

Н. И. Стуклов

Г. И. Козинец

Н. Г. Тюрина

УЧЕБНИК

ПО ГЕМАТОЛОГИИ

практическая медицина

Н. И. Стуклов

Г. И. Козинец,

Н. Г. Тюрина

УЧЕБНИК
по ГЕМАТОЛОГИИ

Книга посвящена отечественным гематологам

практическая медицина

Москва • 2018

УДК 616.1(075.8)
ББК 54.11я73
С88

АВТОРЫ

Николай Игоревич Стуклов — д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики медицинского института РУДН Минобрнауки РФ, руководитель курса гематологии.

Геннадий Иванович Козинец — д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ.

Наталья Геннадьевна Тюрина — канд. мед. наук, руководитель отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала НМИЦ радиологии Минздрава РФ.

РЕЦЕНЗЕНТЫ

Александр Васильевич Пивник — д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, руководитель отдела гематологии и иммунодефицитных заболеваний ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ.

Олег Анатольевич Рукавицын — д-р мед. наук, профессор, начальник гематологического центра ГВГК им Н.Н. Бурденко, главный внештатный гематолог Минобороны РФ.

Стуклов Н.И.

С88 Учебник по гематологии / Н.И. Стуклов, Г.И. Козинец, Н.Г. Тюрина. — М.: Практическая медицина, 2018. — 336 с.

ISBN 978-5-98811-492-5

В учебнике представлен современный взгляд на кроветворение и его регуляцию, строение и функции клеток крови, описаны изменения при различных патологических состояниях. Приведены характеристики основных гематологических синдромов, наиболее распространенные заболевания кроветворной системы, принципы их диагностики и лечения. Большое место уделяется описанию различных анемий, нарушений системы свертывания. В учебнике рассматриваются наиболее часто встречающиеся опухоли системы кроветворения: острые лейкозы, миело- и лимфопролиферативные заболевания. Описаны особенности их классификации, диагностики и лечения с учетом последних международных и отечественных рекомендаций. Отражены принципы трансфузионной терапии, характеристики компонентов и препаратов крови, основные показания к их применению.

Для студентов медицинских вузов, специалистов общей врачебной практики, ординаторов и врачей, обучающихся по специальностям: гематология, трансфузиология, терапия, клиническая лабораторная диагностика.

УДК 616.1(075.8)
ББК 54.11я73

ISBN 978-5-98811-492-5

© Стуклов Н.И., Козинец Г.И., Тюрина Н.Г., 2018
© Оформление. [практическая медицина](#), 2018

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	7
ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ГЕМАТОЛОГИИ	11
1. Кроветворение	13
1.1. Кроветворная система.....	13
1.2. Органы иммунной системы.....	20
2. Методы исследования костного мозга	24
3. Клетки крови	28
3.1. Эритроцитарные показатели крови.....	28
3.2. Тромбоциты.....	34
3.3. Нейтрофилы.....	36
3.4. Эозинофилы.....	38
3.5. Базофилы.....	40
3.6. Лимфоциты.....	41
3.7. Моноциты.....	41
4. Группы крови, резус-фактор	43
5. Обмен железа	46
6. Синтез гема	55
7. Обмен витамина В₁₂ и фолиевой кислоты	57
8. Система свертывания крови	60
8.1. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз.....	60
8.2. Коагуляционный гемостаз.....	62
8.3. Система антикоагулянтов.....	65
8.4. Система фибринолиза.....	68
8.5. Интегральная система свертывания крови.....	68
8.6. Лабораторная диагностика системы свертывания крови.....	71
9. Основные гематологические синдромы	78
9.1. Анемия.....	78
9.2. Эритроцитоз.....	81
9.3. Гемолиз.....	82
9.4. Лейкопения.....	85

9.5. Лейкоцитоз	88
9.6. Тромбоцитопения	89
9.7. Тромбоцитоз	92
9.8. Лимфаденопатия	93
9.9. Спленомегалия	94
9.10. Тромбоз	95
9.11. Геморрагический синдром	97
ОБЩАЯ ГЕМАТОЛОГИЯ	103
10. Анемии	105
10.1. Классификация анемий	105
10.2. Апластическая анемия	110
10.3. Парциальная красноклеточная аплазия	118
10.4. Миелодиспластический синдром	122
10.5. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы—Микели)	130
10.6. Мегалобластные анемии: витамин B ₁₂ , фолиевыедефицитная анемия	137
10.7. Железодефицитная анемия	142
10.8. Анемия хронической болезни	153
10.9. Многофакторные анемии	156
10.10. Аутоиммунная гемолитическая анемия	162
10.11. Наследственный сфероцитоз	171
10.12. Гемолитическая анемия вследствие дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы	173
10.13. Серповидноклеточная анемия	177
10.14. Талассемия	182
10.15. Гемолитические анемии, связанные с незритроцитарными факторами	188
10.16. Острая постгеморрагическая анемия	193
11. Порфирии	195
12. Геморрагические диатезы	201
12.1. Патология сосудистого гемостаза	201
12.2. Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна—Геноха)	202
12.3. Тромбоцитопатия	205
12.4. Иммунная тромбоцитопения	206
12.5. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура	208
12.6. Гемофилия	210

12.7. Дефицит К-зависимых факторов свертывания	213
12.8. Болезнь Виллебранда	213
12.9. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания	215
13. Тромбофилии.....	219
13.1. Синдром вязких или липких тромбоцитов.....	219
13.2. Аномалия факторов свертывания I, II, V, VII, VIII	220
13.3. Дефицит естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов С и S)	224
13.4. Гипергомоцистеинемия	226
13.5. Антифосфолипидный синдром.....	228
ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ (ГЕМОБЛАСТОЗЫ).....	233
14. Классификация и основные характеристики опухолевых заболеваний системы кроветворения.....	235
15. Острые лейкозы.....	240
16. Хронические миелопролиферативные заболевания.....	252
16.1. Классификация и основные характеристики хронических миелопролиферативных заболеваний.....	252
16.2. Хронический миелолейкоз	255
16.3. Истинная полицитемия (эритремия)	260
16.4. Первичный миелофиброз	263
16.5. Эссенциальная тромбоцитемия.....	268
17. Лимфопролиферативные заболевания.....	271
17.1. Классификация и основные характеристики лимфопролиферативных заболеваний.....	271
17.2. Лимфома Ходжкина.....	274
17.3. Хронический лимфолейкоз	282
17.4. Фолликулярная лимфома	288
17.5. Лимфома из клеток зоны мантии	292
17.6. Лимфома из клеток маргинальной зоны.....	296
17.7. Диффузная В-крупноклеточная лимфома.....	302
17.8. Лимфома Беркитта	304
17.9. Множественная миелома	309
17.10. Макроглобулинемия Вальденстрема	318
17.11. Т-клеточные лимфомы.....	321

ТРАНСФУЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КРОВИ	323
18. Основные принципы трансфузионной терапии	325
19. Компоненты крови.....	326
19.1. Классификация компонентов и препаратов крови.....	326
19.2. Характеристика компонентов крови	326
19.3. Характеристика препаратов крови	328
20. Показания к трансфузии донорских тромбоцитов, свежезамороженной плазмы.....	331
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	332

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ATRA** — полностью транс-ретиноевая кислота
- BCR** — В-клеточный рецептор
- ECOG** — Восточная объединенная группа онкологов
- EORTC** — Европейская организация по изучению и лечению рака
- FAB** — Франко-американо-британская группа
- FDA** — Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США
- FISH** — флюоресцентная гибридизация *in situ*
- FLIPI** — международный прогностический индекс фолликулярной лимфомы
- GHSg** — Германская группа по изучению лимфомы Ходжкина
- HbA** — гемоглобин взрослого человека
- HbF** — фетальный гемоглобин
- HbH** — β_4 -тетрамер гемоглобина
- HbS** — гемоглобин, содержащий S-цепь глобина
- HIF** — фактор, индуцированный гипоксией
- HLA** — человеческий лейкоцитарный антиген
- IPI** — международный прогностический индекс
- MALT** — опухоль из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками
- MCH** — среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците
- MCHC** — средняя концентрация гемоглобина в эритроците
- MCV** — средний объем эритроцита
- PAI** — ингибитор активации плазминогена
- TCR** — Т-клеточный рецептор
- TFPI** — ингибитор пути тканевого фактора
- vWF** — фактор Виллебранда
- AA** — апластическая анемия
- АДФ** — аденозиндифосфат
- АЗН** — анемия злокачественного заболевания
- АИГА** — аутоиммунная гемолитическая анемия
- АКЛК** — анапластическая крупноклеточная лимфома кожи
- АЛГ** — антилимфоцитарный глобулин
- АЛК** — аминоклевулиновая кислота
- АТIII** — антитромбин III

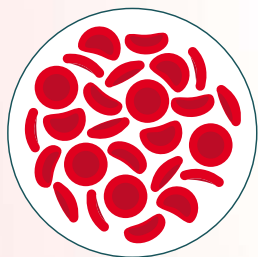
- АТГ** — антитимоцитарный глобулин
- АТФ** — аденозинтрифосфат
- АФС** — антифосфолипидный синдром
- АХБ** — анемия хронической болезни
- АЧТВ** — активированное частичное тромбопластиновое время
- БК** — бластный криз
- БОЕ-Э** — бурстобразующая единица эритропоэза
- ВДХТ** — высокодозная химиотерапия
- ВОЗ** — Всемирная организация здравоохранения
- ВЭБ** — вирус Эпштейна—Барр
- Г-6-ФДГ** — глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа
- Г-КСФ** — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
- ДВКЛ** — диффузная В-крупноклеточная лимфома
- ДВС** — диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
- ДМТ** — транспортер двухвалентных металлов
- ЖДА** — железодефицитная анемия
- ИЛ** — интерлейкин
- ИП** — истинная полицитемия
- ИТК** — ингибитор тирозинкиназы
- ИТП** — иммунная тромбоцитопения
- ИФН** — интерферон
- КАФС** — катастрофический антифосфолипидный синдром
- КОЕ-Э** — колониеобразующая единица эритропоэза
- КСФ** — колониестимулирующий фактор
- КТ** — компьютерная томография
- ЛБ** — лимфома Беркитта
- ЛДГ** — лактатдегидрогеназа
- ЛЖСС** — латентная железосвязывающая способность
- ЛКЗМ** — лимфома из клеток зоны мантии
- ЛКМЗ** — лимфома из клеток маргинальной зоны
- ЛХ** — лимфома Ходжкина
- М-КСФ** — макрофагальный колониестимулирующий фактор
- МАГА** — микроангиопатическая гемолитическая анемия
- МВ** — макроглобулинемия Вальденстрема
- МДС** — миелодиспластический синдром
- ММ** — множественная миелома
- МНО** — международное нормализованное отношение
- МПЗ** — миелопролиферативное заболевание
- МТГФР** — метилтетрагидрофолатредуктаза
- НМГ** — низкомолекулярный гепарин
- НПВС** — нестероидные противовоспалительные средства
- НТА** — неполные тепловые агглютинины
- НТЖ** — насыщение трансферрина железом

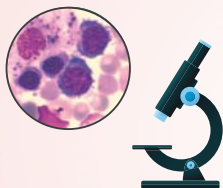
- НХЛ** — неходжкинские лимфомы
- ОЖСС** — общая железосвязывающая способность
- ОЛ** — острый лейкоз
- ОЛЛ** — острый лимфобластный лейкоз
- ОМЛ** — острый миелоидный лейкоз
- ОПЛ** — острый промиелоцитарный лейкоз
- ОЦК** — объем циркулирующей крови
- ПДФ** — продукты деградации фибрина
- ПККА** — парциальная красноклеточная аплазия
- ПМОФ** — первичный миелофиброз
- ПНГ** — пароксизмальная ночная гемоглобинурия
- ПТВ** — протромбиновое время
- ПТИ** — протромбиновый индекс
- ПХГ** — пароксизмальная холодовая гемоглобинурия
- ПХТ** — полихимиотерапия
- ПЦР** — полимеразная цепная реакция
- ПЭТ** — позитронно-эмиссионная томография
- РА** — рефрактерная анемия
- РАИБ** — рефрактерная анемия с избытком бластов
- РАКС** — рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами
- РОД** — разовая очаговая доза
- РОМК** — растворимые фибрин-мономерные комплексы
- РЦМД** — рефрактерная цитопения с многоростковой дисплазией
- рчЭПО** — рекомбинантный человеческий эритропоэтин
- РЭС** — ретикулоэндотелиальная система
- СЖ** — сывороточное железо
- СЗП** — свежезамороженная плазма
- СКА** — серповидноклеточная анемия
- СКВ** — системная красная волчанка
- СОД** — суммарная очаговая доза
- ТВ** — тромбиновое время
- ТГ** — тепловые гемолизины
- ТГСК** — трансплантация гемопоэтических клеток
- ТКМ** — трансплантация костного мозга
- ТПП** — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
- ТФ** — тканевой фактор
- ТЭЛА** — тромбоэмболия легочной артерии
- УЗИ** — ультразвуковое исследование
- ФА** — фаза акселерации
- ФЛ** — фолликулярная лимфома
- ФС** — ферритин сыворотки
- ХАБ** — холодовая агглютининовая болезнь
- ХЛЛ** — хронический лимфолейкоз

- ХМЛ** — хронический миелолейкоз
- ХПН** — хроническая почечная недостаточность
- ХТ** — химиотерапия
- ХФ** — хроническая фаза
- ЦМВ** — цитомегаловирус
- ЭПО** — эритропоэтин
- ЭТ** — эссенциальная тромбоцитемия

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ГЕМАТОЛОГИИ

1. Кроветворение	13
2. Методы исследования костного мозга	24
3. Клетки крови	28
4. Группы крови, резус-фактор	43
5. Обмен железа	46
6. Синтез гема	55
7. Обмен витамина В ₁₂ и фолиевой кислоты	57
8. Система свертывания крови	60
9. Основные гематологические синдромы	78





1. КРОВЕТВОРЕНИЕ

1.1. Кроветворная система

Кроветворная ткань в процессе эмбриогенеза располагается последовательно в желточном мешке, печени, селезенке и на поздних его стадиях мигрирует в костный мозг. Костный мозг — основной кроветворный орган, у детей он распространен по всем костям скелета. С возрастом относительное его количество уменьшается, и у взрослых людей костный мозг обнаруживается в губчатых костях и эпифизах трубчатых костей. Основная его масса находится в тазовых костях, меньше — в черепе. Гистологически костный мозг состоит из стромы и кроветворной ткани.

В костном мозге проходят основные этапы кроветворения (гемопоэза). Состав костного мозга представлен стволовыми клетками разной степени дифференцировки и направленности развития и стромы. Клетки стромы являются адипоцитами, фибробластами, остеобластами, эндотелиальными клетками и макрофагами. Они функционируют во внеклеточном матриксе, который состоит из коллагена, молекул гликопротеидов (фибронектина и тромбоспондина) и гликозаминогликанов (гиалуроновой кислоты и дериватов хондроитина). Только микроокружение стромы костного мозга, выработка ее клетками различных регуляторных факторов обеспечивают сохранение жизнеспособности и адекватного существования стволовых клеток. Самыми ранними кроветворными клетками являются плюрипотентные стволовые клетки — мезенхимные стволовые клетки, которые дают начало клеткам стромы, и гемопоэтические стволовые клетки. На самых ранних этапах из плюрипотентной стволовой кроветворной (гемопоэтической) клетки образуются предшественники миелопоэза и лимфопоэза (полипотентные стволовые клетки). Предшественники миелопоэза, в свою очередь, дают начало эритроидному, тромбоцитарному, гранулоцитарно-моноцитарному росткам кроветворения (унипотентные стволовые клетки). Предшественники лимфопоэза образуют отдельные линии В-, Т- и НК-клеточных направлений дифференцировки. В результате функционирования гемопоэза в кровь постоянно поступают молодые эритроциты, тромбоциты, лейкоциты (гранулоциты, моноциты, лимфоциты). Эритроциты, тромбоциты всю свою дальнейшую жизнь остаются в периферическом

русле; гранулоциты и моноциты проникают через сосудистую стенку в ткани; лимфоциты, приобретая специфические маркеры адгезии, локализуются в органах иммунной системы для дальнейшего обучения — пролиферации и дифференцировки под воздействием собственных (Т-лимфоциты) или чужеродных (В-лимфоциты) антигенов.

1.1.1. Миелопоэз

Миелопоэз — процесс образования эритроцитов, тромбоцитов, гранулоцитов и моноцитов полностью осуществляется в костном мозге и заканчивается выходом в периферическую кровь зрелых клеток. Нейтрофилы попадают в кровотока на стадии палочкоядерных или сегментоядерных нейтрофилов, эозинофилов, базофилов; эритроциты могут циркулировать со стадии безъядерных форм — ретикулоцитов и собственно эритроцитов; тромбоциты отшнуровываются от мегакариоцитов и выходят в кровь в сосудах — синусах костного мозга. В зависимости от направления дифференцировки в миелопоэзе выделяют эритропоэз, тромбоцитопоэз, гранулоцитопоэз и моноцитопоэз.

Эритропоэз

Термином «эритропоэз» обозначают процесс непрерывного клеточного развития от полипотентной стволовой клетки через ЭПО-чувствительную клетку и эритробласты до зрелых эритроцитов. Все этапы эритропоэза происходят в костном мозге. Процесс созревания эритробластов осуществляется в костномозговых эритробластических островках, состоящих из одного или двух макрофагов (siderофагов), которые содержат железо и окружены эритробластами на различных стадиях созревания (рис. 1.1 и 1.2).

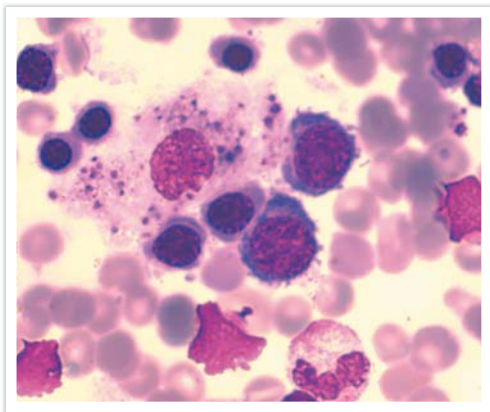
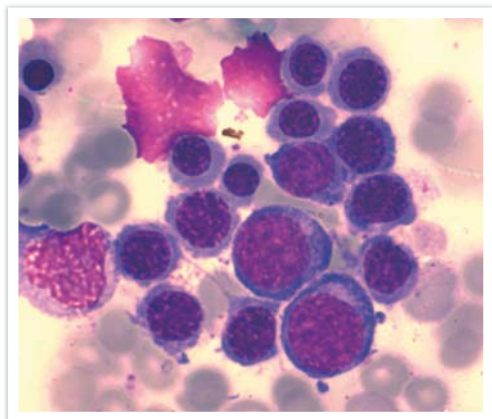


РИС. 1.1. Эритробластический островок. Эритробласты вокруг макрофага, снабжающего их железом для синтеза гемоглобина

РИС. 1.2. Эритробластический островок. Скопление большого количества эритробластов на разных стадиях дифференцировки



Через сидерофаги эритробластических островков в эритропоэтические клетки поступают вещества, необходимые для синтеза гемоглобина. Способность к образованию гемоглобина связана с наличием на мембране рецепторов трансферрина (CD71), которые максимально представлены на поверхности эритробластов на всех стадиях их созревания. Непосредственным предшественником эритроцитов является унипотентная стволовая клетка, которая для своей пролиферации и дифференцировки до зрелых эритроцитов нуждается в эритропоэтине (ЭПО), и поэтому она называется эритропоэтин-чувствительной стволовой клеткой. Весь путь от ЭПО-чувствительной стволовой клетки до зрелого эритроцита составляет приблизительно 10–15 дней и зависит от нескольких регуляторных факторов. Этап созревания до первой морфологически идентифицируемой клетки эритроидного ряда занимает 3–5 дней. Он представляет собой последовательный переход от бурстобразующей единицы эритропоэза (БОЕ-Э) через колониобразующую единицу (КОЕ-Э) до проэритробласта. Морфологические особенности ЭПО-чувствительных стволовых клеток, так же как и полипотентной стволовой клетки, непостоянны: вне митотического цикла они напоминают лимфоциты, а в пролиферирующем состоянии — бластные клетки. Клетки-предшественницы эритроидного ряда обладают очень высокой пролиферативной активностью: за сутки в организме взрослого человека образуется до 200 млрд эритроцитов. Образование эритроцитов осуществляется посредством последовательных стадий созревания и деления эритрокариоцитов (рис. 1.3). На стадии эритробластов эритрокариоциты активно синтезируют гемоглобин, при достижении определенной концентрации которого происходит следующий этап деления и созревания. При этом размеры клеток уменьшаются, увеличивается содержание гемоглобина, исчезает ядро. Таким образом, из одного проэритробласта образуется до 32–64 эритроцитов.

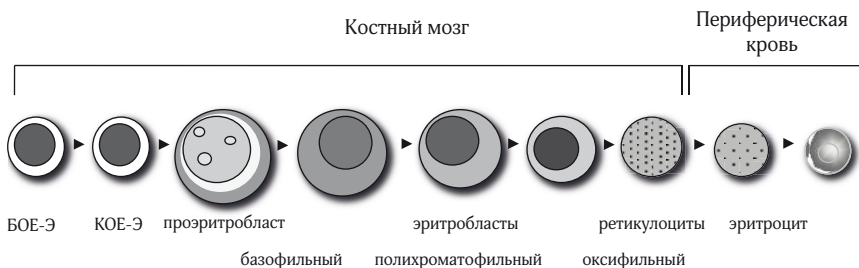


РИС. 1.3. Схема эритропоэза.

БОЕ-Э — бурстобразующая единица эритропоэза; КОЕ-Э — колониеобразующая единица эритропоэза

Регуляция пролиферации и дифференциации эритропоэтических клеток-предшественниц осуществляется в основном дистанционно: гликопротеидом — ЭПО (рис. 1.4). Чувствительность клеток эритроидного ряда к ЭПО различна и зависит от стадии дифференцировки, которая регулируется концентрацией на мембране рецептора ЭПО; его обнаруживают, начиная с БОЕ-Э и заканчивая полихроматофильным или оксифильным эритробластом. Основным местом синтеза ЭПО являются почки (висцеральные клетки клубочковых футляров). Регулятором продукции ЭПО служит напряжение кислорода в тканях. При развитии гипоксии в почках увеличивается синтез фактора, индуцированного гипоксией (HIF), не обладающего непосредственной эритропоэтической активностью. HIF считается основным транскрипционным активатором эритропоэза, который стимулирует выработку ЭПО.

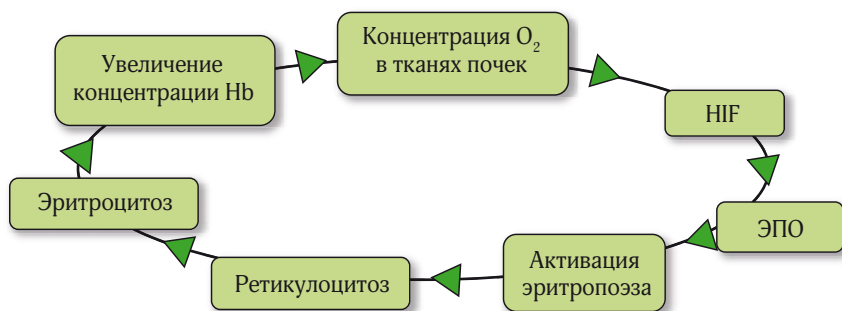


РИС. 1.4. Регуляция эритропоэза.

HIF — фактор, индуцированный гипоксией; ЭПО — эритропоэтин

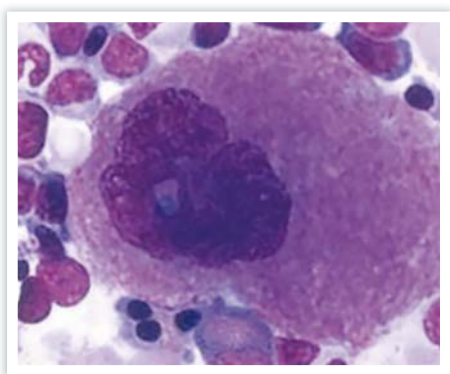
Эритрон — совокупность морфологически идентифицируемых клеток эритроидного ростка костного мозга и периферической крови. Он представлен **четырьмя категориями клеток**:

- 1) ядросодержащие клетки костного мозга (эритробласт, проэритробласт, базофильный, полихроматофильный, оксифильный эритробласты (нормобласты), которые составляют до 20–25% всех кариоцитов костного мозга;
- 2) ретикулоциты, находящиеся на стадии развития в костном мозге;
- 3) ретикулоциты, вышедшие в периферическую кровь;
- 4) эритроциты.

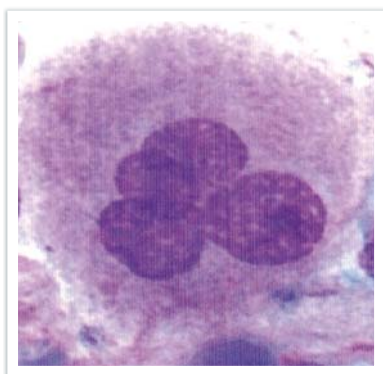
Тромбоцитопоз

Первой морфологически идентифицируемой клеткой тромбоцитарного ростка кроветворения является мегакариобласт, он путем неполного деления образует гигантские многоядерные клетки мегакариоциты (рис. 1.5). В процессе их созревания параллельно увеличению размеров клетки растет число ядер, которое у зрелых мегакариоцитов достигает 4–16, в цитоплазме формируются гранулы. После созревания часть мембраны и цитоплазмы мегакариоцита выпячивается в просвет синуса и с током крови происходит отшнуровка небольших частей клетки, в результате чего образуется от одной до нескольких тысяч тромбоцитов.

Регуляция тромбообразования **осуществляется тромбопоэтином** — гликопротеидом, вырабатываемым в основном **печенью**. На **поверхности мегакариобластов, мегакариоцитов и тромбоцитов** имеются **рецепторы тромбоэтина**, **связываясь** с которыми он **стимулирует деление, рост и отшнуровку** тромбоцитов. Скорость его продукции является постоянной



А



Б

РИС. 1.5. (А, Б) Мегакариоциты костного мозга

вне зависимости от потребностей организма. Однако при уменьшении количества циркулирующих тромбоцитов (образование тромбов, кровотечение) снижается связывание тромбопоэтина с рецепторами на их мембране и увеличивается его содержание в крови, что приводит к активации тромбоцитопоэза и развитию реактивного вторичного тромбоцитоза после указанных событий.

Гранулоцитопоэз

Процесс гранулоцитопоэза начинается с коммитированного предшественника, который под влиянием ряда факторов и микроокружения дифференцируется в одном из трех направлений: нейтрофильного, эозинофильного или базофильного. Процесс образования гранулоцитов в костном мозге состоит из последовательного формирования и деления миелобласта, промиелоцита и миелоцита, которые контролируются и стимулируются колониестимулирующими факторами. На стадии промиелоцита уже становится морфологически идентифицируемым направление дальнейшей дифференцировки клетки в одном из трех направлений. Следующими этапами, которые связаны исключительно с созреванием (деление клеток уже не происходит), являются постепенные превращения метамиелоцита в палочкоядерный, а затем сегментоядерный гранулоцит. Обычно последние стадии клеточного развития выделяются только у нейтрофилов, т. к. большое количество эозинофильных и базофильных гранул не позволяет дифференцировать степень созревания ядра клетки.

Количество гранулоцитов в костном мозге составляет в среднем 40–80% всех кроветворных клеток, причем большинство — зрелые и созревающие формы. Большая часть гранулоцитов не покидает костный мозг, а остается в нем до своей гибели. Считается, что продукция этих клеток превышает потребности здорового организма в 5 раз. Это необходимо для возможности их быстрой мобилизации при различных инфекционных заболеваниях, что иногда может проявляться появлением в считанные часы после начала воспаления выраженного лейкоцитоза до 20 000–30 000/мкл.

1.1.2. Лимфопоэз

Лимфопоэз начинается с коммитированного лимфоидного предшественника, затем разделяется на В- и Т-лимфопоэз. Созревание лимфоцитов делится на два этапа. Первый этап образования некоммутированных, или наивных, В-лимфоцитов происходит в костном мозге, Т-лимфоцитов — в костном мозге и тимусе, которые называются центральными органами иммунной системы. Это антиген-независимый этап. Второй этап — антиген-зависимый, связанный с образованием иммунокомпетентных клеток,

которые пролиферируют и дифференцируются в органах периферической иммунной системы: лимфатических узлах, белой пульпе селезенки, лимфатических фолликулах слизистых оболочек (созревание В-лимфоцитов).

Созревание В-лимфоцитов в костном мозге сопряжено с запрограммированным повреждением участка ДНК, кодирующего переменные участки цепей иммуноглобулинов. Механизм повреждения ДНК заключается в перестройке или спонтанной потере и случайном объединении фрагментов части VDJ-регионов гена иммуноглобулина (V — variable, переменный; D — diversity, разнообразие; J — joining, соединительный), в результате чего появляется уникальная для каждой В-клетки последовательность VDJ. На первых этапах дифференцировки про-В-клеток происходит формирование уникальных VDJ-генов переменных участков тяжелых цепей иммуноглобулинов, позднее, на стадии пре-В-клеток — VJ-легких цепей, в которых отсутствует группа региона D. После перестройки переменного участка гена она соединяется с C (constant, константная) его частью. На этой же стадии синтезируется готовый цитоплазматический иммуноглобулин M, затем на стадии незрелого В-лимфоцита формируется поверхностный иммуноглобулин M, а на стадии зрелого В-лимфоцита — иммуноглобулины M и D, которые, действуя с дополнительными мембранными структурами, становятся В-клеточным рецептором (B-cell receptor, BCR), необходимым для распознавания антигенов. Все иммуноглобулины M в цитоплазматической или мембранной стадии, в отличие от пентамерной секреторной его формы, являются мономерами. После указанных событий зрелые В-лимфоциты покидают костный мозг и направляются с током крови в один из трех видов периферических лимфоидных органов для дальнейшего созревания. Основной структурной единицей, где осуществляются обучение и отбор зрелых В-лимфоцитов, являются лимфоидные фолликулы.

Созревание Т-лимфоцитов происходит по тем же принципам, что и В-лимфоцитов, однако Т-лимфоциты покидают костный мозг, когда еще не являются зрелыми клетками. Все процессы изменений VDJ-регионов гена иммуноглобулина, который у Т-лимфоцитов присутствует только в виде мембранной структуры (совместно с CD4 или CD8) и поэтому называется Т-клеточным рецептором, в дальнейшем происходят в тимусе.

1.1.3. Моноцитопоз

Наиболее ранние коммитированные предшественники мононуклеарных клеток имеют общее с гранулоцитами происхождение и называются гранулоцитарно-макрофагальными колониеобразующими единицами (ГМ-КОЕ), далее следуют специализированные макрофагальные единицы

и уже морфологически идентифицируемые монобласты и промоноциты. Небольшая часть моноцитов дифференцируется в макрофаги костного мозга, остальные выходят в кровоток в виде моноцитов. Процесс дифференцировки и созревания клеток моноцитопозза регулируется колониестимулирующими факторами (ГМ-КСФ, М-КСФ, ИЛ-3).

Схема кроветворения и его регуляции приведена на рис. 1.6.

1.2. Органы иммунной системы

Иммунная система состоит из инкапсулированных центральных (костный мозг и тимус) и периферических органов (селезенка, лимфатические узлы) и неинкапсулированной ткани лимфоидных фолликулов лимфатических узлов, ассоциированных со слизистой оболочкой (MALT, mucosal associated lymphoid tissue). Субъединицей периферических органов являются лимфоидные фолликулы — скопления зрелых В- и Т-лимфоцитов, которые при взаимодействии с антигеном формируют иммунный ответ. Этот процесс называется иммуногенезом, который обеспечивается клеточным микроокружением, где находятся макрофаги, дендритные клетки, эндотелий сосудов и производные других тканей.

Тимус — непарный орган, который состоит из двух долей, покрытых капсулой. Доли разделены на дольки, которые, в свою очередь, имеют кортикальный и мозговое вещество. Сразу после рождения он является полноценным органом, а в дальнейшем он постепенно деградирует.

В тимусе активно происходят процессы созревания Т-лимфоцитов, продолжается дальнейшая дифференцировка Т-лимфоцитов, связанная с реаранжировкой VDJ-регионов, образованием структуры гена VDJC (C — константная часть), который и определяет специфичность цитоплазматического, а затем мембранного Т-клеточного рецептора (T-cell receptor, TCR). Выделяют преобладающую популяцию Т-лимфоцитов, у которых TCR состоит из α - и β -цепей, и минорную группу Т-лимфоцитов с TCR, представленным γ - и δ -цепями. Все этапы реаранжировки VDJ-генов происходят в кортикальном слое тимуса на стадии больших кортикальных тимоцитов. Там же на стадии малых кортикальных тимоцитов Т-лимфоциты приобретают рецепторы CD4 и CD8, которые окончательно формируют TCR, последний в дальнейшем будет участвовать в распознавании чужеродного антигена. По сформированной структуре TCR и происходит двойной селективный отбор образованных клеток. При наличии комплементарности появившегося TCR и собственных антигенов эпителиальных клеток микроокружения («клеток-нянек») эти клетки продолжают пролиферацию, остальные (более 90%) погибают и фагоцитируются макрофагами (положительная селекция). Далее, при

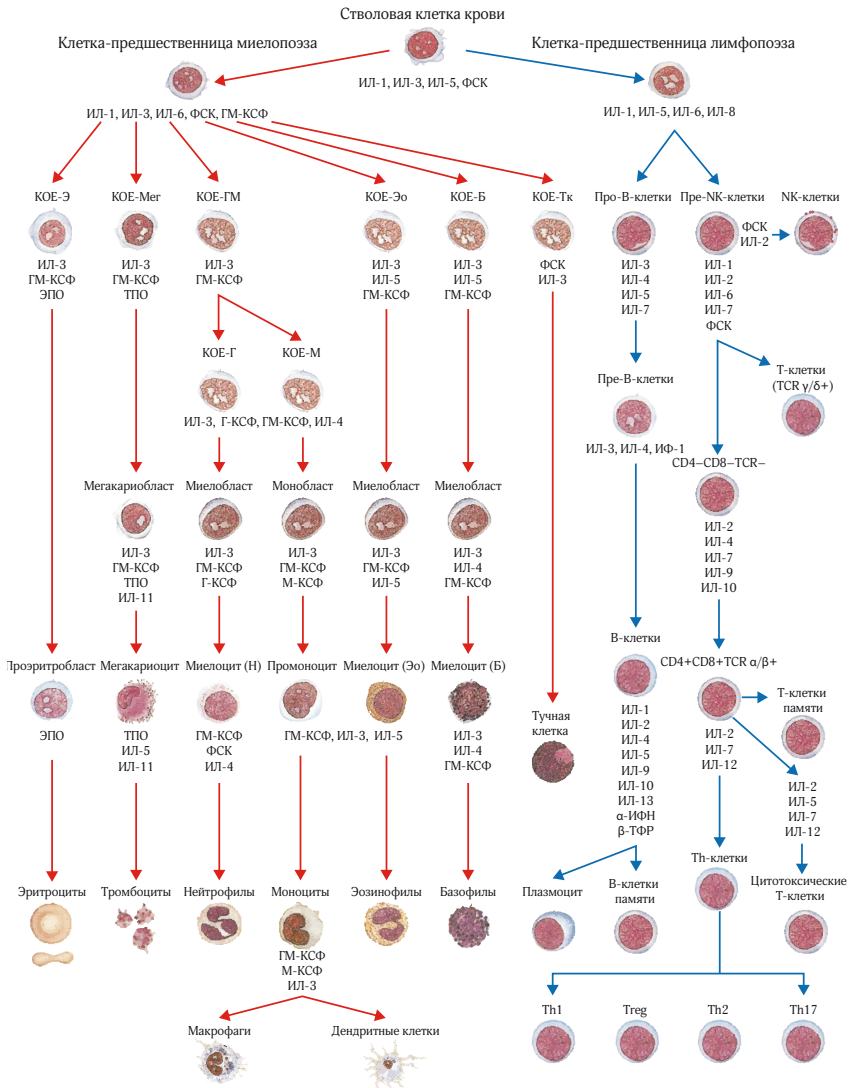


Рис. 1.6. Схема кроветворения и его регуляции (цит. с изменениями по: Рукавицын О.А., 2015).

NK — естественные киллеры; TCR — T-клеточный рецептор; Th — Т-хелперы; Treg — регуляторные T-клетки; Б — базофильный; Г — гранулоцитарный; ИЛ — интерлейкин; ИФН — интерферон; КОЕ — колониеобразующая единица; КСФ — колониестимулирующий фактор; М — макрофагальный; Мерг — мегакариоцитарный; Н — нейтрофильный; Тк — тучноклеточный; ТПО — тромбопоэтин; ТФР — трансформирующий фактор роста; ФСК — фактор стволовых клеток; Э — эритроцитарный; Эо — эозинофильный; ЭПО — эритропоэтин

слишком высокой аффинности TCR к собственным антигенам, клетки также элиминируются, чтобы они не могли в дальнейшем реагировать активацией при контакте с аутомолекулами (негативная селекция). Окончательная специализация происходит в медуллярной части тимуса, когда Т-лимфоциты становятся Т-хелперами (CD4⁺) или Т-супрессорами (CD8⁺).

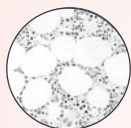
После созревания Т-лимфоциты выходят в периферический кровоток и мигрируют в органы иммунной системы, где участвуют в специфическом ответе. Зрелые Т-лимфоциты с TCR γ/δ -типа в основном накапливаются в тканях, Т-лимфоциты с TCR α/β -типа — в лимфоидных фолликулах периферических органов иммунной системы, где участвуют в «обучении» навывных В-лимфоцитов распознавать чужеродные антигены.

Т-лимфоциты способны распознавать антигены только при наличии специализированных молекул человеческого лейкоцитарного антигена (HLA, human leukocyte antigens), что приводит к выработке специфических, обладающих избирательной направленностью к клеточной стимуляции цитокинов, активирующих гранулоциты, макрофаги и В-лимфоциты. Принципиальное отличие CD4⁺ от CD8⁺ связано с реакцией на антигены при участии молекул HLA II типа, которые, как правило, находятся на поверхности антигенпрезентирующих клеток, после чего происходит положительная стимуляция иммунокомпетентных клеток: нейтрофилов и макрофагов (при воздействии лимфоцитов CD4⁺ 1-го типа) и В-лимфоцитов с дальнейшей выработкой антител (при воздействии лимфоцитов CD4⁺ 2-го типа). Т-супрессоры CD8⁺ при участии молекул HLA I типа активируют механизмы повреждения сенсibilизированных распознанным антигеном клеток.

Селезенка — непарный иммунный орган, масса которого составляет в среднем 150 г. Она покрыта капсулой, состоит из синусоидного типа сосудов (красной пульпы) и скопления лимфоидных элементов (белой пульпы). Через приносящую селезеночную артерию в селезенку поступают собственные старые эритроциты, которые элиминируются макрофагами красной пульпы, или собственные сенсibilизированные чужеродными антигенами клетки, молекулы, чужеродные микроорганизмы. Они фагоцитируются макрофагами и представляются для иммунного ответа в белую пульпу, где происходит выработка антител против всех инфекций, способных попадать в кровь. Таким образом, селезенка представляет собой орган, необходимый для разрушения стареющих эритроцитов с низкой способностью к деформации, продукты распада которых (железо, непрямой билирубин, получаемые из гемоглобина) поступают через воротную вену в печень и депонируются или выводятся из организма. С другой стороны, селезенка — это орган, обеспечивающий защиту организма от «заражения крови» особо патогенными, способными к гематологической дис-

семинации инфектами. Такая функция селезенки формируется в первые 10 лет жизни, максимального развития белая пульпа достигает к 20 годам, после чего постепенно атрофируется в связи полноценной адаптацией организма ко всем потенциально опасным микроорганизмам.

Лимфатические узлы представляют собой инкапсулированные органы размером 0,5–1,5 см, состоящие в основном из лимфоидной ткани. В них выделяют Т-зону, расположенную ближе к воротам, и В-зону в виде первичных и вторичных фолликулов, находящуюся на периферии ближе к капсуле. Функция лимфатических узлов состоит в образовании регионарного иммунитета к антигенам, поступающим с током лимфы. При попадании в лимфоидные фолликулы чужеродных антигенов (это касается всех вторичных органов иммунной системы) происходит активация В-лимфоцитов, начинается быстрое их деление, образование центров деления, в результате чего формируются вторичные фолликулы. Данный процесс происходит в центре фолликула при контакте с антигенпрезентирующими клетками (макрофагами, дендритными клетками) и Т-лимфоцитами. В результате активации В-лимфоциты становятся центробластами, которые быстро делятся, что запускает второй этап запрограммированного повреждения ДНК — гипермутацию V-участка гена иммуноглобулина. В процессе пролиферации появляются наиболее аффинные к антигенам молекулы иммуноглобулинов, клетки с данными молекулами (центроциты) отбираются Т-лимфоцитами для дальнейшей продукции антител. Остальные В-лимфоциты, не имеющие прочной связи с антигеном, элиминируются путем апоптоза. В результате сохраняются только единичные В-лимфоциты, которые в дальнейшем, пролиферируя, формируют клон высокоспециализированных для борьбы с конкретным антигеном клеток (центроциты). При перемещении в мантийную (вокруг центра фолликула) зону в лимфоцитах происходит выбор типа тяжелых цепей иммуноглобулина, и они в дальнейшем через маргинальную зону, а затем через кровоток поступают в костный мозг, становятся антигенпродуцирующими плазматическими клетками или сохраняют способность к распознаванию антигена и становятся клетками памяти. Выделяют формы В-лимфоцитов, которые без контакта с Т-клетками могут активироваться и вырабатывать антитела против крупных (полимерных) молекул (Т-независимые антигены), входящих в состав мембраны ряда наиболее распространенных бактерий. Такие антигены могут связываться сразу с несколькими ВСР и стимулировать выработку иммуноглобулинов класса М.



2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КОСТНОГО МОЗГА

Для подсчета клеток костного мозга, изучения морфологических особенностей эритрона проводится стерильная пункция с аспирацией костного мозга. Пункцию делают с помощью прокола грудины по передней срединной линии иглой Кассирского (рис. 2.1) на уровне 2-го или 4-го межреберья, что соответствует рукоятке (содержит наибольшее количество костного мозга) или телу грудины (рис. 2.2).

Прокол проводится в асептических условиях под местной анестезией. Болевой синдром при данной процедуре обусловлен повреждением кожи и надкостницы. Обезболивание проводится 2% лидокаином до 0,5 мл, при этом инфильтрируют кожу, проводя внутривенную инъекцию в предполагаемом месте инъекции, и обкалывают надкостницу, равномерно вводя анестетик. При проведении пункции иглой Кассирского после прокола надкостницы должно появиться чувство «провала», которое соответствует попаданию в костный мозг. При дальнейшем прохождении кости будет ощущаться мелкокрепитирующий хруст, связанный с прохождением костномозговых балок. На этом этапе следует закончить прокол, извлечь мандрен из иглы, подсоединить шприц и аспирировать костный мозг. Из грудины можно получить максимально 1 мл костного мозга, при попытке получения большего объема увеличивается риск разведения периферической кровью. Макроскопически костный мозг сходен с кровью. Полученный аспират по 1 капле наносят на предметные стекла; при правильном приготовлении препарата можно увидеть капли жира на поверхности.

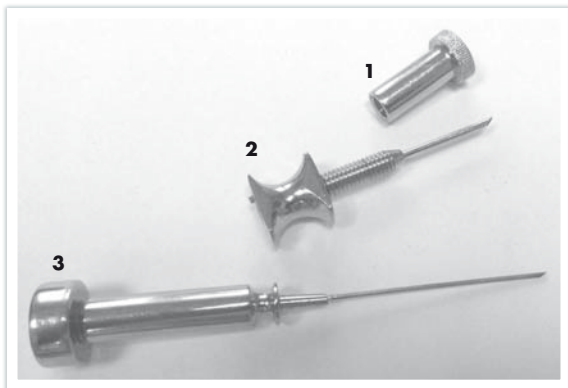


РИС. 2.1. Игла Кассирского:
1 — ограничитель длины иглы;
2 — игла; 3 — мандрен

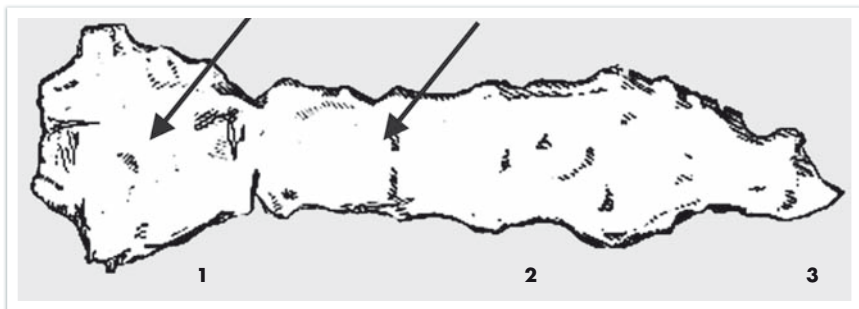


РИС. 2.2. Грудина:

1 — рукоятка; 2 — тело; 3 — мечевидный отросток; → — места для прокола

Для микроскопического исследования необходимо приготовить 10 мазков костного мозга, не фиксировать и не красить, высушить на воздухе. На каждом препарате следует отметить карандашом фамилию и дату проведения пункции, обернуть чистым подписанным листом бумаги. Хранятся стекла с мазками костного мозга долго, до нескольких месяцев при комнатной температуре, что позволяет использовать микроскопию в качестве метода дистантного обследования, которое показано при отсутствии необходимых специалистов в учреждении, где находится больной. Непосредственно для морфологического анализа следует использовать 3–4 препарата, которые в клинической лаборатории окрашиваются по Романовскому—Гимзе. Далее проводится подсчет клеток на 1000–2000 клеток, заполняется бланк миелограммы (табл. 2.1). При необходимости дополнительного исследования (например, у пациентов с острым лейкозом, миелодиспластическим синдромом) используют оставшиеся 6–7 препаратов, которые окрашивают специфически в зависимости от проводимых исследований.

Для гистологического исследования проводится трепанобиопсия подвздошной кости. Данная процедура позволяет оценить структурные изменения костного мозга, которые важны для верификации многих заболеваний крови. Трепанобиопсия проводится из верхних передних или задних остей подвздошных костей с помощью специальной иглы для трепанобиопсии (рис. 2.3).

Последовательность действий при выполнении процедуры сходна со стерильной пункцией. При прохождении надкостницы удаляют мандрен и вращательными движениями иглу погружают на 2–3 см в кость, затем выкручивают. Полученный костный столбик вынимают из иглы мандреном и помещают в формалин или физиологический раствор. В таком виде материал передается в патологоанатомическую лабораторию, где из него готовится парафиновый блок. Далее из него можно длительное вре-

ТАБЛИЦА 2.1. Нормальные показатели миелограммы

Показатель	Норма
Миелокариоциты	50–250 × 10 ⁹ /л
Мегакариоциты	0,023–0,103 × 10 ⁹ /л
Соотношение лейкоцитов/эритроцитов	4:1
Индекс созревания нейтрофилов	0,6–0,8
Индекс созревания эритробластов	0,8–0,9
Бластные клетки	0,1–1,1%
Миелобласты	0,2–1,7%
Промиелоциты	0,5–8,0%
Нейтрофильные миелоциты	4,5–16,0%
Нейтрофильные метамиелоциты	9,0–21,6%
Нейтрофильные палочкоядерные	14,0–33,0%
Нейтрофильные сегментоядерные	13,0–27,0%
Эозинофильные миелоциты	0,5–4,0%
Эозинофильные метамиелоциты	0,3–0,4%
Эозинофильные палочкоядерные	0,5–3,2%
Эозинофильные сегментоядерные	1,0–3,8%
Базофильные миелоциты	0–1,5%
Базофильные сегментоядерные	0–0,25%
Лимфоциты	1,2–11,5%
Моноциты	0,25–2,0%
Плазматические клетки	0,1–1,0%
Ретикулярные клетки	0,1–1,0%
Эритробласты (базофильные, полихроматофильные, оксифильные)	16,0–26,5%



РИС. 2.3. Игла для биопсии костного мозга:

1 — крышка; 2 — игла; 3 — мандрен

мя (много лет) получать ультратонкие срезы, необходимые для гистологических, иммуногистохимических, цитогенетических исследований.

В норме гистологическая структура костного мозга представлена костными балками, жиром и клетками, причем соотношение жира и клеток костного мозга должно быть 40–60% (рис. 2.4).

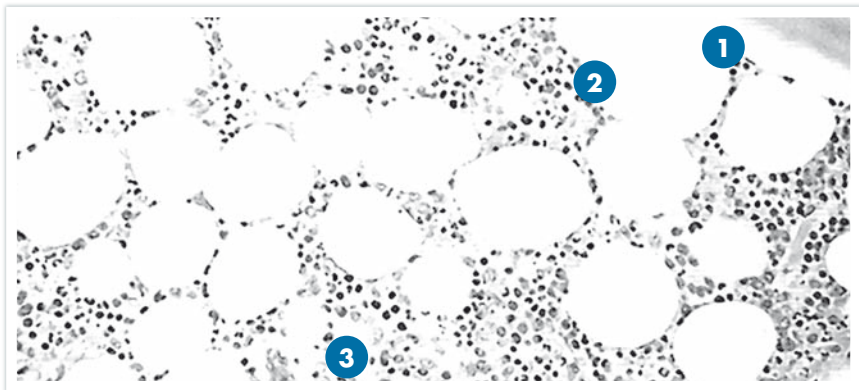
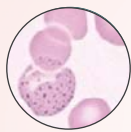


РИС. 2.4. Гистологическая картинка нормального костного мозга (цит. по: Color Atlas of Clinical Hematology, 2000):

1 — костная балка; 2 — жир; 3 — клетки костного мозга



3. КЛЕТКИ КРОВИ

3.1. Эритроцитарные показатели крови

Эритроциты (*red blood cells*, RBC, $\times 10^{12}/л$) — красные кровяные тельца, показатель означает абсолютное содержание эритроцитов в единице объема крови. Эритроциты — наиболее многочисленные форменные элементы крови, содержащие гемоглобин и транспортирующие кислород и углекислый газ.

В норме содержание эритроцитов в крови:

- ✓ мужчины — $4,5-5,5 \times 10^{12}/л$;
- ✓ женщины — $3,7-4,5 \times 10^{12}/л$.

Эритроциты являются неполноценными клетками, т. к. в них отсутствуют ядра, поэтому срок их жизни ограничен 90–120 днями. Они имеют диаметр 6–8 мкм, двояковогнутую дисковидную форму, что позволяет им, скручиваясь, проникать через капилляры тканей, сечение которых не превышает 3–4 мкм. Протискиваясь через капилляры, эритроциты повреждают свою мембрану, теряют микрочастицы цитоплазмы и со временем становятся микросфероцитами. Данная форма клетки не позволяет им изменять форму, что приводит к закономерной механической их элиминации из кровотока в синусоидах селезенки путем захвата макрофагами. Таким образом, в организме поддерживается постоянный баланс между поступлением новых эритроцитов в кровоток в виде ретикулоцитов и удалением старых — микросфероцитов.

Увеличение количества эритроцитов в крови называется эритроцитозом, уменьшение — эритроцитопенией. Показатели иногда не коррелируют с концентрацией гемоглобина при изменении размеров эритроцитов и среднего содержания в них гемоглобина.

Гемоглобин (*hemoglobin*, Hb, г/л) — это концентрация гемоглобина в цельной крови.

Нормальные значения гемоглобина:

- ✓ мужчины — 130–175 г/л;
- ✓ женщины — 120–155 г/л.

Существенный недостаток метода оценки концентрации гемоглобина заключается в его зависимости не только от количества эритроцитов и содержания

гемоглобина в них, но и более чем на 50% от количества жидкости (плазмы). Кроме того, выраженное нарушение водно-солевого обмена может привести к ложным лабораторным отклонениям в анализе содержания гемоглобина. Повышение концентрации гемоглобина выше нормы характерно для курильщиков, профессиональных спортсменов, жителей высокогорья. Обезвоживание (диарея, ожоговая болезнь, потеря жидкости с потом при тяжелой физической нагрузке, перегревании, употреблении мочегонных средств и др.) часто проявляется эритроцитозом — повышением концентрации гемоглобина. Например, до и после тяжелой физической нагрузки в связи с потерей жидкости концентрация гемоглобина может изменяться на 10 г/л и более. При концентрации гемоглобина в крови выше 185 г/л у мужчин и 165 г/л у женщин необходима обязательная консультация гематолога для исключения истинной полицитемии. Другая наиболее частая патология, которая может стать причиной повышения концентрации гемоглобина, — это сердечно-легочные заболевания, болезни почек, онкологические заболевания, т.е. процессы, приводящие к гипоксии ткани почек и повышенной выработке эндогенного ЭПО.

Снижение концентрации гемоглобина до менее 130 г/л у мужчин и 120 г/л у женщин (110 г/л у беременных, 100 г/л у родильниц) служит основным признаком анемии. Обычно с концентрацией гемоглобина связывают тяжесть анемии. Однако существует множество состояний, при которых концентрация гемоглобина не является определяющей в постановке диагноза анемии, например гемодилуция (сердечная, почечная недостаточность, сопровождающаяся нарушением выделительной функции почек, II и III триместры беременности) и гиподинамия, связанная с длительным постельным режимом. При избыточном попадании жидкости в организм (обычно при интенсивной инфузионной терапии), как правило, имеет место снижение концентрации гемоглобина вплоть до показателей, соответствующих тяжелой анемии.

Гематокрит (*hematocrit*, Ht, %) представляет собой долю общего объема крови, приходящуюся на форменные элементы крови. Нормальные значения:

- ✓ мужчины — 40–52%;
- ✓ женщины — 36–48%.

Таким образом, становится понятно, что кровь в среднем на 40–50% состоит из форменных элементов (эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов) и на 50–60% — из жидкой части (плазмы). Гематокрит отражает главным образом соотношение объема эритроцитов и объема плазмы крови, т.к. эритроциты составляют подавляющий (99,9%) объем форменных элементов крови. Гематокрит повышается при обезвоживании организма, вторичных эритроцитозах, эритремии и понижается у больных с анемией или анасарке.

Среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците (*mean corpuscular hemoglobin, MCH, пг*) в абсолютных единицах в норме составляет 27–32 пг. МСН — более объективный показатель, чем цветовой, не отражающий синтеза гемоглобина и его содержание в эритроците; он во многом зависит от объема клетки. Это наиболее значимый показатель, который характеризует процесс гемоглобинообразования в костном мозге. По показателю МСН в настоящее время проводится первичная морфологическая классификация анемий, выделяют гипо-, нормо-, гиперхромные анемии, что позволяет с большой точностью определить ведущий патогенетический фактор, приводящий к развитию анемии. Гипохромные анемии отражают нарушение гемоглобинообразования, нормохромные — связаны с уменьшением количества эритроцитов, гиперхромные — с нарушением деления клеток в костном мозге.

Средний объем эритроцита (*mean cell volume, MCV*) измеряется в кубических микрометрах (мкм^3) или фентолитрах (фл); норма — 80–100 фл. В анализах изменение объема эритроцитов описывается как микроцитоз, нормоцитоз, макроцитоз. МСV — показатель, используемый для оценки полноценности созревания циркулирующих эритроцитов. Микроцитоз — это уменьшение объема циркулирующих эритроцитов, характерен для железодефицитных анемий, служит первым признаком латентного дефицита железа при нормальных показателях гемоглобина, может иметь отношение к наследственным гемолитическим анемиям, связанным с количественными гемоглобинопатиями, и к дефициту витамина B_6 . Макроцитоз характерен для гиперхромных мегалобластных анемий при дефиците витамина B_{12} , фолиевой кислоты, при миелодиспластическом синдроме, других состояниях, связанных с нарушением кроветворения при патологии костного мозга.

Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (*mean cell hemoglobin concentration, MCHC, г/л*); норма — 300–350 г/л. МСНС отражает степень насыщения эритроцита гемоглобином. Изменение МСНС наблюдается при заболеваниях с нарушением (понижением) синтеза гемоглобина. Однако это самый стабильный гематологический показатель, т. к. при делении клеток именно концентрация гемоглобина в клетке служит пусковым и лимитирующим событием, поэтому этот параметр используется как индикатор ошибки прибора или ошибки, допущенной при подготовке пробы к исследованию, что позволяет исключить большое количество неточностей, связанных с определением гемоглобина, гематокрита, МСV. Однако этот признак не имеет широкого клинического применения. Характерно его снижение при железодефицитной анемии.





Ширина распределения эритроцитов по объему (*red cells distribution width, RDW, %*) — показатель гетерогенности эритроцитов (анизо-

цитоза); норма — 12–15%. Увеличение разброса в размерах клеток характерно для всех анемий, связанных с нарушением синтеза гемоглобина и эритроцитов (железодефицитная анемия, В₁₂-дефицитная анемия). Увеличение RDW нехарактерно для постгеморрагических, гемолитических анемий, хронической почечной недостаточности, наследственных заболеваний.

Ретикулоциты (*reticulocytes*, Ret, %) — молодые эритроциты, содержащие гранулы РНК, вследствие чего в них продолжается синтез гемоглобина. Срок их жизни составляет 2 дня, после выхода в кровоток — еще 1–1,5 дня. Затем они утрачивают гранулы, приобретают двояковогнутую форму и становятся зрелыми эритроцитами. Норма — 1–20 % (промилле — 1/10 процента). Это второй по важности показатель, используемый в классификации анемий, после МСН.

Более 70 лет назад Л. Гейльмайер предложил деление ретикулоцитов периферической крови на 4 группы. В 1955 г. И.А. Кассирский и Г.А. Алексеев описали 5 групп ретикулоцитов в зависимости от степени их созревания (табл. 3.1).

ТАБЛИЦА 3.1. Классы ретикулоцитов

Класс	Характеристика	Внешний вид
0	Ядродержащая клетка эритроидного ряда с большим количеством РНК в цитоплазме в виде венчика (в норме в периферической крови не встречается)	
I	Самые молодые ретикулоциты периферической крови, содержат большое количество гранул, располагающихся в центре цитоплазмы	
II	Переходные формы, содержат меньше гранул, располагающихся венчиком или сеткой	
III	Переходные формы, гранулы расположены диффузно	
IV	Зрелые формы с единичными гранулами	

Основная масса ретикулоцитов созревает в пределах костного мозга, в периферической крови встречаются в норме ретикулоциты 4-й и 5-й групп. У здоровых лиц около 61% циркулирующих ретикулоцитов относятся к IV классу, 32% — к III, 7% — к II и только около 0,1% — к I классу.

Увеличение количества ретикулоцитов в крови (ретикулоцитоз) характеризует гиперрегенераторный характер анемии. Количество ретикулоцитов в крови 20–50% встречается при железодефицитной и постгеморрагической анемиях, на фоне противоанемической

терапии препаратами железа, витамином В₁₂, фолиевой кислотой, рекомбинантным ЭПО. Учитывая, что срок созревания эритроцита из клетки-предшественницы эритропоэза составляет около 1 нед., относительный ретикулоцитоз служит наиболее точным диагностическим критерием эффективности терапии железодефицитной анемии и, особенно, В₁₂-дефицитной анемии спустя неделю после начала лечения. Ретикулоцитоз выше 50 ‰, или абсолютный ретикулоцитоз, наиболее характерен для постгеморрагических анемий, уровень ретикулоцитов выше 100–200 ‰ — важнейший диагностический признак гемолитической анемии. Нередко при некоторых состояниях, не связанных с заболеваниями крови, число ретикулоцитов может повышаться в десятки раз. Например, при менструальных кровотечениях у женщин иногда ретикулоцитоз может достигать до 100 ‰, хотя, как правило, это связано с гинекологическими заболеваниями. Любое другое кровотечение, в т. ч. и донация крови, также может привести к ретикулоцитозу.

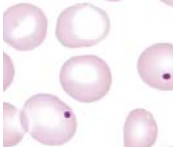
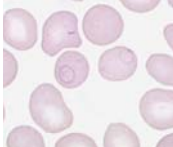
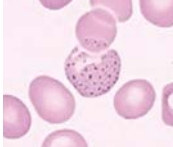
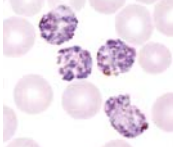
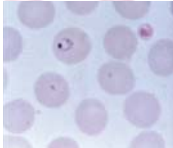
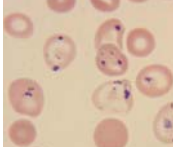
Нормобласты — предшественники эритроцитов, содержащие ядро или его остатки. В норме в периферической крови не встречаются. Нормобластоз — появление нормобластов в периферической крови, служит признаком выраженного раздражения красного ростка костного мозга или поражения его при метастазах злокачественной опухоли, при множественной миеломе, других системных заболеваниях крови; наряду с ретикулоцитозом является диагностическим критерием гемолитической анемии.

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — неспецифический показатель патологического состояния организма; нормальные значения — 5–15 мм/ч (у мужчин после 60 лет до 20 мм/ч, у женщин старше 60 лет до 30 мм/ч). СОЭ связана с вязкостью крови и изменением поверхностного заряда эритроцитов, что наблюдается при адгезии на мембране различных провоспалительных белков. Поэтому наиболее часто увеличение СОЭ, кратное снижению числа эритроцитов, характерно для анемий. При высокой СОЭ, не связанной или неадекватной уровню анемии, необходимо исключить системные воспалительные заболевания, злокачественные опухоли. При СОЭ > 60–80 мм/ч, особенно в сочетании с повышенным сывороточным белком (> 85 г/л), обязательна консультация гематолога для исключения множественной миеломы. Снижение СОЭ характерно для эритроцитоза. При СОЭ < 2–3 мм/ч и количестве эритроцитов выше 5,5 млн у женщин и 6,5 млн у мужчин обязательна консультация гематолога для исключения эритремии.

При патологических состояниях могут встречаться как различные включения в эритроцитах, так и различные формы и размеры этих клеток. Из патологических включений наиболее часто обнаруживаются тельца Хауэлла—Жолли, которые представляют собой остаток ядра, кольца











Кебота — остатки оболочки ядра эритрокариоцита в виде 8 или кольца, тельца Гейнца из денатурированного гемоглобина, включения гемоглобина Н при талассемиях, базофильная пунктация или остатки рибосом, тельца Паппенгейма — базофильные гранулы, дающие реакцию на берлинскую лазурь и, следовательно, содержащие железо. При малярии обычно наблюдаются ранние кольцевидные формы, при инвазии *P. vivax* и *P. ovale* отмечаются гранулы Шюффнера — мелкие розово-красные включения до 20–30 в 1 эритроците, при тропической малярии — пятнистость Маурера, крупные включения в виде пятнышек, часто неодинаковые по размеру, количество их меньше (10–15). В табл. 3.2 представлены патологические включения в эритроцитах.

ТАБЛИЦА 3.2. Включения в эритроцитах (www.clinlab.info/Hemocytology/)

Морфология	Название	Заболевания и патологические состояния
	Тельца Жолли	Мегалобластные анемии, гемолиз, состояние после спленэктомии
	Кольца Кебота	Тяжелые анемии с нарушением дифференцировки клеток эритроидного ряда
	Базофильная пунктация	Дизэритропоэз, миелопролиферативные заболевания, талассемия, интоксикация свинцом
	Малярийные плазмодии	Малярия
	Малярийный плазмодий	Малярия <i>P. falciparum</i>
	Тельца Паппенгейма	При асплении и сидеробластных или сидероахрестических анемиях

Не менее разнообразны формы эритроцитов, появляющиеся в крови при различных заболеваниях. В табл. 3.3 приведены наиболее часто встречающиеся на практике формы эритроцитов, их названия и характерные патологические состояния.

ТАБЛИЦА 3.3. Различные морфологические формы эритроцитов (цит. по: Noffbrand A.V., Moss P.A.N., 2011)

Формы	Название	Заболевания и патологические состояния
	Двояковогнутый диск	Норма
	Мегалоцит	Мегалобластные анемии
	Мишеневидный эритроцит	Количественные гемоглобинопатии, железодефицит, болезни печени, аспленизм
	Соматоцит	Болезни печени, алкоголизм
	Эхиноцит	Болезни печени, аспленизм, дефект хранения
	Акантоцит	Болезни печени, болезни почек, абеталипопротеидемия
	Микросфероцит	Врожденный сфероцитоз, аутоиммунная гемолитическая анемия, септицемия
	Овалоцит, эллиптоцит	Врожденный овалоцитоз (эллиптоцитоз)
	Каплевидный эритроцит	Миелофиброз, экстрамедуллярное кроветворение
	Серповидный эритроцит	Качественные гемоглобинопатии, наследственная серповидноклеточная анемия
	Микроцит	Гипохромные микроцитарные анемии, железодефицит, количественные гемоглобинопатии

3.2. Тромбоциты

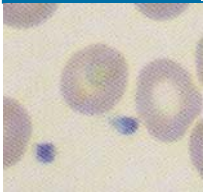
Тромбоциты периферической крови являются не полноценными клетками, а клеточными элементами, не имеющими ядра. Они представляют собой часть цитоплазмы, окруженной частью мембраны мегакариоцита,

поэтому им свойственны все черты данной мегакариоцитарной субстанции (в частности, они способны связывать тромбозин, снижая активацию его продукции при выраженном тромбоцитозе). Тромбоциты выполняют ангиотрофическую и адгезивно-агрегационную функции, участвуют в процессах свертывания и фибринолиза, обеспечивают ретракцию кровяного сгустка, способны переносить на своей мембране циркулирующие иммунные комплексы и поддерживать спазм сосудов. Дисковидные по форме, эти клетки имеют диаметр 2–4 мкм, а их толщина колеблется от 0,5 до 0,75 мкм. Разнообразие циркулирующих в периферической крови тромбоцитов определяется скоростью продукции, оборота, активации и удаления этих клеток. Среди них принято выделять пять морфологических групп: юные с диаметром 5–5,5 мкм (3,2%), зрелые — 1,5–3 мкм (87%), старые — 0,5–1,5 мкм (4,5%), макроформы — > 5 мкм (2,8%) и формы раздражения (2,5%). Интересно, что юные тромбоциты гемостатически более активны, инициируют образование тромба, уменьшаясь в количестве на дальнейших стадиях его формирования.

