалось, в начале болезни при незначительных изменениях крови и увеличении лимфатических узлов жалобы у больных обычно отсутствуют. При более выраженных изменениях периферической крови и значительном увеличении лимфоузлов появляются жалобы на повышенную утомляемость, некоторую слабость и на повышенную потливость.

В миелограмме на ранних этапах болезни обнаруживается обычно 40–50% лимфоцитов, при высоком же лейкоцитозе наблюдается их преобладание — лимфоциты могут составлять 95–98% всех клеточных элементов костного мозга, может появиться 3–5% пролимфоцитов.

Содержание гемоглобина, количество эритроцитов и тромбоцитов на ранних стадиях болезни, как правило, нормальные, при высоком лейкоцитозе обычно наблюдается их снижение за счет вытеснения здоровых ростков кроветворения увеличивающимся клоном лимфоцитов, а также в результате присоединения аутоиммунного механизма. При аутоиммунных процессах уровень гемоглобина, количество эритроцитов и тромбоцитов обычно оказываются значительно более низкими.

Помимо темпов нарастания опухолевой массы, в течении и исходах ХЛЛ большое значение имеют аутоиммунные и особенно инфекционные осложнения, которые решают судьбу большинства больных. В их развитии центральная роль принадлежит нарушению иммунного статуса больных ХЛЛ. Характеризуя иммунный статус больных В-ХЛЛ, следует отметить, что, по данным литературы, при ХЛЛ количество В-лимфоцитов увеличено. Количество Т-лимфоцитов также повышено, что, по-видимому, является проявлением иммунологической реакции на антигенную стимуляцию и наличие самих опухолевых клеток [1].

Касаясь механизмов развития аутоиммунных осложнений, следует отметить, что было установлено, что не содержащие мутаций IgV_H-генов клетки больных ХЛЛ, в отличие от имеющих мутации, способны вырабатывать полиреактивные и аутореактивные антитела [27]. Вероятно клеткам, не содержащим мутаций IgV_H-генов, принадлежит важная роль в развитии аутоиммунной агрессии.

Аутоиммунный механизм, видимо, может поддерживаться и увеличением уровня β_2-микроглобулина, который является L-цепью молекулы гистосовместимости I класса. Он связан с одним из иммуноглобулиноподобных участков (доменов) расположенной на поверхности клетки части α-цепи молекулы и выполняет функцию стабилизатора молекулы. β_2M всегда в небольших количествах обнаруживается в сыворотке, но при ХЛЛ его уровень может резко возрастать.

В свою очередь, развитие инфекционных осложнений может быть объяснено следующими фактами. Содержание В-лимфоцитов при ХЛЛ высокое, но нарушена их плазматизация, и наблюдается гипогаммаглобулинемия. Может быть снижено количество всех трех обычно исследуемых иммуноглобулинов — IgA, IgG и IgM [2]. Частота гипоглобулинемии возрастает по мере течения болезни и через 7–8 лет отмечается у 70% больных [44]. Отмечается связь со стадией заболевания — снижение уровня иммуноглобулинов всех классов, особенно IgG и IgA в 2 раза и более в терминальной стадии [1]. Гипоиммуноглобулинемия может быть обусловлена, например, нарушением взаимодействия Т- и В-лимфоцитов, повышенным содержанием Т-супрессоров, неспособностью лейкозных В-лимфоцитов отвечать на регуляторные цитокины, вырабатываемые нормальными Т-лимфоцитами [2, 45]. Кроме того, имеются данные, что при ХЛЛ в клеточной культуре NK-киллеры угнетают секрецию иммуноглобулинов нормальными В-клетками [46]. При использовании чувствительных методов определения почти у 60% больных обнаруживается моноклональный иммуноглобулин [47]. Моноклональный иммуноглобулин содержит тяжелую цепь μ- или δ- или обе тяжелые цепи иммуноглобулинов и одну из легких цепей κ или λ. Моноклональность цитоплаз-

матического иммуноглобулина доказывается четче, чем поверхностного [48].