Продолжительность жизни тромбоцитов составляет 10–11 дней. Часть этого времени они проводят в циркуляции (около 3 дней), но большую часть — пристеночно (7–8 дней), выстилая эндотелий сосудов. Обеспечивая поддержание метаболизма эндотелия, контролируя тонус сосудистой стенки, абсорбируя из крови различные мелкие молекулы, тромбоциты полностью истощаются и отрываются, удаляясь с места своего прикрепления с током крови. Основным местом утилизации старых, деградировавших тромбоцитов являются макрофаги костного мозга; реже, в основном при сенсбилизации тромбоцитов чужеродными вирусами, токсинами, антителами, молекулами лекарственных препаратов, они захватываются макрофагами селезенки, значимо участвуя в обеспечении клеточного и гуморального иммунитета.

Нормальное количество тромбоцитов в крови — 150 000–450 000/мкл. Уменьшение их количества в нескольких повторных анализах крови (стойкое снижение) называется тромбоцитопенией, а повышение — тромбоцитозом. Встречаются ситуации так называемой псевдотромбоцитопении, когда в крови имеет место агрегация тромбоцитов, при этом конгломераты воспринимаются прибором как единичные тромбоциты, или когда появляются незрелые гигантские тромбоциты, образующиеся при резком нарушении кроветворения. В связи с этим при определении тромбоцитопении или тромбоцитоза на автоматическом анализаторе в обязательном порядке необходимо проводить морфологический подсчет клеток с изучением окрашенного мазка крови под микроскопом (анализ тромбоцитов по Фонию). В табл. 3.4 указаны наиболее часто встречающиеся на практике формы тромбоцитов, их названия и характерные патологические состояния.

ТАБЛИЦА 3.4. Различные морфологические формы тромбоцитов (иллюстрации из: ASH Image Bank flashcards, 2017)

Морфология	Название	Заболевания, при которых встречаются
	Нормальный тромбоцит	Норма
	Скопление тромбоцитов (агрегат)	Синдром липких тромбоцитов, антифосфолипидный синдром, иммунная тромбоцитопения
	Гигантский тромбоцит	Иммунная тромбоцитопения, синдром Бернара—Сулье, Мея—Хегглина

3.3. Нейтрофилы

Нейтрофилы образуются в костном мозге из миелоидных предшественников миелоидной и, далее, нейтрофильной направленности. В крови присутствуют, как правило, зрелые формы (палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы). Зрелыми формами называются клетки, которые приобрели все необходимые свойства для циркуляции и физиологически поступают в кровь. Размер палочкоядерных нейтрофилов — около 11–12 мкм, сегментоядерных — 8–10 мкм. Большую часть клетки занимает розоватая цитоплазма, внутри которой хорошо выражена фиолетовая зернистость. Ядра у двух описываемых форм клеток разные, и на основе особенностей ядер разным видам нейтрофилов даны их названия. У палочкоядерных клеток ядро вытянуто, представлено в виде прямой или изогнутой палочки, у сегментоядерных ядро разделено на несколько (2–4) неодинаковых «кусочков», сегментов, соединенных между собой перетяжками.

Нейтрофилы выходят из костного мозга и циркулируют в периферической крови около 6–12 ч. Далее через эндотелиальные поры в капиллярах они проходят в ткани и осуществляют свою основную функцию —

фагоцитоз. Такая необходимость стала эволюционной предпосылкой для изменения формы ядра, которая у зрелых клеток, способных участвовать в воспалении и клеточном иммунитете, имеет палочкоядерную или сегментоядерную форму. Отсутствие крупного округлого ядра позволяет нейтрофилам проникать в самые узкие межклеточные пространства между эндотелиоцитами. Только находясь в тканях, куда нейтрофилы проникают путем хемотаксиса, они способны осуществлять свою основную функцию клеточного иммунитета. Нейтрофилы поглощают и перерабатывают все чужеродные макромолекулы и субъединицы, собственные погибшие клетки. Посчитано, что в среднем 1 нейтрофил может фагоцитировать до 5 бактерий. Спустя 6–7 дней после выхода из костного мозга эти клетки погибают.

В периферической крови из всех лейкоцитов нейтрофилы являются преобладающим пулом. Они присутствуют в ней в количестве 40–75% от общего числа лейкоцитов (у детей старше 5 лет и взрослых). Основное количество нейтрофилов представлено сегментоядерными формами, гораздо меньшим является число палочкоядерных нейтрофилов: их количество составляет 1–6% всех ядродержащих клеток.

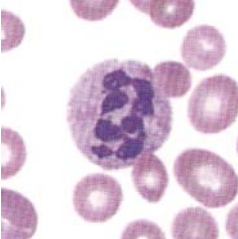
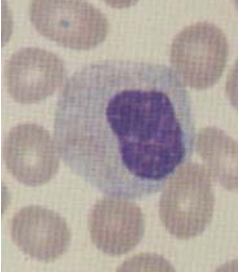
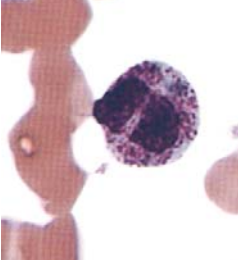
Ответной реакцией на инфекционное заболевание, помимо характерных клинических симптомов, является нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево (в сторону более молодых форм), который развивается в считанные часы после заболевания. Такая ответная реакция крови сопровождается появлением большего процента палочкоядерных форм. Описанные изменения состава крови связаны не только и не столько с активацией миелоидного ростка и повышенной скоростью продукции нейтрофилов, сколько с выходом уже имеющихся в костном мозге зрелых форм. Учитывая, что реактивный лейкоцитоз может достигать показателей 20 000–30 000/мкл, становится понятно, что процесс продукции нейтрофилов в 4–5 раз превышает потребности организма вне контакта с инфекцией. Такое свойство, с одной стороны, создает большой запас прочности, необходимый для адекватной ответной реакции при инфицировании, с другой — позволяет не расходовать невостребованные клетки, которые остаются в костном мозге, там же погибают, утилизируются макрофагами и расходуются на создание новых клеток.

Юные формы нейтрофилов (миелоциты и метамиелоциты) также могут определяться в крови у пациента, но только при очень серьезном системном воспалении. Такие состояния всегда связаны с фебрильной лихорадкой, интоксикацией, клиническими симптомами инфекционного заболевания. У здорового человека без признаков системного воспаления эти клетки не выявляются, поэтому они называются незрелыми, а их присутствие в крови может служить симптомом заболевания крови. Другие молодые морфоло-

гически идентифицируемые формы нейтрофилов (миелобласты, промиелоциты) никогда не появляются в периферической крови, если нет поражения кроветворных органов, поэтому их присутствие должно обязательно быть поводом для направления пациента к гематологу.

Иногда в крови определяются патологические формы нейтрофилов (табл. 3.5).

ТАБЛИЦА 3.5. Различные патологические формы нейтрофилов (иллюстрации из: ASH Image Bank flashcards, 2017)

Морфология	Название	Заболевания, при которых встречаются
	<p>Полисегментированный нейтрофил</p>	<p>Мегалобластные анемии, миелодиспластические синдромы</p>
	<p>Гипосегментированный нейтрофил</p>	<p>Пельгеровская аномалия нейтрофилов, миелодисплазии</p>
	<p>Токсическая зернистость в нейтрофиле</p>	<p>Инфекции, сепсис, лечение стимуляторами гранулоцитопоза</p>

3.4. Эозинофилы

Эозинофилы являются клетками миелоидного ряда, специализирующимися на участии в реакциях организма на паразитарные, аллергические, аутоиммунные, инфекционные и онкологические заболевания. Разделе-

ние их на формы практически не используется ввиду невозможности идентификации формы и степени зрелости ядра из-за большого количества гранул в клетке. По размеру они соответствуют зрелым нейтрофилам. Эозинофилы содержат цитоплазматические гранулы, окрашиваемые кислыми красителями.

Эозинофилия — количество эозинофилов более $0,6 \times 10^9/\text{л}$, или более 5–6% от числа лейкоцитов. Эозинофильные сдвиги в лейкоцитарной формуле возникают при многих состояниях (табл. 3.6) с включением аллергического компонента в патогенез заболевания и гиперпродукции IgE. Уровень эозинофилов более 15–20% называют гиперэозинофилией или «большой» эозинофилией крови. Эозинофилия имеет диагностическое значение при инфекциях (скарлатине), паразитарных инвазиях, болезнях крови (хроническом миелолейкозе, эозинофильном лейкозе, истинной полицитемии), аллергических заболеваниях (бронхиальной астме, крапивнице), злокачественных опухолях (остром лимфобластном лейкозе, лимфоме Ходжкина, раке почки). При воспалительном процессе рост числа эозинофилов более 5% соответствует началу выздоровления. Эозинофилия в сочетании с базофилией может быть проявлением миелопролиферативных заболеваний.

Эозинопения — снижение числа эозинофилов в крови до менее $0,2 \times 10^9/\text{л}$, ее часто наблюдают в начале воспаления.

ТАБЛИЦА 3.6. Причины эозинофилии

Тип патологического процесса	Частая эозинофилия	Редкая эозинофилия
Инфекционный	Инвазия паразитами (анкилостомоз, шистосомоз, аскаридоз, трихинеллез, филяриоз, эхинококкоз), пневмония Леффлера, вызванная паразитами	Лимфохориональный вирус, инфекции ЦНС, стафилококковая инфекция у детей, скарлатина, хорея, многоформная эритема, гистоплазмоз
Аллергический	Бронхиальная астма, аллергический ринит, крапивница, эозинофильный колит новорожденных	Ангионевротический отек, аллергический гранулематоз (синдром Черджа—Стросс)
Дерматологический	Пузырчатка	Диссеминированная глиобластома
Злокачественный	Синдром Вейля (рецидивирующий гранулематозный дерматит), эозинофильный лейкоз, острый лимфобластный и острый нелимфоцитарный лейкозы, хронический миелолейкоз, рак щитовидной железы, кожи, аденокарцинома желудка, злокачественный гистиоцитоз	Болезнь Ходжкина, лимфома, рак легких, органов ЖКТ, фиброзная гистиоцитома, опухоль островковых клеток поджелудочной железы

Тип патологического процесса	Частая эозинофилия	Редкая эозинофилия
Аутоиммунный	Эозинофильные фасцит, миозит, гастроэнтерит, цистит, эндокардит Леффлера, хронический гепатит	Язвенный колит, локальный энтерит, ревматоидный артрит, ангиит, узелковый периартериит
Идиопатический	Эозинофильный синдром, эозинофильный легочный инфильтрат, ангиолимфоидная гиперплазия с эозинофилией	Системный мастоцитоз, состояние после спленэктомии
Связанный с лечением	Инфицированный желудочно-перитонеальный шунт	Лучевая терапия
Связанный с приемом лекарственных средств	Пенициллины, цефалоспорины, нитрофурановые соединения, фенитоин, гидралазин, хлорпромазин	Варфарин, каптоприл
Врожденный и периода новорожденности	Моносомия 7, семейный эритрофагоцитарный лимфогистиоцитоз, эозинофилия недоношенных	Сердечно-сосудистые аномалии, тромбоцитопения в сочетании с отсутствием лучевой кости
	Гипериммуноглобулинемия	Врожденные иммунодефицитные состояния (тяжелый врожденный иммунодефицитный синдром, X-сцепленная агаммаглобулинемия)

3.5. Базофилы

Базофилы, как и эозинофилы, являются гранулоцитами, без разделения их на формы и степени зрелости клетки. По размеру они соответствуют зрелым нейтрофилам. Базофилы имеют цитоплазматические гранулы, окрашиваемые основными красителями, содержат гепарин и гистамин (аналогичны тучным клеткам соединительной ткани). Базофильные лейкоциты при дегрануляции инициируют развитие анафилактической реакции гиперчувствительности немедленного типа.

Базофилия — увеличение количества базофилов в крови. Ее наблюдают при аллергических состояниях. Выявление базофилии выше $0,1 \times 10^9/\text{л}$ в последовательных анализах крови может быть признаком начала миелопролиферативного заболевания крови.

Базопения возможна при гипертиреозе, овуляции, стрессе, острых инфекциях, синдроме Иценко—Кушинга; ее вызывает прием глюкокортикоидов, тиопентала натрия, химиотерапия, рентгеновское облучение.

3.6. Лимфоциты

Лимфоциты составляют популяцию лейкоцитов, обеспечивающих иммунный надзор и относимых к агранулоцитам (не содержат гранул в цитоплазме). Лимфоциты составляют 20–40% всего количества лейкоцитов. У детей от 5 дней до 5 лет отмечается так называемый физиологический перекрест, когда лимфоциты составляют преобладающую популяцию белых клеток крови. Это связано с повышенной активностью органов иммунной системы, с развитием селезенки и тимуса.

У взрослых популяция циркулирующих в периферической крови лимфоцитов на 80% состоит из Т-клеток. Нормальные значения лимфоцитов составляют $1,5\text{--}3,5 \times 10^9/\text{л}$.

Лимфоцитоз — увеличение количества лимфоцитов в крови выше нормальных значений (абсолютный лимфоцитоз) или более 40% (относительный лимфоцитоз). Относительный лимфоцитоз бывает при инфекционных заболеваниях, чаще вирусных (при острой респираторной вирусной инфекции, токсоплазмозе, герпесе, краснухе, ВИЧ-инфекции), заболеваниях крови (остром и хроническом лимфолейкозе), отравлениях свинцом, мышьяком, при приеме ряда лекарственных средств (наркотических анальгетиков).

Лимфопения (острая или хроническая) — снижение числа лимфоцитов в крови. Обычно она возникает вследствие нарушений развития лимфоидной системы, торможения лимфоцитопоэза, ускоренной гибели лимфоцитов. Лимфопения появляется при острых инфекционных заболеваниях со значительным усилением гранулоцитопоэза и при хронических инфекциях.

Абсолютная лимфопения характерна для врожденных и приобретенных иммунодефицитных состояний (агаммаглобулинемии швейцарского типа, ретикулярной дисгенезии, иммунодефицита с тимомой, синдрома Ди Джорджи, СПИДа). Лимфопения возникает при болезни Ходжкина (прежнее название — лимфогранулематоз; на фоне лейкоцитоза, нейтрофилиза), лейкозе, множественной миеломе, при действии ионизирующей радиации, глюкокортикоидной терапии, хронических заболеваниях печени, состояниях, вызывающих тяжелые отеки или потерю лимфоцитов через кишечник. Лимфопению вызывают прием аспарагиназы, солей лития, никотиновой кислоты, введение антилимфоцитарной сыворотки, рентгеновское облучение.

3.7. Моноциты

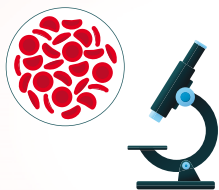
Это самые крупные клетки среди лейкоцитов, не содержат гранул. Обладают способностью к локальной дифференцировке: моноциты — пред-

шественики макрофагов, превращаются в них после выхода из кровяного русла. Моноциты составляют 2–10% всех лейкоцитов, способны к амёбовидному движению, проявляют выраженную фагоцитарную и бактерицидную активность. Через 1,5–5 дней циркуляции моноциты через поры эндотелия проникают в ткани.

В тканях моноциты приобретают специфические свойства, становясь макрофагами. Наибольшее количество макрофагов содержится в печени (56%), легких (15%), селезенке (15%), перитонеальной полости (8%) и других тканях. Макрофаги по основной выполняемой функции подразделяются на антигенперерабатывающие (фагоциты) и антигенпрезентирующие (дендритные клетки, специфической функцией которых являются захват, переработка и представление антигенов лимфоцитам). Фагоциты представлены макрофагами соединительной ткани, подкожной клетчатки, серозных полостей, альвеолярными макрофагами, фиксированными макрофагами печени, ЦНС, костного мозга, селезенки, лимфатических узлов. К антигенпрезентирующим макрофагам относят фолликулярные дендритные клетки, интердигитирующие дендритные клетки, клетки Лангерганса. Одной из функций мононуклеарных фагоцитов является секреция веществ, регулирующих пролиферацию и дифференцировку различных клеток организма. Все макрофаги тканей имеют рецепторы для элементов системы комплемента (C3, C4), Fc-фрагментов иммуноглобулинов, цитокинов.

Моноцитоз — увеличение уровня моноцитов более $1 \times 10^9/\text{л}$. Это характерно для инфекционного мононуклеоза, гистиоцитоза, миелодиспластического синдрома, моноцитарного лейкоза, миелолейкоза, болезни Ходжкина. Незначительный моноцитоз бывает при инфекционных заболеваниях, приеме гризеофульвина, галоперидола, при отравлении фосфором и тетрахлорэтаном.

Моноцитопения имеет диагностическое значение при апластической анемии, системной красной волчанке (СКВ), B_{12} - или фолиеводефицитной анемии, также возникает при гнойных инфекциях, шоке, приеме глюкокортикоидов, после родов и оперативных вмешательств.



4. Группы крови, РЕЗУС-ФАКТОР

На поверхности эритроцитов человека находится огромное количество антигенов, из которых в настоящее время известно более 250.

Антигены, которые, помимо эритроцитов человека, встречаются на эритроцитах других животных, называются *гетерофильными антигенами*. Антигены, обнаруживаемые только на эритроцитах человека, но встречающиеся у всех людей, обозначаются как *видовые*, или *неспецифические, антигены*. Антигены, свойственные лишь для эритроцитов ограниченной популяции людей и определяющие группу крови человека, носят название *групповых*, или *специфических, антигенов*.

Для каждого человека характерно индивидуальное сочетание специфических антигенов. В группе специфических антигенов, которые среди эритроцитарных антигенов имеют наибольшее клиническое значение, важнейшими являются антигены систем АВО, резус-фактор, Льюис, MNS, I, P, Лютеран, Келл, Даффи и Кидд.

Антигены системы АВО

В системе АВО антигены А и В могут присутствовать в эритроцитах по одному (только А или только В) или вместе (АВ). Отсутствие обоих антигенов обозначается как группа О. Гены, ответственные за синтез антигенов А и В, передаются по доминантному типу, т. е. наследование гена всегда проявляется присутствием антигена.

Четыре возможных сочетания антигенов системы АВО, три из которых были открыты К. Ландштейнером в 1900 г., определяют четыре главных разновидности человеческих эритроцитов:

- 1) группа О (фенотип ОО) — эритроциты лишены обоих антигенов (у 43,5 % людей);
- 2) группа А (фенотип АО, АА) — эритроциты содержат антиген А (у 44,7 % людей);
- 3) группа В (фенотип ВО, ВВ) — эритроциты содержат антиген В (у 8,6 % людей);
- 4) группа АВ (фенотип АВ) — эритроциты содержат оба антигена (у 3,2 % людей).

У людей с группой А выделяют несколько вариантов антигена А: сильный антиген А (75 %), обнаруживающий полную А-антигенную активность, и более слабый антиген А₂ (около 25 %), обладающий $1/4$ антигенных детерминант А и, возможно, отличающийся от него и качественно. Кроме того, существуют другие редко встречающиеся варианты антигена: А₃, А₀, А_м и А_{end}. Фенотип в таком случае будет АА₂, АА₃, АА₀ и др., такой антигенный состав относят ко 2-й группе. Если фенотип у человека ОА₂, ОА₃, ОА₀ и др., это необходимо обязательно указывать в названии группы крови (А₂, А₃, А₀), т. к. данные антигенные детерминанты наиболее часто приводят к диагностическим ошибкам, а самое главное — к тяжелым пост-трансфузионным осложнениям.

Антиген В не столь сложен, как антиген А, однако также известны его сильные и слабые варианты. Антигены А и В, а также антигены системы Льюис являются гликопротеидами, аминокептидная цепь которых содержит 15 аминокислот. Все они — производные антигена Н, к полипептидной цепи которого под контролем генов А, В или Льюис добавляются дополнительные аминокислоты. Только в эритроцитах группы О, в которых антигены А и В отсутствуют, содержится базовая антигенная структура или антиген Н.

У людей с редкой группой крови «Бомбей» ген Н заменен рецессивным аллелем h, который не способен вырабатывать вещество Н-антигена. Поскольку Н-антиген отсутствует, не образуется ни А-, ни В-антиген, несмотря на возможное наличие соответствующих генов. Эта группа крови обозначается как Oh.

А-, В- и Н-антигены входят в состав мембран не только эритроцитов, но и большинства клеток организма, включая лейкоциты и тромбоциты. В водорастворимой форме эти антигены присутствуют в тканях у 80 % людей, а у так называемых выделителей, которые обладают секреторным геном Se, — в секретах. У таких людей растворимые антигены системы АВ0 обнаруживаются в плазме, слюне, меконии, сперме, моче, желудочном соке, поте, слезах и желчи, но отсутствуют в спинномозговой жидкости.

Антигены системы АВ0 чрезвычайно устойчивы, и их определение в высушенной крови и других продуктах жизнедеятельности человека используется в судебной медицине. Интересно, что АВН-антигены до сих пор обнаруживаются в египетских мумиях.

Антигены системы резус-фактор

Система резус-фактор (Rh), как и система АВ0, играет ведущую роль в трансфузиологической практике. Это объясняется высокой антигенной активностью Rh(D)-фактора, способного стимулировать выработку соответствующих антител у Rh-отрицательных лиц. Антирезусные антитела

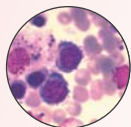
обнаруживают наибольшую активность при температуре тела и могут проникать через плацентарный барьер, чем и объясняется их ведущее значение в развитии гемолитической болезни новорожденных. Продукция эритроцитарных антигенов системы резус контролируется тремя парами близко расположенных на одной хромосоме генов: Dd, Cc и Ee. Возможны следующие комбинации резусных генов: Cde (R¹), cDE (R²), cDe (R⁰), CDE (R^R), cde (r), cdE (r'), cdE (r'') и CdE (R^y) (табл. 4.1).

ТАБЛИЦА 4.1. Группы крови системы резус-фактор

CDE-номенклатура	Групповые символы	Частота распространения, %
CDE/cde	R ₁ r	32
CDe/CDe	R ₁ R ₁	17
cde/cde	rr	15
CDe/cDE	RR ₂	14
cDE/cde	R ₂ r	13
cDE/cDE	R ₂ R ₂	3
cDe/cde	R ₀ r	1

Определение «резус-положительные» используется для эритроцитов, содержащих антиген D. Эритроциты, которые на основании отсутствия взаимодействия с анти-D-антисывороткой, отнесены к Rh-отрицательным, могут обладать C- и E-антигенами системы резус. Истинно Rh-отрицательные эритроциты не содержат C-, D- и E-антигенов. В трансфузиологической практике разделяют понятия Rh-отрицательной крови для доноров и реципиентов. Доноры считаются Rh-отрицательными при полном отсутствии CDE-антигенов, иначе указывается их фенотип с доминантными антигенами. Реципиенты с d-фенотипом считаются резус-отрицательными, даже при наличии C- и E-антигенов.

Другие групповые антигены систем MNS, Льюис (Le), Pp, iI, Келл (K), Даффи (Fy), Кидд (JK), Лютеран (Lu) обычно не учитываются в рутинной трансфузиологической практике. Однако несовместимость по антигенам этих систем может обусловить изосенсибилизацию, служащую причиной тяжелых гемолитических реакций и гемолитической болезни новорожденных. Кроме того, против некоторых из этих антигенов могут также вырабатываться аутоантитела при аутоиммунных гемолитических анемиях.



5. ОБМЕН ЖЕЛЕЗА

Железо играет важную роль в жизнедеятельности организма, обеспечивая транспортировку кислорода, входя в состав гемоглобина, миоглобина, систем цитохромов и некоторых окислительных ферментов.

В среднем в организме здорового человека содержится 3–4 г железа, 75 % которого входят в состав гемоглобина, 5–10 % — миоглобина и 15 % находятся в депо в виде ферритина и гемосидерина. Остальная часть (около 1 %) находится в плазме и входит в состав различных железо-содержащих ферментов.

Железо является незаменимым микроэлементом, участвующим в транспорте электронов (цитохромы, железосеропротеиды) и кислорода (миоглобин, гемоглобин), в формировании активных центров окислительно-восстановительных ферментов (оксидазы, гидроксилазы, супероксиддисмутазы). Железо входит в состав гемоглобина — основного белка эритроцитов, который является хромопротеидом и состоит из двух частей: крупной белковой молекулы — глобина и встроенной в нее простетической части — гема. Простетическая часть представляет собой железосодержащий протопорфирин и является физиологически активной частью молекулы гемоглобина. Отличительной особенностью гема является способность вступать в обратимую связь с кислородом. Глобин — это белок группы гистонов, состоит из 574 аминокислот, составляющих 4 полипептидные цепи, которые играют основную роль в сохранении функции и структуры гемоглобина. Группа гема присоединяется к полипептидной цепи с помощью имидазолового ядра гистидина. Имидазоловое кольцо образует неустойчивое соединение с атомом железа, входящего в состав гема. Это соединение обуславливает связь железа с кислородом. Таким образом, каждая молекула гемоглобина состоит из 4 ядер гема, содержащих по 1 атому железа, способных зафиксировать кислород.

Железо легко вступает в связь с кислородом воздуха и участвует в его транспортировке к клеткам организма, поддерживая их жизнедеятельность. Железо входит в состав миоглобина (миоглобин — пигментный белок в составе мышц) — белка, запасующего кислород в мышцах. Молекула миоглобина содержит гем и 1 цепь глобина, осуществляет доставку и депонирование кислорода в мышцах. Железо также содержится еще более

чем в 70 различных ферментах, поэтому при его дефиците нарушаются защитные и адаптационные силы организма и обмен веществ.

Суточная потребность организма в железе, равная 22–24 мг, в основном (до 95 %) покрывается за счет железа, освобождающегося при распаде гема собственных эритроцитов.

Физиологическая потеря железа за счет слущивающегося эпителия, волос, ногтей, пота, мочи, кала и др. у взрослого мужчины составляет всего 1–1,2 мг в сутки, а у женщины детородного возраста — в среднем 1,5–2 мг в сутки из-за потери железа с кровью при менструациях. Во время менструального цикла нормальной считается кровопотеря, равная 50–100 мл крови, или 25–50 мг железа. Однако приблизительно у 20 % женщин эта кровопотеря превышает данные цифры, что создает предпосылку для развития дефицита железа в организме, а затем и железодефицитной анемии.

Значительная потеря железа происходит во время беременности, родов и при грудном вскармливании. Беременная женщина передает плоду 350 мг железа, 200 мг остается в крови плаценты; во время физиологических родов женщина теряет 50–100 мл крови или 25–50 мг железа; во время грудного вскармливания мать передает ребенку примерно 450 мг железа. Таким образом, общая потеря железа равна 1000–1100 мг железа, что составляет $\frac{1}{3}$ запаса железа организма женщины. При обычном питании эта потеря восстанавливается только через 3–4 года.

У здорового человека физиологическая потеря железа компенсируется железом, поступающим с пищей (рис. 5.1). В дневном рационе в сред-

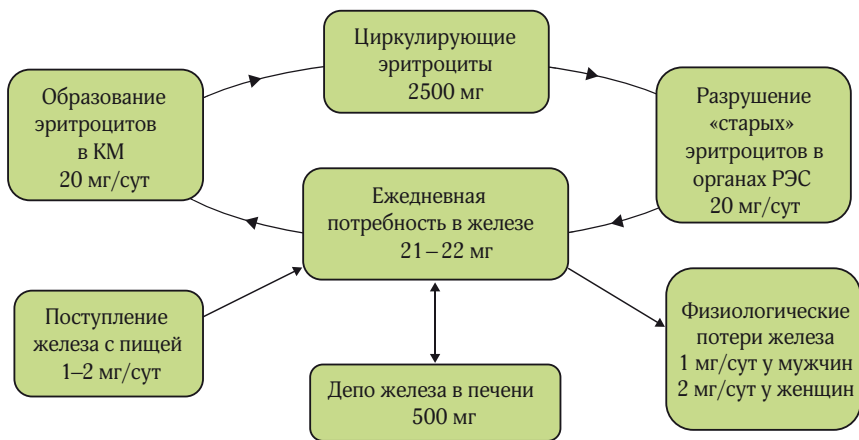


РИС. 5.1. Схема обмена железа.

КМ — костный мозг; РЭС — ретикулоэндотелиальная система

нем содержится около 15 мг железа, из которых только 1–2 мг (5–10 %) абсорбируется в ЖКТ.

Различают две формы пищевого железа: неорганическое (в виде Fe^{3+}) и органическое, содержащееся в гемоглобине и миоглобине (Fe^{2+}). Ионы Fe^{3+} и Fe^{2+} образуют растворимые низкомолекулярные комплексы с мукополисахаридами и аминокислотами (хелаты), всасывание которых в основном осуществляется в двенадцатиперстной кишке и верхнем отделе тощей кишки. Неорганическое железо становится доступным для усвоения по мере его высвобождения из пищевых продуктов в процессе пищеварения. Причем формы Fe^{3+} до проникновения в клетки кишечника восстанавливаются на мембране энтероцитов до Fe^{2+} . Железо в двухвалентной форме обладает гораздо более выраженной биодоступностью, составляя до 90 % всего железа, всасывающегося в организм. Роль желудочной секреции в процессе всасывания железа невелика. Соляная кислота лишь несколько усиливает всасывание солей Fe^{2+} и не влияет на абсорбцию неорганического железа.

Железо, поступившее с пищей в окисленной форме Fe^{3+} , захватывается апикальной поверхностью энтероцита и восстанавливается в Fe^{2+} с помощью медь-зависимой металлопротеиназы — редуктазы, затем проникает в энтероцит с помощью ДМТ (*дивалентного транспортера металлов*, или *транспортера двухвалентных металлов*). Транспорт железа в энтероцит является временным и Рн-зависимым процессом. Захват железа ДМТ осуществляется в соответствии с уровнем лабильного пула железа, после чего происходит транзит железа в клетку. В транспорте железа через внутреннюю мембрану энтероцита в кровь принимают участие *ферропортин* и *гефестин*, последний окисляет Fe^{2+} в Fe^{3+} . После окисления Fe^{3+} может соединяться с *трансферрином*, относящимся к группе β -глобулинов, который и доставляет его тканям и клеткам (см. рис. 5.1).

Всасывание железа регулируется на клеточном уровне. Клетки эпителия тонкого кишечника получают информацию о потребностях в железе всего организма. При железodefицитных состояниях абсорбция железа эпителиальными клетками увеличивается. В 2000 г. был открыт белок *гепцидин*, осуществляющий регуляцию всасывания железа в организм. К настоящему моменту установлено, что гепцидин является отрицательным регулятором метаболизма железа, оказывая блокирующее действие на транспорт железа во множестве мест, включая плаценту, внутренний эпителий, макрофаги и др. Принцип действия гепцидина связан с повреждением единственного пути выхода железа из клеток, который реализуется через деградацию белка ферропортина (рис. 5.2). Уменьшение абсорбции железа в кишечнике ведет к угнетению синтеза гепцидина в печени и по обратной связи — восстановлению захвата железа из пищи и кишечника. В свою очередь, увеличение количества железа в организме ведет к стимуляции синтеза гепцидина, что и снижает абсорбцию

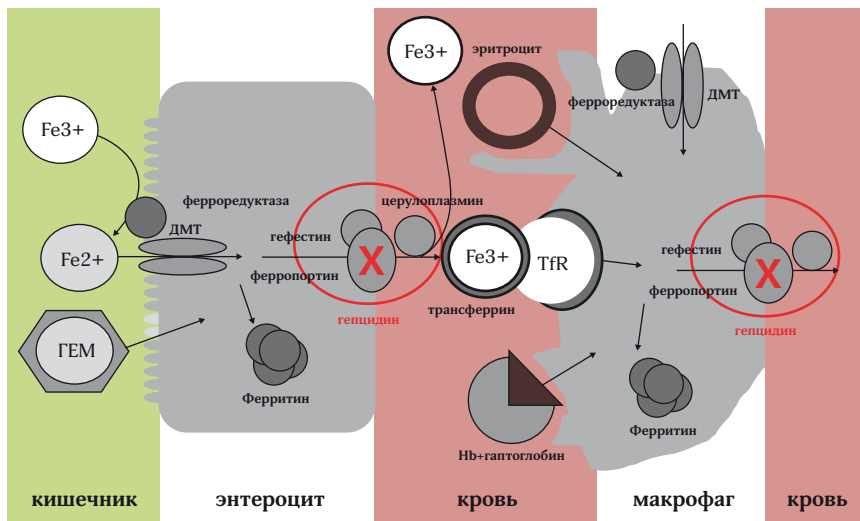


РИС. 5.2. Регуляция поступления железа.

TfR — рецепторы трансферрина; ДМТ — транспортер двухвалентных металлов; X — ингибирование

железа в кишечнике и уменьшает его транспорт в циркуляцию. Это приводит к накоплению железа в клетках эпителия тонкого кишечника в виде ферритина, небольшая часть которого проникает в плазму, тогда как большая его часть выделяется в просвет кишки вместе со слизывающимся эпителием. Развивается так называемый ферритиновый занавес, или мукозальный блок. Независимо от количества поступающего железа в организм и его наличия в депо содержание железа в сыворотке всегда строго лимитируется синтезом гепцидина, обеспечивающим только необходимую его концентрацию. Этот важнейший отрицательный механизм регуляции обмена железа направлен в основном на ограничение его поступления, нужен для профилактики токсического воздействия на организм, активируется при различных воспалительных, опухолевых и инфекционных заболеваниях, являясь важнейшей защитной реакцией организма.

В крови железо транспортируется только в трехвалентной форме, в основном в комплексе с трансферрином. В клетки организма оно поступает через трансферриновые рецепторы, которые синтезируются и находятся на мембране по мере потребности клетки в этом металле. При наличии «лишнего» железа оно образует в крови свободный пул — так называемое сывороточное железо, которое при высоком содержании может быть токсично, т. к. проникает в клетки организма не через трансферриновые рецепторы, а (вне зависимости от потребности клеток в железе) через

ДМТ-белки, конкурируя с другими двухвалентными металлами, что может приводить к избыточному накоплению его в организме. При этих патологиях содержание ферритина может превышать 1000 мкг/л, что наряду с высоким коэффициентом насыщения трансферрина (> 75 %) и повышением свободного железа в крови приводит к развитию таких тяжелых заболеваний внутренних органов, как цирроз печени, сердечная недостаточность и сахарный диабет. Таким образом, контроль за поступлением железа в организм должен быть крайне строгим, чтобы избежать как его недостатка, так и повышенного содержания.

Только недавно был открыт положительный механизм регуляции обмена железа, который нужен для увеличения поступления железа в кровь (например, при резком росте синтеза гемоглобина в костном мозге, связанном с активацией эритропоэза при гипоксии). В 2013 г. появились первые работы, описывающие белок, синтезируемый эритрокариоцитами костного мозга, который подавляет образование гепцидина. Чем выше активность кроветворения, тем больше клеток эритроидного ростка и количество продуцируемого вещества. Это вещество назвали эритроферроном (регулятор железа, продуцируемый клетками эритрона). При увеличении потребности в железе, связанной с повышением активности эритропоэза, вырабатывается большое количество эритроферрона, что приводит к снижению концентрации гепцидина и резкому увеличению поступления железа в кровь (увеличению всасывания из кишечника, высвобождению из депо гепатоцитов и макрофагов селезенки) (рис. 5.3).

Внутриклеточный механизм регуляции железа также в настоящее время достаточно изучен. Он начинается с рецепторов трансферрина. Трансферрин, который переносит железо в крови, связываясь с рецептором, попадает внутрь клетки, где железо высвобождается в цитоплазму. Это трехвалентное железо, которое, восстановившись до двухвалентного на мембране митохондрий, проникает внутрь, где участвует в синтезе гема — главной составляющей гемоглобина. Гем содержится во многих молекулах, участвующих в транспорте кислорода: цитохромах, каталазах, миоглобине и т. д. Как только количество гема в клетке превышает необходимое, он перестает связываться и служит сильнейшим ингибитором своего синтеза, действуя через АЛК-синтетазу, в результате чего остается избыток железа в цитоплазме, которое связывается с железорегуляторным белком. Активируется или ингибируется железочувствительный элемент РНК, который регулирует образование ферритина, АЛК-синтетазы, рецепторов трансферрина внутри клетки (рис. 5.4). Так осуществляется процесс внутриклеточного метаболизма железа, клетка получает ровно столько железа, сколько ей нужно, при необходимости запасая его в цитоплазме.

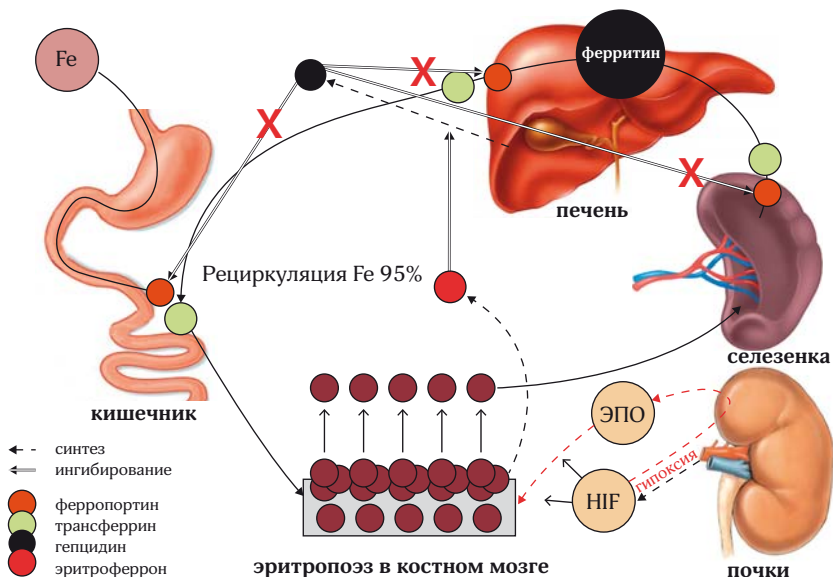


РИС. 5.3. Регуляция обмена железа и эритропоэза.
 HIF — фактор, индуцированный гипоксией; ЭПО — эритропоэтин.

Трансферрин — гликопротеид плазмы, каждая молекула которого связывает два атома железа. Он осуществляет транспорт железа в организме. Этот белок переносит железо из ЖКТ к эритрокариотам костного мозга, в тканевые депо и осуществляет обратный транспорт железа в костный мозг из тканевых депо и из макрофагов, где происходит реутилизация железа из естественно разрушающихся эритроцитов. Железо, доставленное трансферрином в костный мозг, поступает в митохондрии нормобластов, где происходит взаимодействие железа с протопорфирином с образованием гема. Соединение гема с полипептидными цепями глобина приводит к синтезу в нормобластах гемоглобина. В норме для эритропоэза используется главным образом железо, высвобождающееся при разрушении отживших эритроцитов. Макрофаги захватывают это железо и передают его трансферрину. Основная часть трансферрина, нагруженного железом, связывается со специфическими рецепторами на поверхности клеток-предшественниц эритроцитов и попадает внутрь. В клетке трансферрин отдает железо. После этого трансферрин-рецепторный комплекс возвращается на поверхность клетки, трансферрин вновь оказывается в плазме и включается в транспортный цикл. Клетки-предшественницы эритроцитов используют полученное железо для синтеза гемоглобина, а железо, не вошедшее в гемоглобин, — запасают в виде ферритина.

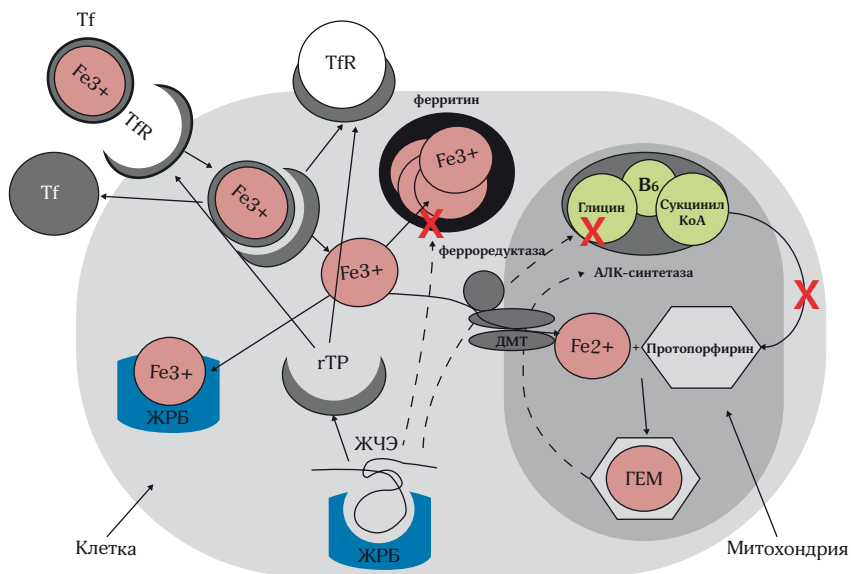


РИС. 5.4. Внутриклеточная регуляция железа.

Tf — трансферрин; TfR — рецепторы трансферрина; ДМТ — транспортер двухвалентных металлов; ЖРБ — железорегуляторный белок; ЖЧЭ — железочувствительный элемент; КоА — коэнзим А; →, X — ингибирование.

Ферритин — специфический белок, находящийся в мышцах, печени, селезенке, костном мозге, выполняет функцию депонирования избытка железа. Он состоит из водорастворимого комплекса апоферритина с гидроксидом Fe³⁺, поэтому способен свободно выходить из клеток в плазму и циркулировать. В цитоплазме эритробластов железо, не использованное для синтеза гемоглобина, обнаруживается в митохондриях и при морфологических исследованиях выявляется в виде гранул. Эритробласты, содержащие такие гранулы, называются сидеробластами и составляют 10–15 % всех созревающих клеток-предшественниц эритроцитов. Схема регуляции обмена железа указана на рис. 5.1.

Большая часть депонированного Fe³⁺ находится в макрофагах (сидерофагах) в виде ферритина (80 %) и гемосидерина (20 %). Ферритин является более доступной формой связанного железа, он необходим для безопасного, но обратимого его депонирования. 1 молекула ферритина способна связать до 1000–5000 атомов железа. При избыточном накоплении железа внутри клетки формируются нерастворимые комплексы гемосидерина, которые необратимо связывают большое количество Fe³⁺, выключая его из обмена веществ.

Исследование обмена железа

Довольно сложная задача — точная оценка запасов железа в организме. Для этого наиболее применимы такие показатели, как сывороточное железо, ферритин, трансферрин, общая железосвязывающая способность, латентная железосвязывающая способность, насыщение трансферрина железом, растворимые рецепторы трансферрина.

Сывороточное железо. Данный показатель подвержен сильным колебаниям, зависит от времени суток, связан с приемом пищи, поэтому самостоятельно не может быть использован для оценки состояния обмена железа. Сывороточное железо необходимо для расчета показателей железосвязывающей способности, насыщения трансферрина железом.

Нормальное содержание железа:

- ✓ дети — 8–22 мкмоль/л;
- ✓ взрослые мужчины — 10–30 мкмоль/л;
- ✓ взрослые женщины — 7–27 мкмоль/л.

Ферритин сыворотки — белковый комплекс, выполняющий роль основного внутриклеточного депо железа. Ферритин является основным показателем, отражающим запасы железа в организме, играет важную роль в поддержании железа в биологически полезной форме. Ферритин растворим в воде, поэтому определяется не только внутриклеточно, но и в сыворотке крови, где его количество коррелирует с общим его количеством в организме.

Нормальное содержание ферритина:

- ✓ мужчины — 20–350 мкг/л;
- ✓ женщины — 10–150 мкг/л.

Трансферрин — белок в плазме крови, основной переносчик железа. Норма трансферрина в сыворотке — 2–4 г/л. Содержание трансферрина у женщин на 10 % выше, уровень трансферрина увеличивается при беременности и снижается у пожилых людей. Повышенный трансферрин — симптом дефицита железа (предшествует развитию железодефицитной анемии в течение нескольких дней или месяцев). При наличии острого воспаления трансферрин не может быть критерием оценки запасов железа в организме, т. к. он является отрицательным белком острой фазы, и отмечается его неадекватное снижение. С помощью анализа трансферрина можно оценить функциональное состояние печени.

Общая железосвязывающая способность (ОЖСС) — показатель, характеризующий способность сыворотки к связыванию железа, является мерой количества свободного трансферрина в плазме. Нормальные показатели — 20–65 мкмоль/л. Повышается при железодефицитной анемии. Однако, учитывая зависимость этого показателя как от количества

трансферрина, так и от количества других белков, которые могут связывать железо, применение его невозможно при тех же состояниях, что и использование трансферрина.

Латентная железосвязывающая способность (ЛЖСС) = ОЖСС – железо сыворотки. Ненасыщенная, или латентная, железосвязывающая способность сыворотки свидетельствует о резервной способности плазмы связывать железо. В норме ЛЖСС сыворотки составляет в среднем 50 мкмоль/л.

Насыщение трансферрина железом (НТЖ) — расчетный показатель, наряду с ферритином служит наиболее адекватным критерием выраженности железодефицита. Референсные значения — 15–45 %, процент НТЖ снижается при железодефиците, беременности, может оставаться в норме при остром воспалении.

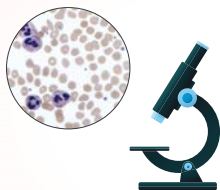
НТЖ вычисляется по формуле:

$$\text{НТЖ (\%)} = \frac{\text{железо (мкг/дл)}}{\text{трансферрин (мг/дл)} \times 1,41} \times 100.$$

Растворимый рецептор трансферрина (sTfR) — фрагмент рецептора трансферрина, определяемый в крови, отражает количество рецепторов трансферрина. Этот показатель увеличивается в зависимости от нарастания самого трансферрина, является важнейшим маркером дефицита железа. sTfR показывает выраженность потребности организма в железе. Недостатками использования данного метода для диагностики железодефицитной анемии считаются высокая стоимость и отсутствие стандартизованных референсных значений, ложное повышение данного показателя при онкологических заболеваниях.

При нехватке железа наблюдается определенная последовательность уменьшения его запасов. Первыми признаками дефицита железа бывают исчезновение гранул ферритина в макрофагах и увеличение абсорбции экзогенного железа. При более значительном дефиците железа (латентной недостаточности) развивается гипоферремия, увеличивается ЛЖСС и уменьшается количество сидеробластов. Выраженная недостаточность железа вызывает снижение уровня гемоглобина, гематокрита и уменьшение содержания гемоглобина в эритроците.

Тяжелая недостаточность железа ведет к поражению системы ферментов, что вызывает нарушение окислительных процессов в клетках, и к трофическим расстройствам.



6. СИНТЕЗ ГЕМА

Гем представляет собой порфириновое кольцо с включенным в него атомом железа (рис. 6.1). Наличие металла в структуре гема позволяет ему связывать и транспортировать кислород. Молекула гема для нормального функционирования должна связаться с белковой частью — глобином. Полученное соединение является структурной единицей, из которой собирается гемоглобин человека, представленный тетрамером, который состоит из двух α -цепей и двух β -цепей глобина. Такая молекула называется гемоглобином А и представляет собой основную массу гемоглобина в организме (до 95–97% всего гемоглобина человека). Таким образом, гемоглобин человека является молекулой, состоящей из 4 цепей глобина (2 α -цепи и 2 β -цепи) и 4 молекул гема, имеет 4 активных центра и может связывать до 4 молекул кислорода или 4 молекул углекислого газа.

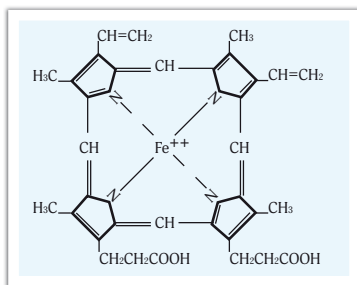


РИС. 6.1. Структура гема

Синтез гема состоит из множества последовательных биохимических реакций. Схема представлена на рис. 6.2, где видно участие большого количества ферментов, недостаточность какого-либо из которых приводит к накоплению продуктов, предшествующих данной реакции, что вызывает специфические симптомы интоксикации данным веществом и недостаточность синтеза гема.

На схеме видно, что гем образуется путем сложных последовательных биохимических реакций, причем каждый этап регулируется разными ферментами, активность которых зависит от различных факторов. При накоплении гема происходит обратимое ингибирование синтеза аминолевулиновой кислоты (АЛК), что приводит к резкому снижению скорости образования гема. Таким образом, происходит регуляция образования порфиринов в клетке.

При нарушении активности какого-либо фермента снижается образование гема и соответственно его ингибиторная активность, резко увеличивается продукция АЛК, которая путем последовательных превраще-

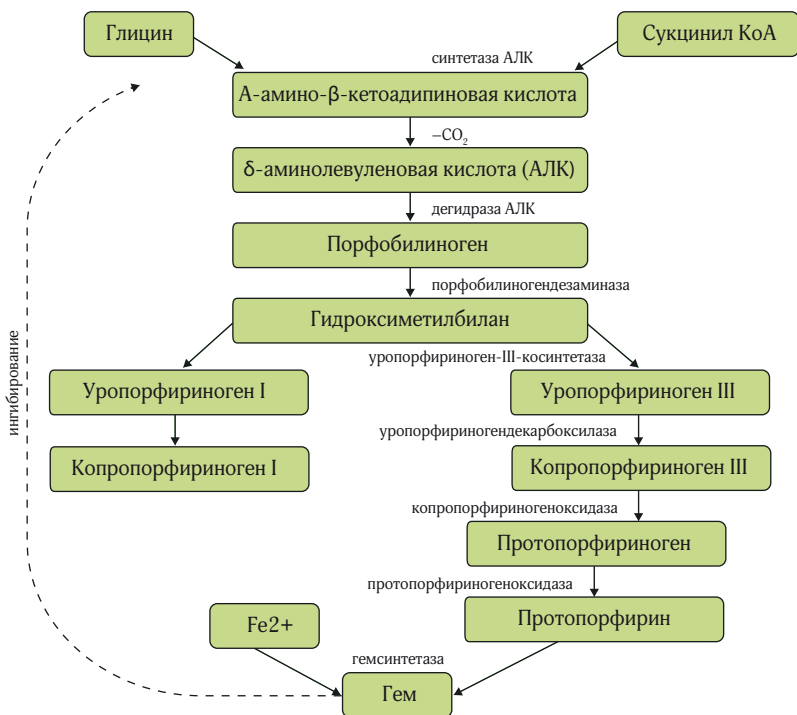
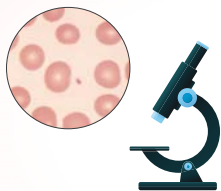


РИС. 6.2. Схема синтеза гема (более крупным шрифтом обозначены субстраты, более мелким — ферменты)

ний достигает того уровня, где происходит блокада цикла синтеза гема. В результате накапливается тот продукт, из которого под действием поврежденного фермента должно образовываться следующее соединение. Если имеет место кризовое течение заболевания (острая перемежающаяся порфирия), то симптомы, как правило, связаны с быстрым ростом концентрации промежуточных продуктов синтеза гема без снижения образования гемоглобина. И наоборот, при различных интоксикациях неспецифически снижается активность всех последовательных реакций образования гема. Снижение продукции гема приводит к нарушению образования комплексов гем-глобин и молекулы гемоглобина, что сопровождается изолированным развитием анемии. Такие анемии являются гипохромными, т. е. связанными с низким содержанием гемоглобина в эритроцитах.



7. ОБМЕН ВИТАМИНА B_{12} И ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ

Витамин B_{12} , или цианокобаламин, по своей структуре напоминает гем, поскольку также состоит из 4 пирольных групп, однако соединенных не с железом, а с кобальтом.

Молекула витамина B_{12} состоит из двух частей:

- 1) нуклеотида, представляющего собой 5,6-диметилбензимидазол, связанный с сахаром рибозой, которая соединяется эфирной связью с фосфорной кислотой;
- 2) кобамидцианида — центральной (порфириноподобной) части молекулы, содержащей кобальт. В основе кобамидной кислоты лежит порфириновая система, близкая по своей структуре к гемину крови и хлорофиллу. Разница лишь в том, что у гемина крови в качестве неорганического элемента присутствует Fe^{2+} , у хлорофилла — Mg^{2+} , в молекуле же витамина B_{12} содержится Co^{2+} .

Витамин B_{12} синтезируется рядом микроорганизмов. Человек покрывает свои потребности в витамине B_{12} за счет продуктов животного происхождения (молока, мяса, яиц и т. д.). Овощи и фрукты практически лишены витамина B_{12} . При обычной диете в течение дня человек получает от 3 до 30 мкг витамина B_{12} , тогда как суточная потребность в нем составляет 2–4 мкг. Запасы витамина B_{12} в организме при нормальном питании равны в среднем 3000 мкг (3 мг), причем большая часть (около 2 мг) витамина B_{12} содержится в печени.

Для абсорбции витамина B_{12} , находящегося в пище, необходимо присутствие в желудке внутреннего фактора — гликопротеида, который вырабатывается железами фундального отдела желудка в количестве, в 100 раз превышающем потребности, необходимые для абсорбции витамина B_{12} . Секреция внутреннего фактора и соляной кислоты стимулируется гормонами гастрином, гистамином и инсулином. Витамин B_{12} , высвобождающийся из пищи под действием ферментов желудочного содержимого, быстро соединяется с внутренним фактором, образуя комплекс, устойчивый к действию протеолитических ферментов. Всасывание витамина B_{12} при нейтральном pH происходит в дистальном отделе тонкого кишечника, клетки слизистой которого обладают рецепторами, специфичными для комплекса витамин B_{12} –внутренний фактор. Количество этих рецепторов, по-видимому, ограничено, т. к. во время каждого приема пищи

всасывается не более 2 мкг витамина B_{12} , что при трехразовом питании составляет 6 мкг в сутки. На поверхности или внутри эпителиальных клеток, выстилающих ворсинки тощей кишки, происходит медленное высвобождение витамина B_{12} из комплекса с внутренним фактором. Только через 3–4 ч после приема пищи витамин B_{12} начинает поступать в кровь портальных вен, достигая максимальной концентрации к 8–12 ч.

В плазме витамин B_{12} соединяется с двумя транспортными белками: транскобаламином I и транскобаламином II, располагающимися при электрофорезе в области α - и β -глобулинов. Большая часть витамина B_{12} переносится транскобаламином I, а меньшая — транскобаламином II, который быстро отдает его тканям. Комплекс витамин B_{12} — транскобаламин I, напротив, довольно долго сохраняется в циркуляции. Транскобаламин II синтезируется в печени, тогда как транскобаламин I вырабатывается лейкоцитами и, возможно, клетками других тканей.

Для определения концентрации витамина B_{12} в плазме в основном используются микробиологические методы. У здорового человека в крови содержится 160–1000 пг/л витамина B_{12} .

Термином «*фолаты*» обозначается группа соединений, основой которых является фолиевая кислота. Фолаты широко распространены в пищевых продуктах как растительного, так и животного происхождения. Особенно богаты фолатами овощи (капуста, шпинат, салат и др.) и некоторые фрукты (лимоны, бананы и др.). Фолаты малоустойчивы к нагреванию, воздействию атмосферного кислорода и ультрафиолетового света, поэтому в процессе приготовления пищи большая их часть разрушается.

При обычном питании в сутки человек получает 200–400 мкг фолатов при средней суточной потребности 50–100 мкг. Общее количество фолатов в организме около 10 мг. Таким образом, запасы фолатов, учитывая ежедневную потребность в них, значительно меньше запасов витамина B_{12} . Всасывание фолатов осуществляется главным образом в проксимальных отделах тощей кишки. Проходя через слизистую кишечника, молекулы фолатов изменяются таким образом, что в кровь поступают только 5-метилтетрагидрофолаты. Концентрация фолатов в сыворотке здорового человека равна 3–15 мг/л, в эритроцитах — 160–610 мг/л.

Основная физиологическая роль витамина B_{12} и фолатов — это участие в синтезе нуклеотидов в качестве коэнзимов, поэтому их недостаточное поступление приводит к нарушению синтеза ядерной ДНК, что наиболее сильно сказывается на клетках эритроидного ряда, как наиболее быстро пролиферирующих. Помимо этого, витамин B_{12} участвует в образовании миелина нервных волокон (рис. 7.1).

Морфологически задержка образования ДНК при снижении содержания витаминов на препаратах костного мозга проявляется асинхронизмом

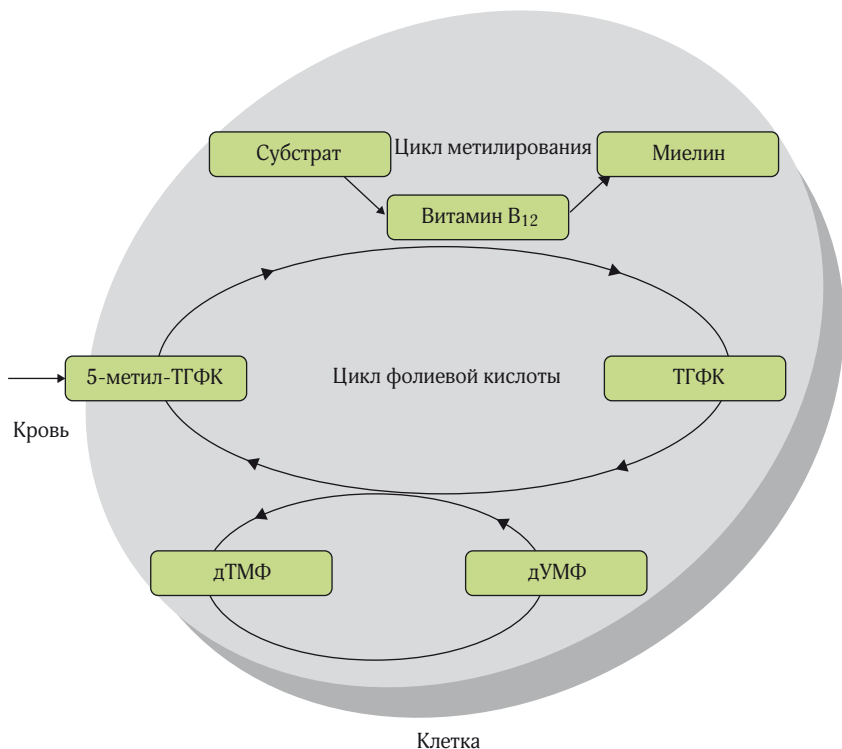
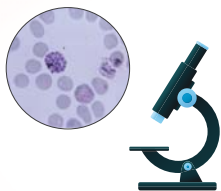


РИС. 7.1. Основные этапы внутриклеточного метаболизма витамина В₁₂ и фолиевой кислоты. дТМФ — дезокситимидинмонофосфат; дУМФ — дезоксиуридинмонофосфат; ТГФК — тетрагидрофолиевая кислота

созревания ядра и цитоплазмы в виде отставания обратного развития ядерных структур при сравнительно неизменной скорости гемоглобинизации цитоплазмы. При дефиците витамина В₁₂ и фолатов развивается так называемое мегалобластическое кроветворение, при котором клетки красного ряда (мегалобласты) характеризуются большими, чем эритробласты, размерами, сохранением нежной структуры хроматина ядра при выраженной ацидофилии цитоплазмы и, нередко, преобладанием базофильных форм. Для элементов гранулоцитопоза свойственны задержка вызревания и наличие гигантских миелоцитов, метамиелоцитов, палочкоядерных лейкоцитов и гиперсегментации ядер нейтрофилов. Большинство мегалобластов с завершённой гемоглобинизацией цитоплазмы, но с сохранившимся ядром распадается в костном мозге (неэффективный эритропоэз), и лишь незначительная часть вызревает до конечной стадии своего развития — гигантских эритроцитов (мегалоцитов), которые поступают в циркуляцию.



8. СИСТЕМА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Гемостаз, или система свертывания крови, представляет собой физиологический процесс, предотвращающий кровопотерю, который обеспечивает жидкое состояние крови внутри сосудистого русла как постоянный баланс между кровотоком и тромбозом.

Система свертывания крови — это сложная, постоянно взаимодействующая, разделенная во времени система различных клеточных и плазменных элементов, которая состоит из нескольких связанных физиологических процессов: сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, ингибиторов свертывания и системы фибринолиза. Выделяют несколько этапов гемостаза: первичный гемостаз (формирование белого тромбоцитарного тромба), вторичный гемостаз (формирование красного кровяного тромба, в основе которого лежит фибриновый сгусток) и фибринолиз (растворение сгустка).

8.1. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз

Является иницирующим звеном, предотвращающим развитие кровотечения при повреждении сосудистой стенки (первичный гемостаз). С одной стороны, нарушение целостности сосудов мелкого калибра приводит к болевому синдрому и активации симпатической нервной системы, в результате чего развивается вазоконстрикция — рефлекторный спазм, снижающий просвет артериол и уменьшающий скорость и объем кровопотери. С другой стороны, при повреждении клеток эндотелия, которое может как происходить извне, так и быть следствием эндогенной деструкции без разрыва сосуда, в кровь попадает большое количество вазоактивных веществ, таких как эндотелиальный релаксирующий фактор, ангиотензинпревращающий фермент и простациклин (ингибитор агрегации и вазоконстрикции), изменяющих сосудистый тонус. Таким образом, в области повреждения образуется временный стаз крови, позволяющий сформировать сгусток, останавливающий кровотечение.

Вторым этапом сосудисто-тромбоцитарного гемостаза является активация кровяных пластинок — тромбоцитов. Их основные функции — аде-

зия (прилипание к поврежденному участку) и агрегация (склеивание между собой с образованием первичного сгустка).

Адгезия обеспечивается активными элементами сосудистой стенки, которые образуются при ее разрушении. Это прежде всего структурные элементы самого сосуда, а именно коллаген базальной мембраны, соприкасающийся с кровью только при исчезновении эндотелиального слоя. Связь тромбоцитарных рецепторов коллагена (рецепторы Ia) с базальной мембраной сосудов приводит к так называемой медленной адгезии тромбоцитов, формирующей на внутренней поверхности сосуда монослой, закрывающий поврежденный участок. Другой механизм, приводящий к быстрой адгезии, связан с активацией тромбоцитов веществами, образующимися при повреждении клеток эндотелия. Эндотелиальный фактор Виллебранда (vWF), взаимодействуя со специфическими рецепторами на мембране тромбоцитов (рецепторы Ib), обеспечивает их адгезию даже при высокой скорости кровотока и позволяет образовывать тромб в крупных венозных и артериальных сосудах. Помимо активации системы свертывания, сосудистая стенка обеспечивает и локальное ограничение роста тромба, инициирует его разрушение. Если бы не было этого механизма, рост тромба продолжался бы и вне зоны повреждения, что могло бы привести к тотальному тромбированию крупных сосудов и некрозу окружающих тканей. Эндотелий сосудистой стенки обладает функцией биосинтеза таких веществ, как тромбомодулин (антикоагулянт), тканевой активатор плазминогена и ингибитор активатора плазминогена, регулирующих активность фибринолиза (обратного тромбообразованию механизма запрограммированного разрушения сгустка). При адгезии к поврежденному участку происходит активация тромбоцитов, они образуют псевдоподии, позволяющие взаимодействовать между собой.

Процесс «склеивания» тромбоцитов называется **агрегация**, которая направлена на формирование пространственной объемной структуры, закрывающей просвет поврежденного сосуда (первичный тромб). Агрегация тромбоцитов бывает обратимой и необратимой (обеспечивается тромбином и тромбоспондином, который вырабатывается моноцитами-макрофагами). Помимо связи через псевдоподии, тромбоциты с помощью специфических мембранных рецепторов (рецепторы IIb–IIIa) образуют комплексы между собой и с другими клеточными элементами через связующие молекулы, такие как аденозиндифосфат (АДФ), фибриноген, что обеспечивает пространственный рост сгустка и формирование вторичного тромба (рис. 8.1).

Помимо рецепторов адгезии и агрегации, на тромбоцитах присутствуют молекулы, связывающие VIIIa, IXa, Xa, XIa факторы, а фактор Va синтезируется самими тромбоцитами при их активации в месте образования первичного тромба. Все эти свойства тромбоцитов обеспечивают

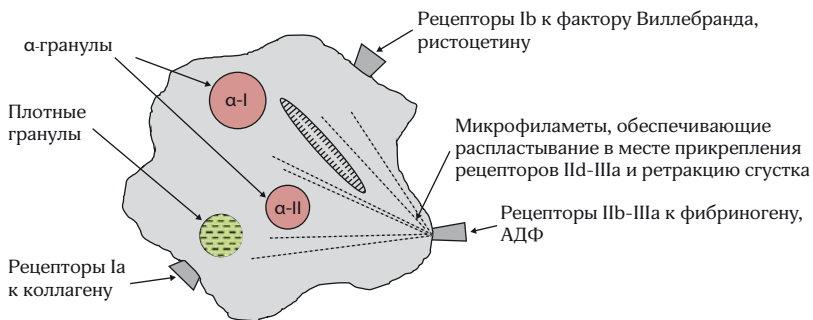


РИС. 8.1. Строение тромбоцита

локализацию коагуляционного гемостаза в условиях *in vivo* только на их поверхности и только в рамках имеющегося сосудистого повреждения.

Этим роль тромбоцитарного звена гемостаза не ограничивается. В процессе образования первичного тромба **красные пластинки выбрасывают большое количество веществ**, содержащихся в гранулах.

В тромбоцитах есть плотные гранулы, α-гранулы I и II типов. В плотных гранулах находятся АДФ, АТФ, серотонин, норадреналин и адреналин, кальций. Эти молекулы участвуют в поддержании скорости агрегации кровяных пластинок, регулируют сосудистый тонус, активируют плазменный гемостаз. α-гранулы I типа содержат антигепариновый фактор, фактор роста тромбоцитов (стимулирующий репарацию сосудов), тромбоспондин (образует комплекс с фибриногеном на поверхности активированных тромбоцитов, необходимый для формирования тромбоцитарных агрегатов). α-гранулы II типа содержат в основном лизосомные ферменты, ограничивающие рост тромба и разрушающие его (высвобождаются медленнее, чем α-I и плотные гранулы).

8.2. Коагуляционный гемостаз

Представлен каскадом плазменных факторов свертывания (табл. 8.1 и рис. 8.2). В классической схеме коагуляционного гемостаза выделяют внутренний, внешний и общий пути свертывания, состоящие из определенных ферментов, и фибриногена (единственного субстрата каскада ферментов, образующего полимерные молекулы фибрина), который и служит основной структурной частью вторичного тромба.

Все факторы свертывания вырабатываются в печени, часть V фактора также синтезируется в мегакариоцитах и поэтому содержится в тромбо-

ТАБЛИЦА 8.1. Международная номенклатура факторов свертывания крови

Фактор	Количество в 1 мл крови/активность	Достаточный для гемостаза минимум	Период полужизни	Избыток
I. Фибриноген	300 (170–450) мг	50 мг	100 ч	3–6 раз
II. Протромбин	200 мкг/70–130 %	80 мкг/40 %	72–96 ч	2–3 раза
III. Тромбопластин	—	—	—	—
IV. Ионы Ca ²⁺	0,8–1,32 ммоль/л	—	—	—
V. АС-глобулин	25 мкг/80–110 %	2,5–4 мкг/10–15 %	12–15 ч	8–10 раз
VII. Проконвертин	2 мкг/70–130 %	0,2 мкг/10 %	2–6 ч	10 раз
VIII. Антигемофильный глобулин	50 мкг/80–120 %	5–7 мкг/10–15 %	7–8 ч	3–5 раз
IX. Фактор Кристмаса	3–4 мкг/70–130 %	4–6 мкг/20–30 %	20–30 ч	4–5 раз
X. Фактор Стюарта—Прауэр	6–8 мкг/70–140 %	0,15 мкг/20 %	20–40 ч	5 раз
XI. Предшественник тромбопластина	7 мкг/70–130 %	15 мкг/15–20 %	10–20 ч	4–5 раз
XII. Фактор Хагемана	40 мкг	Не установлено	50–70 ч	—
XIII. Фибриназа	Не установлено	10 %	100 ч	10 раз

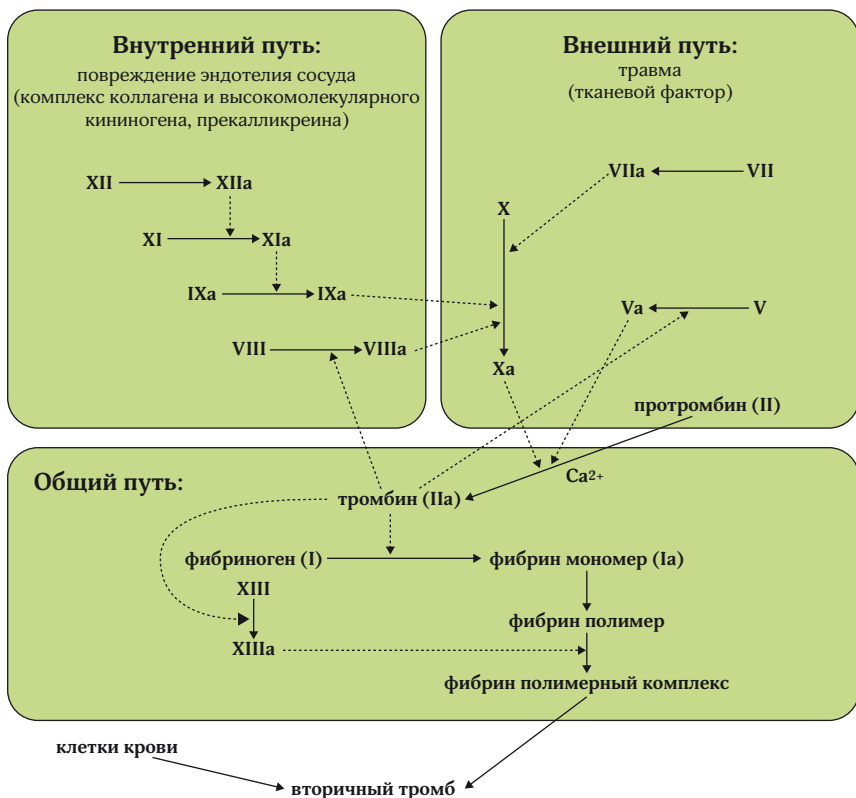


РИС. 8.2. Схема коагуляционного звена гемостаза и образования вторичного тромба

цитах, откуда дополнительно высвобождается при их активации. Отдельно выделяют К-зависимые факторы свертывания (II, VII, IX, X).

В систему *внутреннего пути* свертывания входят последовательно активирующие друг друга XII, XI, IX факторы свертывания и VIII фактор, активируемый тромбином. Внутренний путь необходим для формирования тромба при повреждении или разрыве сосуда, не связанном с внешним воздействием. Активация этого пути происходит при контакте коллагена базальной мембраны поврежденного сосуда с кровью, а также высокомолекулярного кининогена и прекалликреина, абсорбирующихся на отрицательно заряженной поверхности клеток вместе с XII фактором.

Внешний путь свертывания запускается при попадании в кровоток тканевого фактора (ТФ) в результате травмы, что активирует VII фактор.

Внутренний и внешний пути свертывания приводят к появлению Xa фактора. При участии высвобождаемого из активированных тромбоцитов

в месте повреждения сосудистой стенки Va фактора происходит образование протромбиназного комплекса (Xa + Va), который в присутствии ионов Ca^{2+} , также поступающих из тромбоцитов, трансформирует протромбин в тромбин.

Как только появляются минимальные количества тромбина, они непосредственно активируют VIII фактор внутреннего пути и V фактор внешнего пути, что приводит к резкому увеличению образования Xa фактора, а затем — тромбина и лавинообразной активации системы свертывания. В присутствии тромбина образуется большое количество фибрина, который полимеризуется в фибриновые нити. Последние реакции объединяют в понятие *общего пути* свертывания.

Финальной частью плазменного гемостаза является полимеризация фибрина, сшивание и стабилизация нитей между собой под воздействием активированного XIII фактора. В результате образуются нерастворимые нити фибрин-полимерного комплекса, который, связываясь с клетками крови, образует вторичный тромб.

Такая система взаимодействия внешнего, внутреннего и общего путей свертывания помогает определять количество и активность факторов *in vitro*, однако не объясняет реального положения вещей, которое связано с пространственной локализацией и функционированием плазменных факторов *in vivo*.

8.3. Система антикоагулянтов

Выделяют первичные антикоагулянты, которые поступают в кровоток с постоянной скоростью и находятся там независимо от активности свертывающей системы. Они действуют преимущественно на активированные факторы. К первичным антикоагулянтам относятся ингибитор пути тканевого фактора (TFPI), антитромбин III (АТIII), гепарин, α 2-макроглобулин, протеин С, протеин S, тромбомодулин и др. (табл. 8.2 и рис. 8.3).

TFPI избирательно блокирует внешний путь свертывания крови. АТIII является самым сильным физиологическим антикоагулянтом. Он содержится в плазме, относится к α 2-глобулинам, представляет собой основной кофактор гепарина, с помощью которого ингибирует факторы Xa, IXa, VIIa, XIIa. Помимо этого, АТIII, связываясь с тромбином, образует его неактивный комплекс, останавливая избыточную активацию коагуляционного гемостаза. К α 2-глобулинам относится также α 2-макроглобулин, с помощью специальных центров связывания подавляющий многие протеолитические ферменты, в т. ч. тромбин. Другим плазменным антикоагулянтом является α 1-антитрипсин, который инактивирует и тромбин, и комплекс XIa + IXa. Следующей важнейшей системой плазменных антикоагулянтов считается

ТАБЛИЦА 8.2. Основные первичные антикоагулянты

Антикоагулянт	Ведущий механизм действия
АТIII (молекулярная масса 65 кДа)	α 2-глобулин, ингибитор тромбина, факторов Xa, IXa, VIIa, XIIa, основной плазменный кофактор гепарина
Гепарин (молекулярная масса 4–9 кДа)	Сульфатированный полисахарид, образует комплекс с АТIII, трансформируя его в антикоагулянт немедленного действия, ингибирует самосборку фибрин-мономеров
Протеины С и S	Витамин-К-зависимые антикоагулянты, взаимодействуют с факторами VIII и V
Тромбомодулин	Мембранный белок, инактивирующий тромбин
α 2-макроглобулин (молекулярная масса 750 кДа)	Ингибитор тромбина, плазмина
α 1-антитрипсин (молекулярная масса 54 кДа)	Ингибитор тромбина, факторов IXa, XIa
Антитромбопластины	Ингибиторы комплекса факторов II, VIIa

система протеина С. Активная форма протеина С образуется при участии тромбина и взаимодействии с тромбомодулином и протеином S, основная ее функция связана с подавлением VIIIa и Va факторов свертывания крови.

Другая группа противосвертывающих элементов образуется в процессе гемокоагуляции и фибринолиза (вторичные антикоагулянты; табл. 8.3). К ним относят антитромбин I (фибрин), продукты деградации фибрина (ПДФ), антитромбин IX, дезактивированные факторы Va и XIa и др. Такая система взаимодействующих первичных и вторичных антикоагулянтов позволяет обеспечивать непрерывную профилактику избыточного тромбообразования, резко увеличивая свое воздействие при увеличении массы сгустка.

РФМК — растворимые фибрин-мономерные комплексы, образуются в процессе деградации молекул фибриногена/фибрина под действием тромбина и плазмина. Нормальный уровень РФМК в плазме — менее 4 мг, однако он зависит от содержания в крови фибриногена, поэтому данный метод является полуколичественным.

D-димер — это продукт распада фибрина, содержит два соединяющихся D-фрагмента белка фибриногена, отражает процесс фибринолиза. Тест необходим при подозрении на тромботические нарушения: отсутствие высоких цифр содержания этого маркера практически исключает тромбоз, повышение может свидетельствовать как о тромбозе (используется для исключения тромбоземболии легочной артерии), так и о других возможных причинах (диссеминированное внутрисосудистое свертывание

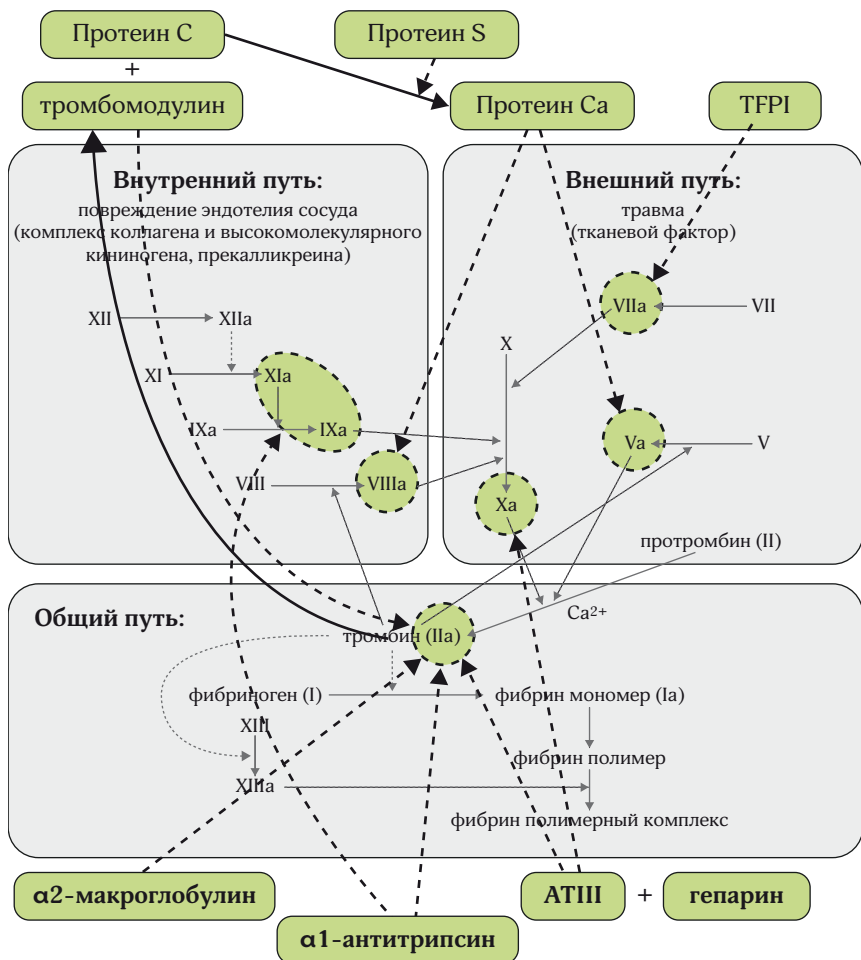




РИС. 8.3. Функции антикоагулянтов. АТIII — антитромбин III; Ca — активированный протеин С; TFPI — ингибитор пути тканевого фактора;  — блокирование активированных факторов свертывания;  — активация антикоагулянтов

ТАБЛИЦА 8.3. Основные вторичные антикоагулянты

Антикоагулянт	Ведущий механизм действия
Антитромбин I	Связывает фибрин, сорбирует и инактивирует тромбин и фактор Xa
ПДФ (РФМК, D-димер)	Ингибируют конечный этап свертывания крови, фактор IXa, агрегацию тромбоцитов

крови — ДВС-синдром). Содержание D-димеров может быть повышено при беременности, обычно оно постепенно нарастает к III триместру. До недавнего времени высокие показатели считались признаком угрозы развития тромботических осложнений при беременности, однако исследования последних лет показали, что четкой связи между уровнем D-димера и патологией беременности нет. D-димер в норме в III триместре может быть в несколько раз выше, чем до беременности.

ПДФ сами по себе являются мощным противосвертывающим фактором, они блокируют активацию фибриногена, препятствуют полимеризации фибрина, нарушают адгезию и агрегацию тромбоцитов.

8.4. Система фибринолиза

По мере локализации патологического очага, механического восстановления целостности стенки сосуда возникает необходимость в разрушении избыточной массы тромба для формирования нормального кровотока. Этот этап гемостаза называется *фибринолиз*, который проходит с участием системы плазмина. Схема регуляции фибринолиза представлена на рис. 8.4.

Активация плазминогена происходит одновременно с образованием фибрина, аналогично механизмам коагуляционного гемостаза. Разрушение тромба может инициироваться как по внешнему контактному пути (при повреждении тканей и попадании детрита в кровь, выходе тканевого активатора плазминогена), по внутреннему пути (за счет урокиназы), так и за счет фактора XIIIa, находящегося в контакте с фибрином.

Основным механизмом фибринолиза является образование плазмина, который расщепляет фибрин, фибриноген, VIII и V факторы свертывания. Этот процесс ингибируется α 2-антиплазмином и системой ингибиторов активации плазминогена (PAI-1 и PAI-2), ингибитором фибринолиза, активируемым тромбином (TAFI).

После остановки кровотечения, формирования ограниченного в пространстве и оптимального по размеру сгустка активируется система репарации стенки сосуда, которая связана с выбросом из тромбоцитов фактора роста.

8.5. Интегральная система свертывания крови

Современное понимание функционирования системы свертывания крови подразумевает разделение ее на несколько последовательных этапов, которые описывают одновременное функционирование клеточ-

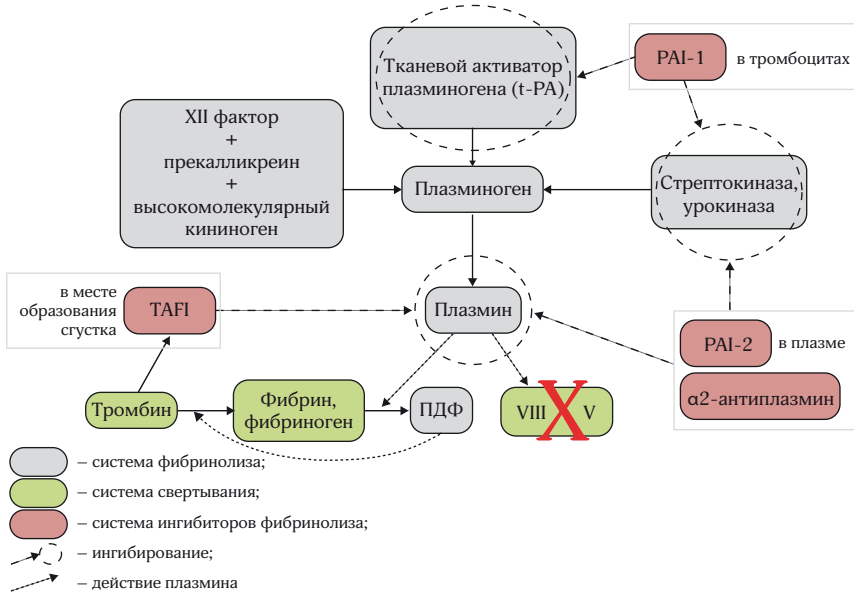


РИС. 8.4. Схема функционирования системы фибринолиза.

PAI — ингибитор активации плазминогена; TAFI — ингибитор фибринолиза, активируемый тромбином; ПДФ — продукты деградации фибрина.

но-молекулярных механизмов в зависимости от пространственной локализации.

Первый этап — инициация свертывания крови.

При повреждении сосудистой стенки выделяется ТФ, который образует комплекс ТФ + VIIa, связанный с мембраной поврежденных эндотелиоцитов. Этот комплекс локально активирует X и IX факторы свертывания.

Xa с Va образует протромбиназу, посредством которой из протромбина образуется тромбин. Количество тромбина на этом этапе очень незначительно, что объясняется низкой концентрацией Va фактора в плазме, локальным угнетением его образования, неактивным комплексом ТФ + VII и специфическим TFPI, который вырабатывается поврежденным эндотелием, а также системно — АТIII. Помимо этого, комплекс Xa + TFPI, образующийся на начальном этапе, более эффективно блокирует образование тромбина, чем сам TFPI.

IXa фактор активирует адгезию тромбоцитов.

Второй этап — усиление свертывания крови.

Тромбин, взаимодействуя с рецепторами тромбоцитов одновременно с vWF, резко усиливает адгезию тромбоцитов в области повреждения и вы-

брос ими V фактора. vWF, имеющий высокое сродство к VIII фактору свертывания, локализует его на поверхности тромбоцитов.

Тромбин, вырабатываемый локально в области повреждения и расположенный вместе с vWF, активирует VIII и XI факторы.

Далее XIa фактор резко увеличивает продукцию IXa фактора, незначительное количество которого уже образовалось при стимуляции комплексом ТФ + VIIa. Таким образом, происходит образование большого количества высокоактивного теназного комплекса (VIIIa + IXa).

Третий этап — распространение процесса свертывания крови.

Наличие высокой концентрации VIIIa + IXa на поверхности тромбоцитов в области повреждения приводит к многократному усилению продукции Xa, который вместе с Va, поступающим из активированных тромбоцитов, формирует большое количество протромбиназы, посредством которой резко возрастает процесс выработки тромбина, воздействующего на субстрат системы свертывания — фибриноген. Этот процесс приводит к быстрому образованию больших количеств фибрина, завершающего формирование тромба.

Помимо непосредственного воздействия на фибриноген и стимуляции плазменного гемостаза (активация V, VIII и XI факторов), тромбин инициирует работу XIII фактора, стабилизирующего сгусток и противосвертывающую систему (тромбомодулин, протеин C).

Таким образом, процесс тромбообразования задействует сосудистую стенку, на которой локализуется центр активности, тромбоциты, образующие первичный тромб, плазменный или коагуляционный гемостаз, проходящий, как правило, на мембране поврежденных эндотелиоцитов или активированных тромбоцитов, которые вместе с другими клетками крови образуют вторичный тромб. Процесс формирования сгустка носит лавинообразный характер, молниеносно заполняя весь просвет поврежденного сосуда, однако при этом четко локализуется, не повреждая здоровые кровеносные пути. Это свойство обеспечивается функционированием мощной системы антикоагулянтов, блокирующих каскад свертывания, системы фибринолиза, разрушающей сгусток, элиминацией незадействованных активированных факторов из циркулирующей крови гепатоцитами и системой макрофагов.

Таким образом, гемостаз является сложным адаптационным механизмом, представленным множеством вазоактивных, про- и антикоагулянтных факторов, сосудистых, клеточных и плазменных молекул, постоянно взаимодействующих между собой и обеспечивающих по мере необходимости строго локализованный в пространстве и времени процесс тромбообразования (рис. 8.5).



РИС. 8.5. Схема системы свертывания крови

8.6. Лабораторная диагностика системы свертывания крови

8.6.1. Исследование сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза

Наиболее употребляемые функциональные пробы для исследования сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза — это время кровотечения по Дукке, проба щипка по Юргенсу (натягивание и вращение складки кожи), проба Кончаловского—Румпеля—Леде путем наложения давящей повязки с давлением порядка 10–20 мм рт. ст. на плечо в течение 5 мин. Время кровотечения по Дукке используется для оценки способности сосудов к вазоконстрикции и свойств тромбоцитов образовывать первичный тромб при повреждении кожи скарификатором; нормальные значения составляют 1–4 мин. Удлинение времени свидетельствует о снижении тонуса сосудистой стенки, тромбоцитопении или тромбоцитопатии. Проба щипка по Юргенсу и проба Кончаловского—Румпеля—Леде используется для оценки прочности сосудистой стенки, которая клинически значительно снижается при различных васкулитах и тяжелой тромбоцитопении.

Основными лабораторными методами исследования сосудисто-тромбоцитарного гемостаза являются ретракция сгустка, подсчет числа тром-

боцитов, исследование адгезии и агрегации тромбоцитов. Ретракция (сокращение и уплотнение сгустка) связана с синтезом тромбоцитами определенных веществ, под влиянием которых фибриновые волокна структурируются, образуют складки. Вследствие ретракции тромб становится компактным и не пропускает даже сыворотку. Сокращение объема сгустка в норме составляет 40–60 % и завершается в течение 2–3 ч. Ретракция позволяет оценить количественные и качественные свойства тромбоцитов, при тромбоцитопении она может отсутствовать. Кроме того, тест позволяет оценить функциональные свойства фибрина.

Другим, самым распространенным из лабораторных методов оценки сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза является количественная оценка тромбоцитов. Нормальное их содержание в крови составляет $150\text{--}450 \times 10^3/\text{мкл}$, срок жизни кровяных пластинок — в среднем 10 дней. Выделяют два пула тромбоцитов: циркулирующий и пристеночный. Первые 3 дня жизни тромбоциты свободно плавают в кровеносном русле, затем прикрепляются к сосудистой стенке, где в течение недели выполняют свою основную трофическую функцию, направленную на поддержание жизнедеятельности эндотелия. При подозрении на количественную патологию тромбоцитов целесообразно повторять анализ не чаще 1 раза в 3 дня, когда полностью обновляется их циркулирующий пул, т.к. подсчет пристеночного пула невозможен. Для измерения числа циркулирующих тромбоцитов в настоящее время применяют как гематологические анализаторы, так и микроскопический метод.

Гематологические анализаторы, наиболее доступные по цене, применяющиеся в большинстве медицинских учреждений, используют импедансный метод детекции. Он основан на том, что, проходя через тонкий капилляр, каждая клетка по-разному изменяет электрическое сопротивление внутри его просвета. Чем больше диаметр клетки, тем сопротивление больше, при наличии ядра в клетке электропроводные свойства также изменяются. Поэтому даже самые простые гематологические анализаторы дифференцируют крупные клетки (эритроциты и лейкоциты) от мелких кровяных пластинок, диаметр которых составляет 2–4 мкм. Эритроциты и лейкоциты различаются между собой наличием ядра, которое отсутствует в красных клетках и имеется во всех белых клетках крови. Количество клеток подсчитывается относительно объема пропущенной через капилляр крови. Данный метод очень прост, позволяет использовать минимальное количество цельной крови, полученной из пальца при проколе его скарификатором. Другое важное достоинство метода — короткое время исследования и простота (достаточно поставить пробирку с антикоагулянтом под капилляр и нажать кнопку, через несколько минут будет распечатан результат). Помимо этого, использование гематологического анализатора позволяет добиться высокой точности исследования (ошибка не превышает

5 %), т. к. подсчет проводится относительно очень большого количества клеток (десятки и сотни тысяч).

Другой метод, более длительный и трудоемкий, — это световая микроскопия мазков периферической крови. Для подсчета тромбоцитов таким способом кровь, полученную от пациента, следует нанести тонким слоем на предметное стекло, высушить, зафиксировать и затем окрасить по Романовскому—Гимзе. Для этого необходимо участие опытного лаборанта, а время на подготовку пробы составляет не менее 1 ч. После этого требуется участие врача-морфолога, который подсчитывает под микроскопом количество тромбоцитов в полученном препарате. Недостатком это метода, помимо трудоемкости и длительности, является низкая точность исследования; по нашим данным, ошибка составляет не менее 20 %. Это связано с тем, что тромбоциты быстрее других клеток прилипают к стеклу, поэтому располагаются в мазке неравномерно, количество просчитанных клеток, в отличие от гематологических анализаторов, составляет, как правило, не более 1000; наконец, используется только относительное значение кровяных пластинок по отношению к эритроцитам, а их количество может меняться от индивидуума к индивидууму. Несмотря на это, микроскопический метод незаменим при исследовании патологически измененных клеток крови, гигантских или микроскопических форм тромбоцитов, которые не улавливает прибор автоматического анализа. Только при визуальной детекции можно уловить такие особенности тромбоцитов, как параметры псевдоподий, форму клеток, наличие гранул, что позволяет проводить фундаментальные исследования и в ряде ситуаций поставить правильный диагноз.

Современная компьютерная технология позволила усовершенствовать метод световой микроскопии и сделать его автоматическим. В настоящее время разработаны приборы автоматического приготовления и окрашивания мазков. Сами микроскопы могут оснащаться электрическими приводами, позволяющими проводить автоматическую фокусировку изображения, автоматически сканировать микропрепарат, делать фото- и видеосъемку и, самое главное, проводить анализ изображения и автоматический подсчет всех параметров клеток, в т. ч. и тромбоцитов. В России благодаря трудам таких ученых, как профессор Г.И. Козинец и профессор В.М. Погорелов, существуют собственные уникальные разработки автоматической компьютерной морфометрии клеток крови и костного мозга, которые используются в ведущих научных лабораториях страны.

Основными свойствами тромбоцитов, которые можно измерить в клинической практике, являются адгезия и агрегация. Адгезия кровяных пластинок связана с их способностью прилипать к различным субстратам. *In vivo*, как описано выше, чаще всего эта функция реализуется посредством рецепторов Ia коллагена и Ib vWF. Для оценки возможности тромбоцитов к формированию первичного монослоя используются (как правило,

в фундаментальных исследованиях) адгезиометры, приборы, измеряющие количество тромбоцитов до и после прохождения крови через субстрат. Изменение их количества и есть оценка адгезии.

В клинической практике в настоящее время широко применяются агрегометры, позволяющие оценивать способность тромбоцитов к образованию первичного сгустка. Для определения уровня агрегации используется оптический метод, измеряющий возможности плазмы, обогащенной тромбоцитами, поглощать свет. В нее добавляют различные реактивы, такие как АДФ, адреналин, арахидоновая кислота, тромбин, коллаген, ристоцетин, воздействующие на различные мембранные рецепторы тромбоцитов, и исследуют скорость помутнения, которая и является началом агрегации. С помощью некоторых реагентов можно выявлять две волны агрегации, когда первое появление сгустков в плазме через некоторое время стимулирует выброс содержимого гранул тромбоцитов, а повторное — более выраженное склеивание кровяных пластинок. Временная оценка изменения прозрачности и интенсивности светопоглощения позволяет строить графики — агрегатограммы и оценивать функциональную активность различных мембранных рецепторов и гранул (при наличии второй волны агрегации) тромбоцитов.

8.6.2. Исследование коагуляционного звена гемостаза

Это исследование должно проводиться с использованием ряда лабораторных тестов. Время свертывания крови позволяет определить скорость формирования вторичного сгустка (комплекса нитей фибрина и клеток крови), нормальные значения составляют от 30 с до 5 мин. Увеличение времени свертывания свидетельствует в основном о снижении числа или о нарушении свойств фибриногена. Другой, уже описанный метод — это ретракция сгустка, который, помимо оценки тромбоцитарной роли, характеризует и свойства фибрина.

Наиболее частой (рутинной) методикой исследования плазменного звена гемостаза является коагулограмма. Стандартная коагулограмма представлена четырьмя скрининговыми тестами: активированным частичным тромбопластиновым временем (АЧТВ), протромбиновым временем (ПТВ), тромбиновым временем (ТВ) и количественным измерением фибриногена. Эти тесты описывают характеристики свертывания по внутреннему, внешнему и общему путям соответственно. Для исследования используют цитратную плазму, не содержащую ионы Ca^{2+} , без которых невозможен каскад свертывания. Для проведения теста АЧТВ в плазму добавляют каолин или кефалин и большое количество ионов Ca^{2+} , после чего отмечают время начала образования сгустка. АЧТВ — временной показатель, измеряется в секундах и показывает активность факторов внутреннего (XII, XI, IX, VIII), общего (I) путей, а также его стимуляторов (II, V, X). Увеличение времени

формирования сгустка свидетельствует о недостаточности этих факторов. Чтобы дифференцировать патологию внутреннего и общего путей свертывания, анализируют результаты ТВ. Метод состоит в добавлении к цитратной плазме тромбина, который непосредственно воздействует на фибриноген, превращая его в фибрин и формируя сгусток.

Для оценки активности внешнего пути свертывания применяют показатель ПТВ, который показывает, сколько секунд требуется для образования фибрина при добавлении к цитратной плазме тромбопластина и кальция. ПТВ в 2–3 раза короче, чем АЧТВ, т. к. связано с последовательной активацией VII и II факторов внешнего пути и фибриногена (I фактора). Помимо ПТВ, в клинической практике часто используют аналоги: протромбиновый индекс (ПТИ), показывающий активность в процентах от референсного значения (норма 80–120 %), и международное нормализованное отношение (МНО), получаемое расчетным путем с использованием коэффициента реагента. Производители ТФ для теста ПТВ обязаны указывать МИЧ (международный индекс чувствительности) для своих реагентов. МИЧ показывает активность ТФ в данной произведенной партии реагента в сравнении со стандартизованным образцом. МНО рассчитывается по формуле: $(\text{ПТВ пациента} / \text{ПТВ норма})^{\text{МИЧ}}$. МНО необходимо для исключения влияния различных тромбопластинов на активность факторов внешнего пути, что позволяет сравнивать между собой значения разных лабораторий. Нормальные значения МНО составляют 0,8–1,2 вне зависимости от места и способа определения ПТВ.

Для более детальной оценки ПТВ используют также показатель ТВ, как и при исследовании АЧТВ. ТВ зависит как от количества фибриногена, так и от его свойств, которые, в свою очередь, связаны с наличием в плазме пациента ингибиторов, например ПДФ. Для более точного определения количества фибриногена его измеряют по методу Клауса. Нормальные значения составляют 2–4 г/л. Таким образом, сочетание этих четырех тестов позволяет определить активность плазменного гемостаза по внутреннему, внешнему и общему путям свертывания, определить количество фибриногена и его свойства.

После выявления причины нарушения коагуляционного гемостаза по какому-либо пути можно исследовать каждый фактор свертывания в отдельности. При патологии АЧТВ исследуют XII, XI, IX, VIII факторы, при патологии ПТВ — VII, II, V, X. Для этого используют донорские плазмы, заведомо обедненные определенным ферментом, и, смешивая с плазмой пациента, измеряют АЧТВ или ПТВ. При дефиците какого-либо одного фактора при смешивании с донорской плазмой без этого же фермента результаты указанных тестов будут резко повышены, при дефиците всех факторов такого феномена не будет.

Как видно, понимание функционирования системы свертывания и владение даже рутинными методами исследования плазменного гемостаза позволят довольно точно установить причину коагулопатии.

Какова же методика проведения скрининговых тестов коагулограммы? Приборы для исследования плазменного звена гемостаза называются коагулометрами. Они работают по принципу точной фиксации изменений свойств анализируемой плазмы при формировании в ней сгустка. Эти методы называются клоттинговыми. В норме плазма с антикоагулянтном цитратом жидкая и прозрачная (светло-желтая). При формировании в ней сгустка она становится густой и мутной, что и фиксирует прибор. По принципу определения его образования анализаторы подразделяют на механические и оптические.

Механические анализаторы имеют систему магнитов, причем один из них находится внутри исследуемой пробирки. Они свободно вращаются вокруг центральной ее оси, а при загустении плазмы внутренний магнит замедляется, что и фиксирует прибор в виде времени от начала внесения реагента. Другой принцип — оптический, аналогично агрегометру он фиксирует нарушение светопроводимости при помутнении плазмы, значения прибор выдает в секундах. Разделение коагулометров также определяется сложностью их строения, выделяют полуавтоматические (реагент вносится в каждую пробу вручную) и автоматические, которые после загрузки исследуемых образцов самостоятельно приготавливают необходимое количество пробирок и проводят все требуемые тесты.

Следующая группа тестов, измеряющих параметры плазменного гемостаза, называется специфическими. Принцип измерения в этом случае количественный, а не временной, как при клоттинговых методиках. Специфические тесты бывают хромогенные (использующие изменение цвета образца) и иммунологические (связанные с реакцией антиген-антитело). Таким способом исследуют в основном антикоагулянты, элементы фибринолиза и продукты распада фибрина: АТIII, гепарин, протейн С, протейн S, плазминоген, α 2-антиплазмин, PAI-1, PAI-2, D-димер.

8.6.3. Интегральные методы исследования свертывания крови

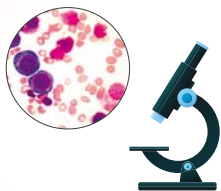
В настоящее время исследования гемостаза не ограничиваются изолированным измерением сосудистого, тромбоцитарного, плазменного звеньев системы свертывания и антикоагулянтов. В современных условиях все большее значение приобретают интегральные (комплексные) методы диагностики. Они используют или цельную кровь, или плазму и позволяют определять не только время начала, но и скорость формирования сгустка, его плотность и структуру. Такие методы доказали свою эффективность в условиях

реанимационных отделений, родильных домов, где требуется быстрое принятие решения о тактике и объеме коррекции нарушений гемостаза.

Один из наиболее известных интегральных методов исследования — тромбозластография, который связан с длительным мониторингом вязкости цельной крови пациента. Измерение происходит путем погружения в пробирку чувствительной нити, которая начинает подвергаться деформации при сгущении крови в колеблющейся пробирке. Интенсивность скручивания анализируется чувствительным датчиком, который позволяет выстраивать график, отображающий время начала образования сгустка, интенсивность его роста и плотность, время его разрушения. Благодаря полученным параметрам можно сделать заключение об эффективности плазменного гемостаза, количестве тромбоцитов и фибриногена, активности факторов, стабилизирующих сгусток, фибринолитической активности. Достоинством метода является простота (необходима только цельная теплая кровь, которую набирают в пробирку и помещают в анализатор), скорость и постоянство получения информации о процессе свертывания (результаты считываются в режиме реального времени, анализ проводится в течение нескольких часов и фиксирует все динамические изменения вязкости), дешевизна (расходятся только пробирки). Противоположный способ детекции, когда вращается штифт, а колебания передаются на пробирку и считываются параметры перемещения пробирки вокруг своей оси, называется тромбозластометрией. Эти методы сходны по методике подготовки проб, получаемым данным, клиническому использованию. Однозначное их преимущество — возможность измерения активности гемостаза, исключая влияние лекарственных средств, вводимых больному. Так, при проведении гепаринотерапии можно использовать пробирки с гепариназой, разрушающей антикоагулянт, и получать данные о реальной работе системы свертывания крови.

Быстро развивается глобальный тест оценки свертывающей системы крови — тромбодинамика. Этот современный интегральный метод исследования плазмы разработан и запатентован в России. Он использует оптическую видеофиксацию пространственного роста сгустка в плоской прозрачной пробирке при внесении в нее различных реагентов, сходного с процессами, происходящими *in vivo*. Главными достоинствами теста тромбодинамики являются возможность детекции пространственно-неоднородных процессов, происходящих при свертывании крови, и высокая чувствительность к различным нарушениям системы свертывания.

Таким образом, современное понимание процессов свертывания крови, механизмов, ограничивающих пространственный рост тромба, а также владение современными методами исследования гемостаза позволяют достаточно точно выявлять патологические факторы, своевременно устранять причины и оказывать необходимую медицинскую помощь всем пациентам с тромботическими и геморрагическими состояниями.



9. ОСНОВНЫЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

9.1. Анемия

Анемия — патологическое состояние системной гипоксии, связанное с дефицитом кислородоносителя в организме. Основным показателем, характеризующим анемию, является снижение концентрации гемоглобина, которое может коррелировать с тяжестью эритроцитопении, а иногда развиваться при нормальном или даже повышенном количестве эритроцитов.

Анемия устанавливается при концентрации гемоглобина менее:

- ✓ 130 г/л у мужчин;
- ✓ 120 г/л у женщин;
- ✓ 110 г/л у беременных;
- ✓ 100 г/л у родильниц.

Клинические проявления анемии можно принципиально разделить на симптомы, связанные непосредственно с гипоксией (слабость, повышенная утомляемость, головная боль, головокружение, появление «мушек» перед глазами, чувство нехватки воздуха) и компенсаторные симптомы (бледность кожных покровов, тахикардия, одышка, проявления сердечно-сосудистой недостаточности).

Симптомы анемии при одних и тех же показателях более выражены у пожилых, чем у молодых, у мужчин, чем у женщин, зависят от скорости развития анемии, от причины ее развития и сопутствующих заболеваний. Такие клинические отличия делают невозможным создание единой классификации анемий по степени тяжести, единых рекомендаций по их коррекции.

Для определения степени тяжести анемии следует обязательно учитывать два показателя: значения гемоглобина и клинические симптомы гипоксии, которые не всегда соответствуют друг другу. Обычно при концентрации гемоглобина выше 90 г/л клинические проявления мало выражены или даже отсутствуют, поэтому такая степень тяжести определяется как легкая. О средней степени тяжести говорят, если концентрация гемоглобина в пределах 90–70 г/л и присутствуют симптомы гипоксии, о тяжелой — при гемоглобине менее 70 г/л и выраженных анемических жалобах, что, как правило, требует госпитализации в стационар.

Для поиска причины развития анемии необходимо в обязательном порядке оценивать все существующие эритроцитарные показатели периферической крови. Наиболее информативна для принятия решения об основном направлении поиска причины анемии морфологическая классификация, которая учитывает среднее содержание гемоглобина в эритроците (МСН), средний объем красных клеток.

Гипохромные микроцитарные анемии — это наиболее частые анемии, которые развиваются в результате нарушения гемоглобинообразования в костном мозге. Снижение продукции гемоглобина может возникать в результате нарушения синтеза одной из составных его частей: гема (при дефиците железа), или протопорфиринового кольца, или глобина (при количественных гемоглобинопатиях — талассемиях). Критерием данных анемий служит связь уровня гемоглобина с показателем МСН при относительно нормальном количестве эритроцитов.

Учитывая высокую связь количества гемоглобина и содержания железа при гипохромных микроцитарных анемиях, выделяют анемии с низким сывороточным железом. К данным анемиям относятся железodefицитные синдромы. Это железodefицитная анемия, при которой нарушается синтез гемоглобина в эритроцариоцитах костного мозга в связи с абсолютной недостаточностью железа в организме, анемия хронической болезни, развивающаяся в связи с перераспределением (депонированием) железа при воспалительных процессах (системных воспалительных заболеваниях, злокачественных новообразованиях, хронических инфекциях), и функциональный дефицит железа, связанный с быстрым приростом гемоглобина и нарастающей потребностью в железе при лечении с использованием витаминов B_9 и B_{12} , препаратов ЭПО.

Другая группа гипохромных микроцитарных анемий протекает с нормальным и высоким сывороточным железом. Это сидеробластные или сидероахрестические анемии (врожденные, приобретенные — отравление тяжелыми металлами, дефицит витамина B_6), врожденные гемоглобинопатии, реже — мембранопатии (талассемия, наследственный сфероцитоз), опухолевые заболевания крови (миелопролиферативные заболевания, миелодиспластические синдромы).

Наиболее часто железodefицитные синдромы приходится дифференцировать с наследственными гемоглобинопатиями (талассемиями) и нарушениями синтеза протопорфиринового кольца — приобретенными состояниями, такими как дефицит витамина B_6 , отравление тяжелыми металлами, или врожденными сидеробластными (сидероахрестическими) анемиями, при которых нарушается синтез гема. Для талассемии и других гемолитических анемий в отличие от железodefицитных синдромов характерно наличие признаков хронического гемолиза. Основные критерии повышенного

разрушения эритроцитов — желтуха (желтушность склер или кожа лимонного оттенка, появление темной мочи), непрямая гипербилирубинемия и выраженный ретикулоцитоз ($> 50\%$). Для хронического гемолиза также характерны умеренная или выраженная спленомегалия, желчнокаменная и/или (чаще) мочекаменная болезнь, наследственный характер анемии или длительный анамнез заболевания.

Нормохромные нормоцитарные анемии — состояния, связанные с уменьшением количества циркулирующих эритроцитов, при этом значения MCH, MCV и цветового показателя остаются нормальными. При выявлении подобных изменений необходимо понимать, что основная причина может быть в нарушении продукции эритроцитов в костном мозге, связана с повышенной секвестрацией эритроцитов в селезенке (гиперспленизм) или с потерей эритроцитов из кровеносного русла (острое кровотечение или гемолиз). При данных анемиях имеется четкая корреляция показателей гемоглобина и эритроцитов. В зависимости от скорости выработки эритроцитов в ответ на гипоксию данные анемии разделяются на гипо-, нормо- и гиперрегенераторные, т.е. первым диагностическим этапом в этих случаях является обязательный подсчет количества ретикулоцитов. Примером нормохромной гипорегенераторной анемии могут служить анемии, развившиеся вследствие лечения цитостатическими средствами или лучевой терапии, выявляемые у пациентов с системными воспалительными или, чаще всего, онкологическими заболеваниями. Это же характерно для нормохромных анемий, возникающих в связи с нарушением выработки эритроцитов в костном мозге при хронической почечной недостаточности, когда обнаруживается понижение содержания сывороточного ЭПО. Гиперрегенераторные нормохромные анемии развиваются после острой кровопотери (желудочно-кишечное кровотечение, метроррагия и т.д.) или при гемолитической анемии. Последняя группа анемий дифференцируется по наличию клинических проявлений, характерных для острой кровопотери или острого гемолиза.

Гиперхромные макроцитарные анемии — это группа заболеваний, связанных с нарушением процессов пролиферации (деления) клеток костного мозга, в результате чего снижается выработка эритроцитов. Гиперхромные анемии всегда гипо- или норморегенераторные, поскольку связаны с нарушением деления клеток-предшественниц эритроцитов. В основном это B_{12} - или фолиевоедефицитные анемии, встречаются при алкоголизме, реже являются признаками системного заболевания крови (миелодиспластических синдромов). Учитывая, что основная причина — это нарушение кроветворения, все эти пациенты должны получить консультацию гематолога, всегда требуется проведение стерильной пункции с морфологическим исследованием костного мозга.

9.2. Эритроцитоз

Это состояние, связанное со сгущением крови (нарушением микроциркуляции, риском образования тромбозов) при повышении концентрации гемоглобина и содержания эритроцитов. Эритроцитозы бывают абсолютными (при увеличении абсолютного количества эритроцитов) и относительными (при уменьшении объема циркулирующей жидкости при обезвоживании), представлены вторичными (компенсаторными, некомпенсаторными) эритроцитозами и истинной полицитемией (ИП).

Абсолютные эритроцитозы не всегда означают наличие заболевания. Повышение концентрации гемоглобина выше нормы характерно для курильщиков, профессиональных спортсменов, жителей высокогорья. Например, до и после тяжелой физической нагрузки в связи с потерей жидкости концентрация гемоглобина может изменяться на 10 г/л и более.

Наиболее частая патология, приводящая к так называемым компенсаторным вторичным эритроцитозам, это сердечно-легочные заболевания (врожденные (синие) пороки сердца, артериовенозные шунты, первичная легочная гипертензия), синдром Пиквика (ожирение), заболевания крови (гемоглобинопатии (типа М) с повышенным сродством к кислороду (наследственные), врожденный дефицит 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах). Некомпенсаторные вторичные эритроцитозы, связанные с отсутствием системной гипоксии, бывают нефрогенными (на основе локальной гипоксии почек: стеноз почечной артерии, гидронефроз, поликистоз почек, аномалии развития почечных артерий), паранеопластическими (рак почки (4–20%), гепатома ($\geq 18\%$), распространенный гемангиобластоз (синдром Гиппеля—Линдау), фибромиома, миксома предсердий, опухоли желез внутренней секреции); редко встречается первичный чувашский эритроцитоз вследствие наследственной гиперпродукции ЭПО.

Тяжесть эритроцитоза оценивается по наличию признаков плеторического синдрома, который характеризуется микрососудистыми тромбофилическими осложнениями с клиническими проявлениями в виде кожного зуда (особенно после приема теплого душа), головной боли, преходящего нарушения зрения, стенокардии и др. Наиболее грозными осложнениями являются тромбозы артериальных и венозных сосудов, инфаркт миокарда, который в 30% случаев может быть первым проявлением ИП, тромбозы мозговых артерий, которые у 15% больных ИП наблюдаются нередко и служат причиной смерти.

При абсолютном эритроцитозе всегда надо исключить заболевания легких, пороки сердца, приводящие к генерализованной гипоксии, нарушения кровоснабжения почек; после этого больной с подозрением на ИП должен быть направлен к гематологу. Обследование у гематолога пока-

зано всем больным вне зависимости от наличия клинических проявлений эритроцитоза при концентрации гемоглобина у мужчин более 185 г/л, у женщин — более 165 г/л, при количестве эритроцитов у мужчин более $6,5 \times 10^6$ /мкл, у женщин — более $5,5 \times 10^6$ /мкл.

До консультации гематолога при наличии клиники плеторического синдрома в обязательном порядке проводятся лечебные мероприятия, направленные на купирование ишемии органов и тканей.

Основными методами коррекции эритроцитоза, протекающего с явлениями плеторического синдрома, являются устранение выявленной причины, улучшение реологии крови (трансфузии кристаллоидов и коллоидов), кровопускания (эксфузия) или эритроцитаферез. Противопоказания к эксфузии — нестабильная гемодинамика, острый инфаркт миокарда, тромбоцитоз (как правило, является проявлением ИП).

9.3. Гемолиз

Гемолизом называется разрушение клеток крови — эритроцитов. Он происходит постоянно в течение всей жизни и соответствует количеству вырабатываемых молодых эритроцитов, что позволяет поддерживать стабильную, адекватную потребностям организма концентрацию гемоглобина в крови. Однако при ряде патологических состояний скорость разрушения эритроцитов заметно возрастает и превышает способности организма компенсировать их потерю. Это приводит к развитию гемолитической анемии, которая характеризуется повышением продуктов распада гема и компенсаторной активацией кроветворения.

Первый дифференциально диагностический признак патологического гемолиза связан с большим количеством утилизируемого гемоглобина, который, попадая в макрофаги селезенки, внутриклеточно метаболизируется в непрямой (несвязанный, неконъюгированный билирубин), вызывая непрямую гипербилирубинемию. Другим важным, но косвенным лабораторным критерием гемолиза является повышение в крови лактатдегидрогеназы (ЛДГ), активность которой растет в зависимости от количества молочной кислоты, попадающей в кровотоки. Продукты распада гемоглобина, накапливаясь в крови, инфильтрируют ткани, обуславливая развитие желтухи (второй признак гемолитической анемии).

Снижение числа эритроцитов сопровождается гипоксическим синдромом с характерными жалобами. В ответ на снижение концентрации кислорода в тканях почек происходит выброс большого количества эндогенного ЭПО, что стимулирует эритропоэз: в миелограмме изменяется эритро/лейкоцитарное соотношение с 1:4 в норме до 1:1–2:1 при гемолизе, что соответствует количеству эритрокариоцитов более 50 % всех ядросодер-

жащих клеток костного мозга. Активация эритропоэза приводит к выходу большого количества незрелых эритроцитов в периферическую кровь, что лабораторно подтверждается увеличением уровня ретикулоцитов — ретикулоцитозом, как правило, более 10 %, или 100 ‰ (третий признак гемолитической анемии).

Данная триада симптомов считается основной в дифференциальной диагностике гемолитической анемии (рис. 9.1).

Разрушение эритроцитов в периферической крови происходит по двум путям: внутрисосудистому и внутриклеточному.

Внутрисосудистый гемолиз связан с непосредственным выходом в кровь содержимого эритроцитов. При попадании свободного гемоглобина в кровь он связывается с гаптоглобином и активно фагоцитируется макрофагами. При истощении системы гаптоглобина лабораторно выявляются гемоглобинемия и гипогаптоглобулинемия, которые являются дифференциально-диагностическими критериями внутрисосудистого гемолиза. Свободный гемоглобин, проходя через канальцы почек, абсорбируется клетками и накапливается в них, вызывая повреждение эпителия канальцев и его гибель, что проявляется ферритин- и гемосидеринурией (дополнительные признаки внутрисосудистого гемолиза). Значительное повреждение почек может привести к развитию острой почечной недостаточности, которая является тяжелым осложнением и причиной смерти больных при несовместимой геотрансфузии.

Внутриклеточный гемолиз — это физиологический путь разрушения старых и поврежденных эритроцитов, которые фагоцитируются макрофагами селезенки и разрушаются внутри клеток. Это со временем приводит к спленомегалии, которая служит важнейшим симптомом хронической гемолитической анемии, сопровождает практически все наследственные заболевания, связанные с патологией эритроцитов. Необходимо обращать внимание на сочетание спленомегалии и желчнокаменной болезни — частое проявление наследственных гемолитических анемий.



РИС. 9.1. Триада симптомов гемолитической анемии

Эритроциты могут патологически разрушаться в связи с собственной неполноценностью (как правило, наследственные заболевания: мембранопатия, ферментопатия, гемоглинопатия) или под действием внешних факторов (как правило, приобретенные заболевания: иммунная гемолитическая анемия, гемолитическая анемия при сосудистой патологии).

Аутоиммунный характер анемии необходимо подтверждать пробой Кумбса, которая выявляет фиксированные на эритроцитах антитела (неполные, не вызывающие гемолиза) с помощью антиглобулиновой сыворотки, полученной путем иммунизации животных глобулиновой фракцией плазмы человека. Антиглобулиновая сыворотка животных содержит антитела (типа полных агглютининов), направленные против глобулинов человека. Поскольку аутоантитела при аутоиммунной гемолитической анемии, фиксированные на поверхности эритроцитов, по своей структуре — глобулины, под действием антиглобулиновой сыворотки в солевой среде происходит агглютинация сенсibilизированных эритроцитов, что подтверждает наличие на их поверхности аутоантител и диагноза аутоиммунной гемолитической анемии (рис. 9.2).

Часто при наличии отрицательной прямой пробы Кумбса используют более чувствительную непрямую пробу. Она необходима для обнаружения аутоантител в сыворотке больного и проводится в два этапа. На первом этапе исследуемая сыворотка инкубируется с нормальными (донорскими) эритроцитами, причем используется раздельная инкубация с несколькими образцами донорских эритроцитов. При этом неполные агглютинины фиксируются на эритроцитах, не вызывая их агглютинации. Второй этап соответствует прямой пробе Кумбса, т. е. к донорским эритроцитам добавляется антиглобулиновая сыворотка. В случае агглютинации донорских

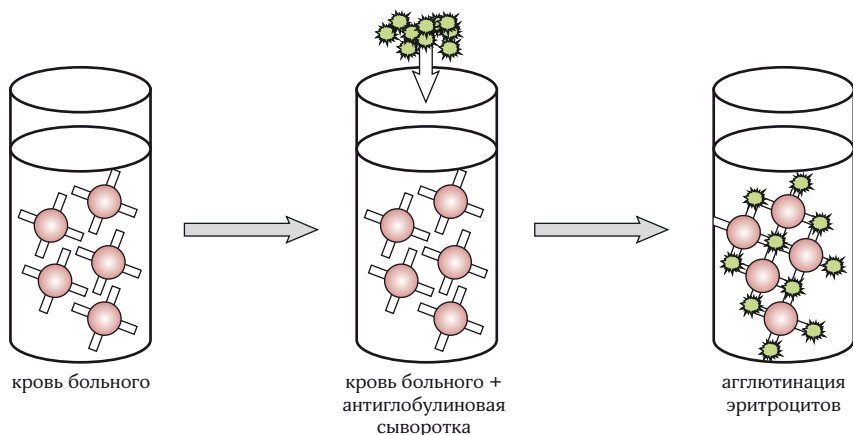


РИС. 9.2. Прямая проба Кумбса

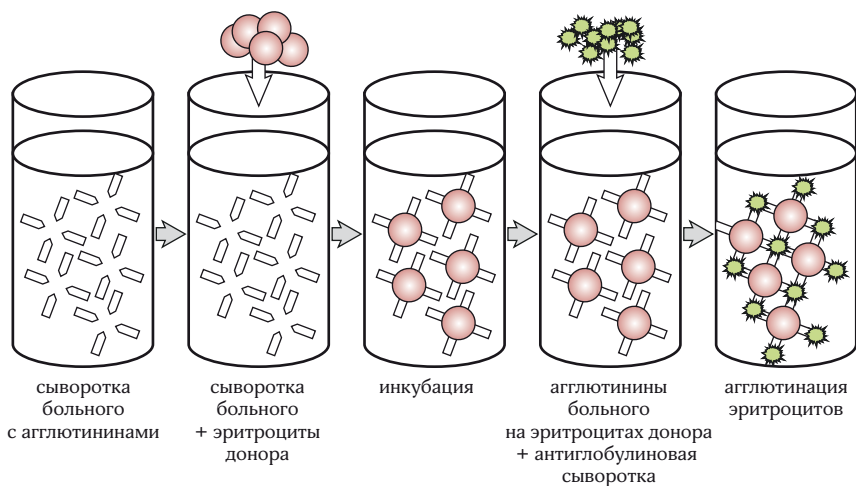


РИС. 9.3. Непрямая проба Кумбса

эритроцитов подтверждается наличие в сыворотке больного аутоантител (рис. 9.3).

Дифференцировать гемолитические анемии необходимо с другими состояниями, которые могут вызывать анемию и желтуху, однако при наличии указанных признаков повышенного разрушения эритроцитов диагноз не вызывает сомнения. Все гемолитические анемии требуют обследования и лечения у гематолога.

9.4. Лейкопения

Это уменьшение количества лейкоцитов в крови до менее 4000/мкл, что приводит к расстройству иммунной системы и увеличивает риск инфекционных заболеваний. Причиной такого состояния могут быть инфекции (тиф, бруцеллез, гематогенный туберкулез, вирусный гепатит, краснуха, риккетсиоз, малярия), коллагенозы — болезни соединительной ткани (СКВ, синдром Шегрена), прием лекарственных средств, тяжелый дефицит железа, мегалобластная анемия, гиперспленизм, заболевания крови, поражения костного мозга другими заболеваниями, радиация.

Наиболее часто выраженное снижение лейкоцитов в крови встречается при лучевой и химиотерапии, проводимой по поводу онкологических и гематологических заболеваний. В таких случаях клинически значимо поражается гранулоцитарный росток, что приводит к развитию нейтропении. По значениям снижения лейкоцитов или нейтрофилов в онкологии опреде-

ТАБЛИЦА 9.1. Степени лейкопении и нейтропении

Показатель	I степень	II степень	III степень	IV степень
Лейкопения				
Количество лейкоцитов в 1 мкл крови	4000–3000	3000–2000	2000–1000	< 1000
Нейтропения				
Количество нейтрофилов в 1 мкл крови	2000–1500	1500–1000	1000–500	< 500

ляют степень тяжести этих синдромов или степень токсичности химиотерапии (данные указаны в табл. 9.1).

При количестве лейкоцитов и нейтрофилов, соответствующем I–II степени тяжести, необходимо обследовать больного для исключения основных инфекционных, системных воспалительных или опухолевых заболеваний. Если речь идет об онкологических больных, обычно это служит поводом снизить дозу химиопрепаратов или отложить лучевое воздействие. Снижение лейкоцитов до менее 2000/мкл, как правило, неопасно и не несет высокого риска инфицирования, однако при отсутствии видимых причин и клинических проявлений следует направить пациента к гематологу для исключения заболеваний крови с поражением костного мозга. У больных, получающих химиотерапию, это требует полного прекращения лекарственного лечения.

Наиболее опасной является IV степень лейко- и нейтропении, когда число гранулоцитов в крови снижается до менее 500/мкл. Это состояние называется агранулоцитозом. *Агранулоцитоз* — клинко-гематологический синдром, характеризующийся снижением числа лейкоцитов до менее 1000/мкл за счет гранулоцитов (< 500/мкл), крайне высоким риском тяжелых инфекционных осложнений. Часто в случаях резкого снижения числа нейтрофилов имеет место инфицирование оппортунистической флорой или эндогенной флорой, которая вследствие отсутствия защитных механизмов попадает из ЖКТ в кровь. Во всех случаях лечение таких больных должно проводиться в стерильном боксе в условиях стационара.

Вероятность развития и тяжесть инфекционных осложнений, развивающихся на фоне нейтропении, обусловлены длительностью и степенью ее тяжести. Если глубокая нейтропения сохраняется на протяжении более 5 дней, частота инфекционных осложнений приближается к 100%. Клинические проявления инфекционного процесса у данной категории больных крайне скудны. В 50–70% случаев единственным симптомом является лихорадка (так называемая фебрильная нейтропения). У лиц пожилого возраста и больных, получающих глюкокортикоидную терапию, лихорадка

ка может носить субфебрильный характер или отсутствовать вовсе. В связи с этим требуются тщательный поиск источника лихорадки, проведение всех возможных диагностических мероприятий, бактериальные посевы крови и предполагаемых первоисточников (посевы из ротовой полости, мокроты, бронхоальвеолярного лаважа, мочи, кала и т. д.).

Лечение агранулоцитоза включает:

- ✓ устранение этиологического фактора (прекращение приема лекарственного средства, индуцировавшего развитие агранулоцитоза, лечение системного заболевания соединительной ткани, инфекции и т. д.);
- ✓ применение Г-КСФ (филграстим, ленограстим);
- ✓ борьбу с инфекционными осложнениями.

Выбор антибактериальной терапии до получения результатов бактериологического исследования осуществляется эмпирическим путем, основываясь на ретроспективном анализе верифицированных возбудителей и их чувствительности к антибактериальной терапии в конкретном регионе или медицинском учреждении. При выборе антибактериальных средств стартовой терапии необходимо отдавать предпочтение препаратам, активным в отношении грамотрицательной флоры, включая синегнойную палочку. При этом применяется либо монотерапия, либо сочетание двух антибиотиков. Варианты монотерапии: пиперациллин/тазобактам, цефоперазон/сульбактам, цефепим. Комбинации антибиотиков: цефоперазон + амикацин, цефтазидим + амикацин. Во время антибактериальной терапии проводится мониторинг лихорадки. При отсутствии эффекта на 3–4-й день (сохраняется лихорадка) необходима модификация терапии. После идентификации возбудителя проводится целенаправленная антибактериальная терапия с учетом чувствительности выделенного микроорганизма.

Особое внимание при фебрильной нейтропении следует уделить исследованию на оппортунистические инфекции, которые предполагают специфическую терапию. Часто у таких пациентов выявляются пневмоцистная пневмония, инвазивный аспергиллез, цитомегаловирусная (ЦМВ) пневмония.

Одним из самых грозных осложнений тяжелой лейкопении и агранулоцитоза является *некротическая энтеропатия*. Это крайняя степень мукозита, воспаления слизистой кишечника, возникающего при проведении химио- и/или лучевой терапии, в результате которой происходит нарушение непрерывного деления эпителиальных клеток, выстилающих ЖКТ, что делает ткань слизистой оболочки открытой для изъязвления и инфицирования.

Клиническая картина некротической энтеропатии в условиях агранулоцитоза имеет ряд особенностей. Одним из первых симптомов является гипертермия. Затем появляется диарея, или кашицеобразный стул, или за-

пор. Наиболее тяжелыми осложнениями некротической энтеропатии являются кишечная непроходимость (чаще — паретическая), перфорация стенки кишечника с развитием перитонита, гематрицательная септицемия.

Терапия некротической энтеропатии заключается в переводе больного на полное голодание, парентеральное питание и в проведении микробной деконтаминации кишечника с использованием антибактериальных препаратов широкого спектра действия. Если при этом лихорадка продолжается более 48 ч, к антибиотикам добавляют противогрибковые средства (каспофунгин, вориконазол, итраконазол).

9.5. Лейкоцитоз

Это увеличение количества лейкоцитов в крови выше нормальных значений. Выделяют несколько вариантов лейкоцитоза по степени тяжести. Легкая степень соответствует количеству лейкоцитов более 9000/мкл, это, как правило, вторичный лейкоцитоз. Средняя степень — более 30 000/мкл, такое состояние может быть при генерализованной инфекции и сепсисе, но в отсутствие явных клинических симптомов надо думать о заболевании крови как основной причине лейкоцитоза. Наконец, тяжелый лейкоцитоз устанавливается при показателях более 100 000/мкл. Такое состояние называется гиперлейкоцитозом. Он всегда опухолевый (лейкозный), часто наблюдается при острых (чаще — миелобластных) и хронических лейкозах (лимфоидных, миелоидных).

По клеточному составу выделяют нейтрофильный, чаще воспалительный, эозинофильный, лимфоцитарный, который может быть инфекционного или лейкозного происхождения, со сдвигом влево или септический. Эозинофилия может быть вторичной, при этом количество эозинофилов достигает в крови более $0,4 \times 10^9/\text{л}$. Как правило, такая картина наблюдается при аллергических заболеваниях (бронхиальная астма, ринит, крапивница, лекарственная реакция), паразитарных болезнях (аскаридоз, трихинеллез, эхинококкоз, шистосомоз), на фоне применения лекарственных средств (антибиотики, психотропные, препараты золота), при болезнях кожи (экзема, псориаз и др.), инфильтрате в легком, инфекциях, опухолях, особенно метастатических, эозинофильном фасциите. Встречается семейная эозинофилия или первичный, часто связанный с заболеванием крови, гиперэозинофильный синдром. При этом количество эозинофилов достигает в крови более $1,5 \times 10^9/\text{л}$.

Следует помнить, что появление незрелых гранулоцитов (бластные клетки, промиелоциты) всегда связано с тяжелым поражением костного мозга (гемобластозы, метастазы рака в костном мозге, туберкулез костного моз-

га, фиброз костного мозга и т. д.), чаще является признаком заболевания крови. Появление эритролейкобластической картины крови, т. е. наличие как незрелых гранулоцитов, так и нормобластов, всегда говорит о тяжелом поражении костного мозга с вытеснением кроветворных клеток.

Нейтрофильный или лимфоцитарный лейкоцитоз легкой степени и септический лейкоцитоз требуют поиска источника инфекции и назначения антибактериальной или противовирусной терапии.

Лейкоцитоз более 30 000/мкл (особенно без признаков инфекции и интоксикации), наличие бластных клеток и промиелоцитов, эритролейкобластическая картина в крови требуют обязательной консультации гематолога.

Гиперлейкоцитоз опасен развитием «лейкоцитарных стазов». Клинически это состояние проявляется спутанностью сознания, интерстициальным поражением легких за счет сосудистого компонента и одышкой, обязательно требует немедленной госпитализации в специализированное отделение, т. к. может вызывать тяжелые осложнения, и снижения лейкоцитов (лейкафереза).

9.6. Тромбоцитопения

Это стойкое снижение тромбоцитов ниже нормальных значений (< 100 000–150 000/мкл). Изолированная тромбоцитопения, не связанная с нарушением плазменного гемостаза, характеризуется увеличением времени кровотечения, нормальными показателями коагулограммы, снижением или отсутствием ретракции сгустка. Основные причины развития изолированных тромбоцитопений (без выраженного нарушения коагуляционного гемостаза) и современный алгоритм дифференциальной диагностики представлены на рис. 9.4.