Ранее проведенное нами исследование также позволило обнаружить, что содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови обследованных нами больных ХЛЛ снижено, особенно IgA (1,36±0,61 г/л) и IgM (0,47±0,2 г/л) [49]. Таким образом, очевидно, что обследуемый нами контингент больных подвержен инфекциям, в частности в связи со снижением уровня IgA инфекциям слизистых оболочек. Низкий уровень IgM свидетельствует о снижении защиты против бактериальных инфекций.

Заключение. Резюмируя изложенное, следует заключить, что проблемы патогенеза ХЛЛ остаются в значительной мере неразрешенными, в частности остается открытым вопрос о роли этиологических факторов в механизмах онкогенной трансформации В-системы лимфоцитов, приводящей к последующему развитию стадии промоции и опухолевой прогрессии. Практически не изучены вопросы, касающиеся характера системных паранеопластических сдвигов, отражающих динамическое взаимодействие реакций адаптации и дезадаптации в динамике ХЛЛ. Не установлены в значительной мере и возможности расширения диагностических критериев оценки эффективности комплексной терапии и прогрессирования заболевания. В настоящее время становится очевидной необходимость дальнейшего изучения характера изменений иммунофенотипа, экспрессии онкомаркеров, а также иммунного статуса, цитокинового профиля, системных метаболических расстройств при ХЛЛ, корригирующих с качественными и количественными изменениями клеточного состава периферической крови, длительностью течения заболевания и тяжестью клинических проявлений патологии.