Единой классификации тромбоцитопений не существует; основные критерии, используемые в онкологии и гематологии, представлены в табл. 9.2.

Любая тромбоцитопения ниже 100 000/мкл требует консультации гематолога и исследования костного мозга.

В гематологии принято называть тромбоцитопенией состояния, связанные со стойким снижением тромбоцитов ниже 100 000/мкл. При количестве тромбоцитов выше 50 000/мкл имеет место легкая форма, при которой никакой угрозы здоровью нет, однако такое состояние требует обязательной консультации гематолога для исключения системного заболевания крови. Количество тромбоцитов 20 000–50 000/мкл не может самостоятельно быть причиной геморрагического синдрома и локальной

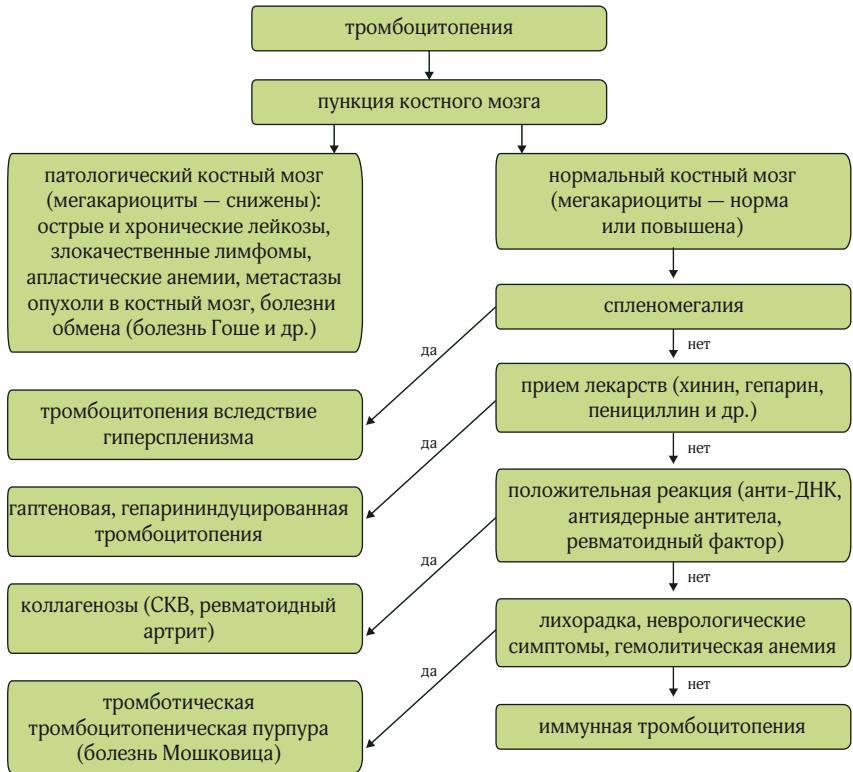


РИС. 9.4. Дифференциальная диагностика тромбоцитопений

кровоточивости, однако считается грозным симптомом, также требующим обследования у гематолога. Надо помнить, что при средней степени тяжести тромбоцитопении противопоказаны инвазивные манипуляции (хирургическое лечение, эндоскопические методы исследования, трепанобиопсия, раздельное диагностическое выскабливание, экстракция зубов, естественные роды) в связи с высоким риском кровотечений из места повреждения тканей. При необходимости оказания указанной помощи требуется консультация гематолога, далее — трансфузия тромбоцитарной массы (при отсутствии противопоказаний), после этого в стационарных условиях с адекватной трансфузионной поддержкой возможно выполнение нужного объема лечения.

Тяжелая тромбоцитопения ($< 20\,000/\text{мкл}$) характеризуется высоким риском спонтанных кровотечений, поэтому относится к угрожающим жизни состояниям. При выявлении столь низкого количества тромбоцитов необходима экстренная госпитализация в гематологический стационар. Такие

ТАБЛИЦА 9.2. Классификации тромбоцитопений по степени тяжести

Степень тромбоцитопении по онкологическим критериям		Степень тромбоцитопении по гематологическим критериям	
I	150 000–75 000/мкл	Легкая	100 000–50 000/мкл
II	75 000–50 000/мкл	Средняя	50 000–20 000/мкл
III	50 000–25 000/мкл	Тяжелая	< 20 000/мкл
IV	< 25 000/мкл	Крайне тяжелая	< 10 000/мкл

больные нуждаются в строгом постельном режиме, специализированном обследовании с обязательным проведением стерильной пункции.

В зависимости от степени проявления геморрагического синдрома определяются показания к трансфузии тромбоцитарной массы. При наличии даже выраженных петехиальных и синячковых высыпаний на ногах возможна выжидательная тактика. Если же есть любое количество, даже единичных, петехий на верхней половине туловища, кровоизлияния в склеры, слизистую ротовой полости, десневые, носовые кровотечения, требуется немедленная трансфузия тромбоцитарной массы. Аналогичная медицинская помощь, даже при отсутствии геморрагического синдрома, необходима при крайне тяжелой степени тромбоцитопении, когда количество тромбоцитов в крови менее 10 000/мкл. Такая лечебная тактика связана с доказанным высоким риском фатальных геморрагических осложнений: профузных кровотечений (в ЖКТ, легких, массивная гематурия, маточное кровотечение) и кровоизлияний (головной мозг). Минимальным адекватным количеством, необходимым для профилактики тяжелых кровотечений, являются 4 дозы тромбоцитарной массы или 1 аппаратный тромбоконцентрат. Причем после трансфузии не следует ожидать прироста количества тромбоцитов, т. к. они сразу после попадания в сосудистое русло реципиента формируют пристеночный пул, что помогает достигать клинического улучшения геморрагического синдрома.

Тромбоцитопения при нарушении продукции тромбоцитов диагностируется при обнаружении патологического костного мозга, в котором снижено число мегакариоцитов. Дальнейшее обследование в этом случае следует проводить под наблюдением гематолога.

Тромбоцитопения вследствие гиперспленизма устанавливается при наличии увеличенной селезенки в отсутствие поражения костного мозга, сочетается с анемией, часто гемолитического характера, лейкопенией (такое состояние называется панцитопенией). Лечение тромбоцитопении симптоматическое, но малоэффективно без устранения причины гиперспленизма; при тяжелой тромбоцитопении требуется спленэктомия (с осторожностью применяют при заболеваниях печени, приводящих к портальной гипертензии).

Гептеновая тромбоцитопения может развиваться при приеме многих лекарственных средств, как правило, длительно и в больших дозах. Для установления диагноза необходимо исключить другие причины тромбоцитопении. Лечение подразумевает устранение причины заболевания, требуется пожизненный отказ от препаратов, связанных с развитием тромбоцитопении (эмпирически).

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения связана с применением гепаринов, чаще нефракционированных. Выделяют два типа тромбоцитопении: неиммунная (легкой степени, не требующая отмены гепарина, развивается через 3–5 дней после начала терапии); иммунная (тяжелая тромбоцитопения, развивается через 7–10 дней после начала лечения, характеризуется выраженной гиперкоагуляцией, требует отмены гепарина и обязательного назначения пентасахаридов [аналогов гепарина без полисахаридной цепи] или гепариноидов [сулодексид]).

Симптоматическая (вторичная) тромбоцитопения является следствием системных воспалительных заболеваний (СКВ, ревматоидный артрит и др.). Диагностика связана с обнаружением клинических и лабораторных маркеров болезней соединительной ткани, лечение направлено на устранение причины тромбоцитопении (противовоспалительная терапия).

9.7. Тромбоцитоз

Это состояние, связанное со стойким повышением числа тромбоцитов ($> 450\,000/\text{мкл}$). Острый тромбоцитоз часто является признаком состоявшегося кровотечения. Самой частой причиной стойкого тромбоцитоза считается железодефицитная анемия. Другими важными его причинами являются, как правило, миелопролиферативные заболевания крови, однако иногда это признак воспалительных, опухолевых заболеваний, некоторых болезней печени, т. к. в ней происходит выработка значительного количества тромбопоэтина — основного регулирующего продукцию тромбоцитов гормоноподобного вещества. Надо помнить о частом вторичном хроническом тромбоцитозе, который часто развивается после удаления селезенки (постспленэктомический тромбоцитоз). По степени тяжести выделяют легкую ($450\,000\text{--}600\,000/\text{мкл}$), среднюю ($600\,000\text{--}1\,500\,000/\text{мкл}$) и тяжелую степени ($> 1\,500\,000/\text{мкл}$; гипертромбоцитоз).

Тромбоцитоз до $600\,000/\text{мкл}$ является, как правило, вторичным, связанным с активацией кроветворения при инфекции, опухолях, кровотечении. Тромбоцитоз легкой степени не требует лечения, обязательны поиск причины и динамическое наблюдение.

Количество тромбоцитов от $600\,000\text{--}700\,000$ до $1\,500\,000/\text{мкл}$ предполагает, помимо указанного алгоритма действий, обязательную кон-

сультацию гематолога для исключения миелопролиферативного заболевания и симптоматического назначения антиагрегантной терапии, т. к. часто может быть причиной тромбозов, в т. ч. и в жизненно важных органах. Наиболее эффективно назначение малых доз аспирина по 50–300 мг на ночь на весь период тромбоцитоза. Есть работы, доказывающие лучшую эффективность малых доз аспирина, которые применяются 2 раза в сутки.

Тяжелый тромбоцитоз (гипертромбоцитоз) часто характерен для миелопролиферативных заболеваний, приводит к тяжелым нарушениям мозгового кровообращения, инфарктам органов, тромбозам сосудов, летальным тромбоэмболическим осложнениям, однако часто может сопровождаться и геморрагическим синдромом в связи с неполноценностью тромбоцитов. Гипертромбоцитозы, помимо антиагрегантной терапии, требуют циторедуктивного химиотерапевтического лечения (при доказанном миелопролиферативном заболевании), тромбоцитафереза (при вторичном тромбоцитозе).

9.8. Лимфаденопатия

Лимфатические узлы представляют собой инкапсулированные органы размером 0,5–1,5 см, состоящие в основном из лимфоидной ткани. В них выделяют Т-зону, расположенную ближе к воротам, и В-зону в виде первичных и вторичных фолликулов, находящуюся на периферии ближе к капсуле. Функция лимфатических узлов состоит в образовании иммунитета к антигенам, поступающим с током лимфы.

Гиперплазия лимфатических узлов, или лимфаденопатия, устанавливается при увеличении их размера более 1 см для периферических и внутригрудных и более 2 см — для внутрибрюшных и паховых лимфатических узлов. Выделяют три степени лимфаденопатии. При диаметре лимфатического узла 1–2 см речь идет чаще всего о реактивном характере изменений, т. е. физиологической гиперплазии в ответ на попадание инфекционного агента или как проявлении аутоиммунного заболевания. Реже такие изменения наблюдаются при метастатическом поражении при раке и саркомах.

При диаметре лимфатического узла 2–3 см ситуация должна рассматриваться двояко. Если есть признаки инфекционного, аутоиммунного или опухолевого заболевания, то надо трактовать это как реакцию иммунной системы и относить к клинической картине болезни. Если таких признаков нет, то обязательно обследовать больного на предмет наличия лимфотропных вирусов (вирус Эпштейна—Барр [ВЭБ], ВИЧ, ЦМВ, вирусные гепатиты), туберкулеза, токсоплазмоза, маркеров воспаления и системных воспалительных заболеваний. При отсутствии клинических и лабораторных признаков инфекции, системного воспаления и опухоли необходимо

провести эмпирическую антибактериальную терапию препаратами широко спектра действия.

В случаях, когда имеет место лимфаденопатия более 3 см без признаков другого заболевания, отсутствует эффект от проведенного лечения, имеет место рост лимфатического узла, показана тотальная его биопсия. Такой же подход необходим при появлении плотного неподвижного, болезненного при пальпации лимфатического узла, т.к. это характерные признаки высокоагрессивных лимфом, таких как лимфома Беркитта, Ходжкина, диффузная В-крупноклеточная лимфома; реже сходные изменения могут наблюдаться при метастазах злокачественной опухоли.

Биопсия (проводится при подозрении на лимфому) или пункция гиперплазированного лимфатического узла неясной этиологии позволят установить такие заболевания, как саркоидоз, туберкулез, метастазы опухоли, реактивный лимфаденит, злокачественная лимфома и др., когда другие диагностические возможности исчерпаны.

Всем пациентам с неясной лимфаденопатией более 2 см показаны инструментальные исследования (компьютерная томография [КТ] органов грудной клетки, ультразвуковое исследование [УЗИ] органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, периферических лимфатических узлов) для выявления другой ее локализации. После дополнительного обследования их необходимо направлять на консультацию к гематологу.

9.9. Спленомегалия

Это увеличение селезенки, которое диагностируется инструментально (по УЗИ), когда максимальный ее размер составляет более 12 см и/или площадь более 40 см² (зависит от роста пациента) либо селезенка пальпируется, что свидетельствует об увеличении не менее чем в 1,5–2 раза.

Причиной спленомегалии чаще всего бывает портальная гипертензия с увеличением давления и застоем крови в системе воротной вены, в результате чего увеличивается диаметр селезеночной вены, увеличивается селезенка, расширяются вены пищевода. Такие проявления могут быть следствием тромбоза воротной вены (тромбофилия, злокачественные опухоли, пароксизмальная ночная гемоглобинурия), сдавления вены извне (обычно злокачественные опухоли), цирроза печени, вирусных гепатитов, других факторов. Спленомегалия является симптомом инфекционного мононуклеоза, гематогенного туберкулеза, сепсиса. Иногда увеличение селезенки отмечают при застойной сердечной недостаточности, бактериальном эндокардите.

Вместе со спленомегалией часто отмечается несколько гематологических синдромов. Это гепатолиенальный синдром (увеличение печени и селезенки) и гиперспленизм (сочетание спленомегалии, панцитопении и гиперплазии костного мозга). Гиперспленизм делят на две категории: первичный, когда нарушения функций селезенки обусловлены развивающимся в ней самой патологическим процессом, и вторичный, когда селезенка вовлекается в болезненный процесс, возникший в другой области организма.

Увеличение селезенки протекает, как правило, бессимптомно и диагностируется случайно или при обследовании по поводу других заболеваний. Больные могут испытывать жалобы при большом размере селезенки или при быстром ее росте; обычно это тяжесть в левом подреберье, боль в верхней половине живота при кашле, наклоне, увеличение живота в объеме. При наличии таких проявлений требуется обязательно провести пальпацию селезенки, отправить пациента на инструментальное исследование. Другие проявления спленомегалии, как правило, связаны с клиникой основного заболевания.

При выявлении спленомегалии неясной этиологии пациента следует обязательно направить к гематологу, т. к. это один из самых частых признаков многих системных заболеваний крови (миелопролиферативных заболеваний, лимфом с поражением селезенки, изолированного поражения селезенки при лимфоме). Для диагностики поражения селезенки при подозрении на гематологическое заболевание практически всегда требуется проведение трепанобиопсии с гистологическим исследованием костного мозга (стерильная пункция в этих случаях практически всегда неинформативна).

Показаниями к спленэктомии служат разрыв селезенки или его угроза, большие размеры селезенки с выраженной прогрессирующей цитопенией; иногда прибегают к эксплоративной спленэктомии.

9.10. Тромбоз

Тромбоз — это полное или частичное перекрытие просвета сосуда тромботическими массами. Причиной тромбоза могут быть локальные причины в виде нарушения целостности сосудистой стенки при травме, нарушения тока крови при сдавлении сосуда извне, расширении сосуда в виде аневризмы, при наличии препятствия току крови, повреждения клапанного аппарата вен при варикозном их расширении, наличие атеросклеротической бляшки в просвете сосуда и т. д. Другие причины — это системные нарушения гемостаза, которые получили название тромбофилии.

Тромбофилии — патологические сдвиги в системе гемостаза, приводящие к развитию тромбозов, ишемий, инфарктов органов. Тромбофилии бывают врожденные (генетически детерминированные) и приобретенные. Наиболее частые наследственные тромбофилии: резистентность фактора Va к протеину C, дефицит АТIII, протеина C, протеина S, наследственная гипергомоцистеинемия, тромбогенные дисфибриногенемии, мутация гена протромбина G20210A, формы, связанные нарушением фибринолиза, комбинированные тромбофилии.

Тромбофилии подразделяются на гематогенные и негематогенные гемореологические формы.

Гематогенные формы: обусловленные нарушением сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, формы, обусловленные дефицитом или аномалией физиологических антикоагулянтов, формы, связанные с отсутствием, гиперпродукцией или аномалией плазменных факторов свертывания крови (прокоагулянтов), формы, связанные с нарушением фибринолиза, метаболические формы.

Негематогенные гемореологические формы: аутоиммунные и инфекционно-иммунные формы, паранеопластический тромбоземболический синдром, ятрогенные (в т. ч. медикаментозные) формы.

К клиническим проявлениям тромбозов и тромбофилий относят артериальные и венозные тромбозы с ишемией органов, привычное невынашивание беременности, «метастазирование» тромбов, тромбозы при длительной неподвижности, тромбозы при приеме контрацептивов.

Тромбозы поверхностных вен проявляются повышением температуры, болезненностью, уплотнением подкожной клетчатки, покраснением кожи, образованием плотного тяжа. Такая клиника характерна для острого тромбоза. При подостром тромбозе эти симптомы сглажены. Отдельно выделяются рецидивирующие тромбозы.

Тромбозы глубоких вен сопровождаются болью, цианозом, отеком конечности, трофическими расстройствами, флегмонами, тромбоземболией легочной артерии (ТЭЛА).

Для *артериальных тромбозов* характерна выраженная боль, симптомы и интенсивность которой зависят от локализации. При артериальном тромбозе конечностей выделяют следующие степени ишемии: I степень, которая сопровождается онемением, похолоданием конечности, парестезией, болью; II степень — нарушение чувствительности, активных движений в суставах; III степень — появление субфасциального отека, гангрены.

При обследовании пациента с тромбозом необходимо исключить все возможные локальные причины тромбозов, провести диагностику тромбофилии. Для поиска тромбофилии следует собрать анамнез (семейный анамнез при наследственных тромбофилиях, сопутствующие заболевания — при приобретенных), выполнить ряд лабораторных исследований

(развернутая коагулограмма с определением уровня факторов свертывания и физиологических антикоагулянтов, агрегатограмма, диагностика полиморфизма генов тромбогенности методом полимеразной цепной реакции [ПЦР], которая не может использоваться в качестве единственного диагностического критерия).

Давно доказана значимая связь идиопатического тромбоза и наличия у пациента злокачественного новообразования. В группе пациентов с первичным идиопатическим тромбозом при обследовании в 10 % случаев выявляется злокачественная опухоль, причем это уже, как правило, распространенная стадия болезни.

9.11. Геморрагический синдром

Это клинко-гематологический синдром, характеризующийся кровоточивостью.

По этиологии выделяют наследственные (семейные) формы с многолетней, начинающейся с детского возраста кровоточивостью и приобретенные формы, в большинстве своем вторичные (часто симптоматические).

Патогенез развития геморрагического синдрома связан с нарушением сосудистого гемостаза (такие заболевания называются вазопатией), количественными и качественными изменениями тромбоцитов (тромбоцитопении, тромбоцитопатии), нарушениями плазменных факторов свертывания (коагулопатии), наконец, может быть обусловлен нарушениями как коагуляционного, так и тромбоцитарного гемостаза (ДВС-синдром, тромбогеморрагический синдром, болезнь Виллебранда), при парапротеинемиях, гемобластозах, лучевой болезни и др.

В зависимости от характера геморрагического синдрома выделяют несколько типов кровоточивости, которые соответствуют различным патогенетическим вариантам нарушения системы свертывания и позволяют с высокой долей достоверности определить необходимый объем обследования и лечения. Типы кровоточивости: ангиоматозный, васкулитно-пурпурный тип, петехиально-пятнистый, гематомный, смешанный.

Ангиоматозный тип (локальная сосудистая патология) кровоточивости характеризуется локальной кровоточивостью (носовые, желудочно-кишечные, легочные кровотечения). При этом часто не выявляется системных нарушений тромбоцитарного и плазменного гемостаза. Наиболее частые заболевания, характеризующиеся данным типом кровоточивости, — это наследственная геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Рандю—Ослера); синдром Элерса—Данлоса (гетерогенная группа наследственных заболеваний соединительной ткани, в основе которых лежит недостаточное развитие кол-



РИС. 9.5. Кожные проявления геморрагического васкулита

лагеновых структур в различных системах организма, характеризующееся растяжимостью кожи, разболтанностью суставов, плохим заживлением ран, разрывами слизистых и кожи (частые раны), геморрагическим диатезом), синдром Казабаха—Мерритт (солитарная гемангиома с тромбоцитопенией и нарушением коагуляционного гемостаза), артериовенозные шунты.

Васкулитно-пурпурный тип (патология микрососудистого русла) характеризуется петехиальной сыпью с экссудативно-воспалительными явлениями, очагами некроза, гематурией, артралгией, кровоточивостью слизистых (рис. 9.5). Встречается при васкулитах (инфекционные, иммунные, системные, болезнь Шенлейна—Геноха).

Петехиально-пятнистый, или микроциркуляторный, тип кровоточивости связан с нарушением тромбоцитарного звена гемостаза, внешнего пути свертывания коагуляционного гемостаза, фибриногена. При данной патологии характерны снижение резистентности сосудистой стенки к внешним воздействиям, снижение активности первичного (тромбоцитарного) гемостаза и пути ТФ, которые необходимы для остановки кровотечения при травме, что приводит к кровоточивости кожи (рис. 9.6) и слизистых



РИС. 9.6. Тяжелая форма иммунной тромбоцитопении

РИС. 9.7. Межмышечная гематома при тяжелой форме гемофилии



оболочек (маточные, желудочно-кишечные кровотечения, кровохарканье, геморрагический цистит).

При **гематомном типе** (патология внутреннего пути свертывания коагуляционного гемостаза) отмечается появление спонтанных мягкотканых гематом (межмышечные, забрюшинные; рис. 9.7), гемартрозов (рис. 9.8), реже — экхимозов, носовых, десневых, желудочно-кишечных кровотечений. Характерен отсроченный тип кровоточивости после инвазивных манипуляций. Основная группа заболеваний с характерными проявлениями — это гемофилии А, В и С.

Смешанный, или **синячково-гематомный тип** (сочетанное нарушение тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза) — как правило, самый тяжелый геморрагический синдром, который проявляется петехиальной сыпью, экхимозами, кровотечениями из слизистых (носовые, десне-

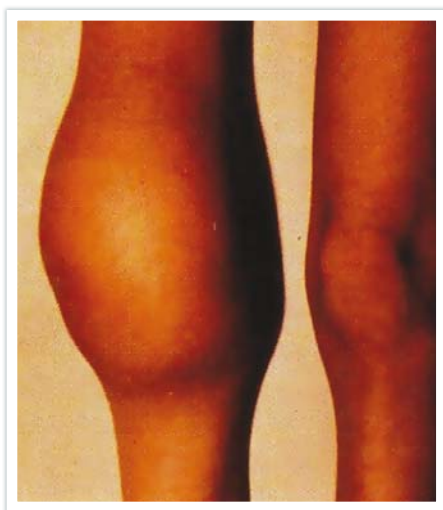


РИС. 9.8. Гемартроз правого коленного сустава при тяжелой форме гемофилии

вые), послеоперационными, послеродовыми кровотечениями, кровоизлияниями в жизненно важные органы. С подобными проявлениями протекают ДВС-синдром и тяжелые формы болезни Виллебранда (рис. 9.9).

Обследование пациентов с геморрагическим синдромом необходимо начинать именно с оценки клинической ситуации, выявления причины ее

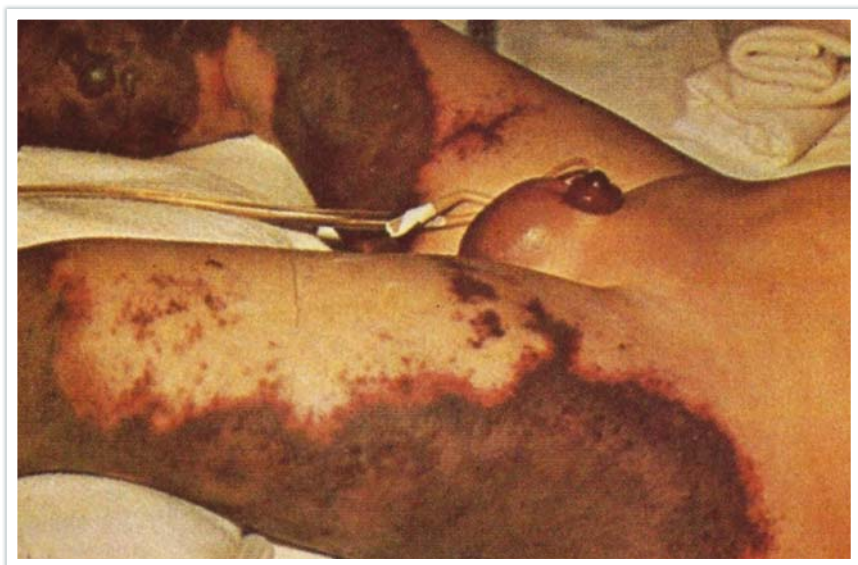
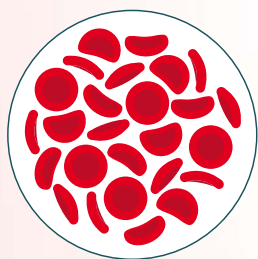


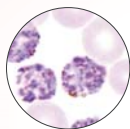
РИС. 9.9. (А, Б) Смешанный (синячково-гематомный) тип кровоточивости

развития, семейственности анамнеза; далее — проводить детальное исследование системы гемостаза: оценивать функциональные тесты (время кровотечения, время свертывания), количественные и, иногда, качественные характеристики тромбоцитов, исследовать коагулограмму. При подозрении на гематологическое заболевание пациента следует своевременно направлять на обследование к специалисту.

ОБЩАЯ ГЕМАТОЛОГИЯ

10.	Анемии	105
11.	Порфирии	195
12.	Геморрагические диатезы	201
13.	Тромбофилии	219





10.1. Классификация анемий

Классификация анемий по степени тяжести

Выделяют следующие степени тяжести:

- ✓ легкая — уровень гемоглобина выше 90 г/л;
- ✓ средняя — уровень гемоглобина в пределах 90–70 г/л;
- ✓ тяжелая — уровень гемоглобина менее 70 г/л.

В зависимости от происхождения симптомы, общие для всех типов анемий, можно разделить на две группы:

- 1) обусловленные функционированием компенсаторных механизмов, направленных на предотвращение или уменьшение тканевой гипоксии;
- 2) непосредственно связанные с гипоксией тканей.

К симптомам 1-й группы, которые преобладают в клинической картине анемии, относятся бледность кожных покровов, тахикардия, появление гемодинамических шумов, чувство нехватки воздуха, одышка и другие признаки сердечно-сосудистой недостаточности.

Бледность кожных покровов, которая появляется при снижении уровня гемоглобина до 70 г/л, нередко является первым симптомом, заставившим больного с анемией обратиться к врачу. Бледность кожных покровов развивается в результате капилляроспазма, входящего в перераспределительный адаптационный механизм, направленный на улучшение кровоснабжения жизненно важных органов. Следует помнить, что желтуха, цианоз и пигментация кожи могут маскировать бледность кожных покровов при анемии, поэтому более показательна бледность слизистой полости рта, верхнего неба, конъюнктив, губ и ногтевого ложа.

Сердце при анемии реагирует на уменьшение способности крови связывать и переносить кислород увеличением сердечного выброса, что клинически проявляется тахикардией, повышением артериальной и капиллярной пульсации и появлением гемодинамических шумов: систолического, который лучше выслушивается на верхушке сердца и легочной артерии, и (реже) диастолического. Нормальный миокард способен длительно переносить повышенные нагрузки, обусловленные анемией. Однако глубо-

кое малокровие, при котором потребности сердечной мышцы в кислороде полностью не удовлетворяются, может сопровождаться появлением боли в области сердца, кардиомегалией, одышкой, признаками застоя в легких и отеками. Следует отметить, что учащение дыхания и одышка появляются задолго до развития сердечной недостаточности и являются следствием компенсаторного повышения функции легких в ответ на гипоксию и гиперкапнию дыхательного центра.

Несмотря на мобилизацию компенсаторных механизмов, при выраженной анемии все же развивается тканевая гипоксия, к которой особенно чувствителен головной мозг. Недостаточное снабжение головного мозга кислородом проявляется слабостью, повышенной утомляемостью, головной болью, мышечными судорогами, головокружением и появлением «мушек» перед глазами.

Для характеристики анемии используются морфологические признаки эритроцитов и количество ретикулоцитов, сочетание которых позволяет с большой долей вероятности предположить причину развития анемии, предпринять действия для дальнейшего обследования и наиболее эффективной терапии.

Морфологическая классификация анемий

Классификация анемий по объему эритроцитов

- I. Макроцитарная анемия ($MCV > 100$ фл, диаметр эритроцитов > 8 мкм) — дефицит витамина B_{12} и фолиевой кислоты, болезни печени, миелодиспластический синдром (МДС).
- II. Микроцитарная анемия ($MCV < 80$ фл, диаметр эритроцитов < 6 мкм) — дефицит железа, нарушения синтеза гемоглобина, нарушение синтеза порфирина и гема.
- III. Нормоцитарная анемия ($MCV 80-100$ фл, диаметр эритроцитов $6-8$ мкм) — острая кровопотеря, гемолиз неизмененных эритроцитов, апластическая анемия, снижение продукции эритроцитов при недостаточности костного мозга (ЭПО-зависимые анемии), анемия хронической болезни (АХБ) и хроническая почечная недостаточность (ХПН). АХБ встречаются чаще всего при инфекционных заболеваниях, системных болезнях соединительной ткани, злокачественных опухолях (анемия злокачественного заболевания — АЗН).

Классификация анемий по содержанию гемоглобина в эритроците (показателю МСН, цветовому показателю)

- I. Гипохромная анемия (цветовой показатель $< 0,8$) — железodefицитная анемия (ЖДА), сидероахрестическая анемия, талассемии.
- II. Нормохромная анемия (цветовой показатель $0,8-1,05$) — анемия при ХПН, апластическая анемия, анемия при заболеваниях печени, острая постгеморрагическая анемия.

- III. Гиперхромная анемия (цветовой показатель $> 1,05$) — V_{12} -дефицитная анемия, фолиеводефицитная анемия.

Классификация анемий в зависимости от способности костного мозга к регенерации

- I. Регенераторная форма анемии (с достаточной компенсаторной активацией функции костного мозга) — ретикулоциты более 12% (гемолитические анемии, острая постгеморрагическая анемия, регенераторная стадия ЖДА, ретикулоцитарный криз при лечении пернициозной анемии витамином V_{12}).
- II. Гипорегенераторная форма анемии (с пониженной регенераторной функцией костного мозга) — ретикулоциты 2–12% (ЭПО-зависимые анемии — АХБ, АЗН, гипорегенераторная стадия ЖДА).
- III. Гипопластическая или апластическая форма анемии (с резким угнетением процессов эритропоэза) — ретикулоциты менее 2% (витамины V_{12} , фолиеводефицитная анемия, ЭПО-зависимые анемии — анемия ХПН).

Правильное использование МСН или цветового показателя и МСV помогает наиболее просто и быстро установить причину снижения гемоглобина. В 85–90% случаев гипохромная анемия свидетельствует о ЖДА. Анемии с нормальным объемом эритроцитов и нормальным содержанием гемоглобина в эритроцитах позволяют исключить практически все наследственные гемоглобинопатии и мембранопатии. Гиперхромные и макроцитарные анемии наиболее часто встречаются при дефиците витамина V_{12} и фолиевой кислоты, иногда требуют исключения МДС. Выраженный ретикулоцитоз ($> 100\%$) в основном связан с активным гемолизом; ретикулоцитоз 20–100%, как правило, обусловлен репаративной активностью костного мозга после кровопотери (язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки, менометроррагия). Ретикулоцитоз более 100% в сочетании с гипохромией и микроцитозом практически однозначно указывает на наследственные гемолитические анемии (при сочетании с желтухой, повышением непрямого билирубина и спленомегалией). Наоборот, при неадекватной активности эритропоэза (гипо- и арегенераторной анемии) наиболее вероятно наличие АХБ, АЗН, ХПН.

Наиболее точно судить о характере анемии можно при известных причине и механизме ее развития. Понимание таких процессов позволяет предотвратить развитие анемии, остановить прогрессирование заболевания и проводить адекватные лечебные мероприятия. Для оптимизации диагностического и терапевтического подходов разработана патогенетическая (этиопатогенетическая) классификация анемий.

Патогенетическая (этиопатогенетическая) классификация анемий

I. Анемии вследствие преимущественного нарушения продукции эритроцитов.

A. Анемии, обусловленные нарушением эритропоэза на уровне ранних предшественников эритропоэза и стволовых клеток.

1. Апластическая анемия.
2. Миелодиспластический синдром.
3. Парциальная красноклеточная аплазия.

B. Анемии, обусловленные нарушением эритропоэза на уровне морфологически различимых эритропоэтических клеток-предшественниц.

1. Анемии, вызванные нарушением синтеза ДНК (мегалобластные).

• В₁₂-дефицитная анемия, фолиеводефицитная анемия:

- вследствие сниженного поступления с пищей;
- вследствие нарушения абсорбции;
- вследствие нарушенного транспорта и метаболизма;
- вследствие повышенного потребления.

• Мегалобластная анемия, не связанная с дефицитом витамина В₁₂ или фолатов.

2. Анемии, вызванные нарушением синтеза гема.

- Железодефицитная анемия.
- Анемия при нарушении обмена порфиринов — сидероахрестическая (наследственная и приобретенная).

3. Эритропоэтин-зависимые анемии.

- Анемия при хронической почечной недостаточности.

4. Анемии, вызванные множественными и/или неизвестными причинами.

- Анемия хронической болезни.
- Анемия злокачественного заболевания.
- Анемия беременности.
- Анемия при заболеваниях щитовидной железы, гипопаратиреоз, надпочечников.
- Анемия при белковой недостаточности (квашиоркор).
- Анемия при инфильтрации костного мозга (лейкозы, метастазы опухолей, лимфомы).

II. Анемии вследствие повышенной деструкции эритроцитов.

A. Анемии, обусловленные дефектностью самих эритроцитов (чаще наследственные).

1. Гемолитические анемии, связанные с нарушением мембраны эритроцитов (мембранопатии).

- Наследственный сфероцитоз (болезнь Минковского—Шоффара).
 - Наследственный эллиптоцитоз.
 - Наследственный стоматоцитоз.
 - Наследственный акантоцитоз.
 - Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы—Микели).
2. Гемолитические анемии, связанные с нарушением активности ферментов эритроцитов (ферментопатии).
 - Гемолитические анемии при дефиците активности ферментов гликолиза (пируваткиназы), цикла глутатиона и участвующих в использовании АТФ.
 - Гемолитические анемии при дефиците активности ферментов пентозофосфатного цикла (Г-6-ФДГ).
 3. Гемолитические анемии, связанные с наличием в эритроцитах аномального гемоглобина — качественные гемоглобинопатии.
 - Серповидноклеточная анемия.
 - Анемии при других стабильных аномальных гемоглобинах (с, d, e и др.).
 - Анемии, обусловленные носительством нестабильных гемоглобинов.
 - Гемоглобинопатии-М, обусловленные аминокислотным замещением в области геминового кармана, что обуславливает повышенное сродство к кислороду и клинически проявляется цианозом и эритроцитозом.
 4. Анемии, обусловленные нарушением синтеза нормальных гемоглобинов вследствие дефекта синтеза α - и β -цепей глобина (гомозиготные α - и β -талассемии) — количественные гемоглобинопатии.
- Б.** Анемии, развивающиеся в результате незритроцитарных воздействий (чаще — приобретенные).
1. Гемолитические анемии, связанные с воздействием антител.
 - Изоиммунные анемии — гемолитическая болезнь новорожденных, посттрансфузионная гемолитическая анемия.
 - Аутоиммунная гемолитическая анемия.
 2. Гемолитические анемии, связанные с механическим повреждением эритроцитов.
 - Маршевая гемоглобинурия.
 - Гемолитическая анемия при патологии сосудов среднего и большого диаметра.

- Микроангиопатические гемолитические анемии (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром, атипичный гемолитико-уремический синдром).
- 3. Гемолитические анемии, вызванные воздействием химических агентов и паразитов (малярия).
- 4. Анемия при отравлении гемолитическими ядами.
- 5. Гемолитические анемии, обусловленные повышенной секвестрацией клетками системы фагоцитирующих мононуклеаров.
 - Анемия при острых инфекциях.
 - Анемия при гиперспленизме.

III. Анемии при кровопотере (постгеморрагическая анемия).

- A. Острая постгеморрагическая анемия.
- B. Хроническая постгеморрагическая анемия.

10.2. Апластическая анемия

Апластическая анемия (АА) — заболевание вследствие исчезновения или резкого уменьшения в костном мозге полипотентных стволовых клеток, количество которых снижается до 1 % и менее, что приводит к опустошению или аплазии костного мозга. Морфологически это проявляется панцитопенией в анализах периферической крови, отсутствием кроветворных клеток в пунктате костного мозга. В крови панцитопения характеризуется лейкопенией за счет нейтропении с относительным лимфоцитозом, отсутствием ретикулоцитов. При обнаружении таких изменений необходимо исключить все возможные причины аплазии (вирусные инфекции, злокачественные заболевания, заболевания крови, в т. ч. лимфопролиферативные, системные болезни соединительной ткани, контакт с химическими веществами, радиация), у взрослых — провести трепанобиопсию для гистологического исследования костного мозга.

Эпидемиология

АА впервые была описана П. Эрлихом в 1888 г. Частота АА составляет 2–4 случая на 1 млн населения в США и Европе, тогда как в некоторых странах Восточной Азии АА встречается значительно чаще. Так, в Таиланде и Японии заболеваемость АА составляет 11–14 случаев на 1 млн населения.

АА наиболее часто выявляется в двух возрастных группах: 20–25 лет и старше 60 лет. Статистически значимая разница в частоте заболеваемости между мужчинами и женщинами отсутствует.

Этиология и патогенез

АА могут быть врожденными, но чаще носят приобретенный характер. Врожденные, генетически обусловленные АА впервые были описаны Г. Фанкони в 1927 г.

Врожденные АА клинически проявляются недостаточностью костного мозга в первые годы жизни ребенка и нередко сочетаются с такими врожденными дисплазиями, как депигментация кожи, гипоплазия почек и селезенки, отсутствие или гипоплазия лучевой кости, микроцефалия, врожденные пороки сердца и умственное или половое недоразвитие. Кариологические исследования при этом варианте АА часто выявляют различные хромосомные нарушения. Среди детей с анемией Фанкони отмечается также высокая частота заболеваемости острым лейкозом и другими неоплазиями.

При вторичных АА костномозговая недостаточность обусловлена либо прямым токсическим воздействием радиации или химических соединений на стволовые клетки, либо аберрантным ответом, вызванным вирусными инфекциями (гемофагоцитарный синдром). Наиболее частыми заболеваниями, провоцирующими развитие АА, являются злокачественные заболевания, заболевания крови (лимфопролиферативные заболевания), системные болезни соединительной ткани. Увеличение периферических лимфатических узлов, печени и селезенки для АА нехарактерно. Более того, обнаружение увеличенной селезенки на ранней стадии заболевания ставит под сомнение диагноз АА, свидетельствует в пользу гепатит-ассоциированной аплазии. Однако длительное течение заболевания может сопровождаться увеличением печени и селезенки вследствие посттрансфузионного гемосидероза. В случаях с выявленной причиной АА такое состояние следует рассматривать как вторичную аплазию кроветворения.

Истинной (идиопатической приобретенной) АА является состояние, связанное с гибелью неизменных стволовых клеток. При идиопатических формах, при которых причина, обусловившая аплазию костного мозга, неясна, предполагается Т-клеточно-опосредованная деструкция полипотентных стволовых гемопоэтических клеток костного мозга. У больных с идиопатической формой АА в крови обнаруживается повышенное число активированных цитотоксических Т-лимфоцитов, повышенная выработка интерферона- γ и фактора некроза опухолей, которые вызывают гибель собственных стволовых клеток костного мозга. Причем причина аутосенсibilизации Т-лимфоцитов против собственных стволовых клеток остается неясной.

Классификация

1. Идиопатические апластические анемии:
 - врожденная (анемия Фанкони);
 - приобретенная.

2. Вторичные апластические анемии, вызванные:
- лекарственными средствами (хлорамфеникол, НПВС, противосудорожные, цитотоксические препараты);
 - воздействием ионизирующей радиации;
 - химическими воздействиями (бензол и его производные, пестициды, лакокрасочные материалы);
 - вирусными инфекциями (ВЭБ, гепатиты, парвовирус, ЦМВ, ВИЧ);
 - аутоиммунными заболеваниями (СКВ, эозинофильный фасцит, гипериммуноглобулинемия);
 - другими причинами (беременность, тимома).

Клиника

Все клинические проявления АА являются следствием костномозговой недостаточности, интенсивность их зависит от выраженности и скорости прогрессирования панцитопении. Течение АА может быть острым, подострым и хроническим.

У больных АА обычно имеется анемический синдром в сочетании с геморрагиями на коже, слизистых оболочках и с инфекционными осложнениями. Доминирующие симптомы АА отличаются в зависимости от срока развития заболевания.

При *остром* течении АА имеют место бурно прогрессирующий геморрагический синдром, обусловленный глубокой тромбоцитопенией, и тяжелые инфекционные осложнения вследствие почти полного отсутствия гранулоцитов. Больные с подобным течением АА требуют экстренной госпитализации в гематологическое отделение и проведения антибактериальной, заместительной, часто интенсивной терапии, специализированного лечения. Без адекватной помощи такие пациенты, как правило, умирают в течение нескольких дней или недель от появления первых признаков заболевания.

При *среднетяжелом (подостром)* течении АА слабость и повышенная утомляемость длительно остаются основными жалобами больного, затем из-за тромбоцитопении могут появиться симптомы геморрагического диатеза.

Для вторичных АА, которые клинически могут проявлять себя спустя недели и даже месяцы после контакта с этиологическим фактором, более свойственно *хроническое* течение. При вторичной АА чаще, чем при идиопатической форме, развивается ремиссия заболевания и может наступить полное выздоровление после прекращения действия этиологического фактора.

Лабораторные данные

Картина крови у 90% больных АА характеризуется панцитопенией: анемией, лейко- и тромбоцитопенией.

Анемия носит нормохромный характер. Число ретикулоцитов снижено до 0–0,3%.

Лейкопения обусловлена гранулоцитопенией, причем содержание лимфоцитов обычно не изменено, что создает впечатление лимфоцитоза, который при АА носит относительный характер. Выраженность лейкопении во многом определяет тяжесть течения заболевания: число лейкоцитов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ наблюдается у больных с тяжелой АА, число лейкоцитов $< 0,2 \times 10^9/\text{л}$ — при сверхтяжелой АА.

Тромбоцитопения обнаруживается уже на ранних этапах заболевания и является наиболее стойким гематологическим симптомом.

Пунктат костного мозга в подавляющем числе случаев очень беден, т. е. содержит небольшое количество гемопоэтических клеток, большинство из которых — лимфоциты. Однако поскольку процесс аплазии костного мозга происходит неравномерно и отдельные очаги нормального кроветворения сохраняются, можно получить деятельный костный мозг с почти нормальным клеточным составом (при панцитопении в анализе периферической крови!). Все это позволяет сделать заключение о том, что миелограмма при АА не имеет определяющего диагностического значения.

Ключевым методом для диагностики АА у взрослых является гистологическое исследование костного мозга. Для этого исследования проводят трепанобиопсию, результаты которой при АА говорят о тотальном преобладании жировой ткани над деятельным костным мозгом.

При биохимическом исследовании крови у большинства больных АА выявляются высокий уровень сывороточного железа, повышение уровня ЛДГ и аминотрансфераз, повышенное содержание ЭПО.

Критерии диагноза

Диагностика основывается на сочетании панцитопении периферической крови, снижении клеточности костного мозга (рис. 10.1) при стеральной пункции и обнаружении жирового костного мозга при его гистологическом исследовании, при этом исключаются другие причины развития аплазии кроветворения.

Критерии панцитопении: гемоглобин $< 110 \text{ г/л}$, гранулоциты $< 2 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $< 100 \times 10^9/\text{л}$.

Классификация АА по степени тяжести указана в табл. 10.1.

Дифференциальный диагноз

АА иногда приходится дифференцировать с заболеваниями, которые могут сопровождаться панцитопенией. К ним относятся:

- ✓ острые лейкозы;
- ✓ мегалобластная анемия;

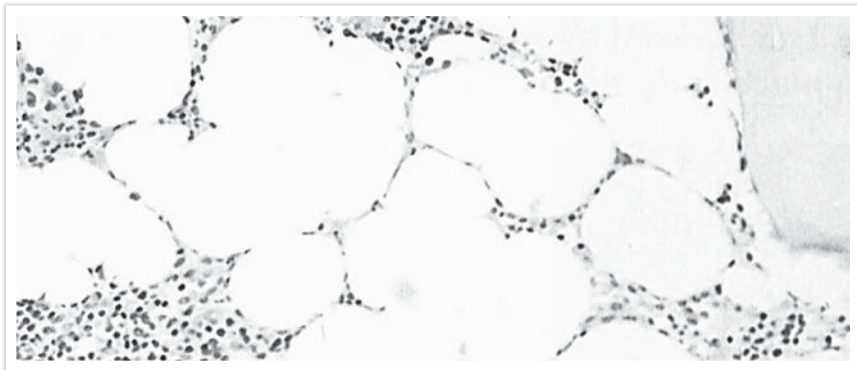


РИС. 10.1. Трепанобиопат костного мозга при апластической анемии (резкое преобладание жирового костного мозга над деятельным) (цит. по: Color Atlas of Clinical Hematology, 2000)

- ✓ идиопатический миелофиброз;
- ✓ гиперспленизм;
- ✓ миелодиспластический синдром.

В отличие от АА при острых лейкозах с гипоплазией кроветворения в костном мозге обнаруживаются на фоне костномозговой гипоплазии скопления бластных клеток, а при мегалобластных анемиях — мегалобластическое кроветворение.

У больных с идиопатическим миелофиброзом и гиперспленизмом часто присутствует выраженная спленомегалия, которая всегда отсутствует при АА. Кроме того, при трепанобиопсии в первом случае выявляется миелофиброз, а во втором — костномозговая гиперплазия.

Сочетание панцитопении и костномозговой гипоплазии может наблюдаться у 10% больных МДС. Однако при МДС наряду с гипоплазией кроветворения присутствуют его диспластические признаки в виде мегалобластности, наличия двухъядерных эритробластов, телец Хауэлла—Жолли, сидеробластов (эритроцитов, содержащих гранулы железа), иногда — увеличенное содержание бластных клеток, а также присутствие пельгеровской

ТАБЛИЦА 10.1. Классификация апластической анемии по степени тяжести

Форма заболевания	Критерии
Нетяжелая АА	<ul style="list-style-type: none"> • Не отвечает критериям тяжелой и сверхтяжелой форм • Гранулоциты $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$
Тяжелая АА	<ul style="list-style-type: none"> • Гранулоциты $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ • Тромбоциты $< 20 \times 10^9/\text{л}$
Сверхтяжелая АА	<ul style="list-style-type: none"> • Гранулоциты $< 0,2 \times 10^9/\text{л}$

аномалии гранулоцитов (нарушение сегментации ядра) и микроформ мегакариоцитов. Кроме того, при МДС, как правило, обнаруживаются хромосомные нарушения, которые отсутствуют при АА.

Лечение

Чаще всего лечение начинают с антилимфоцитарного (АЛГ) или антиtimoцитарного глобулина (АТГ). Препараты вводятся в/в медленно в течение 12 ч, после пробы на чувствительность, доза препарата составляет 20 мг/кг в сутки. Всего 4 введения на курс. Для профилактики сывороточной болезни используется преднизолон в дозе 1 мг/кг или метилпреднизолон 125–250 мг/сут (до и после АТГ) в сочетании с антигистаминными препаратами (до и после АТГ). С 14-го дня курса (1-й день курса отсчитывается с 1-го дня введения АТГ) необходимо отменять преднизолон. Отменяют его за неделю, постепенно уменьшая дозу (ежедневно на $\frac{1}{3}-\frac{1}{2}$). Эффект от лечения АЛГ наблюдается у 50–60% больных, причем в 15% случаев достигаются полные ремиссии.

Вторым иммунодепрессантом, который широко используется в лечении АА, является циклоспорин А, который блокирует продукцию интерлейкина-2 (ИЛ-2), ответственного за пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов. Циклоспорин применяется в дозе 5–10 мг/кг в сутки при длительности курса не менее 12 мес. Во время приема циклоспорина должны назначаться препараты магния, обязательно мониторироваться печеночные (билирубин, аланин- и аспартатаминотрансферазы) и почечные показатели (креатинин). Как и при использовании АЛГ, эффективность его составляет 50–60%, однако, по-видимому, этот препарат не обеспечивает достаточную иммуносупрессию и его отмена приводит к рецидиву заболевания.

В настоящее время наиболее часто используется комбинированная схема лечения, включающая введение АЛГ в течение 4 дней, а с 14-го дня — применение циклоспорина в течение 12 мес. Частота ответа на комбинированную терапию составляет 60–80% при тяжелой АА с 5-летней выживаемостью 75%. При неэффективности сочетанного использования АТГ + циклоспорин возможны второе (через 3–6 мес.) и третье (через 6–12 мес.) введения АЛГ или замена одного курса АТГ спленэктомией (рис. 10.2).

В последние годы у больных, ответивших на терапию АЛГ + циклоспорин, проводится спленэктомия, которая продемонстрировала свое положительное действие еще до внедрения в практику иммуносупрессивных средств.

Единственным методом лечения больных АА, обеспечивающим высокую выживаемость (78–90%) и даже полное выздоровление больных, является аллогенная трансплантация костного мозга (аллоТКМ).

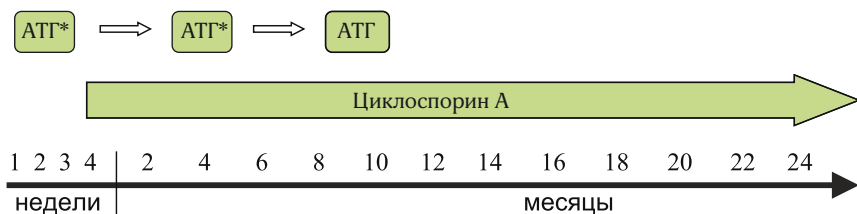


РИС. 10.2. Схема лечения апластической анемии.

* Вместо антилимфоцитарного глобулина (АТГ) возможно проведение спленэктомии

Трансфузионная терапия. Поддерживающая (заместительная) терапия, обеспечивающая удовлетворительное качество жизни больных, имеет большое значение в терапии АА. При этом учитывают следующее:

- 1) эритроцитарную массу следует переливать при снижении гемоглобина до 80 г/л, когда у больных обычно появляются симптомы тканевой гипоксии;
- 2) показанием к переливанию тромбоцитарной массы является снижение числа тромбоцитов до менее $20 \times 10^9/\text{л}$ или геморрагический синдром в виде кровоточивости слизистых и/или в сочетании с высыпаниями на коже верхней половины туловища (на фоне лечения АТГ трансфузии необходимо проводить при уровне тромбоцитов $40\text{--}60 \times 10^9/\text{л}$).

Трансфузий компонентов крови следует избегать в тех случаях, когда у больного имеются HLA-совместимые родственники и предполагается проведение ТКМ. Благодаря этому предотвращается сенсбилизация больных и уменьшается риск отторжения трансплантата. Длительная гемотрансфузионная терапия приводит к развитию гемосидероза, поскольку в пакете эритроцитарной массы содержится 200–250 мг железа.

Для борьбы с посттрансфузионным гемохроматозом, усугубляющим костномозговую недостаточность и способствующим развитию цирроза печени и поджелудочной железы, используется хелаторная терапия. Ее начинают при увеличении ферритина сыворотки до более 1000 мкг/л. Основными препаратами, образующими комплекс с железом в крови и выводящими его с мочой, что препятствует развитию гемосидероза, являются дефероксамин 500 мг в сутки в/в (обычно используется на фоне гемотрансфузий или 1 раз в неделю), а также новый, выводящий избыток железа препарат деферазирокс, который удобен способом приема — внутрь 20 мг/кг в сутки.

Антимикробная терапия. Больным с тяжелой гранулоцитопенией ($< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) назначается Г-КСФ, стимулирующий гранулоцитопоз, но не влияющий на другие ростки кроветворения.

Больным АА с глубокой нейтропенией и лихорадкой показана терапия антибиотиками широкого спектра действия под контролем бактериологического исследования крови и мочи, обязательна изоляция больных в стерильные палаты. Антибиотики необходимо назначать при снижении нейтрофилов до менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ всем больным, причем при нормальной температуре тела использовать профилактические дозы, при подъеме выше $37,5^\circ\text{C}$ — использовать цефалоспорины 3-го и 4-го поколений, только максимальные лечебные дозы.

В случае отсутствия эффекта от антибактериальной терапии у лихорадящих больных обязательно проводится обследование на аспергиллез (галактоманнан в сыворотке), пневмоцистную инфекцию (бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем), герпетическую инфекцию (ПЦР в сыворотке). Даже при отрицательных результатах культуральных исследований применяются противогрибковые препараты: кетоконазол, флуконазол, итраконазол.

Под влиянием современной терапии период развернутых клинических проявлений может смениться состоянием клинико-гематологической компенсации и даже полной ремиссии, при которой исчезают все признаки болезни. В дальнейшем состояние клинико-гематологической ремиссии может смениться рецидивом заболевания. Полное выздоровление наблюдается у 15–50% больных АА после аллотКМ.

Оценка эффективности лечения проводится через 3, 6, 9, 12, 18 и 24 мес. от начала терапии и имеет следующие критерии:

- ✓ ремиссия (полная, частичная) — полная/частичная нормализация показателей крови (гемоглобин > 100 г/л, гранулоциты $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $> 100 \times 10^9/\text{л}$) и отсутствие зависимости от гемотрансфузий;
- ✓ клинико-гематологическое улучшение — улучшение показателей крови (гемоглобин > 80 г/л, гранулоциты $> 1 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $> 20 \times 10^9/\text{л}$) и отсутствие или уменьшение зависимости от гемотрансфузий.

Течение и прогноз

До использования ТКМ и иммуносупрессивной терапии 25% больных АА умирали в течение 4 мес. от момента диагностики заболевания, а менее половины жили больше года. ТКМ приводит к значительному улучшению прогноза при АА и излечению 75–80% больных, не получавших трансфузии компонентов крови, и 55–60% больных, которым трансфузии проводились. Иммуносупрессивная терапия вызывает полную или частичную ремиссию у 50% больных, однако у 15% из них развивается рецидив заболевания. Более того, на фоне почти 10-летней полной ремиссии

заболевания у 40% больных имеющийся дефект стволовой клетки может проявиться развитием пароксизмальной ночной гемоглобинурии, МДС или острого миелобластного лейкоза.

При диагностике заболевания прогноз во многом зависит от абсолютного числа нейтрофилов и тромбоцитов. Исключительно плохой прогноз у больных с постгепатитной аплазией.

10.3. Парциальная красноклеточная аплазия

Парциальная красноклеточная аплазия костного мозга (ПККА) — заболевание или синдром, который клинически и лабораторно представлен глубокой анемией и избирательной (чистой) аплазией только красного ростка кроветворения, т.е. тяжелой нормохромной анемией с низким уровнем ретикулоцитов, отсутствием или резким снижением числа эритрокариоцитов в костном мозге без его общей гипоплазии, сохранностью лейко- и тромбоцитопоза, высоким содержанием железа в сыворотке, отложением его в органах и коже, потребностью в трансфузиях эритроцитов. ПККА в идиопатической форме выступает как самостоятельное заболевание, в симптоматической форме — как синдром и сочетается с другими заболеваниями (А.В. Пивник, 2005). При ПККА определяется тяжелая нормохромная гипорегенераторная анемия с нормальными (при отсутствии длительного анамнеза заболевания) размерами печени и селезенки. Таким больным проводится исследование костного мозга: в миелограмме наблюдается отсутствие клеток красного ряда, в трепанобиоптате — сохранное соотношение ядросодержащих клеток и жирового костного мозга, отсутствие эритрокариоцитов.

Механизм развития ПККА связан с образованием антител против эритрокариоцитов — предшественников эритроцитов. Наиболее часто патологические аутоантитела вырабатываются при системных болезнях соединительной ткани (ревматоидный артрит, СКВ), хронических гепатитах, изолированном легочном гемосидерозе, геморрагическом васкулите. Обнаружен специфический вирус (парвовирус В19), поражающий избирательно эритрокариоциты костного мозга и вызывающий ПККА, который относится к РНК-содержащим вирусам. Парвовирус В19 передается воздушно-капельным путем или трансфузионно, инфицирование проявляется признаками ОРВИ, в лабораторных тестах определяется легкая нормохромная гипо- или арегенераторная анемия.

Формы ПККА:

- ✓ идиопатическая;
- ✓ врожденная (наследственная) Даймонда—Блекфана;

- ✓ аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА), протекающая как ПККА;
- ✓ ПККА в сочетании с М-градиентом;
- ✓ вторичная (симптоматическая).

Идиопатическая ПККА

Заболевание дебютирует с постепенного появления и прогрессирования симптомов анемии. Основные жалобы обусловлены низкой концентрацией гемоглобина: головокружение, слабость, «мушки» перед глазами, сердцебиение, одышка при физической нагрузке, ходьбе. Как правило, при обращении к гематологу уже определяется тяжелая нормохромная гипорегенераторная анемия с нормальными (при отсутствии длительного анамнеза заболевания) размерами печени и селезенки. Тяжесть анемии обуславливает тяжелое состояние больных, наличие у них одышки в покое, признаков сердечно-сосудистой недостаточности.

Для установления *диагноза* необходимо провести исследование крови на ретикулоциты, стерильную пункцию и трепанобиопсию, исключить гемолитический характер анемии, обследовать на наличие онкологического и системного воспалительного заболевания, тимомы.

Основным методом *лечения* больных идиопатической ПККА является заместительная гемокомпонентная терапия. Учитывая постоянную зависимость больных от донорских эритроцитов, такое лечение проводится длительно, что рано или поздно приводит к иммунизации, т.е. появлению антиэритроцитарных антител и непереносимости гемотрансфузий. Сенсibilизация изоантителами вызывает тяжелые посттрансфузионные осложнения (гиперергическая лихорадка, озноб, крапивница), трансфузии становятся неэффективными — отсутствует прирост концентрации гемоглобина. Единственным методом профилактики изосенсibilизации является изначальное выполнение трансфузионной терапии только отмытыми эритроцитами (очищенными физиологическим раствором от примесей плазмы и разрушенных клеток). При развитии сенсibilизации к донорским эритроцитам необходимо проводить трансфузии только эритроцитарной массой по подбору (с предварительной проверкой совместимости эритроцитов донора и плазмы реципиента), уменьшить количество изоантител можно с помощью плазмафереза. При развитии резистентности к гемотрансфузиям (разрушение перелитых эритроцитов изоантителами, отсутствие прироста гемоглобина) возможно проведение спленэктомии.

Другими отдаленными посттрансфузионными осложнениями, которые неизбежны и в ряде случаев вызывают смерть пациентов, являются трансмиссивные инфекции (вирусные гепатиты) и вторичный посттрансфузионный гемосидероз. Патогенез гемосидероза связан с накоплением железа

в органах ретикулоэндотелиальной системы (РЭС: печень, селезенка, костный мозг), коже, надпочечниках, легких, сердце. Для вторичного гемосидероза характерны серо-землистый оттенок кожи, увеличение печени и селезенки, наличие симптомов поражения других органов (надпочечниковая недостаточность, пневмосклероз, кардиомегалия, сердечно-сосудистая недостаточность). Для профилактики и лечения гемосидероза необходим мониторинг сывороточного ферритина, и при увеличении его содержания более 1000 мкг/л показано назначение хелаторной терапии (дефероксамин, деферазирокс).

Прогноз при идиопатической ПККА неблагоприятный. Практически все больные умирают из-за прогрессирующей анемии, посттрансфузионных осложнений, острого лейкоза. Во многих случаях ПККА является первым симптомом гемобластоза, который развивается иногда через несколько лет от начала ПККА.

Врожденная (наследственная) ПККА Даймонда—Блекфана

Впервые описана в 1938 г. Помимо признаков ПККА, патологии, связанной с гемосидерозом у зависимых от трансфузий донорских эритроцитов больных, выявляются соматические аномалии, связанные с врожденными хромосомными дефектами. Наиболее частыми клиническими признаками анемии Даймонда—Блекфана являются инфантилизм, монголоидные черты лица, нарушение осанки, крипторхизм, близорукость. Из особенностей кроветворения можно выделить наличие эритрокариоцитов в костном мозге, иногда вплоть до гиперплазии эритроидного ростка, при обязательной стойкой ретикулоцитопении.

Лечение связано с заместительной терапией эритроцитарной массой по подбору или отмытыми эритроцитами. Возможно использовать короткие курсы глюкокортикоидной терапии, иммуносупрессивной терапии циклоsporином А. Единственным патогенетическим методом лечения анемии при болезни Даймонда—Блекфана является аллоТКМ, меняющая кроветворение, но не вылечивающая от врожденных генетических аномалий.

Аутоиммунная гемолитическая анемия, протекающая как ПККА

Этиология, как и при классической АИГА, неизвестна, однако часто связана с приемом лекарственных средств (антибиотики, сульфаниламиды, НПВС), перенесенными вирусными инфекциями, встречается в дебюте системного воспалительного заболевания (ревматоидный артрит, СКВ), тиреоидита. При данном заболевании отмечается сочетание повышенного

разрушения эритроцитов и сниженного их образования. Основными признаками гемолиза являются непрямая билирубинемия, снижение продолжительности жизни эритроцитов и спленомегалия, однако данные маркеры гемолиза выражены незначительно по сравнению с классической АИГА в связи с низкой массой циркулирующих эритроцитов. Нарушение продукции эритроцитов характеризуется ретикулоцитопенией на фоне гипоплии гиперплазии эритроидного ростка костного мозга, что характеризует эритропоэз как неэффективный.

Лечение проводится по принципам терапии АИГА (преднизолон, циклоспорин А, циклофосфамид, винкристин, метотрексат), направленной на блокирование аутоиммунного процесса.

Прогноз заболевания благоприятный. Смерть наступает в основном от прогрессирования анемии, инфекционных осложнений на фоне выраженной иммуносупрессии.

ПККА в сочетании с М-градиентом

Редкое заболевание, проявляющееся ПККА и парапротеинемией. Содержание общего белка в крови обычно немного повышено — 87–95 г/л; при проведении иммуноэлектрофореза сыворотки выявляется парапротеин классов IgG, IgA, IgM (κ- и λ-цепи встречаются одинаково часто). При данном заболевании доказан иммунный механизм развития ПККА, причем парапротеинемия определяется часто как до появления клиники ПККА, так и после достижения ремиссии анемии, иногда даже пожизненно.

Лечение связано с иммуносупрессивной терапией, обычно используется преднизолон в высоких дозах, так называемая пульс-терапия (500–1000 мг преднизолона или 20–40 мг дексаметазона в/в капельно в течение 4–5 дней).

Прогноз благоприятный, возможны длительные ремиссии заболевания, однако сохраняющаяся парапротеинемия требует постоянного мониторинга, диспансерного наблюдения у гематолога для исключения рецидивов заболевания, манифестации болезни соединительной ткани или хронической инфекции, трансформации в лимфопролиферативное заболевание.

Вторичная (симптоматическая) ПККА

ПККА как синдром — явление не редкое, встречается при системных болезнях соединительной ткани, тимоме, злокачественных опухолях, миелолипролиферативных заболеваниях, начале острого лейкоза, лимфолипролиферативных заболеваниях (Т-клеточных лимфомах с изолированным поражением костного мозга, волосатоклеточном лейкозе, хроническом лимфолейкозе, лимфоцитоме селезенки и др.).

Лечение связано с симптоматической гемотрансфузионной терапией, патогенетической терапией, направленной на иммуносупрессию (преднизолон, циклоспорин А, винкристин, азатиоприн, метотрексат), и спленэктомией, этиотропным лечением — противоопухолевые препараты, тимомэктомия.

Форма, вызванная парвовирусом 19 (PVB19), возникает у пациентов с иммунодефицитом, обусловленным лимфомой и ВИЧ в стадии вторичных заболеваний. Особенностью заболевания является паразитирование парвовируса в ядерных клетках красного ростка костного мозга. Вирус существует у лиц с нормальным иммунитетом в течение 21 дня, затем элиминируется вирус-нейтрализующими антителами IgM с формированием пожизненного иммунитета, обусловленного IgG-антителами. Этот эпизод после острой инфекции протекает, как постинфекционная астения, уровень гемоглобина постепенно нормализуется. При хронических наследственных гемолитических анемиях (серповидноклеточная и другие гемоглобинопатии, микросфероцитоз и другие мембранопатии) с укорочением продолжительности жизни эритроцитов выключение эритропоэза на 3 нед. не перекрывается новой популяцией эритроцитов, возникают «апластические кризы» до степени анемической комы, когда по жизненным показаниям переливаются донорские эритроциты. У лиц с иммунодефицитом (ВИЧ-инфекция, повторные курсы полихимиотерапии, трансплантация органов и тканей) наблюдается персистенция вируса в течение многих месяцев. Для лечения PVB19-инфекции применяют внутривенный донорский иммуноглобулин в дозе 5 г белка в сутки в течение 7–14 дней, который используется и при реактивации инфекции (Пивник А.В., 2013).

Прогноз ПККА зависит от срока установления основного заболевания и его курябельности, хотя тяжелая анемия является фактором плохого прогноза при лечении всех злокачественных процессов, от наличия посттрансфузионных осложнений (трансмиссивные инфекции, гемосидероз, резистентность к гемотрансфузиям), инфекционных осложнений на фоне иммуносупрессии.

10.4. Миелодиспластический синдром

МДС объединяет группу приобретенных заболеваний кроветворной системы, при которой патологический процесс начинается на уровне полипотентной стволовой клетки и проявляется нарушением пролиферации и дифференцировки клеток одного, двух или трех ростков кроветворения с их последующей гибелью в костном мозге (неэффективный эритропоэз).

В отличие от АА при МДС стволовые клетки присутствуют в костном мозге больных, хотя они функционально неполноценны. Костный мозг при МДС чаще бывает гипер- или нормоклеточным, реже — гипоклеточным, тогда как в периферической крови обнаруживается рефрактерная анемия и, нередко, лейко- и/или тромбоцитопения.

Эпидемиология

Заболеваемость МДС составляет 3–15 случаев на 100 000 населения, и частота его повышается до 30 случаев у людей старше 70 лет и 70 случаев — в возрасте старше 80 лет. Средний возраст больных — 60–65 лет, у детей МДС встречается крайне редко.

Этиология и патогенез

В основе функциональной патологии полипотентных стволовых клеток лежат хромосомные изменения, которые обнаруживаются у большинства больных МДС. Они имеют клональный характер, аналогичный цитогенетическим изменениям при лейкозах. Хромосомные изменения при МДС разнообразны и включают транслокацию, инверсию и делецию хромосом. К наиболее характерным относятся: трисомия 8, моносомия 5, моносомия 7, делеция Y-хромосомы, делеция длинного плеча 7 (7q-), 11 (11q-), 13 (13q-), 20 (20q-), а также транслокации t(1;3), t(5;7), t(2;11), t(6;9), t(11;27), инверсия хромосомы 3. У 20% больных наблюдаются множественные нарушения. Часто встречается делеция длинного плеча хромосомы 5 (30% больных). Причем установлено, что с этим плечом хромосомы 5 утрачиваются гены, отвечающие за синтез многих ростовых факторов, в т. ч. ГМ-КСФ, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, и многих других биологически активных веществ, регулирующих кроветворение.

Форма с подобной хромосомной патологией была даже выделена среди больных МДС в синдром 5q-, который чаще встречается у женщин, характеризуется рефрактерной мегалобластной анемией и редко трансформируется в острый лейкоз (< 5% больных).

Причины, вызывающие хромосомную патологию, неясны. В ряде случаев предполагается действие таких мутагенных факторов, как ионизирующая радиация, действие химических и лекарственных агентов.

Возникшая в костном мозге в одной полипотентной стволовой клетке цитогенетическая патология, обуславливающая в дальнейшем развитие МДС, способна воспроизводиться в потомках мутировавшей стволовой клетки, формируя таким образом патологический клон, клетки которого не способны к нормальной пролиферации и дифференцировке, что внешне проявляется их морфологической дисплазией и последующей кост-

номозговой гибелью (неэффективный эритропоэз). Установлено, что 75% костного мозга при МДС имеют CD95, маркер запрограммированной клеточной гибели — апоптоза. Это вызывает различные типы цитопений в крови больных МДС.

Клиника

Клиническая картина МДС не имеет специфических особенностей. Основные симптомы зависят от глубины и сочетания поражения ростков кроветворения. Основным признаком болезни является рефрактерный анемический синдром, проявляющийся нарастающей слабостью, повышенной утомляемостью и другими свойственными анемии симптомами. У больных МДС с лейкопенией нередко возникают инфекционные осложнения (бронхиты, пневмонии и др.). Геморрагический синдром вследствие тромбоцитопении наблюдается у 10–30% больных, проявляется кровоизлияниями на коже и видимых слизистых, кровоточивостью десен и носовыми кровотечениями.

Какой-либо характерной органной патологии при МДС нет: периферические лимфатические узлы, печень и селезенка не увеличены.

Лабораторные данные

Анемия различной степени выраженности наблюдается практически у всех больных МДС и чаще носит макроцитарный характер. Очень редко наблюдается гипохромия эритроцитов. Нередко присутствуют эллиптоциты, стоматоциты и акантоциты, а также базофильная пунктация и тельца Жолли в эритроцитах. В крови могут быть ядросодержащие клетки красного ряда. Число ретикулоцитов чаще снижено.

У 28–43% больных в анализах крови выявляется стойкая нейтропения, причем для гранулоцитов характерно наличие псевдопельгеровской аномалии (лейкоциты с двухдольчатыми ядрами и дегрануляцией цитоплазмы).

Тромбоцитопения встречается у 50% больных МДС. Среди тромбоцитов отмечаются гигантские и дегранулированные формы. У части больных МДС в крови могут быть бластные клетки.

Костный мозг при МДС обычно гиперклеточный, но может быть нормоклеточным, а в редких случаях — даже гипоклеточным. Однако всегда присутствуют черты дизэритропоэза: мегалобластоидность, многоядерность эритробластов, наличие митозов, патологических делений и ядерных аномалий, мостиков между ними, базофильная пунктация и вакуолизация цитоплазмы. У части больных в костном мозге повышено содержание сидеробластов с кольцевым расположением гранул железа вокруг ядра клетки.

Нарушение дифференцировки предшественников эритроцитов при МДС проявляется повышенным содержанием в них HbF (уровень которого в зрелых эритроцитах нормальный) и наличием в эритроблестах пероксидазы и щелочной фосфатазы, что характерно для нейтрофилов.

Дисгранулоцитопозез в костном мозге проявляется задержкой созревания гранулоцитов на уровне миелоцитов, нарушением процесса грануляции цитоплазмы и снижением активности щелочной фосфатазы, что свидетельствует об их функциональной неполноценности, часто встречается гипо- или гиперсегментация ядер нейтрофилов.

Дисмегакариоцитопозез характеризуется преобладанием микроформ и нарушенной отшнуровкой тромбоцитов.

При некоторых формах МДС выявляется повышенное содержание в костном мозге бластных клеток (5–20%).

При гистологическом исследовании костного мозга, полученного методом трепанобиопсии, у 6–15% пациентов, по разным данным, повышено образование ретикулиновых волокон, причем резко выраженный миелофиброз наблюдается у 10–15% больных МДС. Этому варианту МДС, характеризующемуся более выраженной гиперплазией и дисплазией клеток мегакариоцитарного ростка с почти 100%-м наличием хромосомных аномалий, свойственны более выраженная анемия, тромбоцитопения и относительно короткая продолжительность жизни больных (медиана выживаемости — 9–10 мес.).

Критерии диагноза

Диагностика основывается на наличии рефрактерной анемии, устойчивой к терапии витамином B_{12} , фолиевой кислотой и железом, которая нередко сочетается с нейтро- и тромбоцитопенией и выявлением в пунктате костного мозга морфологических признаков дисгемопозеза (нарушения созревания кроветворных клеток).

Классификация

В настоящее время в клинической практике используются две классификации: Франко-американо-британской группы (FAB) 1991 г. и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2008 г. (табл. 10.2).

Дифференциальный диагноз

РА чаще всего приходится дифференцировать с витамин- B_{12} - и фолиевододефицитной анемией, при которых также имеются мегалобластное кроветворение и морфологические признаки дисплазии клеток красно-

ТАБЛИЦА 10.2. Классификация миелодиспластических синдромов (ВОЗ, 2008)

Нозологическая форма МДС	Изменения в крови	Изменения в костном мозге
Рефрактерная анемия (РА)	<ul style="list-style-type: none"> • Анемия • Бластные клетки < 1% • Моноциты < $1 \times 10^9/\text{л}$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Дисплазия кроветворения < 10% в одном ростке кроветворения • Бластные клетки < 5% • Кольцевые сидеробласты < 15%
Рефрактерная нейтропения	<ul style="list-style-type: none"> • Нейтропения • Бластные клетки < 1% • Моноциты < $1 \times 10^9/\text{л}$ 	
Рефрактерная тромбоцитопения	<ul style="list-style-type: none"> • Тромбоцитопения • Бластные клетки < 1% • Моноциты < $1 \times 10^9/\text{л}$ 	
Рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами (РАКС)	<ul style="list-style-type: none"> • Анемия • Бластные клетки < 1% • Моноциты < $1 \times 10^9/\text{л}$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Дисплазия кроветворения • Бластные клетки < 5% • Кольцевые сидеробласты > 15%
Рефрактерная цитопения с многокостковой дисплазией (РЦМД)	<ul style="list-style-type: none"> • Цитопения по 2–3 росткам • Бластные клетки < 1% • Моноциты < $1 \times 10^9/\text{л}$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Дисплазия кроветворения < 10% в ≥ 2 ростков кроветворения • Бластные клетки < 5% • Кольцевые сидеробласты (любое количество)
Рефрактерная анемия с избытком бластов 1-го типа (РАИБ-1)	<ul style="list-style-type: none"> • Цитопения любая • Бластные клетки < 5% • Моноциты < $1 \times 10^9/\text{л}$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Множественная дисплазия во всех ростках кроветворения • Бластные клетки 5–9%
Рефрактерная анемия с избытком бластов 2-го типа (РАИБ-2)	<ul style="list-style-type: none"> • Цитопения любая • Бластные клетки 5–19% • Моноциты < $1 \times 10^9/\text{л}$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Множественная дисплазия во всех ростках кроветворения • Бластные клетки 10–19% • Палочки Ауэра +/-
МДС неклассифицируемый	<ul style="list-style-type: none"> • Цитопения любая • Бластные клетки < 1% 	<ul style="list-style-type: none"> • Дисплазия кроветворения < 10% в одном или нескольких ростках кроветворения • Бластные клетки < 5%
Синдром 5q-	<ul style="list-style-type: none"> • Анемия • Бластные клетки < 1% • Тромбоциты в норме или повышены 	<ul style="list-style-type: none"> • Нормальное или увеличенное количество мегакарицитов с гипосегментированными ядрами • Изолированная делеция 5q • Бластные клетки < 5%

го роста, свидетельствующие о неэффективном эритропоэзе. Быстрые клинический и гематологический ответы на терапию витамином В₁₂ или фолиевой кислотой указывают на причинную взаимосвязь между анемией и дефицитом этих витаминов.

РАКС необходимо дифференцировать с приобретенной сидеробластной анемией, обусловленной хронической свинцовой интоксикацией. РЦМД, при которой имеется панцитопения, напоминает АА. Наличие нормальной клеточности костного мозга с морфологическими признаками дисмиелопоэза позволяет правильно верифицировать диагноз.

Гипопластический вариант МДС отличить от АА значительно труднее. В пользу гипоплазии при МДС говорят наличие хромосомной патологии, отсутствующей при АА, высокое содержание на гемопоэтических клетках проапоптотических белков (CD95) и низкий уровень щелочной фосфатазы в гранулоцитах при МДС в отличие от нормального содержания этого фермента при АА. МДС с избытком бластов отличается от острого лейкоза по количественному содержанию бластных клеток в костном мозге: все случаи с бластозом более 20 % рассматриваются как острый лейкоз.

Лечение

Симптоматическая терапия. Ведущее место в лечении МДС занимает поддерживающая терапия, в первую очередь переливание эритроцитарной массы, сопровождающееся введением дефероксамина или деферазирокса для удаления избытка железа. Переливание эритроцитарной массы показано при снижении уровня гемоглобина до 80 г/л и менее, а частота его зависит от динамики показателей красной крови. Для борьбы с геморрагическим диатезом используется введение тромбоконцентрата, показания те же, что и при лечении АА. При инфекционных осложнениях, обусловленных гранулоцитопенией, показано введение антибиотиков.

Патогенетическая терапия зависит от количества бластных клеток в костном мозге. При выраженном бластозе (> 10%) необходимо регулярно проводить стерильные пункции, чтобы исключить трансформацию МДС в острый лейкоз. При увеличении бластных клеток более 20% терапия проводится по программам лечения острого лейкоза.

При количестве бластных клеток в костном мозге стойко ниже 20% для принятия решения о тактике лечения необходимо провести трепанобиопсию, которая позволяет установить клеточность костного мозга. После этого терапия МДС может быть направлена на стимулирование кроветворения при гипоплазии костного мозга (рекомбинантный человеческий эритропоэтин — рчЭПО), иммуносупрессию для активации стволовых клеток (АТГ, циклоспорин), снижение гемолиза и секвестрацию клеток крови (спленэктомия). При гиперклеточных вариантах или формах МДС

с бластозом более 5% лечение должно включать подавление опухолевого роста (химиотерапию). В России наиболее подходящий алгоритм выбора терапии МДС сформулирован в Гематологическом научном центре (В.Г. Савченко, А.В. Кохно, Е.Н. Паровичникова, 2012), схема которого указана в табл. 10.3.

В последние годы для стимуляции эритропоэза у больных МДС иногда успешно используются препараты рчЭПО, которые особенно эффективны при низкой концентрации в крови нативного ЭПО (< 500 ед./мл). рчЭПО рекомендуется применять в дозе 10 000 МЕ 3 раза в неделю подкожно или 30 000–40 000 МЕ 1 раз в неделю (при использовании пролонгированных форм ЭПО). Терапия считается эффективной при приросте гемоглобина более чем на 10 г/л за 4–8 нед. или снижении зависимости от гемотрансфузий. Целевая концентрация гемоглобина — 120 г/л. Через 2 мес. лечения рчЭПО сообщается о положительном эффекте у 41,6% пациентов с РА и у 76% пациентов с РАКС, причем к 6-му месяцу этот эффект сохраняется у 33 и 58% больных соответственно. Таким образом, наиболее эффективным применением ЭПО оказалось у больных при РАКС-варианте МДС.

У 30–50% больных МДС тяжесть тромбоцитопении может быть временно снижена введением интерферона-α, что позволяет избежать аллоиммунизации, обусловленной введением тромбоконцентрата. Терапия глюкокортикоидами при МДС неэффективна, хотя иногда может уменьшить интенсивность геморрагического синдрома.

У больных МДС с гипопластической фазой заболевания, как и при АА, эффективным оказалось проведение иммуносупрессивной терапии (циклоsporин), которая не только блокирует действие Т-супрессоров, но и ингибирует клеточный апоптоз. Циклоспорин А назначается в дозе 5 мг/кг и вызывает гематологическое улучшение у 60–62% больных этой группы (полные ремиссии — 20%, частичные ремиссии — 9,5%, улучшение гематологических показателей — у 28,5% больных).

ТАБЛИЦА 10.3. Алгоритм лечения миелодиспластических синдромов

Гипоклеточный костный мозг		Нормо/гиперклеточный костный мозг	
< 5% бластных клеток	5–20% бластных клеток	< 5% бластных клеток	5–20% бластных клеток
Циклоспорин А	Циклоспорин А	рчЭПО	Децитабин, азацитидин
АТГ	АТГ	Спленэктомия	FLAG, «7+3»
Спленэктомия	Децитабин, азацитидин	Интерферон-α	Малые дозы цитарабина 14 дней
рчЭПО	Малые дозы цитарабина 14 дней, меркаптопурин, мелфалан	Децитабин, азацитидин	Меркаптопурин

Для лечения форм МДС РА, РАКС, РЦМД в качестве первичного метода у пожилых (> 60 лет) больных с гипоплазией кроветворения или при резистентности к циклоспоринолу в настоящее время широко применяется спленэктомия с биопсией печени. Наряду с лечебным эффектом данный подход позволяет исключить другие причины развития дисплазии кроветворения. Как правило, спленэктомия позволяет добиться длительных перерывов в гемотрансфузиях, улучшить качество жизни больных.

Использование цитостатических препаратов при РАИБ-варианте МДС в настоящее время считается самым эффективным лечением. До недавнего времени в качестве патогенетической терапии применяли в основном малые дозы цитарабина и мелфалан. Схема лечения малыми дозами цитарабина выглядит следующим образом. Вводят подкожно по 10 мг/м² 2 раза в сутки в течение 14, 21 или 28 дней в зависимости от количества бластных клеток и клеточности костного мозга. Мелфалан применяют в дозе 5–10 мг/м² внутрь в течение 5 дней. Такие курсы проводят 1 раз в месяц, как правило, от 0,5 до 3 лет, с оценкой терапевтического эффекта каждые 2–4 мес. Терапия считается эффективной при нормализации или относительной нормализации показателей периферической крови и костного мозга, при отсутствии или резком снижении зависимости от гемотрансфузий. Использование указанных схем лечения приводит к развитию частичной ремиссии у 56% больных. Однако на выживаемость больных такая терапия существенно не влияет.

При тяжелом состоянии больных и невозможности проведения адекватной терапии при вариантах МДС РАИБ-1 и -2 можно назначать меркаптопурин по 60 мг/м² в сутки внутрь в течение 3 лет.

В настоящее время делаются попытки использовать в лечении МДС талидомид и его аналог леналидомид, лишенный нейротоксической активности, но являющийся мощным ингибитором протеаз. Применение леналидомида вызвало снижение трансфузионной зависимости у 67% больных, причем у 58% достигалась полная независимость от трансфузионной терапии. Стоит отметить, что этот препарат особенно эффективен при варианте МДС 5q-, при котором его эффективность равна 91%, тогда как при других нарушениях кариотипа — только 19%.

У молодых больных до 60 лет в стандарты лечения МДС-РАИБ-2 входит полихимиотерапия (ПХТ). Используют курсы, применяемые в лечении острых миелобластных лейкозов: «7+3» и FLAG. «7+3»: цитарабин 100 мг/м² в/в капельно каждые 12 ч в 1–7-й день курса и идарубицин 12 мг/м² в/в капельно в 1–3-й день курса. FLAG: флударабин 25 мг/м² в/в капельно в 1–5-й день курса, цитарабин 2 г/м² в/в капельно в 1–5-й день курса + Г-КСФ 5 мкг/кг п/к ежедневно до выхода из цитопении.

Из других активно разрабатываемых препаратов в гематологической практике заслуживает внимание триоксид мышьяка, бевацизумаб и др.

В последнее время в клиническую практику внедрены современные цитостатические препараты — ингибиторы ДНК-метилтрансфераз. Механизм их действия связан с ингибированием процесса метилирования ДНК в клетках опухолевого клона, что приводит к повышению активности генов, регулирующих клеточный цикл, и к нормализации дифференцировки клеток костного мозга. Два основных вещества зарегистрированы в России под названиями децитабин и азацитидин. По опубликованным данным крупнейших международных исследований, эффективность использования этих препаратов в лечении МДС составила 50–70%. Децитабин вводят в дозе 20 мг/м² в/в капельно в 1–5-й день 1 раз в месяц. Таких курсов проводят 4, далее оценивают эффект. При положительной оценке продолжают терапию в течение долгого времени до развития осложнений, при отсутствии эффекта используют другие препараты. Азацитидин вводят подкожно 75 мг/м² в 1–7-й день 1 раз в месяц. Оценивают эффект через полгода, далее либо продолжают терапию длительно, либо меняют препараты.

Необходимо знать, что самым серьезным осложнением химиотерапии, требующим иногда отмены лечения, является цитопения. Цитопения, как правило, проявляется снижением всех показателей крови (гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов). Тяжелыми состояниями, угрожающими жизни, считаются анемия менее 70 г/л, тромбоцитопения менее 20×10^9 /л, лейкопения менее 1×10^9 /л или нейтропения менее $0,5 \times 10^9$ /л. Такие состояния требуют обязательного стационарного лечения, проведения трансфузионной и антибактериальной терапии.

Единственным радикальным методом лечения МДС могла бы стать аллотКМ, однако применение этого метода ограничивается пожилым возрастом больных, подавляющее большинство которых старше 60 лет.

Прогноз

Прогноз при МДС остается неблагоприятным и зависит от варианта МДС. При РА трансформация в острый лейкоз наблюдается у 15% больных, а медиана выживаемости составляет 50 мес. При РАКС эти показатели составляют соответственно 8% и 51 мес., при РАИБ — 44% и 11 мес.

10.5. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы—Микели)

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — это приобретенная клоновая гемолитическая анемия, связанная с дефектом мембраны клеток крови, поэтому заболевание рассматривается в группе мембранопатий и является единственной приобретенной мембранопатией среди бо-

лезней этой группы. Мутация, приводящая к дефекту мембраны при ПНГ, происходит на уровне полипотентной стволовой клетки, причем причина мутации остается неясной.

Эпидемиология

ПНГ встречается с частотой 1:500 000 населения. Болеют люди всех возрастных групп, но чаще в возрасте 30–40 лет. Мужчины и женщины болеют одинаково часто.

Этиология и патогенез

Точечная мутация в X-сцепленном гене фосфатидилинозитол гликана класса А (PIGA) в полипотентной стволовой клетке приводит к нарушению образования на поверхности клеток белков CD55 и CD59, формирующих в нормальных клетках систему, которая блокирует повреждающее действие на мембрану активированного комплемента за счет образования каскада с белком CD5b, протеолитически воздействующего на клеточную мембрану.

Таким образом, отсутствие на поверхности клеток крови факторов, препятствующих функции комплемента, и приводит к лизису дефектных эритроцитов, нейтрофилов и тромбоцитов.

При ПНГ в крови больных существует два клона: нормальный и патологический; от соотношения этих клонов во многом зависят клиническая картина и тяжесть течения болезни.

Клиника

Протеолитическое действие активированного комплемента приводит к внутрисосудистому разрушению дефектных эритроцитов, что проявляется гемоглобинурией. Активация комплемента происходит ночью во время сна, вследствие сдвига pH в кислую сторону.

Клинически гемолиз во время сна проявляется выделением черной мочи во время утреннего диуреза, жалобами на недомогание, головокружение, появление желтизны склер. Кроме того, гемолиз могут провоцировать инфекционные заболевания и некоторые лекарственные средства.

Помимо анемических симптомов, связанных с гемолизом, важную роль в клинике ПНГ играют тромботические осложнения, обусловленные высвобождением из разрушенных клеток тромбопластина и ряда активных ферментов.

Нередко одной из первых жалоб больного бывает боль в животе, симулирующая разнообразную острую абдоминальную патологию. Боль в животе связана с тромбозами мелких мезентериальных артерий.

Тромбофлебит встречается у 12% больных ПНГ и может протекать по-разному. При одном из вариантов состояние больных вне кризов вполне удовлетворительное, содержание гемоглобина — около 80–90 г/л. У других больных тяжелые гемолитические кризы следуют один за другим, приводя к выраженной анемии. Они часто сопровождаются тромботическими осложнениями.

Лабораторные данные

Во время гемолитического криза могут наблюдаться резкое снижение уровня гемоглобина на 20 г/л и более и параллельное снижение числа эритроцитов. В период ремиссии содержание гемоглобина и эритроцитов повышается, однако в редких случаях достигает нижней границы нормы. В отличие от большинства мембранопатий дефект оболочки эритроцитов при ПНГ не сопровождается характерными изменениями формы патологических эритроцитов. Анемия в большинстве случаев носит нормоцитарный и нормохромный характер. Однако при значительной потере железа с мочой (в результате гемоглобинурии и гемосидеринурии) развивается гипохромия эритроцитов. Содержание ретикулоцитов повышено, но в значительно меньшей степени, чем при врожденных мембранопатиях со сходной интенсивностью гемолиза. Аномальных гемоглобинов и снижения активности ферментов (кроме ацетилхолинэстеразы) в эритроцитах при ПНГ не обнаружено. Осмотическая резистентность эритроцитов не изменена. При инкубации эритроцитов больных ПНГ в стерильных условиях наблюдается больший, чем в норме, аутогемолиз, который, однако, не уменьшается при добавлении глюкозы.

Число лейкоцитов в большинстве случаев снижено вследствие нейтропении. Иногда наблюдается сдвиг влево в лейкограмме.

Число тромбоцитов обычно также снижено. Функции тромбоцитов не нарушены.

При исследовании костного мозга обнаруживаются гиперплазия эритроидного ростка и признаки недостаточности костномозгового кроветворения в виде нарушения вызревания клеток красного ряда и гранулоцитарных элементов, а также уменьшение количества мегакариоцитов, нередко с нарушением отшнуровки кровяных пластинок. У некоторых больных ПНГ наряду с признаками дисгемопоэза обнаруживается костномозговая гипоплазия, свойственная апластической анемии.

В тех случаях, когда комплемент-чувствительные ПНГ-эритроциты и симптомы внутрисосудистого гемолиза обнаруживаются у больных с ранее установленной аплазией кроветворения, диагностируется ПНГ-синдром, развившийся на фоне АА.

Однако следует помнить о редких случаях ПНГ, которые заканчиваются АА вследствие истощения костномозгового кроветворения, развиваю-

щихся на фоне тяжелых гемолитических кризов и других неблагоприятных факторов (инфекции, некоторые лекарственные средства и т. д.).

Важным лабораторным признаком ПНГ является гемоглинурия и гемоглобинемия. Содержание билирубина обычно нерезко повышено, в основном за счет неконъюгированной фракции. Уровень железа сыворотки при ПНГ зависит от фазы заболевания: при гемолитических кризах в связи с выходом железа гемоглобина в плазму наблюдается ферритинемия, а в период спокойного течения из-за потери железа с мочой — гипоферритинемия. Дефицит железа при ПНГ в отличие от ЖДА сопровождается одновременным понижением ОЖСС и ЛЖСС, обусловленным, по-видимому, нарушением синтеза трансферрина в печени.

При исследовании мочи у большинства больных ПНГ обнаруживается гемоглинурия. При ПНГ гемоглобин появляется в моче при его сравнительно невысокой концентрации в плазме, что связано с понижением содержания плазменного гаптоглобина. Во время экскреции гемоглобина почками часть его реабсорбируется и откладывается в эпителии канальцев в виде гемосидерина, который затем выделяется с мочой. Интересно, что гемосидеринурию при ПНГ удается уловить чаще, чем гемоглинурию, поскольку она развивается и вне гемолитического криза.

Диагностика

Диагностика заболевания связана с выявлением характерной клинической картины, с лабораторными признаками внутрисосудистого гемолиза (гемоглобинемия — красный цвет сыворотки после центрифугирования; снижение гаптоглобина к крови, незначительная непрямая билирубинемия, увеличение ЛДГ, гемоглинурия, гемосидеринурия). Диагноз ПНГ основывается на обнаружении свойственных этому заболеванию комплемент-чувствительных эритроцитов. Для этой цели используются кислотный тест Хема и более чувствительная сахарозная проба.

При постановке теста Хема исследуемые эритроциты инкубируются в подкисленной до pH 6,4 нормальной сыворотке. В этих условиях лизируются только комплемент-чувствительные эритроциты. Следует помнить, что при небольшом содержании ПНГ-эритроцитов в крови больного и при низкой активности комплемента в сыворотке тест Хема может дать отрицательные результаты.

Более чувствительным является тест Хартманна (сахарозная проба), при котором исследуемые эритроциты и небольшое количество нормальной сыворотки помещаются в изотонический раствор сахарозы. В условиях пониженного напряжения в сахарозной среде происходят более активная фиксация комплемента на поверхности эритроцитов и лизис комплемент-чувствительных ПНГ-эритроцитов.

Доказательством наличия ПНГ-клона является обнаружение на мембране клеток признаков, характерных для повреждения гена PIGA. Современные методы проточной цитофлюориметрии позволяют определять наличие эритроцитов с полным или частичным дефицитом молекул CD59 на мембране, однако патологические эритроциты не всегда могут обнаруживаться, учитывая наличие выраженного их гемолиза. Наиболее достоверным является исследование гранулоцитов моноцитов, т.к. ядросодержащие клетки менее подвержены действию комплемента.

Лечение

Вследствие отсутствия четких представлений о патогенезе ПНГ лечение этого заболевания в настоящее время носит симптоматический характер.

В целях борьбы с анемией используются заместительные гемотрансфузии, частота которых зависит от выраженности гемолиза и компенсаторной активности костного мозга. Следует помнить, что переливание свежей цельной крови больным ПНГ часто сопровождается усилением гемолиза. Причина этой реакции неясна. Больные ПНГ лучше переносят переливания цельной крови или эритроцитарной массы длительных сроков хранения (> 7–8 дней) и трансфузии 3–5-кратно отмытых эритроцитов, освобожденных от лейкоцитов и тромбоцитов. Применение отмытых эритроцитов является лучшим трансфузиологическим методом в лечении ПНГ. При появлении реакции и на отмытые эритроциты из-за развития изосенсибилизации необходим индивидуальный подбор донора по непрямой реакции Кумбса (см. рис. 9.3).

Важное место в лечении ПНГ занимают препараты железа и андрогенные гормоны. Терапия препаратами железа рекомендуется пациентам с ПНГ при обнаружении гипохромии эритроцитов и снижения уровня железа сыворотки в период спокойного течения заболевания. Препараты железа нужно применять осторожно (небольшими дозами и только внутрь), поскольку известна их способность провоцировать у некоторых больных ПНГ тяжелые гемолитические кризы. Оптимально использовать наиболее безопасный препарат перорального сукросомиального (липосомального) железа «Сидерал Форте».

Использование андрогенов при ПНГ основывается на стимулирующем влиянии этих гормонов на эритропоэз. Назначение метандиенона в дозе 30–40 мг/сут способствует более быстрому восстановлению уровня гемоглобина после гемолитического эпизода и тем самым заметно снижает потребность в гемотрансфузиях. Особенно эффективным оказывается применение андрогенов при ПНГ с гипоплазией кроветворения.

Тактика лечения тромботических осложнений зависит от локализации тромбозов, их давности и состояния свертывающей системы. В случаях, когда

это осложнение угрожает жизни больного, необходима комплексная тромболитическая и антикоагулянтная терапия (фибринолизин или урокиназа, никотиновая кислота, гепарин и антикоагулянты непрямого действия) по общетерапевтическим правилам и в достаточных дозировках.

Поскольку имеются сообщения об усилении гемолиза после введения гепарина, этот антикоагулянт должен применяться с большой осторожностью.

Спленэктомия при ПНГ не показана, т.к. послеоперационный период часто осложняется тромбозами мезентериальных сосудов. Риск операции допустим только при наличии выраженных симптомов гиперспленизма: глюкозой лейкопении, осложненной частыми инфекциями и/или тромбоцитопении, сопровождающихся тяжелым геморрагическим синдромом.

Разработан современный генно-технологический препарат экулизумаб, который зарегистрирован Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для лечения детей и взрослых, страдающих ПНГ. Экулизумаб является гликозилированным гуманизированным моноклональным антителом — к-иммуноглобулином (IgG2/4k), который связывается с белком C5 комплемента человека и подавляет активацию комплемент-опосредованного лизиса клеток. Антитело состоит из константных участков иммуноглобулина человека и комплементарно-детерминированных участков иммуноглобулина мыши, встроенных в переменные области легкой и тяжелой цепей человеческого антитела. В состав экулизумаба входят две тяжелые цепи, по 448 аминокислот в каждой, и две легкие цепи, по 214 аминокислот в каждой. Молекулярная масса составляет 147,87 кДа. Экулизумаб продуцируется в культуре клеток линии NS0 миеломы мыши и очищается с помощью аффинной и ионообменной хроматографии. В производство субстанции включены также процессы специфической инактивации и удаления вирусов.

Экулизумаб подавляет терминальную активность комплемента человека, обладая высокой аффинностью к его C5-компоненту. Как следствие, полностью блокируется расщепление компонента C5 на C5a и C5b и образование терминального комплекса комплемента C5b-9. Таким образом, экулизумаб восстанавливает регуляцию активности комплемента в крови и предотвращает внутрисосудистый гемолиз у больных ПНГ. С другой стороны, дефицит терминального комплемента сопровождается повышенной частотой развития инфекций инкапсулированными микроорганизмами, главным образом менингококковой инфекции. При этом экулизумаб поддерживает содержание ранних продуктов активации комплемента, необходимых для опсонизации микроорганизмов и выведения иммунных комплексов. Назначение больным экулизумаба сопровождается быстрым и стабильным снижением терминальной активности комплемента.

У большинства больных ПНГ концентрация экулизумаба в плазме порядка 35 мкг/мл достаточна для полного ингибирования внутрисосудистого гемолиза, индуцированного терминальной активацией комплемента.

Благодаря уникальным новым клиническим результатам и открывающимся терапевтическим возможностям для врачей по сохранению полноценной жизни и здоровья больных, экулизумаб был зарегистрирован в ускоренном порядке, без проведения III фазы клинических исследований; это позволит сохранить много жизней как детей, так и взрослых.

В связи с этим вслед за регистрацией в США Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА) вынесло положительное заключение об ускоренной регистрации экулизумаба в Европе, которая также ожидается в ближайшее время.

Учитывая высокую стоимость экулизумаба, невозможность с его помощью воздействовать на причину заболевания и то, что применять его необходимо всю жизнь, к нему более всего применима стратегия резерва, предназначенного специально для больных с высоким количеством ПНГ-клеток или для больных со склонностью к тромбообразованию, не зависящему от величины ПНГ-клона.

В настоящее время единственным способом радикального лечения ПНГ является аллоТКМ.

Течение и прогноз

Прогноз зависит от тяжести течения основного заболевания, хуже у больных, зависимых от гемотрансфузий, с тяжелыми тромбозами. У 10% больных наблюдаются спонтанные ремиссии заболевания, у других — трансформация в АА, МДС, у 5% — в острый лейкоз. В среднем продолжительность жизни составляет 10–15 лет.

ПНГ — хроническое и в настоящее время еще не полностью излечимое заболевание. Тяжесть ПНГ и прогноз во многом зависят от величины комплемент-чувствительной популяции эритроцитов, компенсаторной способности костного мозга и появления осложнений, особенно венозных тромбозов. Представление о тяжелом прогнозе при ПНГ за последнее время в связи с внедрением активной симптоматической терапии в значительной мере изменилось.

Увеличилось количество больных, длительно находящихся в состоянии клинко-гематологической компенсации и ведущих в это время нормальный образ жизни. Снизилась частота тяжелых, угрожающих жизни тромбозов. У некоторых больных со временем отмечается смягчение течения заболевания с уменьшением пропорции комплемент-чувствительных эритроцитов. В редких случаях описывается полное исчезновение патологических эритроцитов, что свидетельствует о принципиальной возможности излечения заболевания.

10.6. Мегалобластные анемии: витамин В₁₂, фолиеводефицитная анемия

Данная группа анемий (витамин В₁₂-дефицитная и фолиеводефицитная анемии) связана с нарушением синтеза ДНК (мегалобластные). Это макроцитарные анемии, при которых определяется нарушение кроветворения в костном мозге в виде наличия измененных предшественников эритроцитов — мегалобластов. Наиболее злокачественной является пернициозная анемия (болезнь Аддисона—Бирмера), связанная с дефицитом витамина В₁₂.

Болезнь Аддисона—Бирмера — это заболевание, впервые описанное Т. Аддисоном в 1855 г. и до 20-х годов XX в. неизбежно заканчивавшееся летально (отсюда и название — пернициозная анемия), наблюдается в основном у пожилых людей, но может поражать лиц любого возраста. Более высокая заболеваемость пернициозной анемией у жителей Скандинавских стран и афроамериканцев. Общая частота заболеваемости 25:100 000 человек в год среди людей старше 40 лет.

Этиология и патогенез

Нарушение абсорбции витамина В₁₂ наиболее часто вызвано дефицитом в желудочном соке внутреннего фактора, который может быть следствием нарушения секреции внутреннего фактора слизистой фундального отдела желудка или его отсутствием при тотальной (субтотальной) резекции желудка, встречается при инвазии широким лентецом. Главная роль в развитии пернициозной анемии, несомненно, принадлежит аутоиммунным механизмам: у 90% больных в сыворотке и желудочном соке обнаруживаются антитела против клеток слизистой желудка (париетальных клеток желудка), а у 60% — антитела против внутреннего фактора или его комплекса с витамином В₁₂.

Фолиеводефицитные мегалобластные анемии наблюдаются при затяжных энтеритах (спру и идиопатической стеаторее), органических поражениях тонкого кишечника (полипоз, лимфоматоз, лейкозная инфильтрация и образование стриктур), резекции обширного участка тонкого кишечника, желудочно-тонкокишечном свище, воспалительных заболеваниях толстого кишечника, погрешностях в диете (отсутствие свежих, термически не обработанных продуктов длительное время), длительном токсическом воздействии на печень (хронический алкоголизм).

Первичным фактором, изменяющим деление клеток костного мозга, кожи и слизистых оболочек, при этом состоянии является нарушение синтеза ДНК: клетки прекращают развиваться в S-фазе клеточного цикла и не могут завер-

шить процесс деления. В результате этого происходят накопление крупных, «ожидających» митоза клеток и их преждевременная гибель.

В костном мозге при дефиците витамина B_{12} и фолатов происходит замена нормобластического кроветворения мегалобластическим, которое характеризуется нарушением пролиферации и дифференцировки кроветворных элементов и внутрикостномозговой гибелью большинства ядродержащих клеток красного ряда (неэффективный эритропоэз), а также патологией созревания гранулоцитов и мегакариоцитов. Нарушение деления эпителиальных клеток при мегалобластной анемии приводит к появлению атипичных митозов и гигантских клеток на слизистых оболочках языка, полости рта, пищевода, желудка и кишечника. При этом слущивающиеся эпителиальные клетки не восстанавливаются, что обуславливает воспалительно-атрофические изменения слизистой, которые клинически проявляются в виде глоссита, стоматита, эзофагита, гастрита и энтерита.

Кроме нарушения функции костного мозга и целостности слизистой, дефицит витамина B_{12} (но не фолиевой кислоты!) вызывает неврологическую патологию, для которой характерна пятнистая демиелинизация серого вещества в головном и спинном мозге и периферических нервах. Предполагается, что недостаток витамина B_{12} приводит к угнетению метаболизма жирных кислот, в результате чего происходят внедрение аномальных жирных кислот в миелин и его разрушение.

Клиника

Нарушение кроветворения приводит к развитию макроцитарной анемии (т. к. часть мегалобластов все же вызревает до зрелых форм — макроцитов), которая сопровождается гранулоцитопенией и тромбоцитопенией. Часто отмечается несоответствие тяжести симптомов анемии, особенно гипоксического поражения головного мозга, и тяжести анемии, т. к. она связана не только с гемической гипоксией, но и с нарушением микроциркуляции вследствие закупорки капилляров гигантскими эритроцитами. Поэтому при любых значениях концентрации гемоглобина ситуацию надо рассматривать как urgentную и незамедлительно начинать обследование и лечение.

Помимо общих симптомов анемии, возможен лимонный оттенок кожи — сочетание бледности и желтухи, которая является, с одной стороны, следствием неэффективного эритропоэза (внутрикостномозгового распада гемоглобинсодержащих мегалобластов), с другой — непрямой билирубинемией, связанной с повышенным гемолизом крупных форм эритроцитов (мегалоцитов) в селезенке и предшественников эритроцитов в костном мозге.

Для типичной картины глоссита Хантера свойственно появление ярко-красных участков воспаления на кончике и по краю языка, иногда захватывающих

всю его поверхность («ошпаренный язык»). Нередко на языке наблюдаются афтозные высыпания и трещины.

Подобные изменения могут распространяться на десны, слизистую щек, мягкое нёбо, глотку и пищевод. Прием пищи и лекарственных средств сопровождается ощущением жжения и болью. Иногда больные жалуются на чувство тяжести в эпигастральной области, потерю аппетита и расстройство стула.

Неврологические симптомы дефицита витамина B_{12} различны в зависимости от тяжести патологии. К ранним признакам относятся дисфункция задних рогов спинного мозга с потерей проприоцепции и ощущения вибрации. Пациенты двигаются с трудом, широко расставляя ноги при ходьбе. Позже у них развивается поражение пирамидного, спинномозжечкового и спинально-ламического трактов, сопровождающиеся мышечной слабостью, прогрессирующей мышечной спастичностью, гиперрефлексией, ножницеобразной походкой. Возможно также повреждение периферических нервов с утратой глубоких сухожильных рефлексов, параличом черепно-мозговых нервов, потерей контроля над сфинктерами. При длительном дефиците витамина B_{12} возникают деменция и нейропсихические заболевания. Неврологическая симптоматика при дефиците витамина B_{12} может иметь место и без анемии.

Классификация

В клинической практике наиболее часто (около 90% случаев) приходится иметь дело с мегалобластной анемией, обусловленной дефицитом витамина B_{12} и, значительно реже, недостаточностью фолатов, однако существуют и смешанные формы (при синдроме нарушенного всасывания). В зависимости от патогенетических факторов, вызывающих дефицит витамина B_{12} или фолатов, все мегалобластные анемии подразделяются на четыре группы:

- 1) вследствие сниженного поступления с пищей;
- 2) вследствие нарушения абсорбции;
- 3) вследствие нарушенного транспорта и метаболизма;
- 4) вследствие повышенного потребления.

Диагностика

Учитывая, что основная причина мегалобластных анемий — это нарушение кроветворения, все эти пациенты должны получить консультацию гематолога и всегда требуют проведения стерильной пункции с морфологическим исследованием костного мозга.

При просмотре мазков крови определяется выраженный макроцитоз с наличием интенсивно окрашенных мегалоцитов (а иногда — мегалобластов) и пойкилоцитоз. Нередко встречаются шизоциты и эритроциты с остатками ядер в виде колец Кебота и телец Хауэлла—Жолли. Количе-

ство ретикулоцитов уменьшено. Число лейкоцитов обычно снижено. Характерны сдвиг влево в лейкограмме до миелоцитов и присутствие гигантских нейтрофилов с гиперсегментированным ядром (до 6–8 сегментов вместо обычных 3). Число тромбоцитов, как правило, не превышает $100 \times 10^9/\text{л}$, иногда наблюдается глубокая тромбоцитопения.

В костном мозге, который обычно гиперклеточный, отмечаются преобладание клеток эритроидного ростка (синий костный мозг), мегалобластический эритропоэз с характерной структурой хроматина эритробластов (шагреневость ядер), большое количество митозов, многоядерных мегалобластов, наличие гигантских элементов гранулоцитарного ряда и атипичных мегакариоцитов с нарушенной отшнуровкой тромбоцитов (рис. 10.3 и 10.4).

Дефицит витамина B_{12} наиболее достоверно устанавливается по низкому уровню витамина B_{12} в сыворотке ($< 160 \text{ нг/л}$). В клинической практике надежным диагностическим тестом дефицита витамина B_{12} служит по-

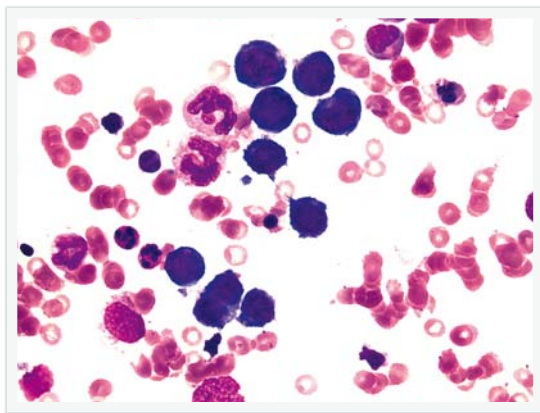


РИС. 10.3. Синий костный мозг: преобладание эритрокариоцитов, двухъядерные эритрокариоциты, гиперсегментированные нейтрофилы при витамин B_{12} -дефицитной анемии

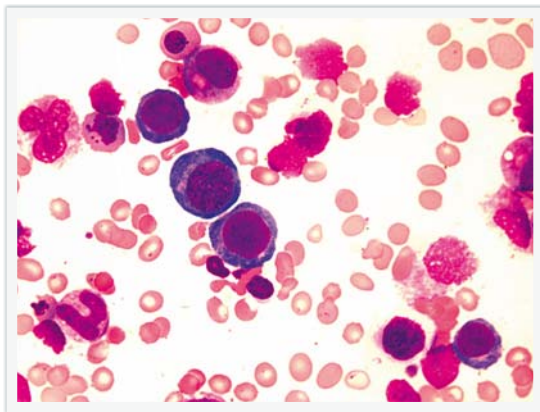


РИС. 10.4. Синий костный мозг: преобладание эритрокариоцитов, шагреневость ядер эритрокариоцитов, тельца Жолли в нормобластах при B_{12} -дефицитной анемии

ложительный ответ в виде ретикулоцитарного криза через 5–7 дней после начала лечения на введение витамина В₁₂.

Критерием фолиевой недостаточности является низкий уровень фолатов (< 2,5 мкг/л) при нормальном содержании в сыворотке витамина В₁₂ и нормальной его абсорбции. Диагностическим тестом фолиевододефицитной природы мегалобластной анемии может рассматриваться развитие гематологической ремиссии после лечения фолиевой кислотой (по 2–5 мг/сут), которая невозможна при недостаточности витамина В₁₂.

Дифференциальный диагноз

Мегалобластные анемии иногда могут развиваться при нормальном уровне витамина В₁₂ и фолатов в сыворотке. Мегалобластные анемии, обусловленные нарушением синтеза ДНК, который не связан с дефицитом витамина В₁₂ или фолатов, наблюдается при:

- ✓ МДС;
- ✓ эритромиелозе (синдроме Ди Гульельмо);
- ✓ лечении антиметаболитами (меркаптопурин, тиогуанин, азатиоприн и др.), ингибирующими синтез пуринов, пиримидинов и других нуклеотидов;
- ✓ наследственных нарушениях метаболизма (врожденной оротовой ацидурии);
- ✓ состояниях с неустановленным патогенезом: пиридоксин-чувствительной и рефрактерной сидеробластной анемии.

Лечение

Лечение пернициозной анемии (болезни Аддисона—Бирмера) состоит во внутримышечном введении витамина В₁₂ в дозе 1000 мкг ежедневно в течение 2 нед., а затем — еженедельно до наступления клинико-гематологической ремиссии, характеризующейся исчезновением всех симптомов заболевания (симптомов анемии, показателей крови и неврологических проявлений). После введения витамина В₁₂ через 24–72 ч происходит трансформация мегалобластического кроветворения в нормобластическое. Поэтому с диагностической целью взятие костного мозга (для определения мегалобластического типа кроветворения) и анализ крови (для определения концентрации витамина В₁₂) следует выполнять только до введения витамина В₁₂. К 5–7-му дню в крови увеличивается уровень эритроцитов за счет поступления в циркуляцию незрелых форм (ретикулоцитарный криз). Для поддержания клинико-гематологических ремиссий пациенты с мегалобластной анемией нуждаются в пожизненном лечении витамином В₁₂ (по 500 мкг в/м 1–2 раза в месяц).

Переливание крови или эритроцитарной массы показано только при пернициозной анемической коме (резкое угнетение или полное отсутствие сознания), которая развивается при низкой концентрации гемоглобина и может угрожать жизни больного из-за нарастающей гипоксемии.

Лечение фолиеводефицитной анемии включает борьбу с основным заболеванием и назначение фолиевой кислоты (2–5 мг/сут) внутрь, а также других витаминов (С, В₁, В₆, В₂, РР) при наличии мальабсорбции, когда дефицит фолатов часто сочетается с недостаточностью других витаминов. Для повышения удобства режима приема и увеличения комплаентности терапии фолиеводефицитной анемии можно использовать препарат «Фолацин», содержащий 5 мг фолиевой кислоты в 1 таблетке, 30 таблеток в упаковке. Препарат «Фолацин» входит в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств. Лечение проводится до нормализации показателей крови.

При невозможности назначения или предполагаемой низкой эффективности пероральной терапии можно использовать комплекс витаминов (пиридоксина гидрохлорид 5 мг, цианокобаламин 1 мг, фолиевая кислота 1,05 мг) в виде раствора (4 мл + 1 мл) в/в или в/м 2 раза в неделю, курс лечения — 4 нед. (всего 8 инъекций), что актуально в клинике воспалительных заболеваний кишечника, когда нет возможности обеспечить нормальное всасывание при пероральном приеме, и в реанимационных и неврологических отделениях, когда у пациентов часто нарушен акт глотания.

Прогноз

Истинная пернициозная анемия является неизлечимым заболеванием, т.к. связана с утратой способности организма усваивать витамин В₁₂, поэтому такие пациенты нуждаются в постановке на диспансерный учет к гематологу и обязательному пожизненному лечению парентеральным цианокобаламином.

Пациенты с другими формами мегалобластной анемии при условии полного устранения причины их возникновения могут быть сняты с наблюдения. При наличии хронической патологии такие пациенты должны наблюдаться у профильного специалиста.

10.7. Железодефицитная анемия

ЖДА — это гипохромная микроцитарная анемия, развивающаяся в результате абсолютного дефицита железа в организме. Помимо анемического синдрома, для нее характерно нарушение функции кожи, ее придатков и слизистых оболочек — сидеропенический синдром. Надо

помнить, что ЖДА — это последняя стадия дефицита железа; до появления анемии часто при подробном расспросе и осмотре пациента можно обнаружить проявления сидеропении, что позволит своевременно выявить причину дефицита железа и предотвратить развитие ЖДА.

Эпидемиология

Впервые ЖДА описал немецкий врач Й. Ланге в 1554 г., а препараты для ее лечения впервые применил Т. Сиденгам в XVII в.

Анемии, развивающиеся в результате дефицита железа в организме, наиболее широко распространены в клинической практике. По данным ВОЗ, около 2,5 млрд человек на Земле имеют скрытый дефицит железа и 1 млрд человек страдает ЖДА. У женщин она наблюдается в 2–5 раз чаще, чем у мужчин, на 2-м месте по частоте встречаемости дети. Достоверно доказано влияние ЖДА на увеличение частоты материнской и детской смертности.

ЖДА встречаются у 12–13% детей в возрасте от 6 мес. до 2 лет. В развивающихся странах этот показатель значительно выше: в Индии и странах Африки он достигает 72–76%.

В развитых странах Европы и Северной Америки ЖДА выявляется у 7,5–11% всех женщин детородного возраста, а у 20–25% наблюдается скрытый тканевой дефицит железа. Значительно большая частота ЖДА в странах Азии, Африки и Латинской Америки, где она достигает эпидемических величин и составляет 45–60%. Из всех анемий, встречающихся в клинической практике, около 80% являются железodefицитными. В Российской Федерации сведений по частоте ЖДА нет, однако, по нашим данным, в Москве ее частота составляет 30–35% среди женщин детородного возраста, а скрытого дефицита железа — до 60%.

Этиология и патогенез

Наиболее часто хроническая постгеморрагическая ЖДА встречается у женщин детородного возраста, что связано с обильными и длительными менструациями (30–50% женщин) и частыми родами (чаще 1 раза в 3 года), которые характерны для жительниц Азии, Африки и Латинской Америки. В США анемия составляла 9% в I, 14% во II и 37% в III триместрах беременности. Если кровопотеря за один менструальный цикл превышает 100 мл (или 50 мг железа), то недостаток железа сверх этого уровня не компенсируется поступающим с пищей железом (обильные и/или продолжительные кровотечения — гиперполименорея, дисфункциональные маточные кровотечения, менометроррагии). У 50% женщин меноррагии имеют органические причины: полипы, эндометрит, миомы,

аденомиоз, открывающийся в полость матки. Определенную долю женщин с меноррагиями составляют больные с дисфункцией яичников. Поэтому всех женщин с нарушениями менструального цикла в виде гиперполимено-реи и менометроррагии необходимо обследовать у гинеколога.

Нередко причиной меноррагий может быть нарушение гемостаза: тромбоцитопении и тромбоцитопатии, болезнь Виллебранда, наследственные или приобретенные дефициты свертывающих факторов VII, X, V и II.

Кровопотеря из ЖКТ является основной причиной ЖДА у мужчин и у женщин без менструаций. Желудочно-кишечные кровотечения характерны для заболеваний ЖКТ, таких как эрозивный гастрит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, изъязвившийся дивертикул Меккеля (слепой мешок тонкой кишки), неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, полипы ЖКТ, дивертикулез толстого кишечника, кровотечение из геморроидальных вен. Одной из частых причин кровопотери из ЖКТ бывают опухоли желудка и кишечника, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, анкилостомидоз (одна анкилостома потребляет 0,3 мл крови). Поэтому всех мужчин с выявленной ЖДА необходимо обследовать у гастроэнтеролога для исключения заболеваний ЖКТ.

Следующей причиной развития ЖДА является кровотечение из расширенных с истонченной стенкой сосудов слизистых оболочек (болезнь Рандю—Ослера), которые наиболее часто выявляются в слизистой носа и вызывают хроническое носовое кровотечение.

Дефицит железа может развиваться у больных с хроническим внутрисосудистым гемолизом, протекающим с гемоглинурией. Железо при внутрисосудистом гемолизе выделяется с мочой, т.к. входит в состав гемоглобина (гемоглинурия) и гемосидерина (гемосидеринурия). Наиболее часто дефицит железа наблюдается при следующих гемолитических анемиях: ПНГ и АИГА с тепловыми гемолизинами.

Скрытый дефицит железа и ЖДА могут встречаться у доноров крови.

В редких случаях постгеморрагическая ЖДА может быть связана с кровоизлияниями в замкнутые полости с последующим нарушением реутилизации железа гема разрушившихся эритроцитов. Такие кровопотери встречаются при гломических (сосудистых) опухолях, при эндометриозе, не связанном с полостью матки. Подобный механизм развития анемии имеет место при изолированном легочном сидерозе, поскольку легочные сидерофаги не способны передавать железо эритроблестам.

ЖДА при синдроме мальабсорбции наблюдается при хронических энтеритах (глутеновой энтеропатии, тропическом и нетропическом спру), синдроме Тернера, резекции желудка, осложненной демпинг-синдромом, воспалительных заболеваниях кишечника. Следует помнить, что ЖДА не

развивается в результате ахилического гастрита, поскольку органическое железо отлично всасывается при полной ахилии.

В большинстве случаев ЖДА у детей раннего возраста связаны с антенатальной недостаточностью депонирования железа, обусловленной сидеропеническим состоянием матери или недоношенностью.

У подростков, особенно девушек, в период полового созревания ЖДА, или «ювенильный хлороз», является следствием сочетания нескольких причин: повышения потребности в железе вследствие быстрого роста девушек и появления менструаций, исходно низкого уровня железа и плохого питания (отсутствия мясных продуктов в диете).

Описаны редкие случаи ЖДА, обусловленные наследственным нарушением выработки трансферрина (наследственная атрансферринемия).

Со временем дефицит железа прогрессирует, течет долгие годы латентно, а затем, после полного истощения запасов железа в депо, развивается ЖДА.

Основной механизм развития анемии — нарушение гемоглобинообразования в эритрокариоцитах костного мозга. В основе патологии эритропоэза при дефиците железа лежит нарушение синтеза гема, в результате которого гемоглобинизация эритронормобластов запаздывает по сравнению с процессом обратного развития ядерных структур. Поскольку синтез гемоглобина из-за дефицита железа страдает в большей степени, чем образование эритроцитов, для ЖДА при сравнительно умеренном снижении числа эритроцитов свойственно более выраженное падение содержания в них гемоглобина, что проявляется гипохромией эритроцитов и развитием гипохромной микроцитарной анемии.

Второй патологический механизм, который имеет место в условиях дефицита железа, — это снижение образования других важнейших белков, участвующих в накоплении и транспорте кислорода. Уменьшается содержание миоглобина в поперечнополосатой мускулатуре. Нарушение образования цитохромов и каталаз приводит к угнетению энергетического обмена всех клеток организма, при этом в основном страдают быстро делящиеся ткани (кожа и слизистые оболочки).

Классификация

В зависимости от причин, вызывающих дефицит железа, выделяется пять групп ЖДА:

- 1) хронические постгеморрагические ЖДА;
- 2) ЖДА, связанные с нарушением всасывания и поступления железа с пищей;
- 3) ЖДА, связанные с недостаточным исходным уровнем железа в организме (чаще у детей);

- 4) ЖДА, обусловленные повышением потребности организма в железе (без кровопотери);
- 5) ЖДА, связанные с нарушением транспорта железа.

Клиника

В настоящее время выделяют несколько стадий дефицита железа:

1. Предрасположенность к развитию железодефицита (вегетарианство, подростковый возраст в сочетании с нарушением менструального цикла у девочек, частые роды, наличие хронических заболеваний ЖКТ или женской репродуктивной системы, связанных с кровопотерей).
2. Предлатентный дефицит железа. На этой стадии нет никаких лабораторных критериев дефицита железа, однако можно определить повышение абсорбции $^{59}\text{Fe}^{3+}$ в ЖКТ, которое может превышать 50% (в норме 10–15%).
3. Латентный дефицит железа. Характеризуется развитием сидеропенического синдрома, снижением запасов железа в организме по данным лабораторных исследований.
4. ЖДА. Диагноз устанавливается при снижении концентрации гемоглобина до менее 120 г/л у женщин и 130 г/л у мужчин. Выделяется несколько стадий ЖДА:
 - ✓ регенераторная стадия, характеризующаяся повышением выработки эритроцитов в ответ на гипоксию, связанную со снижением концентрации гемоглобина и появлением микроцитарных гипохромных форм эритроцитов. Основными лабораторными критериями являются ретикулоцитоз, расширение эритроидного ростка костного мозга;
 - ✓ гипорегенераторная стадия, при которой формируется истинная недостаточность кроветворения, связанная с неэффективным эритропоэзом. На этой стадии выявляются эритроцитопения, ретикулоцитопения, сужение эритроидного ростка костного мозга.

Клиническая картина ЖДА складывается из общих для анемии симптомов, связанных с недостаточным обеспечением тканей кислородом (слабости, головокружения, сердцебиения, одышки, обмороков), сидеропенических симптомов, свойственных только дефициту железа, и заболеваний, приводящих к развитию ЖДА.

К сидеропеническим симптомам стоит отнести:

- ✓ мышечную слабость, не соответствующую степени анемии;
- ✓ извращение вкуса (*pica chlorotica*) в виде стремления есть несъедобные вещества (мел, уголь, глину), сырые продукты (сырые крупы, тесто, сырой мясной фарш), а также пристрастие к необычным запахам (керосина, мазута, бензина, ацетона, гуталина, нафталина, выхлопных газов машин);

- ✓ выпадение волос и сухость кожи с образованием трещин, особенно часто в уголках рта (ангулярный стоматит);
- ✓ изменения ногтей: ломкость, появление исчерченности, вогнутости (койлонихии);
- ✓ болезненность и очаговое покраснение слизистой языка с атрофией сосочков («географический язык»);
- ✓ дисфагия, характеризующаяся затруднением глотания сухой пищи и развитием болезненных спазмов пищевода (синдром Пламмера—Вильсона);
- ✓ дизурические расстройства (недержание мочи, ночной энурез).

Критерии диагноза

Диагноз ЖДА возможно установить только при наличии всех характеристик ЖДА (лабораторных критериев и причин ее развития).

1. Лабораторные критерии ЖДА:
 - анемия;
 - гипохромный характер анемии: $MCN < 27$ пг, $MCV < 80$ фл, цветовой показатель $< 0,8$;
 - абсолютный дефицит железа: сывороточное железо (СЖ) < 12 мкмоль/л, ферритин сыворотки (ФС) < 20 мкг/л, НТЖ $< 17-20\%$.
2. Установленная причина развития ЖДА.

Диагностика

Связана с установлением характеристик анемии, соответствующих ЖДА, и поиском всех возможных причин ее развития.

Дифференциальная диагностика

ЖДА следует дифференцировать с другими гипохромными микроцитарными анемиями:

- другими железодефицитными синдромами (алгоритм дифференциальной диагностики указан на рис. 10.5):
 - некоторыми вариантами АХБ. В этом поможет только исследование ФС (кроме этого, будут определяться высокие значения маркеров воспаления), где он будет, как правило, более 100 мкг/л;
 - сочетанием ЖДА и АХБ (вариант 1) или функциональным дефицитом железа (вариант 2). В этих случаях ФС 20–100 мкг/л, будут определяться высокие значения маркеров воспаления для 1-го варианта или будет предшествующее

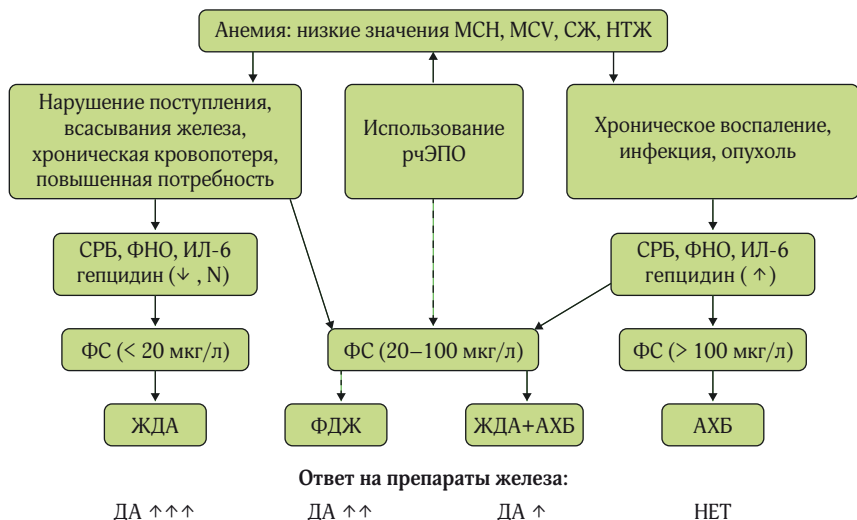


РИС. 10.5. Алгоритм дифференциальной диагностики железodefицитных синдромов.

СРБ — С-реактивный белок; АХБ — анемия хронической болезни; ЖДА — железodefицитная анемия; ИЛ-6 — интерлейкин-6; НТЖ — насыщение трансферрина железом; СЖ — сывороточное железо; ФДЖ — функциональный дефицит железа; ФНО — фактор некроза опухолей; ФС — ферритин сыворотки; ↑, ↓ — высокие или низкие показатели; ↑, ↑↑, ↑↑↑ — эффективность препаратов железа.

использование препаратов эритропоэтина (рчЭПО) либо витаминов группы В при лечении мегалобластных анемий для 2-го варианта;

- анемиями вследствие нарушения синтеза гема (sideroaxрестической анемией) или вследствие отравления тяжелыми металлами. В этих случаях выявляются высокие показатели СЖ и ФС;
- гемоглинопатиями (талассемиями), когда, помимо высоких значений ФС, будут определяться признаки гемолиза (непрямая гипербилирубинемия и желтушность склер, реже — ретикулоцитоз и желтуха), хронической гемолитической анемии (спленомегалия, реже — желчнокаменная болезнь);
- некоторыми вариантами МДС.

Классификация, характеристика и клинические особенности железосодержащих препаратов

Все препараты железа делятся на традиционные пероральные препараты двух- (группа I) и трехвалентного железа (группа II), парентеральные средства (группа III) и новую пероральную лекарственную форму липосомального же-

леза (группа IV). Показанием для монотерапии препаратами железа является ЖДА, часто ЖДА + АХБ (но в сочетании с лечением основного заболевания), для добавления к уже проводимому лечению — функционального дефицита железа; при наличии АХБ препараты железа назначают в зависимости от показателей ФС, гипохромии и микроцитоза эритроцитов и эффективности препаратов (рчЭПО). Цель использования препаратов железа несколько отличается в зависимости от варианта железодефицитного синдрома, но в любом случае их применяют для нормализации концентрации гемоглобина и запасов железа в организме (ферритин более 30 мкг/л для ЖДА, более 100 мкг/л для функционального дефицита железа и АХБ).

Традиционные пероральные препараты железа физиологичны и безопасны, поэтому они более предпочтительны для рутинного использования, чем парентеральные. Суточная терапевтическая доза составляет 200–300 мг элементарного железа. Их основные недостатки:

- возможность развития диспептических явлений, таких как тошнота, рвота, диарея, запор;
- использование пероральных препаратов железа противопоказано при острой патологии верхних отделов ЖКТ, а при ряде заболеваний тонкого кишечника их переносимость существенно снижается;
- лечение длительное от 2–3 мес. до полугода.

I группа — пероральные препараты железа, содержащие Fe^{2+} . Степень абсорбции двухвалентных солей железа в несколько раз выше, чем трехвалентных. Поэтому препараты, содержащие в составе Fe^{2+} , дают более быстрый эффект, чем трехвалентные, и, как правило, являются препаратами выбора (рекомендации ВОЗ). Нужно отдавать предпочтение тем препаратам, которые содержат его в чистом виде не менее 100 мг. Суточная терапевтическая доза составляет 200–300 мг элементарного железа, поэтому такие препараты наиболее удобны в применении.

Недостатки — более выраженные и частые побочные эффекты, чем при использовании трехвалентных пероральных препаратов железа (около 20–35 и 10–15% соответственно). Их использование противопоказано при острой патологии ЖКТ, а при ряде заболеваний тонкого кишечника их переносимость существенно снижается.

Наиболее часто применяемым, доступным, эффективным пероральным препаратом для лечения ЖДА является «Сорбифер Дурулес». В одной таблетке «Сорбифер Дурулес» содержится 100 мг элементарного двухвалентного железа в виде 320 мг сульфата железа в сочетании с 60 мг аскорбиновой кислоты, которая стабилизирует железо, препятствуя его окислению, обеспечивая высокоэффективное лечение, сопоставимое с лечением внутривенными препаратами. Уникальная технология «Дурулес» обеспечивает

позапное высвобождение активного ингредиента (ионов железа) в течение длительного времени. Эта технология позволяет избежать раздражения слизистой оболочки желудка путем селективного высвобождения железа в просвете двенадцатиперстной кишки, что значительно повышает переносимость препарата «Сорбифер Дурулес», приближая его безопасность к максимально возможной для двухвалентных препаратов железа. Трехмерный матрикс таблеток «Сорбифер Дурулес» инертен в пищеварительном соке, но полностью распадается под действием кишечной перистальтики, когда активный ингредиент полностью высвобождается. Средний прирост гемоглобина в течение первого месяца лечения составляет 30 г/л/мес., а полная его нормализация происходит спустя 2–3 мес.