Библиографический список

1. Клиническая онкогематология: руководство для врачей/под ред. проф. М.А. Волковой (2-е изд.). М.: ОАО Изд-во Медицина. 2007. 1120 с.
2. Руководство по гематологии/под ред. академика А.И. Воробьева (4-е изд.). М: Ньюдиамед. 2007. 1275 с.
3. Bloomfield C.D., Foon K.A., Lemine E.G. Basic Principles and Clinical Management of Cancer. N. Y., 1993. P. 459–468.
4. Sgambati M.T., Linet M.S., Devesa S.S. Chronic Lymphoid Leukemias. N. Y.: Marsel Dekker, Inc. 2001. P. 33–62.
5. Rai K.R., Patel D.V. Haematology, Basic Principles and Practice, Churchill Livingstone Inc.N. Y.; London, 1997. P. 308–1322.
6. Cancer Incidence in Five Continents/D.M. Parkin, S.L. Whelan, J. Ferlay [et al.]. Vol. 7. IARC Scientific Publication Number 143. Lyon, France, 1997. P. 12–24.
7. Linet M.S., Blattner W.A. Cronic Lymphocytic Leukemia. Switz., 1988. P. 11–15.
8. Boice J.D., Lubin J.H. Occupational and environmental radiation and cancer // Cancer Causes Control. 1997. Vol. 8, № 3. P. 309–322.
9. Ron E. Ionizing radiation and cancer risk: Evidence from epidemiology // Radiat. Res. 1998. Vol. 150. P. 530–541.
10. Utterback D.F., Rinsky R.A. Benzene exposure assessment in rubber hydrochloride workers: A critical evaluation of previous estimates // Amer.J. Ind. Med. 1995. Vol. 27, № 5. P. 661–667.
11. Raabe G.K., Wong O. Leukemia Mortality by Cell Type in Petroleum Workers with Potential Exposure to Benzene // Environm Hlth Perspect. 1996. Vol. 104, suppl. 6. P. 1381–1392.
12. Risk of Cancer and Exposure to Gasoline Vapors/E. Lynge, A. Andersen, R. Nilsson [et al.] // Amer. J. Epidem. 1997. Vol. 145. P. 449–458.
13. An updated study of mortality among North American synthetic rubber industry workers/N. Sathiakumar, J. Graff, M. Macaluso [et al.] // Occup. Environ. Med. 2005. Vol. 62, № 12. P. 822–829.
14. Mortality among workers exposed ethylene oxide/K. Steenland, L. Stayner, A. Greife [et al.] // New Engl. J. Med. 1991. Vol. 324. P. 1402–1407.
15. Cigarette smoking and leukemia: results from the Lutheran Brotherhood Cohort Study/M.S. Linet, J.K. McLaughlin, A.W. Hsing [et al.] // Cancer Causes Control. 1991. Vol. 2, № 6. P. 413–417.
16. Leukemia, lymphoma, and multiple myeloma following selected medical conditions/M.M. Doody, M.S. Linet, A.G. Glass [et al.] // Cancer Causes Control. 1992. Vol. 3. P. 449–456.
17. Alavanja M.C., Blair A., Masters M.N. Cancer mortality in the U. S. flour industry // J. nat. Cancer Inst. 1990. Vol. 82, № 10. P. 840–848.
18. Comparative analyses of the studies of magnetic fields and cancer in electric utility workers: studies from France, Canada, and the United States/L.I. Kheifets, E.S. Gilbert, S.S. Sussman [et al.] // Occup. Environm. Med. 1999. Vol. 56, № 8. P. 567–574.
19. Familial chronic lymphocytic leukaemia: a survey and review of published studies/M.R. Yuille, E. Matutes, A. Marossy [et al.] // British journal of haematology. 2000. Vol. 109, № 4. P. 794–799.
20. Horwitz M., Goode E.L., Jarvik G.P. Anticipation in familial leukemia // Amer. J. Hum. Genet. 1996. Vol. 59, № 5. P. 990–998.
21. Yuille M.R., Houlston R.S., Catovsky D. Anticipation in familial chronic lymphocytic leukemia families // Leukemia. 1998. Vol. 12. P. 1696–1698.
22. Goldin LR, Pfeiffer RM, Li X, Hemminki K. Familial risk of lymphoproliferative tumors in families of patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the Swedish Family-Cancer Databas // Blood. 2004. Vol. 104. P. 1850–1854.
23. Döhner H., Stilgenbauer S., Lichter P. Chromosomal Abnormalities in Chronic Lymphocytic Leukemia // New Engl. J. Med. 2001. Vol. 344. P. 1254–1255..
24. CD40L stimulation enhances the ability of conventional metaphase cytogenetics to detect chromosome aberrations in B-cell chronic lymphocytic leukaemia cells/R. Buhmann, C. Kurzeder, J. Rehklau [et al.] // British Journal of Haematology. 2002. Vol. 118, № 4. P. 968–975.
25. Chromosome anomalies detected by interphase fluorescence in situ hybridization: correlation with significant biological features of B-cell chronic lymphocytic leukaemia/G.W. Dewald, S.R. Brockman, S.F. Paternoster [et al.] // British journal of haematology. 2003. Vol. 121, № 2. P. 287–295.
26. Chromosomal imbalances in familial chronic lymphocytic leukaemia: a comparative genomic hybridisation analysis FREE/B. Summersgill, P. Thornton, S. Atkinson [et al.] // Leukemia. 2002. Vol. 16. P. 1229–1232.
27. Хронический лимфолейкоз: современные представления об этиологии, патогенезе, классификации и диагностике заболевания/Д.Ф. Глузман, Г.М. Скляренко, В.А. Надгорная [и др.] // Здоров»я україни. 2009. Тематичный номер. С. 38–40.
28. Chronic lymphocytic leukemia B-cells express restricted sets of mutated and unmutated antigen receptors/F. Fais, F. Chiotto, S. Hashimoto [et al.] // J. Clin. Invest. 1998. Vol. 102. P. 1515–1525.
29. Schroeder H.W. Jr., Dighiero G. The pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia: analysis of the antibody repertoire // Immunol. Today. 1994. Vol. 15, № 6. P. 288–294.
30. B-cell chronic lymphocytic leukemia cells express a surface membrane phenotype of activated, antigen-experienced B lymphocytes/R.N. Damle, F. Chiotto, A. Valetto [et al.] // Blood. 2002. Vol. 99, № 11. P. 4087–4093.
31. Telomere length and telomerase activity delineate distinctive replicative features of the B-CLL subgroups defined by immunoglobulin V gene mutations/R.N. Damle, F.M. Batliwalla, F. Chiotto [et al.] // Blood. 2004. Vol. 103. P. 375–382.
32. Klingelhutz A.J., Foster S.A., Mc Dougall J.K. Telomerase activation by the E6 gene product of human papillomavirus type 16 // Nature. 1996. Vol. 380. P. 79–82.
33. Ranheim E.A., Cantwell M.J., Kipps T.J. Expression of CD27 and its ligand, CD70, on chronic lymphocytic leukemia B-cells // Blood. 1995. Vol. 85. P. 3556–3565.
34. Gene expression profiling of B-cell chronic lymphocytic leukemia reveals a homogeneous phenotype related to memory B-cells/U. Klein, Y. Tu, G.A. Stolovitzky [et al.] // J. exp. Med. 2001. Vol. 194, № 11. P. 1625–1638.