II группа — пероральные препараты Fe^{3+} . Такие препараты требуют более длительного применения, нормализация гемоглобина наступает только спустя 2–4 мес., а нормализация показателей депо железа (ФС) — через 5–7 мес. от начала терапии.

III группа — парентеральные препараты железа. В настоящее время рекомендуется использовать только внутривенные лекарственные формы. Они в ряде случаев более эффективны, чем пероральные, но не могут использоваться рутинно, основные требования к их применению это:

- 1) введение в условиях стационара;
- 2) использование только при доказанном абсолютном дефиците железа (в обязательном порядке исследуется обмен железа, значения ФС должны быть менее 20 мкг/л);
- 3) назначается только расчетная доза (по формуле Ганзони), указанная в инструкции к каждому препарату.

При применении внутривенных препаратов железа в стандартной схеме используется доза 100 мг в сутки, которую предпочтительно вводить через день. Таким образом, при лечении тяжелой ЖДА на введение суммарной дозы 1000–2000 мг железа может потребоваться до 1–2 мес., что делает невозможным ускорить лечение ЖДА по сравнению с пероральными препаратами.

Современный внутривенный препарат «Монофер» (железа (III) гидроксид олигоизомальтозат) имеет очень низкую токсичность. Препарат хорошо переносится и имеет минимальный риск передозировки, что позволяет однократно вводить до 20 мг железа на каждый 1 кг массы тела (1000 мг для пациентов с массой 50 кг, 2000 мг — с массой 100 кг), что полностью решает проблему полного восполнения дефицита железа за одно введение. При применении «Монофера» требуется соблюдать скорость инфузии: дозы до 1000 мг железа надо вводить капельно за 30 мин, превышающие 1000 мг — за 60 мин.

IV группа — это новая сукросомальная (липосомальная) форма перорального железа, «Сидерал Форте». Особенности этой формы обуслов-

лены уникальной системой всасывания в кишечнике. Механизм всасывания связан с проникновением в лимфатические протоки на всем протяжении тонкого кишечника, что позволяет значимо повышать СЖ даже в случаях поражения двенадцатиперстной кишки. Имея высокую тропность к трансферрину (в составе содержится пирофосфат Fe^{3+}), молекулы металла полностью связываются с ним, обеспечивая полноценную доставку железа всем клеткам организма независимо от регулирующих патологических воспалительных процессов. Помимо высокой эффективности, новая лекарственная форма является более безопасной, т.к. не проникает и не накапливается в эритроцитах и не вызывает побочных эффектов со стороны ЖКТ. При наличии противопоказаний к классическим пероральным препаратам железа, таким как острые заболевания верхних отделов ЖКТ, лечение можно проводить с помощью нового сукросомиального (липосомального) препарата железа «Сидерал Форте», который содержит 30 мг железа в капсуле. Доза должна составлять 1–2 капсулы в сутки в зависимости от тяжести анемии и выраженности ее симптомов, длительность лечения определяется теми же показаниями, что и при использовании классических препаратов железа. Также «Сидерал Форте», в отличие от традиционных препаратов железа, эффективен при анемии хронической болезни (анемии воспаления), поскольку имеет гепцидин-независимый механизм всасывания в кишечнике. Это делает сукросомиальное (липосомальное) железо альтернативой препаратам парентерального железа при анемиях, ассоциированных с хроническими воспалительными и онкологическими заболеваниями.

Лечение

Лечение ЖДА строится на следующих принципах.

- ✓ До начала лечения обязательно следует выявить и по возможности устранить причину развития ЖДА.
- ✓ Для лечения надо использовать только лекарственные железосодержащие препараты.
- ✓ Вне зависимости от тяжести анемии лечение начинается с пероральных препаратов, исключая противопоказания (острая язва желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивный гастрит), невозможность использования пероральных препаратов (нарушение глотания, отсутствие сознания, интубация и др.).
- ✓ Лечебная доза пероральных препаратов железа составляет 100–200 мг элементарного железа в сутки (максимально 300 мг), разделенная на 2 приема.
- ✓ Использование парентеральных средств возможно только при доказанном абсолютном дефиците железа, лечение должно проводиться только в стационаре, вводится только расчетная доза препарата.

- ✓ Внутримышечное введение препаратов железа в настоящее время не применяется.
- ✓ Трансфузии эритроцитарной массы обычно не используются. Они показаны только пожилым людям при наличии тяжелой анемии, выраженных симптомах, проявляющихся в полном покое, и невозможности устранить причину анемии ВОЗ рекомендует ориентироваться на значения гемоглобина 30–40 г/л.
- ✓ Сроки лечения при использовании пероральных препаратов железа зависят от тяжести анемии, составляют 3–4 мес. при использовании препаратов Fe^{2+} или 4–6 мес. при использовании препаратов Fe^{3+} .
- ✓ Эффективность лечения определяется по приросту гемоглобина через месяц после начала лечения (≥ 10 г/л в месяц);
- ✓ При отсутствии прироста гемоглобина на 10 г/л в месяц и более — отмена препаратов железа, исследование обмена железа, детальное обследование больного, консультация гематолога (рис. 10.6).
- ✓ Основанием для прекращения терапии является не нормализация гемоглобина, а нормализация содержания железа в депо (ФС > 30–50 мкг/л).

Прогноз

Прогноз ЖДА зависит от причины ее развития и связан со своевременностью и адекватностью устранения ее причины. У женщин репродуктивного возраста с гиперполименореей и заболеваниями женской репродуктивной системы, у больных с воспалительными заболеваниями кишечника, болезнью Рандю—Ослера часто не удается полностью устранить причину, тогда лечение и профилактика ЖДА приобретают длительный, часто пожизненный характер. В случае возможности устранения причины заболе-



РИС. 10.6. Алгоритм лечения железодефицитной анемии (ЖДА)

вания радикально (смена диеты, прекращение донорства, удаление полипа кишечника и миомы матки) прогноз ЖДА благоприятный и она является полностью излечимым заболеванием, не требующим консультации и наблюдения у гематолога.

10.8. Анемия хронической болезни

АХБ по частоте занимает 2-е место после ЖДА. АХБ является частью так называемого гематологического стресс-синдрома, который можно определить как гематологические реакции на повреждение тканей, вызванное инфекцией, воспалением, новообразованиями или травмой. Уровень влияния хронической болезни в настоящее время принято условно определять по увеличению СОЭ, С-реактивного белка, фактору некроза опухолей.

Этиология и патогенез

Общими чертами АХБ являются необратимость ее развития при указанных заболеваниях, зависимость ее тяжести от активности и распространенности основной болезни, упорство течения, гипо- и нормохромный характер анемии, чаще всего умеренное снижение гемоглобина (80–100 г/л), отсутствие эффекта от противоанемических средств и улучшение показателей крови при успешном лечении основного заболевания.

При АХБ развитие малокровия обусловлено преимущественным нарушением продукции эритроцитов в костном мозге и частичной невозможностью костного мозга компенсировать усиление разрушения эритроцитов в крови. Нарушение продукции эритроцитов вызвано снижением продукции эритроцитов в костном мозге по причине недостаточности уровня эндогенного ЭПО, который не соответствует выраженности анемии.

Другой механизм обусловлен перераспределением железа в организме, проявляющимся уменьшением количества железа, необходимого для синтеза гема в эритроблестах, при достаточном или избыточном содержании железа в депо. При хронических заболеваниях происходит активация системы мононуклеарных фагоцитов (макрофагов), при которой усиливается их фагоцитарная активность и блокируется способность к передаче железа эритроблестам.

Клиника

Анемия при хронических заболеваниях развивается обычно через 2 нед. активного течения процесса и носит гипо- и нормохромный харак-

тер при снижении СЖ и НТЖ и повышенном содержании ФС, отражающего увеличение запасов железа в депо. Концентрация трансферрина в сыворотке и число ретикулоцитов нормальные или несколько сниженные, тогда как уровень сывороточных рецепторов трансферрина нормальный или несколько повышен. Содержание ФС > 100 мкг/л служит достоверным показателем, характеризующим АХБ.

Основные сложности в дифференциальной диагностике ЖДА и АХБ возникают при уровне ФС 20–100 мкг/л. Сопоставимая распространенность АХБ и ЖДА и нередко гипохромный характер обеих анемий обуславливают их внешнее сходство. АХБ в отличие от ЖДА имеют наиболее выраженное снижение гемоглобина за счет уменьшения количества эритроцитов, менее сниженные показатели MCV и MCH, нормальное или сниженное число ретикулоцитов.

АХБ наиболее часто наблюдаются при хронических инфекциях, болезнях соединительной ткани и диссеминированных злокачественных новообразованиях.

Критерии диагноза

1. Лабораторные критерии АХБ:

- анемия;
- гипо/нормохромный характер анемии: MCH < 32 пг, MCV < 100 фл, цветовой показатель < 1,05;
- относительный дефицит железа: СЖ < 12 мкмоль/л, НТЖ < 20%;
- повышение ФС > 100 мкг/л;
- неадекватно степени тяжести анемии низкая продукция ЭПО;
- увеличение маркеров воспаления выше референсных значений.

2. Причины развития АХБ — наличие доказанного хронического воспалительного заболевания, системного заболевания, инфекции, гиперпластического процесса, злокачественной опухоли.

Лечение

Больным с анемией, развившейся без клинически выраженной кровопотери, с доказанными хроническими воспалительными заболеваниями, гиперпластическими процессами, доброкачественными опухолями женской репродуктивной системы показаны стандартные дозы эритропоэтина α или β (рчЭПО) по 1000–2000 МЕ подкожно 3 раза в неделю. Лечение проводят под контролем обмена железа и в случае снижения ФС < 20 мкг/л, или при недостаточной эффективности лечения, или при развитии гипохромии и микроцитоза эритроцитов на фоне лечения (функциональный

дефицит железа) добавляют препараты железа в терапевтической дозе. Контроль эритроцитарных показателей следует проводить 1–2 раза в неделю, ФС — 1 раз в месяц. Эффективность лечения оценивают 1 раз в месяц. Прирост гемоглобина должен быть не менее 10 г/л каждый месяц. Целевая концентрация гемоглобина равна 120 г/л, после которой следует остановить лечение анемии.

Трансфузии эритроцитарной массы. Трансфузии эритроцитарной массы показаны при анемиях, сопровождающих хронические заболевания ЖКТ и других органов и систем, интоксикации при отравлениях, ожогах, гнойной инфекции и др. Поскольку адаптация и снижение числа эритроцитов и гемоглобина в крови широко варьируют у разных больных (лица пожилого возраста хуже переносят анемический синдром, молодые, особенно женщины, — лучше), а переливание эритроцитов относится к небезопасной операции, при назначении трансфузий наряду со степенью анемизации следует ориентироваться не только на показатели красной крови (число эритроцитов, гемоглобин, гематокрит), но и на появление циркуляторных нарушений как на важнейший критерий, делающий показанным переливание эритроцитарной массы. Появление одышки, сердцебиения на фоне бледности кожи и слизистых считается серьезным основанием для переливания (ВОЗ, 2006). При хронических кровопотерях и недостаточности кроветворения в большинстве случаев лишь падение гемоглобина ниже 80 г/л, гематокрита — ниже 25% является показанием к трансфузии эритроцитов, но всегда строго индивидуально (инструкция по переливанию крови и ее компонентов, Минздрав СССР, 1986).

Заместительную терапию эритроцитарной массой проводят при невозможности купировать анемию другими способами:

- по жизненным показаниям, причем ориентируясь на витальные функции организма (уровень сознания, частота дыхания и сердечных сокращений). Обычно такие состояния соответствуют тяжести анемии 70–80 г/л, что является отправной точкой в принятии решения о начале трансфузионной терапии;
- для профилактики развития указанных состояний;
- при необходимости быстрого подъема гемоглобина (обычно при планировании и проведении хирургического вмешательства).

Особенности анемии злокачественного заболевания

Такая анемия — обычное проявление злокачественных новообразований. Причинами ее развития, помимо характерных для АХБ, являются химиотерапия и лучевое воздействие, угнетающие кроветворение. В связи с этим именно для онкологических больных разработаны стандарты

ТАБЛИЦА 10.4. Классификация анемий по степени тяжести

Система NCI	Степень тяжести				
	0 — нет	I — легкая	II — умеренная	III — выраженная	IV — тяжелая
ВОЗ	> 110 г/л	< 110–95 г/л	< 95–80 г/л	< 80–65 г/л	< 65 г/л
EORTC	> 120 г/л	< 120–100 г/л	< 100–80 г/л	< 80–65 г/л	< 65 г/л

EORTC — Европейская организация по изучению и лечению рака; NCI — Национальный институт рака США; ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения.

по определению тяжести анемии (табл. 10.4). Они имеют особенности в лечении. Начинают противоанемическую терапию при гемоглобине 90–100 г/л и сразу используются максимальные дозы рчЭПО по 10 000 МЕ подкожно 3 раза в неделю, другие терапевтические опции по лечению АХБ аналогичны.

Прогноз

АХБ развивается на фоне хронического системного заболевания и служит плохим прогностическим фактором течения патологического процесса. Успешное лечение анемии возможно только при адекватном устранении вызвавшей ее причины. Нормализация концентрации гемоглобина на фоне лечения основного заболевания служит маркером хорошего терапевтического эффекта и критерием хорошего прогноза.

10.9. Многофакторные анемии

10.9.1. Нефрогенная анемия

Анемия при нарушении выделительной функции почек связана с несколькими основными патогенетическими аспектами. Основным является снижение концентрации эндогенного ЭПО, без которого невозможны ни адекватная выработка эритроцитов в ответ на нарастание гипоксии, ни нормальная пролиферация и дифференцировка эритрокариоцитов в костном мозге. Другим важным механизмом развития анемии считается наличие уремии — фактора, повреждающего предшественники эритроцитов, сами эритроциты и сосудистую стенку, с которой контактируют все клетки периферической крови. Причем не обнаружено корреляции между уровнем уремии и степенью тяжести анемии, что делает эти факторы независимыми и приводящими, с одной стороны, к гипоплазии кроветворения, с другой — к повышению разрушения эритроцитов, т. е. гемолизу.

Механизм развития ЭПО-зависимой анемии при ХПН связывают не только с нарушением синтеза ЭПО; большая роль отводится нарушению активности молекул ЭПО, ингибированию действия ЭПО на эритрокардиоциты, повышению клиренса ЭПО поврежденной тканью почек при выраженном нефротическом синдроме и т. д.

Укорочение жизни эритроцитов обнаруживается у 30–50% больных ХПН и зависит от тяжести уремии. Причины, обуславливающие гемолиз, — это в основном неэритроцитарные факторы: повреждение мембраны эритроцитов токсинами, вызывающими изменение эластичности мембраны, и стимуляция макрофагальной реакции в селезенке. Повышенное разрушение эритроцитов даже в незначительных количествах не может компенсироваться гипоплазированным костным мозгом, что доказывается отсутствием ретикулоцитоза, а чаще — выраженной ретикулоцитопенией при наличии ХПН. Влияние уремии на продолжительность жизни эритроцитов можно контролировать, проводя адекватный гемодиализ, после которого отмечено уменьшение гемолиза.

Отдельным фактором, влияющим на кроветворение при ХПН, является недостаток железа, который развивается в связи с постоянной, хотя и незначительной, кровопотерей при процедурах гемодиализа. С другой стороны, у больных с нарушенной функцией почек патология сосудистой стенки приводит к повышенной кровоточивости слизистых оболочек, что также обуславливает развитие железодефицита.

Все указанные факторы приводят к практически обязательному развитию анемии у больных с нарушением функции почек. Учитывая множество доказанных механизмов, изменяющих деятельность эритрона, нельзя однозначно трактовать такие анемии как ЭПО-зависимые, ЖДА или АХБ, поэтому анемии при ХПН выделены в отдельную нозологическую форму.

Диагностика. При снижении гемоглобина менее 120 г/л у женщин и 130 г/л у мужчин и наличии ХПН необходим широкий спектр лабораторных исследований:

- клинический анализ крови (Hb, MCH, MCV, MCHC) + ретикулоциты;
- обмен железа (СЖ, ОЖСС, ЛЖСС, трансферрин, ФС, НТЖ);
- биохимические исследования: печеночные показатели (аланин- и аспаратаминотрансферазы, щелочная фосфатаза, общий белок), диагностика гемолиза (общий билирубин, непрямой билирубин, ЛДГ), оценка функции почек (креатин, мочевиная кислота, мочевиная);
- сывороточный ЭПО + оценка адекватности выработки ЭПО (определяемый/предполагаемый ЭПО).

Лечение анемии при ХПН требует комплексного подхода, воздействия на все пути патогенеза ее развития. Применение лекарственных препара-

ратов у таких больных необходимо сочетать с трансфузионной терапией.

Решение вопроса о тактике лечения зависит от тяжести анемии и выраженности симптомов. Так, больным с концентрацией гемоглобина менее 80 г/л при наличии признаков сердечной недостаточности, одышки в покое и, особенно, нестабильной гемодинамики, не позволяющей адекватно проводить сеансы гемодиализа, показана трансфузионная терапия эритроцитарной массой. При более легкой анемии применяется лекарственное лечение.

Схема лечения анемии при ХПН

- ✓ Анемия при уровне гемоглобина менее 80 г/л и наличии симптомов анемии — трансфузии эритроцитарной массы по 250–300 мл в/в капельно медленно (разводить физиологическим раствором до 500 мл) ежедневно или через день до стабилизации состояния.
- ✓ Анемия при уровне гемоглобина 80–100 г/л без выраженных симптомов анемии — лекарственная терапия:
 - пероральные препараты железа при доказанной ЖДА (пероральные препараты Fe^{2+} по 100 мг 2 раза в сутки ежедневно);
 - препараты рчЭПО 2000–3000 МЕ п/к или в/в через день с обязательным сочетанием с препаратами железа (пероральные препараты Fe^{2+} 200 мг ежедневно или в/в препараты железа Fe^{3+} 100 мг через день).

10.9.2. Анемия беременных

Практически каждая беременная женщина имеет дефицит железа. Это связано с высокой потребностью железа для эмбриогенеза. На плод расходуется до 500–700 мг железа (около 1/3 всего железа, содержащегося в организме матери). Если включать период лактации, то совокупная потеря железа может достигать 1 г. Такое количество железа возможно утилизировать приблизительно через 3 года, поэтому частые и многоплодные беременности — одна из основных причин, практически однозначно сопровождающиеся железодефицитной анемией. Критерии железодефицитной анемии при беременности отличаются от стандартных. Согласно рекомендациям ВОЗ под анемией понимают состояния со снижением уровня гемоглобина < 110 г/л в первом и третьем триместрах, < 105 г/л — во втором триместре < 100 г/л — в послеродовом периоде.

При ЖДА в гемограмме отмечается снижение уровня гемоглобина и гематокрита, показателей МСV, МСН и МСНС. Морфологически анемия носит микроцитарный и гипохромный характер, хотя именно при беременности эти параметры неоднозначны. Низкий уровень ферритина

в сыворотке рассматривается как наилучший тест для подтверждения ЖДА. Однако уровень ферритина физиологически увеличивается на протяжении беременности и на 32-й неделе может превышать исходный на 50 %. Диагностически значимым является уровень ферритина < 30 мкг/л. Другими признаками ЖДА при беременности могут быть трансферрин, растворимые рецепторы к трансферрину, которые при ЖДА всегда повышены. Проведение исследования обмена железа необходимо всем беременным в ранние сроки, даже без наличия анемии. Такой мониторинг показателей ферритина, трансферрина и растворимых рецепторов к трансферрину целесообразно проводить в каждом триместре.

При беременности выявлен синдром неадекватной продукции ЭПО степени тяжести анемии (Демихов В.Г., 2004), поэтому анемия беременных — это смешанная патология, которую не всегда возможно относить к чистой ЖДА. У беременных женщин основными причинами анемий могут служить другие варианты нутритивной недостаточности (например, дефицит фолатов, витаминов B_{12} , А, D и С), в настоящее время встречаются инфекционные и паразитарные болезни, воспалительные состояния, мальабсорбция.

Анемия беременных оказывает значимое влияние на течение беременности, показатели материнской заболеваемости и смертности, развитие плода и младенца. Доказана связь дефицита железа у матери с частотой преждевременных родов, низким весом новорожденных и возможно с отслойкой плаценты и повышенной кровопотерей в родах.

Лечение

Учитывая отсутствие российских рекомендаций по лекарственным методам профилактики дефицита железа при беременности (ВОЗ рекомендует ежедневный прием препаратов в дозе элементарного железа 60 мг в течение всей беременности), крайне важно обеспечить прием пищи, богатой железом в легкоусваиваемой форме (животные белки: мясо, печень).

Дефицит железа необходимо корректировать как можно раньше, еще до наступления беременности. Лечение анемии беременных надо начинать в первом триместре, в этом случае, как правило, возможно добиться полной нормализации Hb. При начале терапии ЖДА во втором-третьем триместре эффективность ее значительно хуже, однако лечение все равно необходимо, так как позволяет доставлять недостающее железо для нормального развития эмбриона.

Препаратами выбора для коррекции дефицита железа и лечения ЖДА являются пероральные средства. У беременных женщин без анемии, но с доказанным дефицитом железа (ферритин менее 20–30 мкг/л)

стартовая доза железа составляет 60 мг/день, а контрольную гемограмму и определение уровня ферритина делают через 8 недель после начала приема. Беременным с диагностированной ЖДА следует проводить лечение в дозе 100–200 мг элементарного железа в день с последующей коррекцией дозы. Критерием эффективности считается повышение уровня гемоглобина на 10 г/л за 4 нед. В ряде ситуаций, особенно при плохой комплаентности, при тяжелой анемии и на поздних сроках беременности применяют парентеральные формы. Последние, однако, противопоказаны в 1-м триместре беременности, их использование оправданно при доказанном абсолютном дефиците железа и резистентности к пероральным препаратам.

При наличии сочетанной (полиэтиологической) анемии, доказанной неадекватностью выработки ЭПО, иногда авторы советуют использовать рч-ЭПО для коррекции тяжелой анемии (Демихов В.Г., 2004) при неэффективности препаратов железа и витаминов группы В. Такое лечение применимо за 2–3 нед. до родов в качестве альтернативы гемотрансфузиям.

10.9.3. Анемия при заболеваниях щитовидной железы, гипопаратиреоза, надпочечников

Часто такие анемии морфологически являются гипо/нормохромными, гипорегенераторными. Причина развития анемий — нарушение эритропоэза, образования ЭПО, других регуляторных белков, гормонов. Такие анемии, как правило, сходны по критериям с АХБ. Диагностика и лечение анемии сложные. Необходимо исключить все причины развития анемий, исследовать содержание ЭПО, обмен железа, концентрацию витаминов В₁₂, В₉ в сыворотке.

Лечение связано с коррекцией гипотиреоза, назначением препаратов L-тироксина в сочетании со стимуляторами эритропоэза (препараты железа, витамин В₁₂, фолиевая кислота, пиридоксин).

10.9.4. Анемия при белковой недостаточности (квашиоркор)

Развитие анемии часто провоцируется белковой недостаточностью, при которой снижается активность всех регуляторных механизмов; с одной стороны, выявляется снижение ЭПО, транспортных белков (трансферрина, ферритина), с другой — отмечается гипопроteinемия, нарушается белковосинтетическая функция печени, образование гемоглобина в эритроцитах. Такие анемии по стандартным критериям можно считать железodefицитными, т.к. они, как правило, гипохромные микроцитарные, связанные с гипоферритинемией, однако исследование трансферрина позволяет выявить снижение его концентрации, что противоречит диагнозу ЖДА.

Белковая недостаточность характерна для тяжелых заболеваний печени (токсические циррозы, вирусные гепатиты), нефротического синдрома, алиментарной недостаточности (мальабсорбция, анорексия, квашиоркор).

Диагностика. При подозрении на указанные заболевания в сочетании с анемией показано обследование по протоколу ЖДА, при этом обязателен полный анализ обмена железа.

Лечение анемии при белковой недостаточности очень сложное, должно включать в себя назначение препаратов железа в сочетании с другими стимуляторами эритропоэза, поливитаминами, парентеральным введением растворов аминокислот, нормализацией обмена белков. Необходимо назначать гепатопротекторы, проводить лечение вирусных гепатитов, коррекцию нефротического синдрома, нормализовать функцию ЖКТ, назначать специализированные диеты.

10.9.5. Анемия при инфильтрации костного мозга (лейкозы, метастазы опухолей, лимфомы)

Анемия характерна для всех заболеваний, поражающих костный мозг. При вытеснении кроветворения на периферию наравне с нормохромной нормоцитарной анемией отмечается нормобластоз — появление нормобластов в крови, лейкомоидная реакция — появление лейкоцитоза со сдвигом до юных форм, миелоцитов, промиелоцитов и даже бластных клеток, часто определяют увеличенную (метаплазированную, с очагами кроветворения) селезенку. Нормобластоз при таких анемиях не сочетается с гиперретикулоцитозом, гипертрофией красного ростка костного мозга (по результатам стеральной пункции), характерными для гемолитической анемии, а лейкомоидная реакция не является следствием тяжелых септических заболеваний, т. е. развивается без выраженных симптомов воспаления (фебрильной лихорадки, тахикардии, гипотензии), может выявляться при нормальном самочувствии больного. Сходная картина крови наблюдается при первичном идиопатическом остеомиелофиброзе или сублейкемическом миелозе, который является клональным заболеванием стволовой кроветворной клетки, проявляется замещением костного мозга фиброзной тканью с вытеснением кроветворения на периферию — в органы РЭС (печень, селезенку).

Для скрининговой **диагностики** анемии при метастазировании в костный мозг необходимо провести рентгенологическое исследование или КТ губчатых костей (череп, таз, позвоночник, ребра), сцинтиграфию скелета, при которых будут видны очаги остеодеструкции или очаговое повышение накопления радиофармпрепарата. Для более точной диагностики применяется трепанобиопсия костного мозга, которая часто позволяет выявить причину анемии — аденокарциному, очаговое поражение костного моз-

га лимфомой, очаговую форму множественной миеломы, изолированный туберкулез костного мозга и т. д. Из современных способов диагностики специфического поражения костного мозга наибольшей чувствительностью обладает позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Она практически безопасна для пациента, в отличие от рентгенографии, КТ и скинтиграфии не оказывает лучевого воздействия, не вызывает осложнений, как инвазивные процедуры. Недостатками ПЭТ являются низкая доступность, очень высокая цена оборудования и самого исследования. ПЭТ неприменима для точной диагностики заболевания, поэтому может использоваться для стадирования процесса при известной патологии, но бесполезна при неясном поражении костей и костного мозга, при котором показано гистологическое исследование (трепанобиопсия) для верификации диагноза.

Лечение анемии при метастатическом поражении костного мозга, как правило, симптоматическое (гемотрансфузии) в сочетании со специализированным лечением основного заболевания. Прогноз зависит от причины, вызвавшей анемию.

10.10. Аутоиммунная гемолитическая анемия

Приобретенные гемолитические анемии, при которых повышенное разрушение эритроцитов является результатом разрушающего воздействия аутоантител, направленных против неизмененных антигенов мембраны собственных эритроцитов больного, называются аутоиммунными (АИГА).

Частота АИГА составляет 1:80 000 населения, чаще болеют женщины.

Течение и прогноз АИГА во многом определяются типом аутоантиэритроцитарных антител, циркулирующих в крови больного.

Аутоиммунные антитела чаще имеют тип IgG, реже — IgM и IgA. Они могут обнаруживать наибольшую активность при высокой температуре тела (тепловые антитела), или при низкой температуре (холодовые антитела), или фиксироваться на эритроцитах при низкой температуре, а оказывать повреждающее действие при температуре тела (двухфазные антитела Доната—Ландштейнера).

Классификация

- I. АИГА с неполными тепловыми агглютинидами:
 - ✓ идиопатические;
 - ✓ симптоматические у больных с лимфопролиферативными заболеваниями (хронический лимфолейкоз, лимфомы), СКВ, ревматоидным артритом, узелковым периартериитом, опухолями яичников, заболеваниями щитовидной железы.

- II. АИГА с тепловыми гемолизинами:
 - ✓ идиопатические;
 - ✓ симптоматические у больных с миелофиброзом и хроническим лимфолейкозом.
- III. АИГА с полными холодовыми агглютинидами:
 - ✓ идиопатические;
 - ✓ симптоматические у больных после перенесенной вирусной пневмонии, инфекционного мононуклеоза, с лимфопролиферативными заболеваниями, макроглобулинемией Вальденстрема, моноклональной гаммапатией и хроническим гепатитом.
- IV. АИГА с двухфазными холодовыми гемолизинами типа Доната—Ландштейнера:
 - ✓ идиопатические;
 - ✓ симптоматические у больных с далеко зашедшими формами сифилиса, при вирусных инфекциях (ЦМВ).

10.10.1. АИГА с неполными тепловыми агглютинидами

Эпидемиология

АИГА с неполными тепловыми агглютинидами (НТА) является наиболее распространенной формой (80–85%) этого типа гемолитических анемий. АИГА с НТА встречается во всех возрастных группах, но чаще у людей среднего возраста, с частотой 1:80 000 населения. Среди больных отмечается некоторое преобладание женщин (55–60%). С равной частотой встречаются идиопатические и симптоматические формы.

Этиология и патогенез

Механизм гемолиза при АИГА с НТА имеет внутриклеточный характер, т.е. разрушение эритроцитов осуществляется макрофагами, обладающими иммуноглобулиновыми рецепторами. Фагоцитозу могут подвергаться эритроциты целиком (эритрофагоцитоз) или их фрагменты. В последнем случае эритроциты уменьшаются в размерах и принимают вид микроцитов.

Наиболее интенсивно внутриклеточный гемолиз протекает в селезенке, где в синусах происходит физиологическое замедление кровотока и, следовательно, удлиняется продолжительность контакта сенсibilизированных эритроцитов и макрофагов, выстилающих стенки синусов.

Аналогичный тип внутриклеточного гемолиза при АИГА с НТА имеет место и в печени, костном мозге и других органах, богатых макрофагами.

Клиника

АИГА с НТА, как правило, начинается постепенно и характеризуется медленно прогрессирующей бледностью, желтушностью кожи и слизистых, иногда — субфебрильной температурой. В связи с постепенной адаптацией к медленному снижению уровня гемоглобина общее состояние больного страдает незначительно. Реже встречается острое и подострое начало болезни с уменьшением гематокрита на 5% и более каждые 24 ч, при этом быстро нарастает желтуха, появляются резкая общая слабость, цианоз, одышка, тахикардия и другие признаки сердечно-сосудистой недостаточности. В дальнейшем заболевание, как правило, приобретает хроническое течение, при котором эпизоды усиления гемолиза сменяются клинико-гематологической компенсацией. Рецидивы гемолиза могут провоцироваться инфекциями, хирургическими вмешательствами и беременностью.

Незначительное увеличение печени отмечается у $1/2-1/3$ больных, а умеренное увеличение селезенки — у более $1/2$ больных.

Диагностика

Анемия при АИГА с НТА носит нормохромный и слегка макроцитарный характер (за счет увеличенного содержания ретикулоцитов, больших по своим размерам, чем нормоциты). При просмотре мазка крови отмечаются заметная полихромазия и анизоцитоз, присутствие микросфероцитов и нормобластов (особенно у больных с активным гемолизом). Феномен аутоагглютинации наблюдается редко. Содержание ретикулоцитов повышено. Продолжительность жизни эритроцитов укорочена.

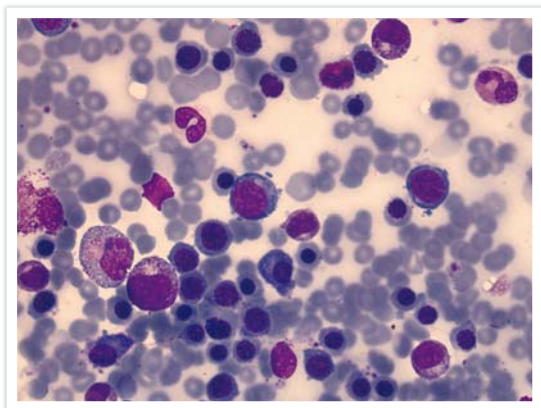
Осмотическая резистентность за счет изменения свойств мембраны фиксированными аутоантителами обычно снижена, этим же объясняется сфероцитоз эритроцитов.

Число лейкоцитов чаще всего слегка повышено во время гемолитических кризов. Количество тромбоцитов нормальное или несколько снижено. При наличии, помимо антиэритроцитарных, также тромбоцитарных антител (синдром Фишера—Эванса) развивается сопутствующая глубокая тромбоцитопения, что может вызвать тяжелые геморрагические осложнения.

В костном мозге обнаруживается выраженная гиперплазия красного ростка кроветворения (рис. 10.7), иногда с мегалобластными чертами, вследствие относительной недостаточности фолатов, потребление которых активно пролиферирующими нормобластами значительно повышается.

В плазме определяется гипербилирубинемия за счет неконъюгированной (непрямой) фракции, в кале повышается содержание стеркобилина, в моче — уробилина.

РИС. 10.7. Гиперплазия эритроидного ростка костного мозга при аутоиммунной гемолитической анемии



Диагноз АИГА с НТА устанавливают при обнаружении клинических и лабораторных признаков приобретенного внутриклеточного гемолиза и положительных результатах прямой антиглобулиновой пробы Кумбса.

Дифференциальная диагностика

Дифференцировать АИГА с НТА иногда приходится с лекарственными иммунными гемолитическими анемиями, при которых также может быть положительной прямая проба Кумбса. В основе последних лежит изменение антигенной структуры мембраны эритроцита под действием лекарственного препарата — гаптена, в результате чего на эритроците появляется новый антиген и, как следствие, вырабатываются антитела к нему. Среди препаратов, которые могут вызывать иммунный гемолиз, следует упомянуть α -метилдопу, цефалоспорины, рифампицин, анальгин, хинидин, парацетамол и др. Поэтому у всех больных с положительной прямой пробой Кумбса, собирая анамнез, необходимо исключить длительный прием лекарственных средств, отмена которых обычно ведет к прекращению гемолиза и делает пробу Кумбса отрицательной.

Лечение

Основным методом лечения АИГА с НТА является назначение кортикостероидов (преднизолона или его аналогов). В среднем используется 1 мг преднизолона на 1 кг массы тела больного (60–80 мг/сут). В такой дозе преднизолон назначается до нормализации уровня гемоглобина, исчезновения желтухи и других лабораторных признаков гемолиза, что иногда сопровождается отрицательным результатом прямой пробы Кумбса. Затем дозу преднизолона постепенно снижают по 0,5–1 таблетке в 2–3 дня до полной отмены. Лечение преднизолоном приводит к нормализации концен-

трации гемоглобина у 75% больных, хотя прямая проба Кумбса при этом может оставаться положительной.

При неэффективности кортикостероидов, что становится ясным в течение 2 нед. наблюдения за больным, или при рецидиве гемолиза после его отмены показана спленэктомия, которая может привести к полному выздоровлению больного или позволит увеличить интервалы между курсами терапии кортикостероидами. Для лечения больных с резистентностью к преднизолону и при отсутствии эффекта от спленэктомии используются цитостатики, иммунодепрессанты: азатиоприн или меркаптопурин в дозе 100–150 мг в сутки, циклофосфамид в дозе 200 мг/сут, хлорамбуцил 5–10 мг/сут, циклоспорин 5 мг/кг/сут и др. В большинстве случаев иммуносупрессивная терапия приводит к улучшению гематологических показателей, однако стойкая ремиссия наблюдается нечасто.

В течение последних лет в лечении резистентных форм АИГА используются моноклональные антитела к CD20 — ритуксимаб 375 мг/м² в/в 1 раз в неделю в течение 4 нед. Частота ремиссий достигает 55–80%, поддерживающей терапии обычно не требуется. В тяжелых случаях может использоваться плазмаферез.

Положительный эффект иногда дает в/в введение больших доз иммуноглобулинов, нейтрализующих аутоантитела и их воздействие на эритроциты. К сожалению, отмена в/в иммуноглобулинов сопровождается рецидивом заболевания.

В случае глубокой анемии с симптомами гипоксии переливать больным АИГА с НТА можно только специально подобранную эритроцитарную массу. С этой целью на станциях переливания крови или в банках крови эритроциты доноров (обычно от 15–20 человек) инкубируются (каждый образец отдельно) в плазме больного при температуре 37 °С. После этого с каждым образцом донорских эритроцитов проводится прямая проба Кумбса. В случае агглютинации донорских эритроцитов антиглобулиновой сывороткой использовать их для переливания нельзя, т. к. на мембране донорских эритроцитов содержатся те же антигены, против которых направлены антитела в плазме больного. Можно переливать только те донорские эритроциты, которые после инкубации в плазме больного дали отрицательную прямую пробу Кумбса.

Течение и прогноз

Для АИГА с НТА характерно волнообразное течение с чередованиями клинического благополучия и рецидивов болезни. Продолжительность заболевания колеблется от нескольких месяцев до многих лет. У 1/4 больных наступает полное выздоровление со стойким переходом положительной пробы Кумбса в отрицательную.

В целом прогноз при АИГА с НТА следует считать серьезным, особенно при вторичных формах, осложняющих хронический лимфолейкоз и СКВ.

10.10.2. АИГА с полными тепловыми гемолизинами

АИГА, обусловленная исключительно гемолизинами, встречается довольно редко. Чаще тепловые гемолизины (ТГ) обнаруживаются у больных АИГА с НТА, что значительно ухудшает прогноз при этом заболевании.

Клиника

АИГА с ТГ может протекать как остро, так и хронически. Иктеричность кожи и слизистых выражена незначительно. Во время гемолиза возможны боль в брюшной полости и повышение температуры тела. В период гемолитического криза могут развиваться тромбозы различной локализации.

Печень и селезенка обычно не увеличены. Поскольку разрушение эритроцитов под действием ТГ происходит при активном участии активированного комплемента внутри сосудов, клинические признаки включают появление черной мочи из-за содержания в ней окисленного гемоглобина или гемоглобинурию. При хроническом внутрисосудистом гемолизе у больного АИГА с ТГ в моче также присутствует гемосидерин.

Диагностика

Характерны нормохромная нормоцитарная анемия, ретикулоцитоз. В плазме повышается уровень свободного гемоглобина и снижается концентрация гаптоглобина. В моче — гемоглобинурия и гемосидеринурия. Участие комплемента в процессах гемолиза при АИГА с ТГ приводит к снижению активности комплемента, причем компоненты С3, С4, С9 комплемента могут быть обнаружены в фиксированном состоянии на поверхности эритроцитов с помощью антикомплемментарной сыворотки. Проба Кумбса у больных АИГА с ТГ обычно отрицательная. Диагностируется это заболевание по тесту на аутогемолиз: кровь больного, взятая с цитратом, помещается в термостат при температуре 37 °С. Через 30–40 мин происходит покраснение плазмы вследствие разрушения эритроцитов присутствующими в плазме тепловыми аутогемолизинами.

Лечение

В терапии АИГА с ТГ пробуют использовать кортикостероиды и иммунодепрессанты. Иногда отмечается развитие длительной ремиссии, однако полное выздоровление наблюдается редко.

Прогноз

Прогноз АИГА с ТГ зависит от частоты и интенсивности эпизодов гемолиза.

10.10.3. АИГА с полными холодовыми агглютинидами

АИГА с полными холодовыми агглютинидами, или холодовая агглютининовая болезнь (ХАБ), наблюдается главным образом у пожилых людей. Чаще встречаются симптоматические формы ХАБ у больных хроническим лимфолейкозом, макроглобулинемией Вальденстрема, при злокачественных лимфомах и моноклональной гаммапатии. У молодых людей ХАБ может появиться после инфекционного мононуклеоза, микоплазменной пневмонии. ХАБ составляет около 10–20% всех случаев АИГА. Несколько чаще ХАБ болеют женщины.

Клиника

ХАБ свойственно хроническое течение. Заболевание начинается постепенно; характерной особенностью болезни является плохая переносимость холода, под воздействием которого у больных появляется акроцианоз в виде посинения и побледнения кожи пальцев, ушей и кончика носа. Изменение цвета кожи может сопровождаться нарушением чувствительности и появлением боли. Эти симптомы, характерные для синдрома Рейно, обычно обратимы и исчезают, как только пациент попадает в теплое помещение. Однако при длительном пребывании на холоде возможно развитие гангрены в местах охлаждения тела. Активность гемолиза при ХАБ, как правило, невелика, поэтому может быть лишь легкая иктеричность кожи и слизистых, печень и селезенка обычно не увеличены. Разрушение агглютинировавших эритроцитов осуществляется макрофагами, т. е. гемолиз носит внутриклеточный характер.

Диагностика

Анемия обычно носит нормохромный и нормоцитарный характер, а уровень гемоглобина резко снижается до 80 г/л. При просмотре мазков крови обращает на себя внимание выраженная спонтанная аутоагглютинация эритроцитов, что затрудняет их подсчет.

Диагноз ХАБ основывается на способности сыворотки больного в условиях холода вызывать агглютинацию донорских эритроцитов группы 0. Титр антител, т. е. степень разведения, при котором сохраняется способность сыворотки больного агглютинировать эритроциты, колеблется от 1:1000 до 1:1 000 000. Титр агглютининов и температурный оптимум их

действия во многом определяют клинику заболевания. Холодовые агглютинины относятся к IgM и обычно направлены против антигенов мембраны эритроцитов типа I/i.

Дифференциальная диагностика

Дифференцировать ХАБ нередко приходится с заболеваниями, сопровождающимися нарушением микроциркуляции на холоде, — криоглобулинемией и синдромом Рейно сосудистого генеза, нередко осложняющимися ревматические заболевания (ревматоидный артрит).

Лечение

Спленэктомия и кортикостероиды при ХАБ обычно неэффективны. Положительные результаты дает использование иммунодепрессантов (хлорамбуцил, циклофосфамид). Хотя необходимость в гемотрансфузиях при ХАБ возникает относительно редко, следует помнить, что пациентам с этим заболеванием можно переливать только отмытые в физиологическом растворе эритроциты, не содержащие на своей поверхности комплемент.

В большинстве случаев хороший эффект дают такие простые мероприятия, как избегание контакта с холодом, согревание больного и постельный режим.

Течение и прогноз

Течение ХАБ относительно доброкачественное с периодами ухудшения зимой и почти полным исчезновением симптомов летом. Полного выздоровления от ХАБ практически не бывает, вместе с тем случаи летального исхода отмечаются крайне редко.

При симптоматических формах ХАБ прогноз, как правило, определяется основным заболеванием.

10.10.4. АИГА с двухфазными холодowymi гемолизинами, или пароксизмальная холодовая гемоглобинурия

Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия (ПХГ) является одним из наиболее редко встречающихся видов АИГА. ПХГ характеризуется эпизодами (пароксизмами) внутрисосудистого гемолиза, гемоглобинурией, которые провоцируются охлаждением.

ПХГ вызывается антителами IgG-типа, которые обычно направлены против Р-антигена эритроцитов и фиксируются на них при низкой температуре. Гемолиз же происходит при участии комплемента при температуре тела.

Д. Донат и К. Ландштейнер еще в начале XX в. выявили причинную связь между запущенным сифилисом, особенно его врожденной формой,

и ПХГ. В настоящее время установлено, что роль сифилиса в развитии ПХГ невелика, однако это заболевание может осложнять течение некоторых острых вирусных инфекций (кори, краснухи, инфекционного мононуклеоза и др.) или возникать без установленной причины (идиопатическая форма).

Клиника

ПХГ встречается во всех возрастных группах, но чаще у детей. С одинаковой частотой поражаются оба пола. Наиболее характерной особенностью ПХГ является появление мочи черного цвета после местного или общего переохлаждения, особенно в течение достаточно длительного времени.

Заболевание начинается остро: через несколько минут или часов после переохлаждения появляются мышечная боль, боль в брюшной полости, общая слабость, рвота и потрясающий озноб с повышением температуры тела до фебрильных цифр. Во время этого приступа или вскоре после него выделяется черная моча. В дальнейшем появляется желтушность кожных покровов и склер. При стертых формах, которые наблюдаются у $1/2$ больных, все эти симптомы выражены значительно слабее.

Диагностика

Анемия развивается только в период гемолитического криза. Выраженность анемии и ретикулоцитоз зависят от интенсивности и частоты пароксизмов гемолиза. В крови повышается концентрация свободного гемоглобина (во время криза). В моче — гемоглобинурия, отсюда ее черное окрашивание.

Присутствие двухфазных аутоантител типа Доната—Ландштейнера можно установить по гемолизу при температуре 37°C предварительно охлажденной крови, что проявляется покраснением плазмы (проба Доната—Ландштейнера). Установлено, что двухфазные гемолизины в отличие от холодных агглютининов редко присутствуют в крови в высоком титре.

Проба Кумбса, если она проведена при низкой температуре, будет положительной, а в стандартных условиях результаты этой пробы отрицательные.

Лечение

При симптоматических формах ПХГ, как правило, наблюдается спонтанное выздоровление по мере излечения от основного заболевания. В те-

рапии идиопатических форм важнейшую роль играют профилактические меры, направленные на предотвращение переохлаждения.

Кортикостероиды и спленэктомия при ПХГ неэффективны.

10.11. Наследственный сфероцитоз

Гемолитические анемии, обусловленные нарушением структуры белков и содержания липидов мембраны эритроцитов (мембранопатии), как правило, имеют наследственный характер.

В зависимости от формы эритроцитов в группе врожденных гемолитических анемий, обусловленных дефектом мембраны эритроцитов, выделяют:

- ✓ наследственный сфероцитоз, или болезнь Минковского—Шоффара;
- ✓ наследственный эллиптоцитоз или овалоцитоз;
- ✓ наследственный стоматоцитоз;
- ✓ наследственный окантоцитоз.

Эпидемиология

Наиболее часто из мембранопатий встречается наследственный сфероцитоз, или болезнь Минковского—Шоффара. Частота этого заболевания составляет 1:4500 населения, отмечается главным образом в странах северной Европы и Америки. Наследуется болезнь Минковского—Шоффара по аутосомно-доминантному типу.

Этиология и патогенез

Патология мембран эритроцитов заключается в дефиците белков анкина и спектрина, что ведет к нарушению их проницаемости и поступлению внутрь эритроцита избытка ионов Na^+ , а следовательно, и воды. Клетки набухают и принимают сферическую форму. При прохождении через синусы селезенки в красной пульпе такие эритроциты подвергаются разрушению, т. к. синусы имеют мембраны с отверстиями меньшего диаметра (до 2 мкм), чем диаметр нормального эритроцита (6–8 мкм). Нормальные эритроциты обладают достаточной пластичностью и способны полностью складываться при прохождении этих отверстий. Сфероциты такими способностями не обладают и при прохождении через мембраны в синусах селезенки либо полностью разрушаются (а их фрагменты фагоцитируются макрофагами), либо теряют часть мембраны, при этом уменьшаются в размере и превращаются в микросфероциты, т. к. мембрана эритроцита имеет способность восстанавливаться после потери ее фрагмента.

Замедление кровотока в синусах нормальной селезенки имеет физиологическое значение, поскольку увеличивается продолжительность контакта элементов крови с макрофагами, покрывающими стенки синусов, что позволяет макрофагам извлекать из крови бактерии, вирусы и иммунные комплексы. Здесь же происходит разрушение старых эритроцитов, мембрана которых потеряла необходимую пластичность. Таким образом, синусы селезенки являются своеобразным фильтром на пути тока крови.

Разрушение сфероцитов происходит исключительно в синусах селезенки, т. е. имеет место внутриклеточный гемолиз.

Клиника

Клиническая картина имеет общие черты с другими гемолитическими анемиями, сопровождается триадой симптомов гемолиза, спленомегалией. Чаще всего наследственный сфероцитоз проявляется в детстве. Болезнь может протекать и с частыми тяжелыми рецидивирующими гемолитическими кризами, однако у большинства больных развивается умеренная компенсированная гемолитическая анемия с желтухой, увеличением селезенки и склонностью к образованию камней в желчном пузыре. При частых и выраженных гемолитических кризах могут развиваться изменения скелета в виде башенного черепа, изменения расположения зубов, формирования высокого верхнего неба, а также микроофтальмии.

Диагностика

В крови преобладают сфероциты. Повышение числа микросфероцитов отражает усиление гемолиза и сопровождается ретикулоцитозом. Гемолитические кризы при наследственном сфероцитозе чаще всего провоцируются инфекциями.

Лизис сфероцитов происходит при более низкой осмолярности среды, т. к. уменьшается способность мембраны сфероцитов к растяжению. В гипотоническом растворе гемолиз начинается в концентрации, близкой к изотонической: в 0,75% растворе натрия хлорида лизируется 7–10% эритроцитов. Поэтому выявление сниженной осмотической резистентности играет важную роль в постановке диагноза.

Иногда сфероцитоз может наблюдаться при АИГА с НТА. Это происходит вследствие повышения проницаемости мембраны эритроцитов в отношении воды из-за фиксации на ней аутоантител. В этих случаях сфероцитоз не столь выражен и носит приобретенный характер.

Продолжительность жизни эритроцитов, установленная с помощью ^{51}Cr , при наследственном сфероцитозе уменьшена в 2 раза по сравнению с нормальными клетками.

Лечение

Основным и единственным методом лечения наследственного сфероцитоза является спленэктомия, т. к. она приводит к прекращению гемолиза и купированию анемии, хотя сфероцитоз в крови сохраняется.

Показания к спленэктомии

1. Абсолютные:
 - ✓ выраженная анемия, осложненная желчнокаменной болезнью;
 - ✓ трофические язвы голени;
 - ✓ упорная желтуха.
2. Относительные:
 - ✓ кризовое течение;
 - ✓ большой размер селезенки с признаками гиперспленизма.

Большим в возрасте 10–25 лет независимо от концентрации гемоглобина показана спленэктомия. У детей до 10 лет от спленэктомии целесообразно воздержаться, т. к. удаление селезенки приводит к существенному снижению иммунитета. Удаление плацдарма лимфоидной ткани, находящейся в белой пульпе селезенки, а также селезенки как фильтра на пути инфекции заметно повышает риск септического течения инфекционных процессов. Применение лапароскопической технологии в проведении спленэктомии (иногда — одновременно с холецистэктомией) значительно снизило риск послеоперационных осложнений у этих больных.

10.12. Гемолитическая анемия вследствие дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

Ферментопатии эритроцитов — это наследственные нарушения активности ферментов. Снижение ферментативной активности в большинстве случаев не означает отсутствия ферментов в эритроците, но является результатом наличия у больного его патологической малоактивной формы. Наследственная недостаточность активности ферментов эритроцитов из-за нарушения выработки энергии, а также в результате снижения способности противостоять воздействию окислителей может привести к развитию так называемых врожденных несфероцитарных гемолитических анемий, которые объединяют следующие признаки:

- ✓ отсутствие сфероцитоза или других характерных изменений формы эритроцитов;
- ✓ нормальная или увеличенная осмотическая резистентность эритроцитов;
- ✓ частое появление гемолиза при приеме некоторых лекарственных средств;

- ✓ неэффективность脾эктомии;
- ✓ рецессивный тип наследования.

Среди врожденных энзимопатических гемолитических анемий наиболее распространена гемолитическая анемия, развивающаяся вследствие дефицита активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ).

Эпидемиология

По данным ВОЗ, на земном шаре проживает около 200 млн человек с генетическим Г-6-ФДГ в эритроцитах, главным образом в странах Средиземноморья, в Африке, на Среднем Востоке, Индийском субконтиненте и в странах Юго-Восточной Азии. На распространенность дефицита Г-6-ФДГ в этих районах значительное влияние, по-видимому, оказала высокая заболеваемость населения малярией. Большая устойчивость носителей дефицита Г-6-ФДГ к малярии послужила селективным фактором в распространении дефицита этого фермента.

В настоящее время известно более 200 патологических вариантов Г-6-ФДГ, различающихся по биохимическим и кинетическим свойствам и внутриклеточной стабильности. Наиболее изучены африканский (А-) и средиземноморский варианты дефицита Г-6-ФДГ.

Этиология и патогенез

Ген, ответственный за структуру Г-6-ФДГ, находится на X-хромосоме, поэтому наследование дефицита Г-6-ФДГ связано с полом. Гемолитическая анемия, обусловленная дефицитом активности Г-6-ФДГ, наблюдается главным образом у мужчин, унаследовавших эту патологию от матерей, и у гомозиготных женщин, которым данная ферментопатия была передана обоими родителями. У женщин-гетерозигот с патологией гена, ответственного за структуру Г-6-ФДГ, только в 1 X-хромосоме в крови присутствуют 2 популяции эритроцитов: нормальная и патологическая с дефицитом Г-6-ФДГ. В большинстве случаев вследствие незначительного содержания в крови патологических эритроцитов гетерозиготное носительство дефицита Г-6-ФДГ протекает бессимптомно, однако у $1/3$ гетерозиготных женщин с достаточно высокой пропорцией Г-6-ФДГ-дефицитных эритроцитов наблюдаются клинические признаки гемолиза.

Гемолитические кризы развиваются после приема противомаларийных препаратов (хинин, примахин), сульфаниламидов, нитрофуранов, налидиксовой кислоты, группы препаратов изоникотиновой кислоты, салицилатов, аминоксалициловой кислоты и менадиона натрия бисульфита.

Все эти лекарственные средства, являясь активными восстановителями, катализируют окислительную денатурацию гемоглобина молекулярным

кислородом, которая при дефиците Г-6-ФДГ происходит вследствие нарушения метаболизма глутатиона. Выпавшие в осадок цепи глобина, взаимодействуя с белками мембраны эритроцитов, образуют тельца Гейнца, которые нарушают проницаемость клеточной мембраны и обуславливают внутрисосудистый лизис эритроцитов, а также способствуют их фагоцитозу макрофагами селезенки.

Клиника

Наиболее типичным клиническим проявлением дефицита Г-6-ФДГ являются гемолитические кризы. Гемолиз обычно развивается у больных, эритроциты которых содержат менее $1/4$ нормальной активности Г-6-ФДГ.

Лекарственный гемолиз развивается при любом варианте дефицита Г-6-ФДГ. Однако наиболее тяжелые гемолитические кризы с резким падением уровня гемоглобина и выделением мочи черного цвета, а иногда и с развитием шока и острой почечной недостаточности наблюдаются при средиземноморском варианте дефицита Г-6-ФДГ.

В типичных случаях лекарственный гемолиз при дефиците Г-6-ФДГ наступает спустя 2–3 дня после приема препарата, а его выраженность зависит от принятой дозы. Однако в каждом конкретном случае на активность гемолиза влияют степень дефицита Г-6-ФДГ, особенности взаимодействия гемолизирующего медикаментозного средства и данного варианта патологического фермента, индивидуальные различия метаболизма и экскреции лекарственного средства из организма больного.

У некоторых больных с дефицитом Г-6-ФДГ развитие анемии может быть обусловлено инфекционным процессом вне связи с приемом каких-либо лекарственных средств. Гемолиз в этих случаях происходит через несколько дней после появления фебрильной температуры и обычно не бывает значительным. Желтуха умеренно выражена, а ретикулоцитоз при сохранении инфекционного процесса отсутствует.

У больных со средиземноморским вариантом дефицита Г-6-ФДГ гемолиз может быть вызван употреблением бобов Fava (фавизм). Это осложнение, однако, не наблюдается при А-варианте дефицита Г-6-ФДГ. Употребление бобов Fava обычно провоцирует острую гемолитическую анемию, протекающую с выраженной гемоглобинемией и гемоглобинурией, которая может закончиться острой почечной недостаточностью и шоком.

Хотя все больные фавизмом страдают дефицитом Г-6-ФДГ, далеко не в каждом случае дефицита этого фермента возникает фавизм. Поскольку распространение фавизма, по-видимому, ограничено отдельными семьями, предполагается, что для развития этого осложнения необходимы дополнительные генетические факторы, природа которых неизвестна.

Гемолизирующее вещество, содержащееся в бобах Fava, также еще не установлено.

Дефицит Г-6-ФДГ может быть ответственным за развитие желтухи у новорожденных при отсутствии какой-либо групповой несовместимости между матерью и плодом. Неонатальная гипербилирубинемия чаще развивается при средиземноморском варианте дефицита Г-6-ФДГ и у лиц китайского происхождения с дефицитом этого фермента. В тяжелых случаях энзимопатической болезни новорожденных наблюдается ядерная желтуха с выраженной неврологической симптоматикой.

У некоторых больных с дефицитом Г-6-ФДГ имеет место хроническая гемолитическая анемия, обнаруживающаяся с раннего детства. Причины постоянного гемолиза в этих случаях неясны, а спленэктомия неэффективна. Хронически протекающий гемолиз при дефиците Г-6-ФДГ усиливается после приема некоторых лекарственных средств и при инфекционных заболеваниях.

Диагностика

Вне гемолитического криза эритроциты с дефицитом Г-6-ФДГ не отличаются от нормальных. Непосредственно перед развитием лекарственного гемолиза или в его ранней фазе в эритроцитах с дефицитом Г-6-ФДГ обнаруживаются тельца Гейнца. При тяжелом гемолизе в мазке крови появляются сфероциты и фрагментированные эритроциты. Снижение уровня гемоглобина сопровождается появлением ретикулоцитоза и полихромазии. В плазме определяется гипербилирубинемия за счет неконъюгированной фракции и гемоглобинемия, а в моче — повышение содержания уробилина и свободного гемоглобина.

Дефицит Г-6-ФДГ устанавливается на основании количественного определения активности этого фермента в эритроцитах биохимическим или цитохимическим методом, а также с помощью скрининг-тестов: пробы с бриллиантовым крезиловым синим, теста тетразолиевого пятна и восстановительно-ингибирующего теста GSU (глутатиона).

Лечение

Необходимость терапии при дефиците Г-6-ФДГ возникает только при появлении гемолитических кризов. При эпизодах легкого гемолиза показана только отмена провоцирующего лекарственного средства. При тяжелых гемолитических кризах, протекающих с выраженной гемоглобинурией, основные терапевтические мероприятия следует направить на профилактику и лечение острой почечной недостаточности. При значительном падении уровня гемоглобина и резком снижении гематокрита необходимо переливание эритроцитарной массы. При желтухе новорожденных, обусловленной дефицитом Г-6-ФДГ, проводят обменные переливания крови.

Спленэктомия при анемии, обусловленной дефицитом Г-6-ФДГ, как правило, неэффективна.

10.13. Серповидноклеточная анемия

Серповидноклеточная анемия (СКА), впервые описанная в 1910 г. чикагским врачом Herrick, является гомозиготным состоянием по HbS, т. е. в эритроцитах больных содержится HbSS.

Эпидемиология

HbS широко распространен в Африке, главным образом в центральной и восточной ее частях. В Уганде (Восточная Африка) HbS встречается у 41–50% населения. HbS распространен также в отдельных районах Греции, Турции, стран Среднего Востока и Индии. Среди негритянского населения Южной Америки, США и стран Карибского бассейна общее число носителей HbS составляет почти 300 млн человек.

Предполагается, что плазмодии малярии, требующие для своего развития кислород, создают в эритроците состояние гипоксии, что даже у гетерозигот с HbAS вызывает выпадение HbS в осадок и образование серповидных эритроцитов. Гетерозиготные HbAS-эритроциты, содержащие плазмодий, приобретая серповидную форму, активно фагоцитируются макрофагами, в результате цикл развития плазмодия прерывается. При этом заболевание (малярия) протекает в более легкой форме и не сопровождается летальными исходами. Это создает преимущество для носителей HbS по сравнению с остальной популяцией, эритроциты которой содержат только нормальный HbA.

Этиология и патогенез

Замена в β-цепи HbS в положении 6 положительно заряженной глутаминовой кислоты на нейтральный валин приводит к резкому уменьшению растворимости HbS в восстановленном состоянии (после отдачи кислорода). Восстановленный HbS после дезоксигенации в условиях низкого парциального давления кислорода (35–45 мм рт. ст.), существующего в капиллярах и венах, переходит в гель с образованием полукристаллических овальных тактоидов, придающих эритроциту форму серпа. Попадая в легкие и вновь присоединяя кислород, часть серповидных эритроцитов при добавлении кислорода восстанавливает обычную форму. Этот феномен называется обратимой серповидностью и более характерен для молодых эритроцитов.

Основными следствиями изменения формы эритроцитов, содержащих HbSS, является способность серповидных эритроцитов прилипать к эндо-

телию, которая превышает таковую у нормальных эритроцитов в 10 раз. Все это создает условия для закупорки и тромбирования мелких сосудов, что приводит к нарушению оксигенации тканей и к тканевой гипоксии с асептическими некрозами.

Удаление склеившихся серповидных эритроцитов осуществляется макрофагами, т. е. для СКА в основном характерен внутриклеточный гемолиз. Однако он редко (за исключением гемолитических кризов) носит интенсивный характер, поэтому анемия при СКА выражена нерезко.

Для образования серповидных эритроцитов у гетерозигот HbAS необходимо падение парциального насыщения крови кислородом до 10 мм рт. ст., которое в организме не встречается, поэтому в крови гетерозигот «серпов» не бывает. Но они могут появляться при попадании организма в условия экстремальной гипоксии (полет на негерметичном самолете, подъем на большую высоту, наркоз). Для сравнения: у больных СКА серповидные эритроциты образуются при парциальном давлении кислорода 60 мм рт. ст., которое существует в капиллярах и венах.

Клиника

Клиническая картина, развивающаяся у лиц, гомозиготных по HbS, складывается из симптомов, связанных с вазоокклюзионным синдромом и повышенным гемолизом. Симптоматика обнаруживается обычно через 6 мес. после рождения ребенка, что обусловлено исчезновением из эритроцитов ребенка HbF, преобладающего в первые месяцы жизни и препятствующего выпадению HbS в осадок.

В клинической практике дети с СКА в наибольшей степени страдают от болевых вазоокклюзионных кризов, вызванных закупоркой мелких сосудов, ишемией и даже некрозом окружающих тканей. Наиболее часто в результате вазоокклюзии страдают кости и суставы, поскольку питающие их сосуды не имеют коллатералей. Блокада микроциркуляции в костных сосудах приводит к резкой болезненности суставов кистей рук и стоп (серповидноклеточный дактилит или парестезия кистей и стоп), асептическому некрозу головок бедренной и плечевой костей. Нередко развиваются трофические язвы нижних конечностей. Нарушение оксигенации эритроцитов в легких в результате воспалительных легочных заболеваний, тромбоэмболии и жировой эмболии (поскольку в костном мозге также могут развиваться некрозы) может привести к окклюзии легочных сосудов и, как следствие, к выраженной дыхательной недостаточности. Возможны окклюзии мозговых сосудов с картиной острого нарушения мозгового кровообращения и сосудов почек с гематурией и даже развитием острой почечной недостаточности. Тромбоз сосудов сетчатки глаз нередко служит причиной слепоты у таких больных. Таким образом, по-

лиорганность вазоокклюзионного синдрома при СКА очевидна и нередко угрожает жизни пациента.

Напротив, интенсивность гемолиза при СКА, как правило, невысока. С детства развивается умеренная анемия (гемоглобин 70–80 г/л), которая в целом неплохо переносится, но вызывает хроническую тканевую гипоксию, что придает больным характерный внешний облик: астеническое телосложение, длинные и тонкие конечности, увеличение живота из-за гепатоспленомегалии и, нередко, башенный череп. Наблюдается также инфантилизм с признаками гипогонадизма.

Вазоокклюзия также имеет место в сосудах селезенки, приводит к инфарктам селезеночной пульпы с последующим фиброзом ткани селезенки, что сопровождается уменьшением ее размеров и снижением способности участвовать в иммунных реакциях. Развивается функциональный аспленизм, что значительно снижает устойчивость больных СКА к инфекциям, которые могут приобретать септический характер.

При относительно стабильном течении анемии у больных СКА может наблюдаться резкое снижение гемоглобина вследствие гипергемолитических, апластических и секвестрационных кризов.

Гипергемолитические кризы характеризуются резким усилением гемолиза, которое вызывает резкое снижение уровня гемоглобина и усиление желтухи. Причиной развития гипергемолитических кризов чаще всего бывают малярия и другие инфекции, которые носят септический характер.

Апластические кризы проявляются снижением уровня гемоглобина, панцитопенией и ретикулоцитопенией. Считается, что причиной развития апластических кризов является воздействие парвовируса на стволовые клетки больного.

Секвестрационные кризы характеризуются резким падением уровня гемоглобина без признаков усиления гемолиза. При этом отмечается увеличение печени и селезенки, в которых скапливается (секвестрируется) большая масса эритроцитов. Причиной этих кризов является нарушение оттока крови от этих органов вследствие тромбозов венозных сосудов.

Диагностика

Анемия при СКА носит нормохромный характер. При СКА, в отличие от носительства HbS, эритроциты в форме серпа могут быть видны в обычных мазках крови, где также нередко присутствуют мишеневидные эритроциты, нормобласты и эритроциты, содержащие базофильную пунктацию и тельца Хауэлла—Жолли.

Нередко наблюдаются лейкоцитоз и умеренный моноцитоз. Характерно замедление СОЭ.