35. Relation of Gene Expression Phenotype to Immunoglobulin Mutation Genotype in B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia/A. Rosenwald, A.A. Alizadeh, G. Widhopf [et al.] // J. exp. Med. 2001. Vol. 194, № 11. P. 1639–1647.

36. Apoptosis or plasma cell differentiation of CD38-positive B-chronic lymphocytic leukemia cells induced by cross-linking of surface IgM or IgD/S. Zupo, R. Massara, M. Dono [et al.] // Blood. 2000. Vol. 95. P. 1199–1206.

37. Altered signal transduction secondary to surface IgM cross-linking on B-chronic lymphocytic leukemia cells: Differential activation of the phosphatidylinositol-specific phospholipase C/C. Hivroz, B. Geny, J.C. Brouet [et al.] // J. Immunol. 1990. Vol. 144, № 6. P. 2351–2358.

38. Defective calcium response in B-chronic lymphocytic leukemia cells: Alteration of early protein tyrosine phosphorylation and of the mechanism responsible for cell calcium influx/F. Michel, H. Merle-Beral, E. Legac [et al.] // J. Immunol. 1993. Vol. 150. P. 3624–3633.

39. Differential signaling via surface IgM is associated with VH gene mutational status and CD38 expression in chronic lymphocytic leukemia/S. Lanham, T. Hamblin, D. Oscier [et al.] // Blood. 2003. Vol. 101, № 3. P. 1087–1093.

40. Stevenson F.K., Caligaris-Cappio F. Chronic lymphocytic leukemia: revelations from the B-cell receptor // Blood. 2004. Vol. 103. P. 4389–4395.

41. Survivin is expressed on CD40 stimulation and interfaces proliferation and apoptosis in B-cell chronic lymphocytic leukemia/L. Granziero, P. Chia, P. Circosta [et al.] // Blood. 2001. Vol. 97. P. 2777–2783.

42. Montserrat E., Rozman C. Chronic lymphocytic leukaemia: prognostic factors and natural history // Bailliere»s clinical Haematology. 1993. Vol. 6. P. 849–857.

43. Spontaneous clinical regression in chronic lymphocytic leukaemia/R. Thomas, I. Ribeiro, P. Shepherd [et al.] // British Journal of Haematology. 2002. Vol. 116, № 2. P. 341–345.

44. Serum immunoglobulins in chronic lymphocytic leukemia/I. Ben-Bassat, Many, M. Modan [et al.] // Amer. J. Med. Sci. 1979. Vol. 278, № 1. P. 4–9.

45. Jefferson D.Jr., Thomas R. Absolute CD4 and CD8 Counts and CD4-to-CD8 Ratios in Eight Patients with Indolent B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia // Southern Medical Journal. 2004. Vol. 97, № 3. P. 236–239.

46. Kay N.E., Perri R.T. Evidence that large granular lymphocytes from B-CLL patients with hypogammaglobulinemia down-regulate B-cell immunoglobulin synthesis // Blood. 1989. Vol. 73. P. 1016–1019.

47. Моноклональные легкие цепи в моче больных хроническим лимфатическим лейкозом/Г.И. Абелев, Э.Р. Карамова, Н.Е. Андреева [и др.] // Иммунология. 1983. № 6. С. 33–37.

48. Benign monoclonal B-cell lymphocytosis — a benign variant of CLL: clinical, immunologic, phenotypic, and cytogenetic studies in 20 patients/T. Han, M. Ozer, M. Gavigan [et al.] // Blood. 1984. Vol. 64. P. 244–252.

49. Жевак Т.Н. Особенности клинического течения хронического лимфолейкоза // Научные чтения: матер. науч.-практ. конф. молодых ученых СГМУ. Саратов, 2011. С. 23–28.

УДК [612.821–056.22/.32:616.891.6]:159.923–053.81–072.8 (045) Краткое сообщение

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ СО СРЕДНЕЙ КАРИЕСРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ ГАРМОНИЧНОГО И ТРЕВОЖНОГО ТИПОВ ЛИЧНОСТИ

В.Г. Халтурина *— ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России, аспирант кафедр нормальной физиологии и пропедевтики внутренних болезней;* ***В.Ф. Киричук*** *— ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России, заведующий кафедрой нормальной физиологии, заслуженный деятель науки РФ, профессор, доктор медицинских наук;* ***А.И. Кодочигова*** *— ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, профессор, доктор медицинских наук;* ***М.М. М. А. Эль-бубу*** *— ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России, аспирант кафедры биохимии;* ***М.Г. Кучеров*** *− ГУЗ Пензенская областная детская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова, Центр планирования семьи и репродукции, сексопатолог, кандидат медицинских наук.*

COMPARATIVE ANALYSIS OF PSYCHOPHYSIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CLINICALLY HEALTHY PERSONS WITH AN AVERAGE TEETH RESISTANCE TO CARIES HARMONIOUS AND ANXIOUS PERSONALITY TYPES

V.G. Khalturina *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Normal Physiology, Department of Internal Diseases Propaedeutics, Post-Graduate;* ***V.F. Kirichuck*** *− Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Normal Physiology, Professor, Doctor of Medical Science;* ***A.I. Kodochigova*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Internal Diseases Propaedeutics, Professor, Doctor of Medical Science;* ***M.M. M. A. El-bubu*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Biochemistry, Post-Graduate;* ***M.G. Kucherov*** *— Penza Regional Children»s Clinical Hospital n.a. N.F. Filatov, Center for Family Planning and Reproduction, Sexopathologist, Candidate of Medical Science.*

Дата поступления — 13.05.2011 г. Дата принятия в печать — 20.05.2011 г.

Халтурина В.Г., Киричук В.Ф., Кодочигова А.И., Эль-бубу М.М. М. А., Кучеров М.Г. **Сравнительный анализ психофизиологических особенностей клинически здоровых лиц со средней кариесрезистентностью гармоничного и тревожного типов личности // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 2. С. 385–387.**

При анализе результатов психофизиологического исследования клинически здоровых лиц в возрасте от 18 до 30 лет со средней степенью устойчивости гармоничного и тревожного типов личности установлено, что представителей тревожного типа было больше, чем гармоничного, и в их личностном радикале присутствовали повышенная невротизация, тревожность и противоречивые внутриличностные тенденции, которые являются фактором риска возникновения и прогрессирования кариеса зубов. В связи с этим рационально включать в план профилактических мероприятий по предупреждению прогрессирования кариозного процесса у представителей клинически здоровых лиц тревожного психофизиологического типа методы коррекции выявленных изменений личностного реагирования.

Ключевые слова: кариес, кариесрезистентность, психофизиологический тип личности, уровень тревожности.

Khalturina V.G., Kirichuck V.F., Kodochigova A.I., El-bubu M.M. M. A., Kucherov M.G. **Comparative analysis of psychophysiological characteristics of clinically healthy persons with an average teeth resistance to caries harmonious and anxious personality types // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2011. Vol. 7, № 2. P. 385–387.**