РИС. 10.8. Электрофорез гемоглобинов при серповидноклеточной анемии (полоса патологического гемоглобина S) (материалы В.К. Альпидовского)

В костном мозге обнаруживается гиперплазия красного ростка кроветворения.

Отражением гемолитического процесса при СКА являются ретикулоцитоз, гипербилирубинемия и уробилинурия.

Диагноз СКА устанавливают на основании положительных результатов проб на серповидность. Наиболее распространены проба с метабисульфитом и проба наложения жгута на основание пальца, при которых создаются условия для ускоренного восстановления гемоглобина и перехода эритроцитов, содержащих HbS, в серповидную форму. Окончательным подтверждением диагноза СКА может служить обнаружение HbS при электрофорезе гемоглобина на бумаге или геле (крахмальном, агаровом или акриловом) (рис. 10.8).

Лечение

Лечение СКА в настоящее время носит в основном симптоматический характер.

В период клинко-гематологической компенсации, как правило, осуществляются мероприятия, направленные на предотвращение обострений заболевания, которые включают:

- ✓ регулярные профилактические осмотры;
- ✓ организацию адекватного питания;
- ✓ профилактику инфекций применением антибиотиков пролонгированного действия и всех стандартных иммунизаций;
- ✓ постоянную противомаларийную профилактику;
- ✓ ежедневный прием фолиевой кислоты.

Вне ремиссии лечение СКА определяется характером криза, преобладающего в клинической картине заболевания.

При болевых (тромботических) кризах для улучшения микроциркуляции в мелких сосудах рекомендуется насыщение организма жидкостями (в/в 5% раствор глюкозы, растворы низкомолекулярного декстрана) и щелочными солями (бикарбонат натрия и магния сульфат), назначение анальгезирующих, седативных и сосудорасширяющих средств и антикоагулянтов.

При гемолитических секвестрационных кризах, сопровождающихся быстрым падением уровня гемоглобина до 60 г/л и ниже, показано переливание эритроцитарной массы, а при наличии тромботического компонента — мероприятий, использующихся для лечения болевых кризов.

Больным СКА со значительной спленомегалией и панцитопенией вследствие гиперспленизма рекомендуется удаление селезенки, хотя в остальных случаях СКА спленэктомия неэффективна.

В последние годы среди средств, уменьшающих феномен серповидности при СКА, хорошо изучена гидроксимочевина. Доказано, что ежедневное применение гидроксимочевины уменьшает способность серповидных клеток прилипать к сосудистому эндотелию. Ежедневный прием гидроксимочевины в дозе 10–15 мг/кг приводит к значительному уменьшению частоты болевых кризов, возрастает уровень гемоглобина, снижается потребность в гемотрансфузиях. Значительно улучшается качество жизни пациентов. У части больных с функциональным аспленизмом восстанавливается функция селезенки. Наиболее эффективна гидроксимочевина у подростков и взрослых. В некоторых случаях СКА для получения клинического и гематологического эффекта доза гидроксимочевины может быть увеличена до 30 мг/кг/сут. Конечно, снижение числа лейкоцитов и тромбоцитов при длительном приеме гидроксимочевины наблюдается у всех больных СКА, поэтому необходимо выполнять анализы крови каждые 4–8 нед. Оптимальным в процессе лечения считается уровень гранулоцитов более 2000/мкл, тромбоцитов — более 80 000/мкл.

Не описано ни одного случая возникновения лейкоза или других опухолей у больных СКА, многие годы получавших терапию гидроксимочевинной.

В лечении СКА используется и другая терапия — прием аналога цитидина децитабина, талидомида. Требуется проведение дальнейших клинических исследований для оценки безопасности указанных препаратов.

Наиболее эффективная стратегия в лечении СКА — ТКМ с целью восстановить синтез гемоглобина А. Однако доступность этого метода ограничена тяжестью процедуры, недостатком доноров, необходимостью проведения тяжелой супрессивной терапии после ТКМ. Особое внимание

сегодня уделяется успехам клеточной инженерии, целью которой является внедрение генного вектора, отвечающего за синтез фетального гемоглобина, в гемопоэтические клетки. Однако, учитывая внедрение в геном хозяина чужеродного генетического материала, вопрос проонкогенности остается объектом интенсивного изучения.

Течение и прогноз

СКА свойственно волнообразное течение: периоды обострения (кризы) сменяются периодами относительного благополучия. Ранее многие больные СКА умирали в детстве от инфекционных осложнений и тяжелых гемолитических кризов. В настоящее время при проведении всех необходимых профилактических мероприятий, включая прием гидроксимочевины, многие больные доживают до старости и даже имеют детей. Особенно благоприятно и почти бессимптомно СКА протекает у больных с персистирующим носительством HbF.

Гетерозиготное состояние по HbS (HbAS) в обычных условиях не сопровождается какими-либо клиническими проявлениями, кроме наблюдающихся в редких случаях изогипостенурии и гематурии. Эти осложнения, по-видимому, обусловлены высокой осмолярностью, которая создается в почечной паренхиме, способной вызвать серповидность и связанное с ней нарушение микроциркуляции в почках.

При некоторых экстремальных ситуациях, сопровождающихся падением парциального давления кислорода (при подъеме на высоту, полете в негерметичной кабине самолета, гипоксии во время наркоза), у носителей HbS возможно образование значительного количества серповидных эритроцитов, способных вызывать вазоокклюзионные кризы.

10.14. Талассемия

Талассемии — это группа наследственных заболеваний, относящихся к количественным гемоглобинопатиям, при которых имеет место нарушение синтеза полипептидных цепей глобина α или β , что приводит к уменьшению образования одной или нескольких фракций нормального гемоглобина либо, в редких случаях, к формированию гемоглобина, не встречающегося у здоровых людей.

При гомозиготных состояниях этот дефект синтеза цепей глобина проявляется гемолитической анемией разной степени выраженности. При гетерозиготных β -талассемиях заболевание проявляется слабовыраженной гипохромной анемией, а признаки гемолиза отсутствуют.

В зависимости от нарушения синтеза α - или β -цепей глобина выделяют две основные формы заболевания: α - и β -талассемию.

10.14.1. α -талассемия

α -талассемия впервые была описана в 1955 г. Выявляется в Греции, Таиланде, Нигерии, Азербайджане, Дагестане.

Этиология и патогенез

В основе α -талассемии лежит нарушение синтеза α -цепей глобина. Поскольку эти цепи входят в состав всех нормальных фракций гемоглобина, при α -талассемии происходит равномерное снижение их синтеза.

Две почти идентичные копии гена α -глобина находятся на хромосоме 16. Наиболее часто встречается потеря одного или нескольких из этих 4 генов (80–85 % случаев).

Клиника

Клинические проявления α -талассемии напрямую коррелируют со степенью нарушения синтеза α -глобиновых цепей. При данном виде аномалии симптомы менее выражены, чем при β -талассемии, что связано с наличием 4 генов α -глобина. Адекватное количество α -цепей образуется до тех пор, пока не утрачивается 3 или 4 гена. Кроме того, β_4 -тетрамер (или HbH), образующийся при недостатке α -цепей, более растворим, чем α_4 -тетрамер. Вследствие этого даже при выраженном нарушении синтеза α -цепей при α -талассемии гемолиз гораздо менее выражен, а эритропоэз более эффективен, чем при β -талассемии.

Гомозиготная α -талассемия, когда поражены все 4 гена, ответственные за синтез α -цепей, — самая тяжелая форма α -талассемии. Встречается такая форма только в странах Юго-Восточной Азии. Это состояние несовместимо с жизнью. Беременность в подобных случаях заканчивается самопроизвольным выкидышем, мертворождением или гибелью плода в первые часы жизни (водянка плода), т. к. у плода не синтезируется фетальный гемоглобин ($\alpha_2\gamma_2$). Свободные γ -цепи образуют тетрамеры (γ_4), так называемый гемоглобин Барт. Такой гемоглобин обладает высоким сродством к кислороду, что приводит к гипоксии тканей плода, сердечной недостаточности, а в итоге — к гибели плода.

Диагностика

В крови — выраженные эритробластемия, гипохромия, макроцитоз, мишеневидность, анизо- и пойкилоцитоз. Электрофоретически в эритроци-

тах обнаруживается гемоглобин Барт (80–90%) в сочетании с HbH (см. рис. 10.8).

10.14.2. β -талассемия

β -талассемия обусловлена рядом мутаций в локусе β -глобина на хромосоме 11, нарушающих синтез β -цепей. Эти мутации могут происходить на разных стадиях экспрессии гена, отвечающего за синтез β -цепей: дефект ДНК, нарушение гена — регулятора цепей глобина или транспортной РНК.

Эпидемиология

β -талассемия широко распространена в странах Средиземноморья (Италия, Греция, Кипр, Турция и др.), Центральной и Восточной Африке, на Ближнем и Среднем Востоке, в Индии, Юго-Восточной Африке. Предполагается, что широкая распространенность заболевания есть результат лучшей переносимости малярии больными-гетерозиготами по β -талассемии, однако механизм остается неясным.

Этиология и патогенез

При ограничении транскрипции тРНК обычно снижается синтез β -цепей — β^+ -талассемия. При β^0 -талассемии мутация происходит в зоне кодирования и вызывает полную остановку синтеза β -цепей. Всего описано более 100 различных мутаций локуса β -глобина, которые передаются доминантно, но иногда возникают в результате спонтанных мутаций.

Патогенез клинических проявлений при гомозиготной β -талассемии связан не только с недостаточной продукцией нормального гемоглобина, но и с относительной избыточной выработкой малорастворимых α -цепей, свободные α -цепи образуют тетрамеры. В количественном отношении α -цепи вырабатываются нормально. Эти избыточные α -цепи в виде внутриклеточных преципитатов выпадают в осадок, разрушая мембрану клеток-предшественниц эритроцитов, вызывая их внутрикостномозговую гибель (неэффективный эритропоэз) и гемолиз уже образовавшихся эритроцитов. Все это приводит к развитию основного симптома гомозиготной талассемии — анемии.

В ответ на развитие тканевой гипоксии, сопровождающей анемию, почки значительно повышают выработку ЭПО, который стимулирует формирование кроветворной ткани в костях, где она обычно отсутствует, вызывая деформацию костей (башенный череп, монголоидность и др.), а также образование экстрамедуллярного кроветворения в печени и селезенке с их выраженным увеличением.

Клиника

Выраженность клинических проявлений при гомозиготной β -талассемии зависит от степени нарушения синтеза β -цепей.

Самая тяжелая форма, или болезнь Кули, обозначается как большая β^0 -талассемия. При этой форме полностью отсутствует синтез β -цепей.

Анемия при большой талассемии развивается уже к первому году жизни ребенка и сопровождается отставанием в психическом и физическом развитии. Со временем анемия прогрессирует, появляется желтушность кожи и склер, значительно увеличивается селезенка и печень, нередко на коже ног образуются трофические язвы. Характерен внешний вид больных детей с болезнью Кули: непропорционально большая деформированная голова (башенный череп), приплюснутый нос, суженные глазные щели и выпуклые скулы (признаки монголоидности). Дети резко отстают в развитии, отмечают повышенную восприимчивость к инфекциям, половое недоразвитие.

При рентгенологическом исследовании трубчатых костей отмечаются истончение кортикального слоя и расширение костномозгового канала. Для рентгенографической картины костей черепа характерны расширение диплоического пространства костей свода черепа и появление радиальной исчерченности — вид ежика или щетки. Сходные изменения структуры наблюдаются в метафизах трубчатых костей, плоских костях таза, лопатках и ребрах.

В крови — глубокая анемия (концентрация гемоглобина — 30–50 г/л), выраженная гипохромия, анизцитоз, значительная мишеневидность эритроцитов, базофильная пунктация. При электрофорезе гемоглобина эритроцитов 98% составляет HbF, 2–3% — HbA₂ и большое количество свободных α -цепей.

Ранее прогноз при этой форме заболевания был крайне неблагоприятным, поскольку большинство детей умирали в возрасте 3–4 лет. В настоящее время выздоровление детей с этой тяжелой патологией возможно после аллотКМ.

При среднетяжелой и промежуточной формах β^+ -талассемии смягчение тяжести заболевания обусловлено частичным сохранением синтеза β -цепей, а следовательно, присутствием в эритроцитах нормального HbA.

От способности синтезировать β -цепи зависит тяжесть течения заболевания. При незначительной продукции β -цепей эта форма β^+ -талассемии, тип I, обозначается как среднетяжелая и по клинике приближается к болезни Кули. Больные доживают до школьного возраста, а в их эритроцитах преобладает HbF (60–80%), HbA₂ (3–9%), свободные α -цепи и появляется небольшое количество HbA.

β^+ -талассемия, тип II, с более выраженной продукцией β -цепей описывается как промежуточная форма с менее выраженной анемией. Больные

доживают до зрелого возраста, при адекватной гемотрансфузионной терапии практически не отстают в развитии и способны заканчивать школу, колледж и даже получать высшее образование.

Диагностика

Диагностика гомозиготной β -талассемии не вызывает больших трудностей:

- ✓ признаки гемолитической анемии с детства;
- ✓ отставание в развитии и деформация скелета (болезнь Кули и среднетяжелая форма);
- ✓ гепато-, спленомегалия;
- ✓ мишеневидность и гипохромия эритроцитов;
- ✓ преобладание при электрофорезе HbF и свободных α -цепей, увеличение HbA2 (рис. 10.9);
- ✓ молекулярная диагностика (исследование мутаций генов, кодирующих цепи гемоглобина) (рис. 10.10).

Лечение

Большим достижением в лечении тяжелой и среднетяжелой форм β -талассемии стало применение аллоТКМ (чаще от брата или сестры), позволившее в 80–90% добиться выздоровления ранее некурабельных больных.

Больные с промежуточной формой β^+ -талассемии, как и лица с тяжелой формой заболевания, не могут жить без периодических трансфузий эритроцитарной массы, частота которых регулируется уровнем концентрации гемоглобина.

Для нормального развития ребенка рекомендуется поддерживать концентрацию гемоглобина на уровне 100–110 г/л. Регулярные гемотрансфузии в сочетании с повышенным всасыванием железа в кишечнике у больных с анемией создают опасность развития гемосидероза с поражением

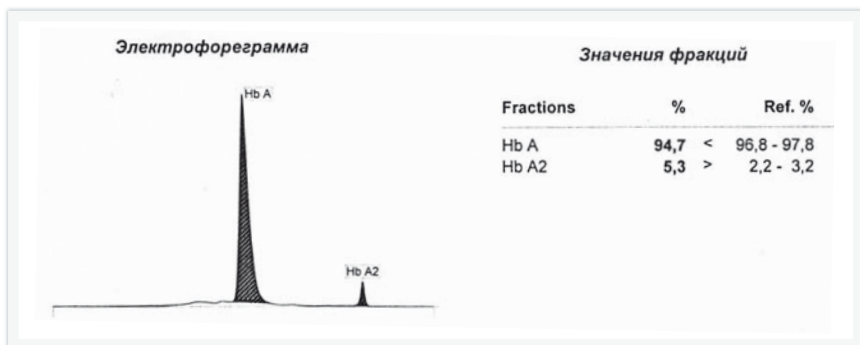


РИС. 10.9. Электрофорез гемоглобинов. Увеличение HbA2 у больного с малой β -талассемией

Выявление делеций 3.7; 4.2; 20.5; FIL; MED; SEA; THAI с вовлечением генов альфа-глобинов

Результат обследования

При поиске наиболее частых делеций с вовлечением генов альфа-глобинов методом ПЦП, с анализом продуктов после электрофореза в агарозном геле, делеции 3.7; 4.2; 20.5; FIL; MED; SEA; THAI не выявлены.

При анализе последовательности генов альфа-глобина *HBA1* и *HBA2* методом прямого секвенирования мутации в стоп-кодоне не обнаружены.

Выявление мутаций в гене бета-глобина (*HBB*)

Результат обследования

Анализ последовательности гена бета-глобина *HBB* методом прямого секвенирования показал наличие мутации CD36/37 -T в гетерозиготном состоянии.

Мутация описана в литературе, как приводящая к β^0 -талассемии.

РИС. 10.10. Скан заключения молекулярного анализа у того же больного

сердца (кардиомегалия), печени (фиброз), поджелудочной железы (сахарный диабет), почек (почечная недостаточность) и других органов. Поэтому гемотрансфузионная терапия должна сочетаться с применением хелатообразующих лекарственных препаратов (дефероксамин, деферазирокс), которые способны связывать свободное сывороточное железо, внутриклеточное железо из гепатоцитов, извлекать его из комплекса с трансферрином и ферритином.

При массивной спленомегалии рекомендуется проведение спленэктомии. Показания:

- ✓ прогрессирующее увеличение размеров селезенки (> 8 см из-под края реберной дуги);
- ✓ увеличение потребности в гемотрансфузиях более чем на 50% от исходного уровня в течение 6 мес.;
- ✓ повышение потребности в эритроцитарной массе более чем на 250 мл в течение года.

Прогноз

Тяжелая и среднетяжелая формы талассемии без радикального лечения (ТКМ) имеют неблагоприятный прогноз. Больные часто зависимы от

гемотрансфузий, что, в свою очередь, резко ограничивает качество жизни и вызывает большое количество осложнений. Такие пациенты, как правило, не доживают до зрелого возраста. Легкие формы β -талассемии и большинства α -талассемий позволяют пациентам доживать до взрослого состояния без серьезных проблем со здоровьем, часто проявляются только в пожилом возрасте, когда симптомы анемии становятся более выраженными.

10.15. Гемолитические анемии, связанные с неэритроцитарными факторами

10.15.1. Маршевая гемоглобинурия

Связана с повышенным разрушением эритроцитов в капиллярах стоп при длительной ходьбе, сопровождающейся ударами стоп о землю. Проявляется признаками внутрисосудистого гемолиза: появление гемоглобинурии, гемосидеринурии (темной мочи) после длительных переходов, анемия, как правило не развивается.

Лечение. Специализированного лечения не требуется, рекомендовано воздержаться от нагрузки на стопы (избегать длительных переходов, ношение мягкой обуви), при длительном течении заболевания возможно снижение содержания железа — развитие ЖДА, требующей назначения препаратов железа.

10.15.2. Анемия при патологии сосудов среднего и большого диаметра

Наблюдаются признаки внутрисосудистого гемолиза, связанного с турбулентным течением крови в измененных сосудах (коарктация аорты, аневризмы сосудов, ангиомы, пороки сердца, искусственные клапаны сердца, злокачественные опухоли).

Лечение связано с устранением причины гемолиза, при хронической гемоглобин- и гемосидеринурии — назначение препаратов железа.

11.15.3. Микроангиопатические гемолитические анемии

Термин «микроангиопатическая гемолитическая анемия» (МАГА) используется для обозначения гемолитического синдрома, в основе которого лежит фрагментация эритроцитов во время их циркуляции по измененным мелким сосудам.

Наиболее часто МАГА наблюдается при иммунокомплексной патологии и ДВС-синдроме, обуславливающих развитие:

- ✓ гемолитико-уремического синдрома;
- ✓ тромботической тромбоцитопенической пурпуры;
- ✓ массивного тромбообразования и при преждевременной отслойке плаценты, эмболии околоплодными водами и других заболеваниях.

Этиология и патогенез

Поражение мелких сосудов (в основном, артериол) при иммунокомплексной патологии и ДВС состоит в нарушении целостности сосудистого эндотелия и внутрисосудистом отложении фибрина. Эритроциты, проходя через небольшие отверстия между нитями фибрина или контактируя с отростками клеток поврежденного эндотелия, травмируются, в результате чего они распадаются на отдельные фрагменты (шистоциты) или теряют часть оболочки, принимая форму микросфероцитов. Интенсивность фрагментации эритроцитов зависит от распространенности микроангиопатии и скорости тока эритроцитов через пораженные сосуды. Последняя во многом определяется величиной артериального давления, которое при многих заболеваниях, сопровождающихся иммунокомплексной патологией и ДВС-синдромом, оказывается повышенным.

Клиника

Течение МАГА во многом зависит от основного заболевания.

При *гемолитико-уремическом синдроме*, наблюдающемся в основном у детей после инфекционных заболеваний и вакцинаций, симптомы гемолитической анемии (слабость, повышенная утомляемость, бледность и желтушность кожных покровов) сочетаются с признаками быстро нарастающей почечной недостаточности (отсутствие аппетита, рвота, боль в поясничной области, олигурия и анурия).

При *тромботической тромбоцитопенической пурпуре*, которая чаще встречается в возрасте 30–40 лет и характеризуется более распространенными сосудистыми поражениями, в клинической картине преобладают геморрагический синдром, являющийся следствием глубокой тромбоцитопении, и неврологические нарушения: потеря сознания, делирий, афазия, атаксия и др.

При *острой дефибринации*, развивающейся при сепсисе, преждевременной отслойке плаценты, эмболии околоплодными водами и некоторой другой акушерской патологии, в клинике доминируют профузные кровотечения, обусловленные полной потерей способности крови к свертыванию. Поскольку гемолиз при МАГА, сопровождающей эти состояния, происходит в основном внутрисосудисто, селезенка и печень, как правило, не увеличены.

Лабораторные данные

Выраженность анемии при МАГА зависит от распространенности сосудистых поражений. При просмотре мазка крови обращает на себя внимание присутствие большого количества фрагментов эритроцитов (шистоцитоз). Отмечаются также микросфероцитоз, наличие нормобластов, полихромазия и умеренный ретикулоцитоз. Число лейкоцитов повышено за счет нейтрофилов. В большинстве случаев наблюдается тромбоцитопения вследствие потребления кровяных пластинок в процессе ДВС.

Наиболее выраженная тромбоцитопения наблюдается при тромботической тромбоцитопенической пурпуре и острой дефибринации.

Проба Кумбса отрицательная, продолжительность жизни эритроцитов укорочена.

В костном мозге — гиперплазия эритроидного ростка и некоторое увеличение количества мегакариоцитов за счет молодых форм.

Увеличение уровня свободного гемоглобина сыворотки, низкая концентрация гаптоглобина и умеренная гипербилирубинемия свидетельствуют о внутрисосудистом характере гемолиза.

При развитии почечной недостаточности в плазме повышается содержание остаточного азота, азота, мочевины и креатинина. При острой дефибринации наблюдаются увеличение ПТВ и ТВ, снижение концентрации факторов V, VIII, фибриногена и повышение содержания ПДФ.

При хроническом ДВС, которое наблюдается при гемолитико-уремическом синдроме и тромботической тромбоцитопенической пурпуре, концентрация в крови свертывающих факторов, включая фибриноген, может быть нормальной или даже повышенной. Однако содержание ПДФ, как правило, увеличено, а уровень АТIII снижен.

Диагностика

В диагностике МАГА ведущее значение имеет обнаружение шистоцитоза в мазках крови и признаков ДВС: прогрессирующей тромбоцитопении, фибриногенопении, повышенного содержания ПДФ, D-димера, наличия активированных факторов X, XII и снижения уровня АТIII.

Лечение

Лечение МАГА включает:

- 1) терапию основного заболевания, вызвавшего развитие ДВС;
- 2) терапию ДВС с помощью гепарина в дозе 25–30 ЕД/кг/ч, переливаний плазмы (источник АТIII), альбумина, декстрана и введения антифибринолитических препаратов (апротинин и др.);
- 3) обменные переливания крови и плазмаферез;
- 4) при значительной анемизации — заместительные гемотрансфузии.

Прогноз

Прогноз при МАГА целиком зависит от основного заболевания. Так, если при гемолитико-уремическом синдроме умирает 5% больных, то при тромботической тромбоцитопенической пурпуре смертность в первые 3 мес. достигает 80%, а менее 10% больных живут более 1 года.

10.15.4. Анемия, вызванная воздействием химических агентов и паразитов (малярия)

Анемия развивается в связи с непосредственным повреждением эритроцитов малярийными плазмодиями (шизогония) или различными синтетическими (фенилгидразин, мышьяк, свинец) веществами. В дебюте заболевания основной гемолиз проходит внутри сосудистого русла, затем, при гиперплазии органов РЭС (гепатоспленомегалия), присоединяется внутриклеточный гемолиз.

Для малярии характерна клиническая картина, связанная с жизненным циклом малярийного плазмодия: 3–4-дневная фебрильная лихорадка гектического типа в сочетании с появлением темной (красной) мочи, увеличением печени и селезенки, анемией.

Диагностика связана со своевременным определением характерных клинических симптомов заболевания, выявлением малярийных плазмодиев в эритроцитах (толстая капля).

Лечение связано с противомаларийной терапией, инфузионной терапией, улучшающей реологию крови, профилактикой ДВС-синдрома при тяжелых гемолитических кризах.

11.15.5. Анемия при отравлении гемолитическими ядами

Развивается при отравлении природными биологическими ядами (отравление грибами, укусы змей).

Интенсивность гемолиза эритроцитов человека, вызываемого биологическими ядами, пропорциональна концентрации яда и температуре среды: при температуре 37 °С гемолиз значительно интенсивнее, чем при 2 °С.

В ядах аспидов содержатся прямой и непрямой гемолизины, под влиянием которых развивается гемолитический эффект, а в ядах гремучих змей и гадюк — непрямой гемолизин, ассоциированный с фосфолипидом А. Гемолитическое действие фосфолипазы А осуществляется в присутствии незритроцитарного источника фосфолипидов лецитина, который под влиянием фермента превращается в лизолецитин и действует на мембрану эритроцитов. Гемолизу предшествуют повреждение мембраны

эритроцитов и расщепление ее фосфолипидов. Прямой гемолизин непосредственно разрушает эритроциты, что обусловлено как осмотическим, так и неосмотическим компонентом, тогда как литический эффект фосфолипазы А связан с неосмотическим компонентом.

Змеиные яды по-разному действуют на свертывающую систему крови: могут вызывать коагулирующий, антикоагулирующий эффекты, оказывать двухфазное действие.

Лечение. Обеспечить полный покой и неподвижность конечности с местом укуса, запрещено накладывать жгут, лучше провести экстракцию крови из раны (аспирация крови резиновой грушей, надрез раны). Обильное питье. Показана экстренная госпитализация.

Специфическое лечение — введение антитоксической иммунной сыворотки. Симптоматическая терапия направлена на предотвращение шока и дыхательных расстройств, меры по борьбе с инфекцией и осуществление общих поддерживающих мероприятий.

10.15.6. Анемия при инфекциях

Наиболее выражен гемолиз эритроцитов при заболеваниях, связанных инфицированием *Clostridium perfringens*, α - и β -гемолитическими стрептококками, менингококками.

В крови, помимо анемии, непрямой гипербилирубинемии, выявляются эхиноцитоз, шизоцитоз, тромбоцитопения, связанные с активацией макрофагов органов РЭС, нейтрофильный лейкоцитоз.

Лечение связано с дезинтоксикационной, антибактериальной терапией; анемия, как правило, нетяжелая, не требующая трансфузии эритроцитарной массы.

10.15.7. Анемия при гиперспленизме

Анемии при гиперспленизме имеют черты гемолитической анемии с внутриклеточным гемолизом, однако связаны и с повышенным накоплением (секвестрацией) эритроцитов в селезенке. Степень анемии, как правило, коррелирует с размерами селезенки, нередко сочетается с тромбоцитопенией и лейкопенией.

Лечение таких анемий включает спленэктомию, если анемии или тромбоцитопении тяжелой степени, а спленомегалия связана с изолированной патологией селезенки (саркома селезенки, лимфоцитомы селезенки, гиперплазия селезенки при наследственном сфероцитозе, хронической АИГА). Спленэктомию противопоказано при миелопролиферативных заболеваниях (остеомиелофиброз, эритремия), при заболеваниях печени (токсический, алкогольный цирроз печени, хронический вирусный гепатит

с исходом в цирроз). При умеренной анемии показаны выжидательная тактика, лечение основного заболевания, что может привести к уменьшению селезенки (химиотерапия при гемобластозах, гепатопротекторы при заболеваниях печени).

Гемотрансфузии у таких больных неэффективны, т. к. они только усугубляют спленомегалию и клинику гиперспленизма. По жизненным показаниям при тяжелой анемии возможно переливание отмытых эритроцитов, а при тяжелой тромбоцитопении с геморрагическим синдромом показаны трансфузии тромбоцитарной массы.

10.16. Острая постгеморрагическая анемия

Острая постгеморрагическая анемия связана с быстрой потерей большого объема крови. Степень анемизации зависит от скорости и объема теряемой крови. Причинами могут быть кровотечение из органов ЖКТ (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, прободение кишечника при травме, разрушении сосудов опухоли), органов дыхательной системы (кровохарканье при туберкулезе, инфаркте легкого, гемоторакс при травме), повреждение крупных сосудов, сосудов брюшной полости при тупой травме (разрыв печени селезенки) или резаной проникающей ране живота, маточных кровотечениях (послеродовое кровотечение, отслойка плаценты, внематочная беременность с разрывом маточной трубы. При потере 10–15% объема циркулирующей крови (ОЦК) не возникает существенных изменений самочувствия, уменьшение ОЦК > 25% обуславливает тяжелые состояния, требующие обязательной госпитализации и интенсивной терапии. Первые признаки острой кровопотери, как правило, клинические (коллапс — резкая слабость, головокружение, снижение АД, тахикардия, холодный пот, бледность, рвота, судороги), и только после этого развиваются лабораторные изменения.

Острую кровопотерю следует считать массивной, если в течение нескольких часов потеря крови составила не менее 30% ОЦК и при этом регистрируются стойкое снижение АД, уменьшение почасового диуреза, одышка, выраженная бледность кожных покровов и конъюнктив. Основным повреждающим фактором при остром эпизоде считается развитие гипотензии, гипоксемии и гипоксии вследствие массивной кровопотери, активация системы свертывания с развитием ДВС-синдрома.

Клиника и диагностика

Первая стадия постгеморрагической анемии — рефлекторный спазм сосудов со снижением перфузии крови и нарушением диуреза. Длительность — 8–12 ч. В крови анемия не регистрируется в связи с потерей как

эритроцитов, так и плазмы. Может выявляться тромбоцитопения, связанная с повышенной потерей и потреблением тромбоцитов при ДВС-синдроме.

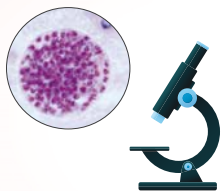
Рефлекторная фаза через несколько часов начинает сменяться гемодилюцией — разведением крови межтканевой жидкостью, задержкой жидкости в организме в связи со снижением диуреза. В эту стадию развивается анемия, соответствующая объему кровопотери, максимальное снижение гемоглобина отмечается через несколько дней после кровопотери. На 5–7-й день развивается ретикулоцитоз до появления нормобластов в периферической крови, что свидетельствует об активации гемопоэза; на этом фоне также, как правило, присутствуют тромбоцитоз и умеренный лейкоцитоз со сдвигом влево.

Лечение

Связано, с одной стороны, с обязательной диагностикой источника кровотечения и его остановкой, с другой — с восстановлением в первую очередь ОЦК и перфузии тканей, с поддержанием уровня плазменных факторов свертывания в количествах, достаточных для гемостаза, и наконец, в восполнении количества циркулирующих эритроцитов до уровня, обеспечивающего минимально достаточную доставку и потребление кислорода в тканях. Лишь при потере более 40–50% эритроцитов требуется трансфузия эритроцитарной массы, другие состояния компенсируются строгим постельным режимом или увеличением концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе (кислородная маска). Переливание эритроцитарной массы показано тем больным, которым необходимо хирургическое лечение для устранения причины кровотечения. Соотношение инфузионной и трансфузионной терапии указано в табл. 10.5.

ТАБЛИЦА 10.5. Объем и структура трансфузионных сред в зависимости от объема кровопотери (В.М. Городецкий, А.И. Воробьев, 1999)

Объем кровопотери		Трансфузионная среда, мл					
мл	% ОЦК	Соляные растворы	Коллоиды	10% альбумин	Свежезамороженная плазма	Эритроциты	Тромбоциты
< 750	< 15	2000	—	—	—	—	—
750–1500	15–30	1500–2000	600–800	—	—	—	—
1500–2000	30–40	1500–2000	800–1200	100–200	1000–1500	По показаниям	—
> 2000	> 40	1500–2000	1200–1500	200–300	1500–2000	400–600	4–6 доз



11. ПОРФИРИИ

Порфирии — группа наследственных заболеваний, связанных с нарушением цикла биосинтеза порфирина, в результате чего происходит накопление в токсических концентрациях метаболитов порфиринового обмена и снижается образование гема. При накоплении промежуточных продуктов цикла синтеза порфирина развиваются специфические токсические проявления, а при нарушении синтеза гема снижается синтез гемоглобина и формируется гипохромная анемия.

Классификация

В зависимости от преимущественной локализации нарушения синтеза порфиринов выделяют печеночные и эритропоэтические порфирии. Клинически порфирии подразделяются на острые и протекающие с поражением кожных покровов.

Классификация порфирий по локализации патологического процесса

- I. Печеночные порфирии (см. рис. 6.2):
 - ✓ порфирия при дефиците дегидразы АЛК (накопление АЛК);
 - ✓ острая перемежающаяся порфирия (дефект порфобилиногендезаминазы — накопление порфобилиногена);
 - ✓ наследственная копропорфирия (дефект копропорфириногеноксидазы — накопление копропорфириногена);
 - ✓ вариетатная порфирия (дефект протопорфириногеноксидазы — накопление протопорфириногена);
 - ✓ поздняя кожная порфирия (дефект уропорфириногендекарбоксилазы — накопление уропорфириногена).
- II. Эритропоэтические порфирии:
 - ✓ врожденная эритропоэтическая порфирия (дефект уропорфириноген-III-косинтетазы — накопление гидроксиметилбилана);
 - ✓ эритропоэтическая порфирия.

Клиническая классификация порфирий

- I. Острые порфирии:
 - ✓ порфирия при дефиците дегидразы АЛК;
 - ✓ острая перемежающаяся порфирия;

- ✓ наследственная копропорфирия;
- ✓ вариегатная порфирия.

II. Порфирии с поражением кожных покровов:

- ✓ поздняя кожная порфирия;
- ✓ наследственная копропорфирия;
- ✓ вариегатная порфирия;
- ✓ врожденная эритропозитическая порфирия;
- ✓ эритропозитическая порфирия.

При острых порфириях, как правило, отсутствуют кожные проявления или они выражены слабо. Это связано с накоплением ранних продуктов биосинтеза порфирина, которые не имеют тропности к коже. Наоборот, при накоплении субстратов, образующихся из гидроксиметилбилана, часто повреждаются кожные покровы, что проявляется фотосенсибилизацией — светобоязнью.

Клиническая картина порфирий складывается из характерных синдромов, связанных с тропностью продуктов метаболизма к определенным тканям.

Поражения нервной системы при порфириях

Наиболее тяжело протекает поражение вегетативной нервной системы, которое сопровождается сильной (вплоть до клиники острого живота) болью в животе, связанной с нарушением кровоснабжения и ишемией тонкого кишечника, запором, тошнотой, рвотой. Другим важным компонентом нарушения вегетативной нервной системы является артериальная гипертензия (вплоть до высоких цифр), которая протекает кризово. Повышение АД связано как с тахикардией, так и с ангиоспазмом, развивающимся из-за активации симпатической системы и дезактивации парасимпатической системы, нарушения функции почек вследствие токсического действия продуктов метаболизма цикла биосинтеза порфирина.

Поражение периферической нервной системы часто преобладает в клинической картине порфирий и проявляется болевым синдромом (боль в мышцах спины, шеи, грудной клетки) в сочетании с мышечной слабостью вплоть до паралича. Отличительными чертами периферической полинейропатии при порфириях являются их симметричность, преобладание в проксимальных частях конечностей с последующим их развитием в дистальных отделах. Нарушения двигательной функции сочетаются с расстройствами чувствительности, снижением кожной чувствительности и одновременным уменьшением порога болевой чувствительности. При прогрессировании заболевания в отсутствие необходимой терапии развиваются поражение черепно-мозговых нервов, дизартрия, дисфагия, в исходе — парез диафрагмы, приводящий к острой дыхательной недостаточности как проявле-

ние поражения блуждающего нерва. При гистологическом исследовании нервных волокон отмечается частичная или полная их демиелинизация, связанная с избытком АЛК.

Одним из тяжелых проявлений порфирий является поражение ЦНС. Наиболее часто это проявляется энцефалопатией, снижением умственной активности и интеллекта, неадекватным поведением, немотивированным беспокойством, депрессией, галлюцинациями, эпилептиформными припадками, отеком головного мозга.

Поражение кожи при порфириях

Поражение кожных покровов характерно для многих форм порфирии и связано с накоплением в дерме токсичных промежуточных продуктов, начиная с гидроксиметилбилана. Клинические симптомы зависят от конкретного вещества, могут проявляться гиперпигментацией и гипертрихозом, часто связаны с повышенной чувствительностью к солнечному свету. Основной механизм поражения кожи обусловлен образованием активных радикалов и высвобождением медиаторов воспаления тучными клетками при воздействии ультрафиолета, в результате чего происходит повреждение базальной мембраны, прилегающих слоев эпидермиса. На открытых участках кожи развиваются явления фотодерматоза: эритема, волдыри, плохо заживающие эрозии, трещины.

Поражение почек при порфириях

Очень характерным симптомом является изменение цвета мочи. При накоплении продуктов метаболизма порфирина часть из них выводится почками, что приводит к появлению красной или темно-коричневой мочи. Накопление пигментов в тканях почек вызывает поражение канальцев, что в сочетании с локальной гипоксией при системном нарушении кровоснабжения тканей может приводить к развитию острой почечной недостаточности.

Поражение печени при порфириях

Поражение печени обусловлено накоплением токсичных пигментов в гепатоцитах, купферовских клетках, макрофагах печени, что проявляется признаками гепатита (билирубинемией, ферментемией) и печеночной недостаточностью.

Поражение эндокринной системы при порфириях

Из поражений эндокринной системы при порфириях наиболее характерно нарушение продукции антидиуретического гормона, проявляющееся

выраженной гипонатриемией. Основным клиническим синдромом является развитие общемозговой симптоматики в связи с отеком головного мозга.

Поражение кроветворной системы при порфириях

Цикл биосинтеза порфирина является процессом образования гема, из которого собирается молекула гемоглобина, поэтому при некоторых порфириях отмечается анемия. Тяжелые анемии, связанные с недостаточным образованием гема (врожденная эритропоэтическая порфирия, отравление свинцом), характеризуются гипохромией в сочетании с повышенным гемолизом (ретикулоцитозом, спленомегалией, повышением содержания желчных пигментов). В костном мозге определяются дизэритропоэз, гиперплазия эритроидного ростка, в крови — полихромазия, базофильная пунктация эритроцитов.

При прогрессировании порфирии к неврологической симптоматике присоединяются почечная и печеночная недостаточность, нарушения в работе сердечно-сосудистой системы.

Симптомы порфирии:

- ✓ психические нарушения с неврологической симптоматикой;
- ✓ боль в животе, запор;
- ✓ изменения окраски мочи;
- ✓ тахикардия;
- ✓ гипонатриемия.

При наличии таких симптомов врач должен в первую очередь заподозрить порфирию и не предпринимать активных мероприятий, направленных на лечение того или иного симптома. Это наиболее важно у больных с подозрением на хирургическую патологию, у которых эксплоративные операции достоверно ухудшают прогноз. Важно выполнить обследование на наличие порфирии до развития тяжелых неврологических нарушений, которые могут приводить к необратимым парезам, инвалидизации и даже летальному исходу.

Диагностика

1. Определение продуктов метаболизма порфирина в моче:
 - качественный тест с реактивом Эрлиха по методу Уотсона—Шварца. Исследуется свежая порция мочи, при наличии повышенного количества порфобилиногена моча приобретает розово-красный цвет;
 - количественное определение порфобилиногена в моче (в норме не более 2 мг/л);
 - обнаружение высокой концентрации АЛК.

2. Определение продуктов метаболизма порфирина в кале. В норме количество порфиринов в кале не более 200 нмоль/г сухого вещества. Повышение уровня пигментов в моче при нормальном их значении в кале характерно для острой перемежающейся порфирии, увеличение содержания порфиринов в кале подтверждает наличие врожденной копропорфирии или вариегатной порфирии.
3. Определение продуктов синтеза порфирина в плазме. Позволяет провести дифференциальную диагностику врожденной копропорфирии и вариегатной порфирии.
4. Определение активности ферментов:
 - порфобилиногендезаминазы в эритроцитах;
 - копропорфириногенаксидазы в лимфоцитах;
 - протопорфириногенаксидазы в лимфоцитах.
5. Молекулярная диагностика. Проводится у всех членов семьи больного с установленным диагнозом порфирии.

Лечение

Порфирии являются генетически детерминированными, врожденными заболеваниями, поэтому излечение больных невозможно. Основная цель терапии — это подавление активности синтеза АЛК. Учитывая выраженное ингибиторное воздействие гема на метаболизм АЛК, показано назначение высоких доз его синтетического аналога — аргината гема (гемин). Показания к терапии — клиническая картина порфирии и наличие повышенного количества промежуточных продуктов синтеза порфирина.

Схема лечения:

- гемин (3 мг/кг в сутки в/в капельно в течение 4–7 дней);
- углеводная нагрузка (глюкоза 40% в дозе 1000 мл в сутки в/в капельно в течение 14–28 дней);
- элиминация продуктов метаболизма порфирина (плазмаферез до $\frac{1}{3}$ ОЦК 2–3 раза в неделю, 7–10 сеансов, гемосорбция);
- метаболическая терапия (2% инозин 10 мл 1–2 раза в сутки в/в капельно в течение 14–28 дней);
- симптоматическая терапия.

Симптоматическая терапия связана с купированием множественных органических и системных поражений, характерных для порфирий, и включает в себя гипотензивные средства и β -адреноблокаторы (атенолол, пропранолол), улучшение моторики ЖКТ (сенна, натрия пикосульфат), обезболивание (местная анестезия — прокаин, бупивакаин; общее обезболивание — индометацин, фентанил), центральные противорвотные средства (неостигмина метилсульфат, промазин), противосудорожную терапию центрального действия (диазепам, клоназепам). При развитии

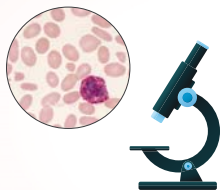
тяжелых поражений нервной системы, дыхательной системы, сердечно-сосудистой системы, почек, печени, кожи показана интенсивная терапия в отделении реанимации.

Прогноз

Прогноз порфирий зависит от частоты приступов, их тяжести, своевременности и адекватности медицинской помощи, правильности профилактических мероприятий. Полное излечение невозможно.

Профилактика

Профилактика заключается в обеспечении максимальной защиты от воздействия солнечных лучей. Необходимо избегать голодания, инфекций (вирусные гепатиты, ЦМВ, ВИЧ), приема алкоголя; исключить использование НПВС, барбитуратов, ряда антибиотиков. Показаны гормональная регуляция менструального цикла, профилактика и планирование беременности. Важным представляется ранняя молекулярная диагностика носительства генов порфирий у детей и родственников в семьях больных с подтвержденным диагнозом.



12. ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ

12.1. Патология сосудистого гемостаза

Как правило, выявляется при изменениях сосудов небольшого диаметра и характеризуется локальной кровоточивостью (носовые, желудочно-кишечные, легочные кровотечения). При этом часто не выявляется системных нарушений тромбоцитарного и плазменного гемостаза. Наиболее частые заболевания, характеризующиеся данным типом кровоточивости, — это наследственная геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Рандю—Ослера), синдром Элерса—Данлоса, синдром Казабаха—Мерритт, артерио-венозные шунты.

Болезнь Рандю—Ослера

Болезнь Рандю—Ослера (наследственная геморрагическая телеангиэктазия, геморрагический ангиоматоз) имеет семейный характер заболевания, в основе которого лежит неполноценность сосудистого эндотелия, в результате чего на разных участках кожи и слизистых оболочках губ, рта, во внутренних органах образуются множественные ангиомы и телеангиэктазии. Передается по аутосомно-доминантному типу, частота встречаемости 1:5000 человек. Клиническая картина характеризуется локальными кровотечениями (в 60% случаев — носовыми), которые наступают самостоятельно или при незначительных повреждениях, видимыми при специальном обследовании (бронхоскопия, риноскопия) изменениями сосудов и отсутствием изменений в системе гемостаза.

Лечение связано с обеспечением местного гемостаза (тампонада, сосудосуживающие средства), применением препаратов, улучшающих свертываемость крови (транексамовая кислота, этамзилат, аминокaproновая кислота, менадион), местных эпителизирующих и регенерирующих средств. При тяжелом течении заболевания (частые обильные кровотечения, сопровождающиеся системными нарушениями гемостаза и развитием анемии) используются лазерная или криодеструкция, хирургическое удаление локального очага.

Синдром Элерса—Данлоса

Это гетерогенная группа наследственных заболеваний соединительной ткани, в основе которых лежит недостаточное развитие коллагеновых структур в различных системах организма, характеризующееся растяжимостью кожи, разболтанностью суставов, плохим заживлением ран, разрывами слизистых и кожи (частые раны), геморрагическим диатезом. У больных легко возникают экхимозы, кровоподтеки, гематомы различной локализации. Возможны кровотечения из десен, желудочно-кишечные и маточные кровотечения, при этом показатели свертываемости крови, как правило, не изменены.

Диагноз устанавливают на основании анамнестических сведений (задержка моторного развития, плохая заживляемость ран, вывихи суставов), характерной клинической картины (гиперэластичность и хрупкость кожи, гипермобильность суставов в сочетании с патологией сердца, склонность к кровотечениям и экхимозам и др.).

Лечение. Специфические методы лечения не разработаны. Используются симптоматическая терапия, местный гемостаз, хирургическое лечение.

Синдром Казабаха—Мерритт

Синдром Казабаха—Мерритт — солитарная гемангиома с тромбоцитопенией и нарушением коагуляционного гемостаза. Чаще всего проявляется у детей грудного возраста, при этом наблюдается одна или несколько ангиом (сосудистых опухолей) на коже или внутренних органах. Кровоточивость может проявляться в виде кровоизлияний под кожу, кровотечений из слизистых, желудочно-кишечным кровотечением, кровоизлияниями в головной мозг или системным геморрагическим синдромом, связанным с ДВС-синдромом.

Диагностика основана на наличии локальной гемангиомы в сочетании с тромбоцитопенией, нарушением плазменного гемостаза и характерной клинической картиной (дебютирует у детей грудного возраста, имеет волнообразное течение).

Патогенетическое лечение связано с хирургическим удалением сосудистой опухоли, при невозможности которого можно провести эмболизацию или лучевую терапию в сочетании глюкокортикоидами.

12.2. Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна—Геноха)

Данное заболевание представляет собой асептическое воспаление стенок микрососудов со множественным микротромбообразованием, поражающим сосуды кожи и внутренних органов (чаще всего почек и кишечника).

Этиология

Этиологические факторы включают инфекции, прививки, хроническую инфекцию, аллергические реакции, укусы насекомых, паразитарные инфекции, переохлаждение, физические и эмоциональные перегрузки.

Патогенез

Патогенез заболевания связан с появлением циркулирующих иммунных комплексов, воздействующих на эндотелий, тромбоцитарный и плазменный гемостаз, в результате чего развиваются повреждение стенки мелких сосудов с формированием микротромбозов и микронекрозов тканей в пораженных участках с развитием нарушения всех звеньев гемостаза вплоть до ДВС-синдрома (рис. 12.1).

Клиника

Клинические формы геморрагического васкулита:

- ✓ кожная (кожный геморрагический синдром; см. рис. 9.5);
- ✓ кожно-абдоминальная (кожный геморрагический синдром + абдоминальный синдром: приходящая нелокализованная боль, лихорадка, лейкоцитоз);
- ✓ кожно-суставная (кожный геморрагический синдром + суставной синдром: мигрирующая боль, субфебрилитет);
- ✓ кожно-почечная, почечная (кожный геморрагический синдром + почечный синдром: гематурия, цилиндрурия, иногда нефротический синдром);
- ✓ полиорганные, смешанные формы (кожный геморрагический синдром с вовлечением сосудов легких, ЦНС, менингеальных оболочек, сердца).

Классификация геморрагического васкулита по степени тяжести:

- ✓ легкая (минимальная) степень: общее состояние нарушено мало, температура тела нормальная или субфебрильная, геморрагичес-

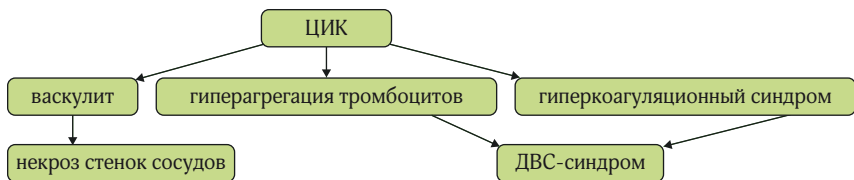


РИС. 12.1. Патогенез развития геморрагического васкулита.

ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы

кие высыпания на коже конечностей, проходящая боль в суставах, иногда — в мышцах; абдоминальный и почечный синдромы отсутствуют;

- ✓ средняя степень: общее состояние средней тяжести, температура тела повышена до 38 °С, выражен кожный и/или суставной синдром со всеми признаками воспаления; абдоминальный синдром (тошнота, рвота, боль в животе, учащение стула); изолированный мочево́й синдром;
- ✓ тяжелая степень: состояние тяжелое, жалобы на головную боль, слабость, тошноту, может быть многократная рвота с кровью, частый стул; выражен суставной, абдоминальный и почечный синдромы; кожный синдром носит сливной, некротический характер; возможны сердечно-сосудистые расстройства, поражение центральной и периферической нервной системы.

Классификация геморрагического васкулита по течению:

- ✓ острое (до 2 мес.);
- ✓ подострое (2–6 мес.);
- ✓ хроническое (> 6 мес.): редко рецидивирующее течение (1 раз в год), часто рецидивирующее (3 раза в год), непрерывно рецидивирующее (ежемесячно).

Диагностика

Болезнь Шенлейна—Геноха является диагнозом исключения, который основан на характерной клинической картине в сочетании с лабораторными изменениями, коррелирующими с тяжестью течения заболевания. Необходимо помнить, что в обязательном порядке надо проводить дифференциальную диагностику с такими заболеваниями, как аутоиммунные и иммунокомплексные заболевания, гемосидерозы кожи, наследственные и приобретенные васопатии, инфекционные и опухолевые заболевания.

Лечение

Лечение геморрагического васкулита зависит от клинической формы, тяжести и течения заболевания.

В стандартное лечение входят постельный режим, диета (ограничение жирного, жареного, приправ, сахара и т. п.) и лекарственные средства. Стартовая терапия включает применение дезагрегантов, направленных на предотвращение тромбообразования (дипиридамо́л внутрь по 25–75 мг 2–3 раза в сутки, пентоксифиллин в/в или внутрь по 200–400 мг 2–3 раза в сутки или клопидогрел 75 мг 1 раз в сутки — длительно), НПВС (диклофенак натрия 50–150 мг в сутки, разделенных на

2–3 приема, внутрь или парентерально, ибупрофен внутрь по 400–600 мг 3–4 раза в сутки в течение 14 дней).

Дополнительное лечение используется при тяжелых острых и рецидивирующих формах болезни Шенлейна—Геноха. Основная тактика направлена на профилактику и лечение ДВС-синдрома, улучшение микроциркуляции, профилактику почечной недостаточности и сепсиса. Для этого используют гепарин (1000 ЕД/ч в/в с помощью инфузомата под контролем АЧТВ), инфузионную терапию, антибактериальные и противовирусные препараты (эмпирически), антигистаминные препараты.

При резистентном и прогрессирующем течении заболевания разработан алгоритм альтернативного лечения, в который входят глюкокортикоиды (преднизолон внутрь 1 мг/кг/сут в течение 14–21 дня с постепенной отменой; пульс-терапия метилпреднизолоном в/в 500–1500 мг/сут (не более 2 г) в течение 3 дней). В качестве следующего этапа терапии, при неэффективности гормональной терапии, применяют цитостатические препараты (винкристин 1,5 мг/м² в/в 1 раз в неделю, 3–5 введений; циклофосфамид 200 мг/м² 1 раз в неделю в/в или внутрь, 3–5 введений; меркаптопурин 20 мг/м²/сут внутрь в течение 3–5 нед.). Для удаления циркулирующих иммунных комплексов при рецидивирующих формах геморрагического васкулита оправдано использование плазмафереза (замена 30–70% объема циркулирующей плазмы), первые 3–4 сеанса ежедневно, далее с перерывом 1–3 дня.

12.3. Тромбоцитопатия

Тромбоцитопатии могут быть как наследственные, так и приобретенные (при дефиците витамина В₁₂, цинге, уремии, болезнях печени, ДВС-синдроме, массивных трансфузиях, нарушении образования при МДС, миелопролиферативных заболеваниях, блокаде парапротеинами и др.).

Диагностика

Диагноз тромбоцитопатии ставится на основании петехиально-пятнистого типа кровоточивости при нормальных показателях ПТВ, АЧТВ, ТВ, фибриногена, нормальном или незначительно сниженном числе тромбоцитов (> 20 000/мкл) и нарушении агрегации тромбоцитов. Дифференциальный диагноз тромбоцитопатий проводится по разнице в реакции агрегации тромбоцитов с различными активаторами (табл. 12.1), по наличию или отсутствию второй волны агрегации. Для понимания диагностических возможностей метода агрегатограммы необходимо знать строение мембраны тромбоцита (см. рис. 8.1).

ТАБЛИЦА 12.1. Показатели агрегатограммы при различных тромбоцитопатиях

Заболевание	Реакция с активаторами агрегации		
	АДФ	коллаген	ристоцетин
Дефект рецептора Ia коллагена	N	-/↓	N
Дефект рецептора Ib vWF (синдром Бернара—Сулье)	N	N	-/↓
Дефект рецепторов IIb—IIIa фибриногена (тромбастения Гланцманна)	-	-	N
Дефект пула хранения (дефицит вещества гранул). Определяется по отсутствию только второй волны агрегации	-/↓	-/↓	N

N — норма; -/↓ — отсутствие/снижение агрегации.

Лечение

Лечение тромбоцитопатий в основном симптоматическое: организация режима, диета, местная терапия (тампонада с раствором ϵ -аминокапроновой кислоты, средства, усиливающие сократительную способность матки, и др.), заместительная терапия донорскими тромбоцитами (при геморрагическом синдроме), назначение препаратов, стабилизирующих сгусток (ингибиторы протеаз, ϵ -аминокапроновая кислота, апротинин), ингибиторов фибринолиза (транексамовая кислота), этамзилата, который обладает антигиалуронидазной активностью и увеличивает скорость образования первичного тромба.

12.4. Иммунная тромбоцитопения

ИТП (иммунная тромбоцитопения, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, болезнь Верльгофа) — иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся повышенным разрушением и нарушением продукции тромбоцитов, сопровождающееся транзиторным или персистирующим снижением числа тромбоцитов до менее 100 000/мкл. Термин «идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура» рекомендовано исключить из употребления, а аббревиатуру ИТП следует применять для обозначения иммунной тромбоцитопении.

Клиника

Клинические формы ИТП:

- ✓ острая (срок заболевания < 3 мес.);
- ✓ подострая (3–12 мес.);
- ✓ хроническая (> 12 мес.).

Степени тяжести ИТП:

- ✓ легкая форма: тромбоцитопения $> 20\ 000/\text{мкл}$, отсутствие крово-точивости;
- ✓ средней тяжести: тромбоцитопения $> 20\ 000/\text{мкл}$, петехиальные высыпания (нижняя половина тела);
- ✓ тяжелая форма: тромбоцитопения $< 20\ 000/\text{мкл}$, петехиальные высыпания (верхняя половина тела), кровоизлияния в жизненно важные органы или кровотечения (хронические персистирующие, острые массивные).

Диагностика

Для диагностики ИТП необходимы следующие критерии: тромбоцитопения менее $100\ 000/\text{мкл}$; нормальные размеры селезенки; исключение системных заболеваний крови; исключение вирусных инфекций (гепатиты В и С, ВИЧ), системных заболеваний соединительной ткани; наличие мегакариоцитоза (рис. 12.2) в костном мозге, реже — мегакариоцитопении, наличие мелких одноядерных форм мегакариоцитов с нарушением отшнуровки тромбоцитов (рис. 12.3); исследование антитромбоцитарных анти-тел (для диагностики аутоиммунного процесса необходимо более 200%).

Рис. 12.2. Микроскопический препарат среза трепанобиоптата костного мозга. Мегакариоцитоз в костном мозге

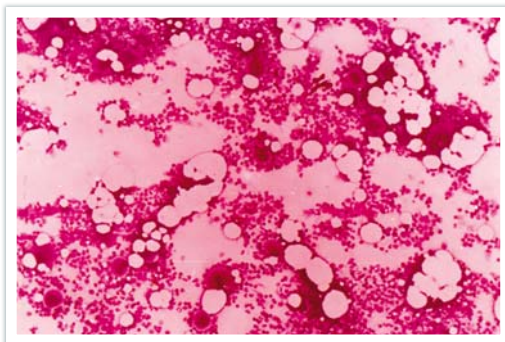
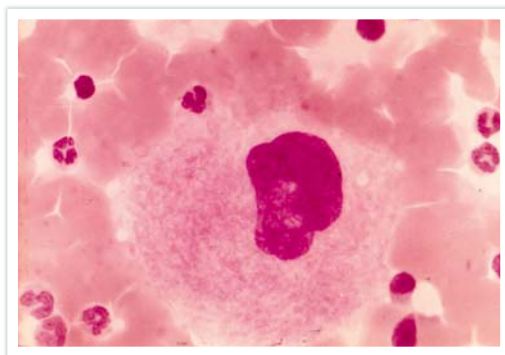


Рис. 12.3. Микроскопический препарат мазка костного мозга. Мелкие формы мегакариоцитов с нарушением отшнуровки тромбоцитов



Лечение

При количестве тромбоцитов более 50 000/мкл и неострой форме заболевания лечение, как правило, не требуется.

При легкой форме проводится симптоматическое лечение.

При стойком снижении тромбоцитов ниже 50 000/мкл, при наличии клинических проявлений заболевания последовательно применяют следующие методы:

- ✓ гормонотерапия: длительная терапия (3 нед.) преднизолоном внутрь 1 мг/кг в сутки с постепенным снижением на 5 мг 1 раз в 3 дня; пульс-терапия метилпреднизолоном 5–10 мг/кг в сутки в/в капельно в течение 3–5 дней;
- ✓ спленэктомия или ритуксимаб 375 мг/м² в/в медленно инфузоматом за 6–8 ч с премедикацией преднизолоном или антигистаминными препаратами 1 раз в неделю, 4 введения;
- ✓ иммуноглобулин человеческий 400–1000 мг/кг в/в капельно в течение 3–5 дней с последующей спленэктомией (при тяжелой тромбоцитопении и геморрагическом синдроме);
- ✓ синтетические аналоги тромбозептина (длительно, мониторинг тромбоцитов 1 раз в неделю с коррекцией дозы, отмена при уровне тромбоцитов > 400 000/мкл): ромиплостим 1 мкг/кг п/к 1 раз в неделю, элтромбопаг 50 мг внутрь ежедневно.

Прогноз

Заболевание при острой форме полностью излечимо (длительная полная ремиссия) в 80% случаев. Хронические формы нуждаются в пожизненной симптоматической терапии, профилактике снижения числа тромбоцитов до менее 50 000/мкл.

12.5. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковица, ТТП) — тромбоцитопения с характерным геморрагическим синдромом в связи с резким повышением агрегации тромбоцитов с образованием тромбоцитарных тромбов, состоящих из тромбоцитов и vWF, в мелких сосудах большинства органов.

Этиология и патогенез

Выделяют наследственную и приобретенную формы ТТП. Патогенез заболевания связан с недостаточностью фермента ADAMTS-13, уменьша-

ющего размеры мультимеров vWF посредством их расщепления, в результате чего массивные молекулы резко активируют адгезию и агрегацию тромбоцитов. При наследственной форме дефицит ADAMTS-13 вызван мутацией гена. Приобретенная (идиопатическая, при аутоиммунных заболеваниях, злокачественных опухолях, связанная с беременностью, лекарственная, после ТКМ, другие формы) ТТП характеризуется образованием антител к этому ферменту. Во всех случаях характерным признаком заболевания является снижение уровня активности ADAMTS-13 $\leq 5\%$.

Клиника и диагностика

При ТТП у пациентов отсутствуют специфические клинические симптомы. Заболевание развивается, как правило, внезапно на фоне полного здоровья, часто после гриппоподобного синдрома. Выделяют характерную пентаду признаков:

- 1) тромбоцитопения (100%), часто менее 30 000/мкл с классическим тромбоцитопеническим геморрагическим синдромом;
- 2) микроангиопатическая гемолитическая анемия (100%): ретикулоцитоз, шистоцитоз, непрямая гипербилирубинемия, повышение активности ЛДГ, снижение гаптоглобина сыворотки, отрицательная проба Кумбса;
- 3) неврологические нарушения (60–90%): нарушение сознания, головная боль, судороги, психические нарушения, очаговая симптоматика;
- 4) поражение почек (40–95%): микрогематурия, протеинурия, повышение креатинина, цилиндрурия;
- 5) лихорадка (25–60%).

Лечение

Базисная терапия ТТП (необходимо начать лечение в первые сутки болезни):

- ✓ плазмаферез в объеме 40–60 мл/кг в сутки (2–4 л);
- ✓ плазмообмен с замещением свежезамороженной плазмой (СЗП) или криосупернатантной 25–30 мл/кг в сутки;
- ✓ глюкокортикоиды (преднизолон 1–2 мг/кг в течение 3 нед. с постепенной отменой или пульс-терапия метилпреднизолоном 1 г в/в в течение 3 дней);
- ✓ антитромбоцитарные агенты (деагреганты) только внутрь: низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (75–375 мг/сут), дипиридамол (25–75 мг 3–6 раз в сутки), пентоксифиллин (100–400 мг 2 раза в сутки), если количество тромбоцитов больше 50 000/мкл.

Лечение резистентного течения заболевания требует назначения иммуносупрессивной или цитостатической терапии: винкристин 1 мг в/в струйно 4 раза в неделю; циклофосфамид 200 мг в сутки внутрь или в/в ежедневно длительно до развития цитопении; циклоспорин А (в капсулах по 25 мг) по 3–6 мг/кг/сут длительно; ритуксимаб 375 мг/м² в/в медленно инфузوماتом за 6–8 ч с премедикацией преднизолоном или антигистаминными препаратами однократно.

Прогноз

Прогноз заболевания зависит от своевременности и адекватности терапии, при отсутствии таковой летальность приближается к 100%. Применение указанного алгоритма лечения позволяет добиться выздоровления у 70–90% больных.

12.6. Гемофилия

Гемофилии А, В, С — как правило, наследственные нарушения свертывания, связанные с патологией гена, кодирующего факторы внутреннего пути плазменного гемостаза.

Эпидемиология

Частота гемофилии А — 1 случай на 10 000 человек (7500 больных в России), гемофилии В — 1 на 50 000 человек. Среди всех гемофилий гемофилия С составляет менее 5%.

Этиология

Гемофилии А и В — нарушение гена длинного плеча X-хромосомы (болеют лица мужского пола). Гемофилия С связана с различными аномалиями гена, который локализован в хромосоме 4 (болеют и мужчины, и женщины; заболевание распространено среди евреев-ашкенази).

Клиника

Клинические проявления гемофилий А и В связаны с тяжестью заболевания, при тяжелой форме дебютируют в интранатальный период, когда во время прохождения через естественные половые пути развивается кефалогематома. Яркая манифестация гемофилии наблюдается при увеличении подвижности после полугода жизни, когда ребенок начинает сидеть, вставать, падать и ударяться. Гемофилия С чаще всего протекает бессимптомно и выявляется случайно при анализе свертываемости крови.

Спонтанные кровотечения отсутствуют или незначительны; часто проявляется в виде повышенной кровоточивости во время операций и в послеродовой период.

Клиническая картина характеризуется гематомным типом кровоточивости: мягкотканые гематомы (межмышечные, забрюшинные), гемартрозы, экхимозы, носовые, десневые кровотечения, реже — желудочно-кишечные кровотечения.

Классификация гемофилии по степени тяжести указана в табл. 12.2.

Диагностика

Связана с выявлением описанных выше анамнестических данных, наличием заболеваний у предков мужского пола (для гемофилий А и В) или национальной принадлежностью (для гемофилии С), характерной клинической картиной заболевания, лабораторными данными (изолированное резкое увеличение АЧТВ, снижение активности факторов VIII, IX, XI, выявление ингибиторов к факторам VIII, IX и очень редко к фактору XI), проведением генетического анализа.

Лечение

Лечение гемофилий А и В. В настоящее время в мировой практике используется два основных подхода к терапии: в режиме «по требованию» и (при состоявшемся кровотечении) профилактический.

Режим «по требованию» существенно экономит средства и время, однако не предупреждает развитие тяжелых осложнений, что со временем приводит к инвалидизации больных и требует больших затрат на восстановление утраченных функций.

Профилактика (средство выбора по рекомендации ВОЗ) бывает первичная, которая применяется до появления симптомов, и вторичная — после частых осложнений. Этот подход более трудоемкий и дорогой, требует

Таблица 12.2. Классификации гемофилии по степени тяжести

Степень тяжести	Уровень фактора свертываемости крови, % (МЕ/мл)	Случаи кровотечения
Тяжелая	1 (< 0,01)	Спонтанное кровоизлияние, главным образом в суставы и мышечные ткани
Средняя	1–5 (0,01–0,05)	Периодическое спонтанное кровотечение, сильное кровотечение при травме, хирургическом вмешательстве
Легкая	5–40 (0,05–0,40)	Сильное кровотечение при серьезной травме или хирургической операции

постоянного наблюдения за пациентом, регулярного введения недостающего фактора. При этом сохраняется минимальный уровень фактора, не развиваются кровотечения, что позволяет больным вести нормальный образ жизни, оставаться полноценными членами общества.

В развитых странах, в т. ч. и в Российской Федерации, в настоящее время используется профилактический подход к ведению больных гемофилией. Такое лечение необходимо начинать до клинической манифестации гемофилии в возрасте 6–30 мес. Современное лечение гемофилии — это патогенетическая терапия, направленная на устранение причины повышенной кровоточивости. Для этого используются донорские концентраты факторов или рекомбинантные факторы VIII, IX с клиническим и лабораторным контролем. В настоящее время наиболее часто предлагаемым протоколом профилактики является инфузия 25–40 МЕ/кг фактора 3 раза в неделю пациентам с гемофилией А и 2 раза в неделю — с гемофилией В. При лечении геморрагического синдрома, при продолжающемся кровотечении в качестве экстренной помощи можно вводить криопреципитат (при гемофилии А) и препараты протромбинового комплекса (при гемофилии В) в расчетной дозе.

Введение криопреципитата или СЗП и препаратов протромбинового комплекса при плановой подготовке к оперативному вмешательству не оправдано в связи с низкой эффективностью, требующимися большими объемами, риском аллергических реакций и заражения трансмиссивными инфекциями. При необходимости хирургического лечения следует использовать только факторы свертывания, причем их дозировка и продолжительность применения зависят от типа выполняемой операции.

Примерно у 10–30% больных гемофилией А и у 1–5% больных гемофилией В могут появиться ингибиторы к факторам свертывания крови. У пациентов с ингибиторами при гемофилии А возможна их ликвидация посредством индукции иммунной толерантности, до начала которой следует избегать препаратов VIII фактора, например используя антиингибиторный коагулянтный комплекс. Общего мнения по вопросу оптимального проведения индукции иммунной толерантности не существует, рекомендуется использовать высокие дозы факторов свертывания — от 50 МЕ/кг 3 раза в неделю и до 200 МЕ/кг ежедневно, часто в сочетании с глюкокортикоидами.

Лечение гемофилии С связано с введением адекватного количества СЗП до, во время или после операции и родов (в зависимости от изменений лабораторных маркеров, например АЧТВ, и клинической картины заболевания).

12.7. Дефицит К-зависимых факторов свертывания

Нарушение внешнего пути свертывания коагуляционного гемостаза — дефицит II, VII, X факторов свертывания. Выделяют врожденные и приобретенные (дефицит витамина К (энтеропатии, нарушение поступления с пищей), нарушение функции печени, передозировка непрямых антикоагулянтов) формы заболевания.

Диагностика

Связана с наличием характерного геморрагического синдрома (кожный петехиально-пятнистый тип кровоточивости, кровотечения из слизистых оболочек, такие как носовые, десневые, желудочно-кишечные, маточные, легочные кровотечения, макрогематурия), резкого изолированного удлинения параметров внешнего пути свертывания в коагулограмме (увеличение ПТВ, МНО, снижение ПТИ) при отсутствии тромбоцитопении и тромбоцитопатии, количественного снижения одного или нескольких факторов в плазме.

Врожденная форма комбинированного дефицита К-зависимых факторов связана с мутацией гена *VKORC1*, расположенного на коротком плече хромосомы 16, в результате чего снижается возможность метаболизма неактивной (окисленной) формы витамина К в активную (редуцированную) форму, участвующую в пространственной модификации белков. Диагностика этого заболевания, помимо общих клинических и лабораторных критериев недостаточности витамин К-зависимых факторов, требует генетического исследования.

Лечение

Лечение подразумевает введение препаратов протромбинового комплекса, витамина К (менадион) по 10–15 мг 2–3 раза в сутки внутрь, в/м или в/в медленно до нормализации ПТВ. Проводится также симптоматическая, патогенетическая терапия (в зависимости от причины развития заболевания).

12.8. Болезнь Виллебранда

Болезнь Виллебранда — наследственное заболевание крови, характеризующееся эпизодическими спонтанными кровотечениями в связи с нарушением количественной или качественной функции vWF.

Эпидемиология

Распространенность болезни Виллебранда составляет 1 случай на 800–1000 населения, частота клинической формы — 1 на 10 000 человек, частота мутаций гена — 1–2% населения.

Этиология

Связана с нарушением функционирования генов хромосом 12, 22.

Клинические формы:

- ✓ I тип — количественный дефект vWF (частота 75–80%);
- ✓ II тип — качественный дефект vWF (частота 15%), подразделяется на подтипы: 2A, 2B, 2M, 2N;
- ✓ III тип — сочетанный дефицит в плазме, тромбоцитах, эндотелии (частота 5%), самая тяжелая форма заболевания;
- ✓ синдром Виллебранда — повышение чувствительности тромбоцитов к vWF вследствие мутации рецептора на мембране тромбоцитов;
- ✓ приобретенная болезнь Виллебранда — при аутоиммунных, лимфопрлиферативных заболеваниях, аортальном стенозе.

Клиника

Для болезни Виллебранда характерен геморрагический синдром в зависимости от формы и тяжести заболевания. В любом случае такой геморрагический синдром имеет смешанный разнообразный характер, может напоминать таковой при тромбоцитопении, гемофилии или нарушении внешнего пути свертывания. Это связано с ролью vWF как фактора адгезии тромбоцитов и фактора, стабилизирующего VIII фактор. По частоте встречаемости можно выделить следующие характерные клинические проявления:

- ✓ кожный геморрагический синдром, десневые кровотечения;
- ✓ меноррагии;
- ✓ десневые кровотечения;
- ✓ носовые кровотечения;
- ✓ длительные кровотечения после ранений и операций;
- ✓ массивное кровотечение после экстракции зуба;
- ✓ желудочные кровотечения;
- ✓ послеродовые кровотечения.

Диагностика

Этап 1: определение количества тромбоцитов, времени кровотечения, ПТИ, АЧТВ.

Этап 2: исследование количества фактора VIII, vWF, ристоцетин-ко-факторной активности.

Этап 3: тест на ристоцетин-индуцированную агрегацию тромбоцитов, исследование структуры и функции vWF.

Лечение

При лечении болезни Виллебранда используют следующие средства:

- ✓ десмопрессин (синтетический аналог вазопрессина), одним из эффектов которого является выброс VIII фактора свертывания и vWF из сосудистой стенки, в дозе 0,3 мкг/кг п/к, в/м или в/в медленно;
- ✓ транексамовая кислота 10–20 мг/кг в/в, затем внутрь 2–4 раза в сутки;
- ✓ этамзилат 125–250 мг в/м, в/в или 500–750 мг внутрь 3–4 раза в сутки;
- ✓ концентрат фактора VIII, содержащий vWF (1 МЕ 2% фактора VIII, 1,5% vWF). Расчет дозы по формуле (рекомендации ГНЦ МЗ РФ): $X = M \times (L - P) \times 0,5$, где X — доза фактора свертывания крови для однократного введения (МЕ); M — масса тела пациента (кг); L — процент желаемого уровня фактора в плазме пациента; P — исходный уровень фактора у пациента до введения препарата;
- ✓ фактор VIII рекомбинантный (при ингибиторной форме).

Прогноз

Тяжелые формы болезни, как правило, мало совместимы с жизнью и требуют постоянной трансфузионной и лекарственной терапии. Легкие формы обычно протекают субклинически, не влияя на продолжительность жизни больных.

12.9. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

ДВС-синдром (коагулопатия потребления, тромбогеморрагический синдром) — это клинически выраженное системное нарушение свертывания крови с массивным потреблением факторов свертывания и развитием полиорганной патологии.

Этиология и патогенез

Причины ДВС-синдрома: инфекции, опухоли, заболевания системы крови (острые лейкозы, эссенциальная тромбоцитемия, гемолитические

анемии, СКВ), акушерские осложнения, патология сосудистой стенки, шок любой этиологии, синдром массивного повреждения тканей (краш-синдром), интоксикации, другие состояния.

Патогенетически выделяют гиперкоагуляционную и гипокоагуляционную фазы ДВС-синдрома, однако эти стадии могут не только сменять друг друга, но и протекать практически одновременно, рецидивировать (гипокоагуляционная фаза), поэтому клинически они не выделяются.

Клиника

Клинические формы ДВС-синдрома:

- ✓ острый ДВС-синдром;
- ✓ подострый ДВС-синдром;
- ✓ хронический ДВС-синдром.

Клиническая картина острого ДВС-синдрома наиболее точно описана академиком А.И. Воробьевым. Она связана с гиперкоагуляционным синдромом или кровоточивостью с обязательным развитием полиорганной недостаточности: энцефалопатия, бронхиальное дыхание как признак интерстициального отека легких, гепатоспленомегалия, анурия, переходящая в полиурию, парез кишечника.

Диагностика

Связана с выявлением причины заболевания, скрупулезной оценкой состояния больного, оценкой функции каждого жизненно важного органа, наблюдением за пациентом в динамике. При оценке функциональных тестов важно выраженное изменение времени кровотечения и времени свертывания. В анализах крови обращают на себя внимание рост D-димера (100%), депрессия фибринолиза (100%), крайне часто выявляются тромбоцитопения, снижение АТIII. Изолированное изменение (удлинение или укорочение) рутинных клоттинговых тестов коагулограммы (АЧТВ, ПТВ, ТВ, фибриноген) отмечается только в 30–50% случаев, и только у 10–15% пациентов можно наблюдать сочетание двух или трех показателей. Поэтому основную роль в диагностике ДВС-синдрома до настоящего времени занимает именно клиническая оценка ситуации. При наличии признаков полиорганной недостаточности, характерных лабораторных изменений устанавливают диагноз ДВС-синдрома вне зависимости от наличия или отсутствия геморрагического синдрома. Кровоточивость является последней терминальной стадией процесса, когда лечебные опции должны принимать характер интенсивной терапии. Наиболее частые клинико-лабораторные характеристики ДВС-синдрома представлены на рис. 12.4 (данные академика А.И. Воробьева).

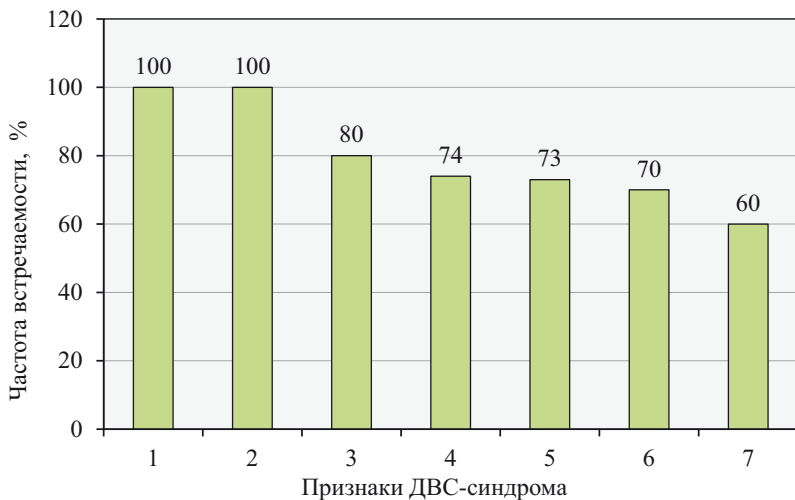


Рис. 12.4. Частота наиболее распространенных клинических и лабораторных признаков ДВС-синдрома при септическом шоке (1 — органная недостаточность, 2 — депрессия фибринолиза, 3 — удлинение протромбинового времени, 4 — геморрагический синдром, 5 — недостаточность двух и более органов, 6 — растворимый фибрин, 7 — снижение антитромбина III)

Лабораторная диагностика острого ДВС-синдрома:

- ✓ укорочение или удлинение времени свертывания;
- ✓ отсутствие ретракции сгустка;
- ✓ истощение фибринолиза;
- ✓ тромбоцитопения $< 100\ 000/\text{мкл}$;
- ✓ увеличение РФМК, ПДФ, D-димера;
- ✓ увеличение АЧТВ или ПТВ;
- ✓ уменьшение фибриногена $< 1\ \text{г/л}$, АТIII.

Лечение острого ДВС-синдрома

Лечение должно начинаться с выявления и устранения причины ДВС-синдрома. Если это инфекция, то назначается антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия, обязательно проводятся бактериальные посевы крови, т. к. ДВС-синдром характерен для септических состояний. При наличии шока любой этиологии осуществляют специфические и общие противошоковые мероприятия, дезинтоксикацию.

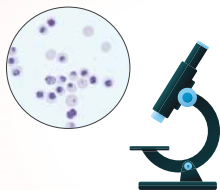
Трансфузионная терапия проводится с использованием СЗП не менее 10–20 мл/кг ежедневно под контролем коагулограммы, количества тромбоцитов. Такое лечение назначается при наличии геморрагическо-

го синдрома или для его профилактики. Трансфузия тромбоконцентрата проводится при уровне тромбоцитов ниже 20 000/мкл или резистентном к СЗП геморрагическом синдроме при любом уровне тромбоцитопении.

Лекарственная терапия в обязательном порядке включает нефракционированный гепарин в дозе 300–1000 ЕД/кг/сут в виде постоянной инфузии под контролем АЧТВ. Противопоказания для назначения гепарина или показания для его отмены — активный геморрагический синдром или высокий риск его развития.

Прогноз

Прогноз зависит от причины, вызвавшей ДВС-синдром. Так, если данное состояние развилось на фоне системных заболеваний крови, наиболее часто это острые лейкозы, то летальность крайне высокая, т. к. не удастся на этом фоне устранить причину ДВС-синдрома (ПХТ противопоказана). Если ДВС-синдром развился по причине кровотечения или инфекции, которые удастся контролировать и компенсировать, как проявления системного свертывания крови, то прогноз благоприятный. В любом случае ДВС-синдром — это не причина, а следствие тяжелых заболеваний и их осложнений, наличие которого ухудшает состояние пациента и прогноз болезни. Поэтому борьба с ДВС-синдромом должна начинаться заранее, до развития геморрагического синдрома. В ряде ситуаций уже разработаны протоколы ведения больных, позволяющие избежать развития столь грозного осложнения.



13. ТРОМБОФИЛИИ

13.1. Синдром вязких или липких тромбоцитов

Синдром вязких или липких тромбоцитов — повышенная агрегабельность тромбоцитов.

Классификация

Принципиально разделяется на первичную (или наследственную) форму заболевания, которая характеризуется гиперагрегацией тромбоцитов в бедной тромбоцитами плазме в присутствии АДФ и адреналина, и приобретенную форму.

Существует три типа наследственной формы: тип I, когда в качестве индукторов агрегации используются АДФ и адреналин, тип II — только адреналин и тип III — только АДФ.

Клиника

Чаще всего протекает без каких-либо клинических проявлений, но при прогрессировании может приводить к развитию спонтанных тромбозов, имеет значение в диагностике патологии беременности. Как правило, выявляется случайно при плановом обследовании.

Диагностика

Характерным лабораторным признаком является тромбоцитопения (от легкой до тяжелой степени). Как правило, такая тромбоцитопения устанавливается при использовании гематологических анализаторов, однако при микроскопии мазка врач отмечает не истинную, а ложную тромбоцитопению, связанную с наличием агрегатов тромбоцитов, которые прибором определяются как единичные тромбоциты.

При выявлении повышенной «липкости» тромбоцитов необходимо исследовать агрегацию тромбоцитов. При установлении повышенной агрегации речь может идти об индуцированном состоянии, связанном с активацией системы свертывания, — гиперкоагуляционном синдроме, хроническом ДВС-синдроме, эндотелиите и других состояниях, что требует исследования

коагулограммы, исключения инфекции, патологии почек, бактериального эндокардита, злокачественной опухоли и т. д.

При отсутствии причины гиперагрегации, изолированном увеличении агрегации с АДФ и адреналином необходимо исследование полиморфизмов гена A1/A2 рецептора тромбоцитов гликопротеида IIb–IIIa, обнаружение которых будет служить доказательством наследственной формы заболевания — полиморфизм L33P тромбоцитарного рецептора фибриногена. Частота встречаемости мутации в европейской популяции при обследовании пациентов с ишемической болезнью сердца составляет 10–15% и является показанием для начала профилактической терапии аспирином.

При нормальной агрегации тромбоцитов наиболее вероятно наличие на мембране тромбоцитов специфических белков, характерных для системных воспалительных, эндокринных и других заболеваний, для исключения которых обязательно обследование у ревматолога, эндокринолога.

Лечение

Синдром липких тромбоцитов — это состояние, обусловленное множеством системных патологических процессов, требующее детального обследования пациента, назначения, несмотря на наличие ложной тромбоцитопении, антиагрегантной терапии с целью профилактики тромбозов.

13.2. Аномалия факторов свертывания I, II, V, VII, VIII

Тромбофилии, связанные с отсутствием, аномалией или гиперпродукцией свертывающих факторов (прокоагулянтов): повышение резистентности фактора V к активированному протеину C, аномалия фактора II (протромбина), повышение уровня и активности фактора VII (проконвертина), гиперпродукция фактора VIII, дефицит фактора XII.

Резистентность фактора Va к протеину C

Точечная мутация гена G1691A — замена гуанина (G) на аденин (A) в позиции 1691, в результате чего происходит замена аргинина (Arg⁵⁰⁶) на глутамин (Gln) в образуемом факторе Лейден и формируются устойчивость Va и VIIIa к протеину C (наследственная тромбофилия). Клиническая картина связана с повышением тромбогенного потенциала свертывающей системы, рецидивирующими флеботромбозами и тромбоэмболиями. Частота данной мутации больше, чем дефицита антитромбина III, протеинов C и S вместе взятых, в популяции она составляет 5–15%.

При гетерозиготном носительстве (A/G) вероятность клинических проявлений в 7 раз больше, чем в нормальной популяции, при гомозиготном (A/A) — в 80 раз.

Также существует приобретенная форма резистентности фактора Va к протеину C, обусловленная наличием волчаночного антикоагулянта.

Диагностика: генетическое исследование аномалии методом ПЦР; отсутствие увеличения АЧТВ при добавлении протеина Ca по сравнению с контролем (отличия более чем в 2 раза).

Профилактика: низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (75–375 мг/сут), дипиридамол (25–75 мг 3–6 раз в сутки), пентоксифиллин (100–400 мг 2 раза в сутки), клопидогрел (75 мг 1 раз в сутки). При беременности препаратами выбора антикоагулянтной терапии являются низкомолекулярные гепарины (НМГ) в связи с их достаточно высокой эффективностью и меньшим риском нежелательных реакций. Дозы НМГ: 0,2–0,6 мл для надропарина или 0,2–0,4 мл для эноксапарина п/к 1 раз в сутки, подбирать с учетом массы тела. Они не требуют лабораторного мониторингования, не поступают трансплacentарно в организм плода, редко осложняются гемorragиями и почти не вызывают гепарин-индуцированной тромботической тромбоцитопении.

Лечение:

- ✓ в острый период артериального или венозного тромбоза и ТЭЛА проводят трансфузии СЗП (800–1000 мл/сут) + гепарин под контролем АЧТВ;
- ✓ в подострый период — терапия сулодексидом и антиагрегантами (сулодексид внутрь по 250 мг 2 раза в сутки в течение 2–3 мес. + ацетилсалициловая кислота внутрь после еды 75–150 мг/сут длительно или клопидогрел внутрь 37,5 мг/сут (1/2 таблетки) длительно).

Полиморфизм гена протромбина

Ген протромбина располагается на хромосоме 11. Мутация гена протромбина G20210A характеризуется заменой нуклеотида гуанина нуклеотидом аденина в позиции 20210. Мутация наследуется по аутосомно-доминантному типу, поэтому тромбофилия возникает даже у гетерозиготного носителя измененного гена (G/A). Нуклеотидная последовательность измененного участка не участвует в кодировании аминокислотной последовательности гена протромбина, поэтому никаких химических изменений самого протромбина при наличии данной мутации не возникает. При наличии данной мутации обнаруживаются повышенные количества химически нормального протромбина. Уровень протромбина может быть в 1,5–2 раза выше, чем в норме.

Гетерозиготными носителями гена являются 2–3% представителей европеоидной расы, а гомозиготный вариант мутации — крайне редкая находка. Среди африканцев и представителей монголоидной расы данная мутация встречается очень редко. Генотип G/A является показателем риска развития тромбозов, инфаркта миокарда, ТЭЛА.

Профилактика. При наличии рецидивирующих тромбозов необходима длительная терапия варфарином 2,5–5 мг/сут под контролем МНО. При наличии привычного невынашивания беременности — в течение всей беременности (иногда за месяц до зачатия) терапия НМГ в профилактических дозах.

Лечение тромбозов при наличии клинической картины заболевания у пациентов с данной наследственной тромбофилией проводится по стандартной схеме:

- ✓ гепарин 5000 ЕД болюсно в/в, далее непрерывная инфузия 1000–1500 ЕД/ч (под контролем АЧТВ каждые 4–6 ч);
- ✓ перевод на НМГ: надропарин п/к 0,6–2 мл/сут (в зависимости от массы тела), или эноксапарин п/к 1–2 мг/кг/сут, или далтепарин по 100 МЕ/кг 2 раза в сутки, или фондапаринукс п/к 5–10 мг/сут в течение 7–10 дней, затем снижение дозы — поддерживающая терапия (1/2 дозы).

Полиморфизм гена VII, VIII факторов

Характеризуется выраженным увеличением количества определенного фактора свертывания, подтверждается при наличии аномалии гена, кодирующего данный фактор, выявленной методом ПЦР. Распространенность данного варианта в европейских популяциях составляет 10–20%. Клиническая картина связана с повышенным риском смерти при развитии инфаркта миокарда, с тромбоэмболическими заболеваниями.

Профилактика. При наличии рецидивирующих тромбозов необходима длительная терапия варфарином 2,5–5 мг/сут под контролем МНО. При наличии привычного невынашивания беременности — в течение всей беременности (иногда за месяц до зачатия) терапия НМГ в профилактических дозах.

Лечение тромбозов при наличии клинической картины заболевания у пациентов с данной наследственной тромбофилией проводится по стандартной схеме:

- ✓ гепарин 5000 ЕД в/в болюсно, далее непрерывная инфузия 1000–1500 ЕД/ч (под контролем АЧТВ каждые 4–6 ч);
- ✓ перевод на НМГ: надропарин п/к 0,6–2 мл/сут (в зависимости от массы тела), или эноксапарин п/к 1–2 мг/кг/сут, или далтепарин

по 100 МЕ/кг 2 раза в сутки, или фондапаринукс п/к 5–10 мг/сут в течение 7–10 дней, затем снижение дозы — поддерживающая терапия ($1/2$ дозы).

Гиперфибриногенемия

Гиперфибриногенемия — состояние, связанное с повышением содержания фибриногена в крови. Чаще встречается при системных воспалительных и инфекционных заболеваниях, беременности — вторичная гиперфибриногенемия.

Реже выявляют самостоятельную первичную форму, патогенез которой связан с наследственной мутацией гена фибриногена (полиморфизм G455A фибриногена). Замена гуанина на аденин в положении 455 приводит к повышенной производительности патологического А-аллеля, результатом которой становятся гиперфибриногенемия и высокий риск образования тромбов. Распространенность данного варианта в европейских популяциях составляет 5–10%.

Клинические и лабораторные проявления: повышенный уровень фибриногена плазмы, повышенное АД, тромбоэмболические заболевания в анамнезе, инсульт.

Профилактика. При наличии рецидивирующих тромбозов необходима длительная терапия варфарином 2,5–5 мг/сут под контролем МНО. При наличии привычного невынашивания беременности — в течение всей беременности (иногда за месяц до зачатия) терапия НМГ в профилактических дозах.

Лечение тромбозов при наличии клинической картины заболевания у пациентов с данной наследственной тромбофилией проводится по стандартной схеме:

- ✓ гепарин 5000 ЕД в/в болюсно, далее непрерывная инфузия 1000–1500 ЕД/ч (под контролем АЧТВ каждые 4–6 ч);
- ✓ перевод на НМГ: надропарин п/к 0,6–2 мл/сут (в зависимости от массы тела), или эноксапарин п/к 1–2 мг/кг/сут, или далтепарин по 100 МЕ/кг 2 раза в сутки, или фондапаринукс п/к 5–10 мг/сут в течение 7–10 дней, затем снижение дозы — поддерживающая терапия ($1/2$ дозы).

13.3. Дефицит естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов С и S)

Тромбофилии вследствие дефицита естественных антикоагулянтов: дефицит АТIII, дефицит протеина С, дефицит протеина S, дефицит кофактора II гепарина, дефекты тромбомодулина, гиперпродукция богатого гистидином гликопротеида.

Дефицит антитромбина III

Дефицит АТIII может быть наследственным и приобретенным.

Наследственный дефицит — вторая по частоте среди наследственных тромбофилий (3–4% всех тромбозов). Характер наследования — аутосомно-доминантный. Учитывая, что АТIII — самый сильный антикоагулянт с многофакторным действием (ингибирует факторы свертывания внешнего пути, тромбин) (см. рис. 8.3), для клинической картины характерны как венозные, так и артериальные тромбозы. Пик заболеваемости составляет 15–35 лет.

Приобретенный дефицит — снижение синтеза при заболеваниях печени, повышение расхода при ДВС, оперативном вмешательстве, преэклампсии, кровотечениях, лекарственной терапии гепарином, L-аспарагиназой, пероральными контрацептивами.

Диагностика: снижение активности АТIII < 60% в двух исследованиях.

Лечение осложнений дефицита АТIII:

- ✓ в острый период: концентрат АТIII в/в 1000–1500 ЕД/сут в первые 3–4 дня, далее 1 раз в 3 дня (содержание АТIII поддерживается выше 70%);
- ✓ в подострый период: варфарин 2,5–5 мг/сут внутрь в одно и то же время суток под контролем МНО (2,0–3,5 еженедельно) длительно в качестве монотерапии или в сочетании с ацетилсалициловой кислотой 75–150 мг/сут внутрь после еды (или с клопидогрелом 37,5 мг/сут внутрь); МНО в таком случае не должно быть более 2,0.

Дефицит протеина С

Протеин С активируется комплексом тромбин–тромбомодулин, синтезируется в печени, является витамин К-зависимым фактором. Выделяют врожденные (наследственная тромбофилия) и приобретенные формы заболевания (дефицит витамина К, заболевания печени). Тип наследования — аутосомно-рецессивный; при гомозиготном носительстве — смерть

в период новорожденности; частота гетерозиготного носительства — 1 случай на 16 000 человек.

Патогенез тромбообразования связан с нарушением функции блокирования факторов Va и VIIIa (см. рис. 8.3).

Клиническая картина проявляется привычным невынашиванием беременности (до 30%), рецидивирующими венозными тромбозами и тромбоэмболиями, характерны некрозы кожи при лечении непрямыми антикоагулянтами.

Наследственный дефицит протеина C может быть двух типов: I тип — уменьшение количества протеина C; II тип — снижение активности протеина C при его нормальном уровне.

Диагноз основан на определении антигена протеина C (норма 60–140%) и функциональных исследованиях плазменной коагуляции (степени увеличения АЧТВ нормальной плазмы и плазмы без протеина C с добавлением плазмы больного и змеиного яда).

Профилактика тромбозов при дефиците протеина C: сулодексид по 250 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 2–3 мес.; при привычном невынашивании беременности — НМГ.

В любом случае противопоказано использование непрямых антикоагулянтов (варфарин).

Лечение тромбозов при дефиците протеина C:

- ✓ в острый период: дротрекогин α (рекомбинантный активированный протеин C) в/в со скоростью 24 мкг/кг/ч в течение 96 ч;
- ✓ в подострый период: терапия сулодексидом с антиагрегантами (сулодексид по 250 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 2–3 мес. + ацетилсалициловая кислота 75–150 мг/сут внутрь после еды длительно или клопидогрел 37,5 мг/сут внутрь длительно).

Дефицит протеина S

Дефицит протеина S — наследственный или приобретенный недостаток антикоагулянта системы протеина C. Врожденный дефицит I типа — снижение уровня общего и свободного протеина S, снижение функциональной активности; II типа — снижение функциональной активности при нормальном уровне общего и свободного протеина S; III типа — селективное снижение уровня свободной формы. Протеин S является витамин K-зависимым фактором, синтезируется в печени, присутствует в двух формах — свободной и связанной. В норме 60–70% протеина S связаны с C4-компонентом комплемента — регулятором классического пути системы комплемента. Уровень связывания протеина S с C4-компонентом комплемента определяет содержание свободного протеина S. Только свобод-

ная форма протеина S служит кофактором активированного протеина C. Наследование (врожденный дефицит протеина S) по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью, гомозиготные варианты и сочетания с другими тромбофилиями обычно проявляются в период новорожденности с летальным исходом. Приобретенный дефицит можно наблюдать во время беременности, на фоне приема пероральных антикоагулянтов, при использовании пероральных контрацептивов, у пациентов с патологией печени, у новорожденных.

Клинические проявления манифестируют в зрелом возрасте в виде рецидивирующих венозных тромбозов и тромбоэмболий, характерны некрозы кожи при лечении непрямыми антикоагулянтами.

Диагноз: активность протеина S ниже 60% от нормальной контрольной плазмы (норма 60–140%).

Профилактика и лечение тромбозов аналогичны таковым при дефиците протеина C.

13.4. Гипергомоцистеинемия

Гипергомоцистеинемия — дефект метилтетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) или цистатион-*b*-синтетазы. Наиболее изученной мутацией является вариант, в котором нуклеотид цитозина (С) в позиции 677 заменен тимидином (Т), что приводит к замене аминокислотного остатка аланина на остаток валина (позиция 222) в сайте связывания фолата. Такой полиморфизм обозначается как мутация С677Т. У лиц, гомозиготных по данной мутации (генотип Т/Т), отмечают термоллабильность МТГФР и снижение активности фермента примерно до 35% от среднего значения.

Эпидемиология

Тяжелая гипергомоцистеинемия чаще развивается при гомозиготной форме заболевания. Наличие гомозиготы Т/Т выявляется у 10–16% европейцев, а гетерозиготными носителями этого гена были 56% обследованных лиц.

Этиология и патогенез

Гомоцистеин метаболизируется двумя путями: за счет переноса сульфатной группы, происходящего в присутствии витамина В₆, или реметилирования, осуществляемого в присутствии витамина В₁₂ и фолиевой кислоты. Нормальным считают уровень гомоцистеина в крови натощак в диапазоне 5–15 мкмоль/л. Концентрация гомоцистеина в плазме в пре-

делах 15–30 мкмоль/л свидетельствует об умеренной гипергомоцистеинемии, 30–100 мкмоль/л — о промежуточной, более 100 мкмоль/л — о тяжелой.

Механизм тромбообразования — прямое и опосредованное действие на эндотелий, что обуславливает снижение активации тромбомодулина и протеина С, увеличение содержания тканевого тромбопластина и приводит к повышению агрегации тромбоцитов. Основные клинические симптомы: раннее развитие атеросклероза, заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда), нарушение мозгового кровообращения, привычное невынашивание беременности, артериальные и венозные тромбозы.

Клиника

Клинически данный синдром характеризуется гомоцистеинурией, эктопией хрусталика глаза, аномалиями развития скелета, сосудистыми заболеваниями в молодом возрасте, тромбозомболией и когнитивными расстройствами. Тяжелая гипергомоцистеинемия является причиной более половины всех случаев ишемического инсульта, инфаркта миокарда и ТЭЛА у больных в возрасте до 30 лет.

Диагностика

Диагностика заболевания строится на следующих принципах:

- ✓ определение содержания гомоцистеина в крови;
- ✓ определение методом ПЦР мутации с заменой нуклеотида цитозина на тимин в положении 677 (С677Т) в гене МТГФР;
- ✓ определение методом ПЦР мутаций других генов фолатного цикла.

Профилактика

Профилактика тромбообразования при гипергомоцистеинемии включает большие дозы фолиевой кислоты (5 мг/сут) или комплекс витаминов В₆, В₁₂, В₉ внутрь в течение 2 мес. 3 раза в год под контролем содержания гомоцистеина в крови.

Лечение

Лечение тромбозов и тромбозомболий проводится по общим принципам в сочетании с препаратами витаминов группы В в высоких дозах, необходимо также лечение основного заболевания. Для терапии лучше использовать зарегистрированный в России парентеральный комплекс витаминов (пиридоксина гидрохлорид 5 мг, цианокобаламин 1 мг, фолие-

вая кислота 1,05 мг) в виде раствора (4 мл + 1 мл) в/в или в/м 2 раза в неделю, курс лечения 4 нед. (всего 8 инъекций).

13.5. Антифосфолипидный синдром

Антифосфолипидный синдром (АФС) — приобретенная тромбофилия иммунного генеза. Под АФС понимают симптомокомплекс, объединяющий определенные клинические признаки и лабораторные данные: наличие антифосфолипидных антител в сочетании с артериальными тромбозами, синдромом потери плода, иммунной тромбоцитопенией и/или неврологическими расстройствами. АФС занимает первое место среди всех причин приобретенных тромбозов, выявляется у 25% больных с тромбозами.

Выделяют собственно АФС и катастрофический АФС. При наличии лабораторных маркеров диагностируется серопозитивный АФС (с наличием волчаночного антикоагулянта и без него), при отсутствии — серонегативный АФС.

Этиология и патогенез

Основными причинами АФС являются аутоиммунные заболевания (СКВ, системный васкулит, узелковый периартериит), аллергические заболевания, инфекции, опухоли, лимфопролиферативные заболевания, заболевания печени, ХПН, заболевания клапанов сердца, асимптоматическая циркуляция антифосфолипидных антител.

Патогенез тромбообразования связан с выработкой антифосфолипидных антител и/или волчаночного антикоагулянта (IgG, IgM), которые ингибируют отрицательно заряженные фосфолипиды, связываются с эндотелием, подавляют синтез простациклина (наиболее мощного естественного ингибитора агрегации), стимулируют синтез vWF, ТФ, помимо этого, происходят связывание с гепарином и блокировка активации АТIII, при образовании антител к протеину С — блок протеина С, при образовании антител к факторам V, VIII — приобретенная резистентность Va к протеину С, связь антител с рецепторами тромбоцитов; образование анти-ADAMTS-13 может привести к развитию тромботической тромбоцитопении.

Клиника

Поскольку в основе АФС лежит невоспалительное тромботическое поражение сосудов любых калибра и локализации, спектр клинических проявлений чрезвычайно разнообразен.

Для клинической картины характерно поражение сосудов малого и среднего калибра: нарушение микроциркуляции в коже и органах, развитие тромбозов вен и артерий, привычное невынашивание беременности.

Венозный тромбоз — самое частое проявление АФС. Тромбы обычно локализуются в глубоких венах нижних конечностей, но нередко бывают в печеночных, портальной, поверхностных венах и др. Характерны повторные ТЭЛА из глубоких вен нижних конечностей, иногда приводящие к легочной гипертензии. Тромбоз внутримозговых артерий, приводящий к инсульту и транзиторным ишемическим атакам, — наиболее частая локализация артериального тромбоза при АФС. Вариант АФС — синдром Снеддона, проявляющийся рецидивирующими тромбозами сосудов головного мозга, ливедо, артериальной гипертензией и развивающийся у лиц молодого и среднего возраста.

Поражение клапанов сердца — одно из частых кардиологических проявлений АФС. Оно варьирует от минимальных нарушений, выявляемых только при ЭхоКГ (небольшая регургитация, утолщение створок клапанов), до тяжелых пороков сердца (стеноз или недостаточность митрального, реже аортального и трикуспидального клапанов). У некоторых больных быстро развивается тяжелое поражение клапанов с вегетациями, обусловленное тромботическими наложениями, сходное с поражением клапанов при инфекционном эндокардите.

Развитие артериальной гипертензии при АФС может быть связано со многими причинами, в т.ч. с тромбозом почечных сосудов, инфарктом почек, тромбозом брюшного отдела аорты (псевдокоарктация) и внутриклубочковым тромбозом. Отмечена связь между гиперпродукцией антител к фосфолипидам и развитием фиброзно-мышечной дисплазии почечных артерий. Редкое осложнение АФС — тромботическая легочная гипертензия, которая связана как с рецидивирующими ТЭЛА, так и местным (*in situ*) тромбозом легочных сосудов.

Поражение почек при АФС связано с внутриклубочковым микротромбозом и обозначается как почечная тромботическая микроангиопатия. Микротромбоз клубочков почек считают причиной последующего развития гломерулосклероза, ведущего к нарушению функции органа.

Акушерскую патологию относят к одним из наиболее характерных признаков АФС: привычное невынашивание беременности, рецидивирующие спонтанные аборты, внутриутробная гибель плода, преэклампсия. Потеря плода возможна в любые сроки беременности, но чаще во II–III триместре.

Поражение кожи при АФС характеризуется разнообразными клиническими проявлениями (чаще — ливедо). Реже встречаются кожные язвы,

псевдоваскулитные поражения (пурпура, ладонно-подошвенная эритема, пустулы, гангрена пальцев).

Тромбоцитопения — типичный гематологический признак АФС. Развитие геморрагических осложнений наблюдается редко и, как правило, связано с сопутствующим дефектом факторов свертывания крови, патологией почек или передозировкой антикоагулянтов.

Диагностика

Диагноз АФС устанавливается на основании наличия доказанного тромбоза или привычного невынашивания беременности в сочетании с выявлением волчаночного антикоагулянта, антикардиолипидных антител, антител к $\beta 2$ -гликопротеиду I, антинуклеарного фактора, антител к ДНК (редко) (средние и высокие титры должны быть выявлены 2 раза и более с интервалом 12 нед.).

Профилактика тромбообразования

При высоком уровне антифосфолипидных антител без клинических признаков АФС, в т. ч. у беременных женщин без акушерской патологии в анамнезе, показаны прием ацетилсалициловой кислоты в низких дозах (75–100 мг/сут) и динамическое наблюдение.

У пациентов с высоким риском тромбозов (возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, повышение холестерина, курение, наследственные тромбофилии, опухоли, прием пероральных контрацептивов, нефротический синдром, иммобилизация, хирургические вмешательства, клубочковая фильтрация менее 60 в 1 мл) медикаментозная коррекция включает прием варфарина под контролем МНО, которое поддерживается на уровне менее 2,0, в сочетании с гидроксихлорохином (200 мг/сут).

Лечение

Лечение тромбозов — прием варфарина. При венозном тромбозе доза варфарина должна обеспечивать уровень МНО 2,0–3,0 (в среднем 2,5); при артериальном — МНО необходимо поддерживать на уровне более 3,0, а у лиц молодого возраста без факторов риска кровотечений (вторичный АФС, тромбоцитопения, нарушение функции тромбоцитов, связанные с наличием волчаночного антикоагулянта, дефекты протромбина) можно проводить комбинированную терапию непрямыми антикоагулянтами и низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (50–100 мг/сут).

Применение глюкокортикоидов оправдано, только если АФС развивается на фоне какого-то заболевания (СКВ, болезни Шегрена и др.).

Использование глюкокортикоидов в этих случаях направлено на лечение не АФС, а основного заболевания.

Оптимальным для профилактики рецидивирующих потерь плода в течение всей беременности, а также венозных и артериальных тромбозов в послеродовой период считается сочетанное применение низких доз ацетилсалициловой кислоты и НМГ.

13.5.1. Катастрофический антифосфолипидный синдром

Катастрофический АФС (КАФС) — редкий, но почти в половине случаев фатальный вариант АФС, в основе которого лежит генерализованная тромботическая окклюзия сосудов малого калибра, ассоциированная, как правило, с высоким титром антител к фосфолипидам. КАФС чаще развивается у больных СКВ, реже — при других аутоиммунных заболеваниях (ревматоидном артрите, системной склеродермии, синдроме Шегрена, неспецифическом язвенном колите и др.).

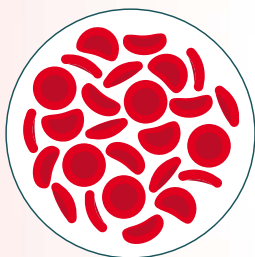
Клиническая картина КАФС определяется локализацией и массивностью микроциркуляторных тромбозов. КАФС в большинстве случаев манифестирует признаками полиорганной недостаточности, поражением сердца и легких, ЦНС, органов ЖКТ и почек; венозные и артериальные тромбозы сосудов большого диаметра развиваются реже.

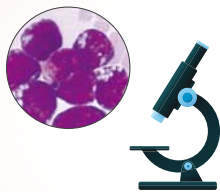
Диагностика связана с наличием 4 критериев: признаки поражения ≥ 3 органов, систем и/или тканей; появление симптомов одновременно или в срок до 1 нед.; гистологическое подтверждение окклюзии мелких сосудов по крайней мере в одном органе или ткани; лабораторное выявление антифосфолипидных антител (антикардиолипиновых антител, и/или волчаночного антикоагулянта, и/или антител к 2β -гликопротеиду I).

Лечение направлено на подавление активации свертывающей системы крови, избыточной продукции медиаторов воспаления, на удаление антифосфолипидных антител. Наиболее удобная схема лечения — комбинация антикоагулянтов, глюкокортикоидов и плазмообмена.

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ (ГЕМОБЛАСТОЗЫ)

- | | |
|---|-----|
| 14. Классификация и основные характеристики опухолевых заболеваний системы кроветворения | 235 |
| 15. Острые лейкозы | 240 |
| 16. Хронические миелопролиферативные заболевания | 252 |
| 17. Лимфопролиферативные заболевания | 271 |





14. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ КРОВЕТВОРЕНИЯ

Все онкогематологические заболевания представляют собой клональные клеточные пролиферации, в той или иной степени обладающие независимым от регуляции организма ростом. Верификация нозологических форм и вариантов опухолей кроветворной и лимфоидной тканей основывается на гистогенетических принципах определения линейной принадлежности и уровня дифференцировки трансформированных клеток с учетом специфических цитогенетических и молекулярно-генетических аномалий, что позволяет проводить дифференциальную диагностику этих заболеваний и способствует совершенствованию методов терапии. Родоначальной опухолевой клеткой всегда является полипотентная стволовая клетка, которая способна к самоподдержанию, пролиферации и формированию клинически значимого опухолевого клона.

Основной определяющий характеристики опухолевого роста критерий — состав субстрата опухоли. Если он представлен незрелыми клетками, то преимущественным местом локализации опухолевых клеток является костный мозг, т. е. незрелые клетки не могут при физиологических условиях выйти в периферический кровоток. Это обуславливает типичные характеристики этой группы заболеваний: инфильтрация костного мозга, подавление нормального кроветворения с развитием костномозговой недостаточности и цитопении в крови.

Наоборот, если субстратом опухоли являются зрелые клетки, то, помимо процессов пролиферации и дифференцировки, сохраняется возможность созревания и выхода этих клеток в периферическую кровь. Такие заболевания характеризуются относительно полноценным адекватным кроветворением в течение длительного времени заболевания, наличием опухолевого клеточного субстрата вне костного мозга: цитоза в периферической крови (эритроцитоз, тромбоцитоз, нейтрофильный лейкоцитоз, абсолютный лимфоцитоз), увеличением кроветворных органов и органов иммунной системы (селезенки, печени, лимфатических узлов, фолликулов слизистых оболочек).

Опухолевые гематологические заболевания из молодых (незрелых) клеток-предшественниц могут протекать с преимущественной пролиферацией в костном мозге при отсутствии дифференцировки (созревания), что приводит к гиперклеточности, быстрому подавлению нормального кроветворения и панцитопении с развитием тяжелых осложнений: кровотечения при тромбоцитопении, инфекционных заболеваний с заражением крови при лейкопении и нейтропении, тяжелой гипоксии жизненно важных органов при анемии. Такие заболевания входят в группу острых лейкозов, которые диагностируются по бластной инфильтрации костного мозга более 20%. Если, несмотря на свою незрелость, бластным лейкозным клеткам удается выйти в периферическую кровь, то имеют место лейкоцитоз и бластемия, что считается плохим прогностическим признаком. В этих ситуациях крайне высока вероятность инфильтрации этими клетками кроветворных и некроветворных органов (часто развивается поражение печени и селезенки — гепатоспленомегалия, лимфатических узлов — специфическая лимфаденопатия, вовлекаются головной мозг и его оболочки — нейролейкоз, иногда выявляются очаговые образования в коже и мягких тканях — хлоромы). Крайне редко можно наблюдать изолированное поражение миелобластами органов и тканей без вовлечения костного мозга, такие опухоли называются миелосаркомами и лечатся по программе острых лейкозов.

Если процессы пролиферации не столь активны и сопряжены с выраженными явлениями апоптоза (запрограммированной клеточной гибели) на стадии клеток-предшественниц, это приводит к развитию недостаточности одного из наиболее вовлеченных направлений гемопоэза, что проявляется изолированной анемией, лейкопенией или тромбоцитопенией. Такие заболевания называются миелодиспластическими синдромами и диагностируются при наличии стойкой, протекающей более 3 мес. изолированной цитопении и дисплазии клеток костного мозга. Эти заболевания, как правило, со временем трансформируются в острые лейкозы, но ввиду отсутствия бластного субстрата требуют иного подхода к лечению.

Зрелоклеточные, или пролиферативные, заболевания, несмотря на изначальное поражение стволовой клетки и клональную пролиферацию в костном мозге, не подавляют кроветворение и не вызывают цитопению. Это связано с имеющийся возможностью созревания основного субстрата опухоли, который свободно покидает костный мозг и попадает в периферическую кровь. Такие болезни протекают длительное время бессимптомно, а проявляясь клинически, не вызывают тяжелых, угрожающих жизни состояний, поэтому называются хроническими. В дальнейшем для понимания клинической характеристики хронических пролиферативных заболеваний имеет значение преимущественное поражение миелоидного или лимфоидного ростка кроветворения.

Если имеет место вовлечение миелоидного ростка кроветворения, то это приводит к изолированному (как правило) накоплению в циркулирующей крови зрелых клеточных элементов с развитием эритроцитоза при истинной полицитемии, нейтрофильного лейкоцитоза при хроническом миелолейкозе или тромбоцитоза при эссенциальной тромбоцитемии. Такие заболевания диагностируются по стойкому нарастающему цитозу и гиперплазии клеточного костного мозга за счет созревающих элементов миелопоэза. Часто хронические миелопролиферативные заболевания протекают с гепатоспленомегалией. Иногда изолированной клональной пролиферации подвергается моноцитарно-макрофагальный росток кроветворения, что приводит к развитию хронического миеломоноцитарного лейкоза, а избирательное накопление субстрата из тучных клеток определяет картину системного мастоцитоза.

При избирательном вовлечении лимфоидного ростка кроветворения с неадекватно активным выходом зрелых лимфоцитов из костного мозга происходит их накопление в периферической крови или органах иммунной системы. Этот процесс приводит к развитию абсолютного лимфоцитоза (при хроническом лимфоцитарном лейкозе) и увеличению лимфатических узлов, селезенки, фолликулов слизистых оболочек.

Принципиальным отличием лимфопролиферативных от миелопролиферативных заболеваний является возможность пролиферации зрелых лимфоцитов вне костного мозга. Так, попадая в центр фолликула, поврежденный мутантный зрелый лимфоцит способен образовать самостоятельный клон клеток, приводящий к развитию опухоли. Это связано с запрограммированными процессами физиологической активации клональной пролиферации, необходимыми для выработки большого количества антител из одного имеющего подходящую последовательность генов иммуноглобулина лимфоцита. Такие процессы в центре фолликула являются причиной развития фолликулярной лимфомы, многих случаев диффузной В-крупноклеточной лимфомы и лимфомы Ходжкина. Деление зрелых клеток лимфоидного ряда не ограничивается только центром фолликула, оно продолжается и в мантийной зоне, что служит причиной появления лимфомы из клеток мантийной зоны. Для более зрелых лимфом, когда субстратом являются лимфоциты на стадии маргинальной зоны, уже нехарактерна пролиферация основного клеточного состава, что делает эти заболевания менее агрессивными. Лимфому маргинальной зоны отличают крайне медленный рост и накопление лимфоцитов в той или иной лимфоидной структуре. При изолированном вовлечении лимфатических узлов такая лимфома называется нодальной, при поражении селезенки — селезеночной, при локализации в фолликулах слизистых оболочек — мукоза-ассоциированной.

Все перечисленные стадии созревания лимфоцитов проходят в лимфатических фолликулах, которые локализуются преимущественно в лимфатических узлах, поэтому такие лимфомы относятся к нодальным (кроме форм с другой специфической локализацией), для диагностики которых необходимо применять биопсию наиболее измененного лимфатического узла и обследовать на предмет поиска других увеличенных лимфоузлов во всем организме. Указанные заболевания объединяются в группу нодальных лимфом и стадируются по классификации Ann Arbor. Для всех перечисленных лимфопролиферативных заболеваний характерно **присутствие на мембране опухолевых** клеток кластера дифференцировки (CD) **пан-В-клеточного маркера CD20**, что привело к широкому использованию для лечения этой группы опухолей **анти-CD20-антител (ритуксимаб)**, которое позволило значимо увеличить 5-летнюю выживаемость и снизить токсичность лечения.

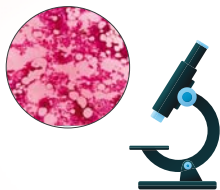
В ряде случаев локализация уровня биологической пролиферации лимфоцитов остается неизвестной, это касается лимфомы Беркитта и волосатоклеточного лейкоза, которые имеют собственную классификацию, особые подходы к диагностике и лечению.

На самых **поздних стадиях дифференцировки В-лимфоциты** приобретают способность к **выработке антител**. Для нормального синтеза иммуноглобулинов, им **необходимо** через **периферический** кровоток попасть обратно в **костный мозг**, где есть субстрат, из которого происходят иммуноглобулины, и богатое кровоснабжение. Результатом накопления опухолевых клеток на этих стадиях становятся **вторичное повреждение костного мозга** и **угнетение кроветворения**. К наиболее **дифференцированным лимфопролиферативным заболеваниям** относятся **лимфоплазмочитарная лимфома** (с преимущественным поражением органов иммунной системы), **макроглобулинемия Вальденстрема** (с преимущественным поражением костного мозга) и **множественная миелома**, для которой характерен остеодеструктивный синдром (плазматические клетки запрограммированы на активацию остеокластов и стимуляцию неоангиогенеза, что приводит к разрушению костной ткани). Эта группа заболеваний получила название **парапротеинемических гемобластозов**, т.к. помимо **опухолевого** субстрата из **зрелых лимфоцитов** наиболее часто поражает **костномозговое кроветворение** (несколько похожая клиническая картина с другими гемобластозами, локализующимися в костном мозге) и **приводит к накоплению в крови и моче специфических клональных иммуноглобулинов — парапротеинов**, выявляющихся с помощью электрофореза и образующих так называемый М-градиент. Для диагностики парапротеинемических гемобластозов (**с** учетом их специфической локализации) обязательно используется **стерильная пункция**.

Другой важнейшей отличительной чертой физиологически протекающего и, тем более, опухолевого лимфопозеза является запрограммированное повреждение ДНК генов вариабельных участков иммуноглобулина в костном мозге и центре фолликула и генов константных участков иммуноглобулина в зоне мантии. Это приводит, с одной стороны, к увеличению вероятности развития лимфопролиферативных (в отличие от острых и хронических миелоидных) заболеваний при наличии хронической антигенной стимуляции; с другой — к более выраженной клональной опухолевой прогрессии в динамике заболевания.

Учитывая, что антигенная стимуляция В-лимфоцитов чужеродными белками происходит постоянно и нарастает в течение всей жизни, а «обучение» Т-лимфоцитов собственными антигенами в основном имеет место в молодом возрасте, эпидемиологически отмечаются рост с возрастом именно В-клеточных лимфом и их подавляющее преобладание в популяции пациентов (до 90% всех лимфопролиферативных заболеваний). При Т-клеточных лимфомах наиболее часто поражаются органы и ткани, богатые Т-лимфоцитами, — это кожа и тимус.

Во всех случаях опухолей кроветворной ткани для подтверждения диагноза необходимо выявить наличие клона опухолевых клеток. Для этого используются как иммунологические (иммунофенотипирование и иммунохимические исследования), так и генетические (цитогенетические и молекулярно-генетические) методы. Учитывая, что в настоящее время ряд заболеваний выявляется по совершенно конкретным клеточным и генетическим аномалиям, а у многих онкогематологических болезней конкретные клональные изменения позволяют определить тактику лечения и прогноз, эти характеристики в настоящее время являются обязательными диагностическими критериями.



15. ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

Острые лейкозы (ОЛ) — группа опухолевых заболеваний системы крови (гемобластозов), для которых характерно **первичное поражение костного мозга** опухолевыми (бластными) кроветворными клетками с вытеснением ими нормальных элементов гемопоэза.

Эпидемиология

Среди гемобластозов ОЛ занимают одно из первых мест по частоте встречаемости. Заболеваемость ОЛ составляет 5–6 случаев на 100 000 населения в год, 6–7% всех злокачественных новообразований.

У взрослых соотношение **миелоидных** и **лимфоидных лейкозов** составляет приблизительно 6:1, в **детском** возрасте 80–90% всех ОЛ приходится на лимфобластные формы, а **после 40 лет** наблюдают обратное соотношение: у 80% больных ОЛ диагностируют миелоидный вариант заболевания.

Лейкозы подразделяют на **острые** и **хронические**.

Этиология и патогенез

Вследствие **мутации** в генетическом материале **клоногенной** кроветворной **клетки** **при отсутствии дифференцировки** возникают бесконтрольная пролиферация и накопление патологических клеток. Обнаружение различных **хромосомных aberrаций** при ряде врожденных заболеваний (синдром Эллиса—Ван-Кревельда, анемия Фанкони, синдром Вискотта—Олдрича, синдром Клайнфельтера, нейрофиброматоз Реклингхаузена и т. д.) подтверждает, что **патогенез ОЛ связан с генетическими поломками**. Прямое доказательство **вирусного происхождения ОЛ** у взрослых получено лишь для **T-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых**, **вызванных вирусом HTLV-1**.

Классификация

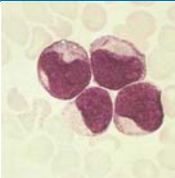
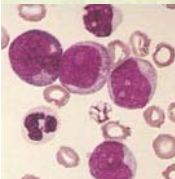
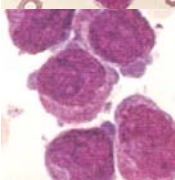
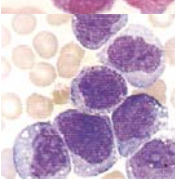
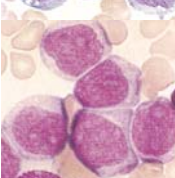
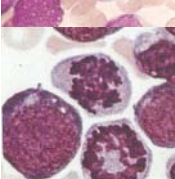
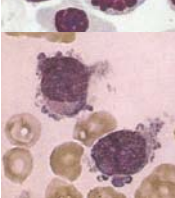
FAV-классификация

В настоящее время наиболее распространена морфологическая классификация ОЛ, предложенная **Франко-американо-британской группой** в 1976 г., пересмотренная и дополненная в 1991 г.

Острый миелоидный (нелимфобластный) лейкоз

Морфологические варианты ОМЛ в соответствии с классификацией FAV (табл. 15.1):

ТАБЛИЦА 15.1. Морфологические варианты острого миелоидного лейкоза (цит. по: Noffbrand A.V., Moss P.A.N., 2011)

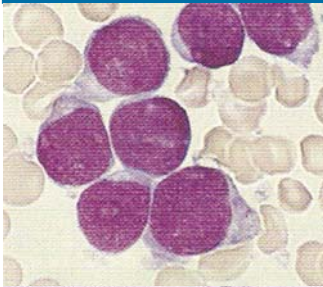
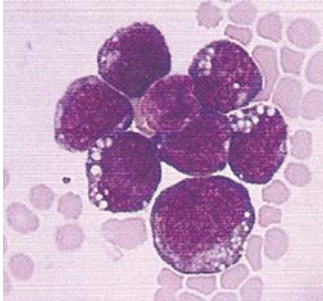
Морфология	Вариант острого лейкоза
	Острый миелобластный недифференцированный лейкоз (M0)
	Острый миелобластный лейкоз с созреванием (M2)
	Острый промиелоцитарный лейкоз (M3)
	Острый миеломонобластный лейкоз (M4)
	Острый монобластный лейкоз (M5)
	Острый эритробластный лейкоз (M6)
	Острый мегакариобластный лейкоз (M7)

- 1) острый миелобластный недифференцированный лейкоз (M0);
- 2) острый миелобластный лейкоз без созревания (M1);
- 3) острый миелобластный лейкоз с созреванием (M2);
- 4) острый промиелоцитарный лейкоз (M3, M3v);
- 5) острый миеломонобластный лейкоз (M4, M4eo);
- 6) острый монобластный лейкоз (M5a, M5b);
- 7) острый эритробластный лейкоз (M6);
- 8) острый мегакариобластный лейкоз (M7).

Острый лимфобластный лейкоз

Как и ОМЛ, ОЛЛ, в свою очередь, подразделяются на несколько морфологических вариантов согласно **FAB-классификации**: L1, L2, L3 (табл. 15.2).

Таблица 15.2. Морфологические варианты острого лимфобластного лейкоза (цит. по: Noffbrand A.V., Moss P.A.N., 2011)

Морфология	Вариант острого лейкоза
	L2-вариант ОЛЛ
	L3-вариант ОЛЛ

- ✓ L1 (**микролимфобласты**) — размер клетки малый; популяция гомогенная; ядро круглое, структура гомогенная нежная; цитоплазма скудная, базофилия средней или слабой степени;
- ✓ L2 (**менее дифференцированные клетки**) — преобладают крупные клетки, популяция гетерогенна; распределение хроматина в ядре может быть как нежным, так и грубым, одна крупная нуклеола или

более; цитоплазма чаще обильная, базофилия различной степени выраженности;

- ✓ L3 (большие клетки) — популяция гомогенна; ядро круглой или овальной формы с грубым распределением хроматина, содержит одну крупную нуклеолу или более; умеренное количество интенсивно базофильной цитоплазмы со множеством вакуолей.

ВОЗ-классификация

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) по ВОЗ-классификации, пересмотренной в 2016 г., подразделяются на **четыре категории**:

- 1) ОМЛ, ассоциированный со стабильно выявляемыми транслокациями;
- 2) ОМЛ с чертами миелодисплазии;
- 3) ОМЛ после предшествующей химиотерапии или возникший после МДС;
- 4) другие формы ОМЛ (для случаев ОМЛ, не удовлетворяющих критериям первых трех категорий, используется FAB-классификация).

Острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ) в новой ВОЗ-классификации рассматриваются в разделе опухолей из предшественников Т- и В-лимфоцитов.

Согласно ВОЗ-классификации в разделе **лимфатических опухолей из ранних предшественников** представлены:

- 1) лимфобластный лейкоз/лимфома из В-предшественников (син.: острый лимфобластный лейкоз из предшественников В-клеток);
- 2) лимфобластный лейкоз/лимфома из Т-предшественников;
- 3) третья форма ОЛЛ по FAB-классификации в современной классификации отнесена в большой раздел опухолей из фенотипически зрелых В-клеток как беркиттоподобный лейкоз/лимфома.

Клиника

В течении ОЛ выделяют **первый острый период** (дебют или манифестация), **ремиссии** и **рецидивы**.

Клиническая картина при различных формах ОЛ сходна, в основном ее проявления связаны с **замещением нормальной гемопоэтической ткани опухолевыми клетками**, **инфильтрацией** ими различных **органов**. **Дебют** ОЛ может быть **острым** с **высокой лихорадкой**, **резкой слабостью**, **интоксикацией**, **кровоточивостью**, **присоединением тяжелых инфекций**. В клинической картине часто обнаруживаются **лимфаденопатия**, **гепатоспленомегалия**, **гиперплазия десен**, геморрагический синдром, оссалгия и артралгия, возможна неврологическая и/или менингеальная симптоматика. При **глубокой гранулоцитопении** возникают **язвенно-некротические поражения слизистой оболочки полости рта**, пищевода, кишечника, признаки общей интоксикации. К **экстремедуляр-**

ным поражениям при ОЛ относят поражения сетчатки, яичек, яичников, кожи (лейкемиды), мягких тканей (миелоидная или гранулоцитарная саркома), легких, сердечной мышцы. В крови изменения варьируют от треххростковой цитопении до форм с гиперлейкоцитозом и тотальной бластемией.

Характеристика отдельных вариантов ОМЛ

ОМЛ — группа ОЛ, возникших из клетки-предшественницы миелопоэза, различающихся между собой определенными морфологическими, иммунофенотипическими и цитогенетическими характеристиками. Около 10% ОМЛ имеют эритроидную или мегакариоцитарную направленность, поэтому более правильный термин — «острые нелимфобластные лейкозы».

В зависимости от степени дифференцировки (зрелости) лейкозных клеток (миелобластов) выделяют следующие варианты ОМЛ:

- ✓ Острый миелобластный недифференцированный лейкоз (M0 по FAB) составляет 5% всех ОМЛ. Цитохимически клетки нельзя отнести к какому-либо подтипу, диагноз устанавливают лишь при иммунофенотипировании. Для этого варианта лейкоза не найдены характерные хромосомные aberrации. Прогноз при стандартном лечении неблагоприятный.
- ✓ Острый миелобластный лейкоз (M1 по FAB) без признаков созревания клеток составляет 15% всех ОМЛ. При этом варианте определяют минимальную степень миелоидной дифференцировки.
- ✓ Острый миелобластный лейкоз с признаками созревания (M2 по FAB) составляет около 25% всех ОМЛ. При M2-варианте ОМЛ с t(8;21) у 25% больных обнаруживают спленомегалию и гранулоцитарную саркому.
- ✓ Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ; M3 по FAB) — четко очерченная нозологическая форма с очень характерными клинико-лабораторными признаками (типичная морфология опухолевых клеток, тяжелый геморрагический синдром, ДВС-синдром, лейкопения и молодой возраст больных), позволяющими подчас установить диагноз, основываясь лишь на клинической симптоматике. На долю ОПЛ приходится 10% всех миелоидных лейкозов. У 80% больных на момент диагностики определяется глубокая лейкопения, у 15–20% пациентов в дебюте болезни может определяться гиперлейкоцитоз (медиана 80–90 × 10⁹/л). Практически во всех случаях ОПЛ присутствует t(15;17), что является ключевым для подтверждения диагноза ОПЛ.
- ✓ Острый миеломонобластный лейкоз (M4 по FAB) диагностируют у 25–30% больных ОМЛ. Нередки гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, гиперплазия десен, инфильтрация кожи, часто поражение ЦНС, ДВС-синдром. Наиболее часты цитогенетические аномалии

- t(9;11), трисомия 4, t(1;7), транслокации, связанные с 11q23.
- ✓ Для **острого монобластного лейкоза** (M5 по FAB), на долю которого приходится 10 % всех ОМД, характерны лейкоцитоз, экстрамедуллярные поражения (инфильтрация десен, кожи, гепатоспленомегалия, вовлечение ЦНС), ДВС-синдром. Прогноз при данном варианте заболевания неблагоприятный.
 - ✓ Острый **эритробластный лейкоз** (M6 по FAB) диагностируют менее чем в 5 % случаев ОМЛ у взрослых; на его долю приходится 10–20 % вторичных лейкозов.
 - ✓ Острый **мегакариобластный лейкоз** (M7 по FAB) встречается в 1–3 % всех случаев ОМЛ; для этой формы характерны миелофиброз и остеосклероз. Диагноз устанавливается только при иммунофенотипировании. Прогноз при данном варианте неблагоприятный.

ОЛЛ — самая распространенная опухоль кроветворной ткани **у детей**, составляет 30 % всех злокачественных опухолей детского возраста; пик заболеваемости ОЛЛ приходится на возраст **3–4 года**. Клинические симптомы заболевания очень разнообразны, к наиболее частым симптомам заболевания относят **слабость, сонливость, лихорадку**, не связанную с инфекцией, **оссалгию и артралгию**. При **лабораторном исследовании** выявляются следующие **показатели**: гиперлейкоцитоз выше $10 \times 10^9/\text{л}$ отмечается в 60 % случаев, причем выше $100 \times 10^9/\text{л}$ — в 10%; тромбоцитопения менее $50 \times 10^9/\text{л}$ — у 60 % больных в момент диагностики.

В большинстве случаев у пациентов с гиперлейкоцитозом выше $50 \times 10^9/\text{л}$ обнаруживаются значительная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, чаще всего — Т-клеточный иммунофенотип; у 3–5 % больных диагностируется нейрорлейкоз.

Диагностика

Для установления варианта ОЛ выполняют **морфологическое и цитохимическое исследования, иммунофенотипирование, цитогенетическое и молекулярно-биологическое исследования.**

Имунофенотипирование ОЛ позволяет определять линейную принадлежность бластных клеток и этап дифференцировки. Обнаружение на клетке одномоментной экспрессии антигенов, в норме вместе не встречающихся, указывает на ее аберрантный (лейкозный) иммунофенотип. К антигенам, определяемым на клетках **лимфоидной принадлежности**, относят CD1–5, CD7–10, CD19–20, CD22, CD23, CD56, CD57; CD79a; **миелоидной** — CD11, CD13, CD14, CD15, CD33, CD36, CD41, CD42, CD65, HLA-DR; **антигеном ранних клеток-предшественниц** является CD34.

Цитогенетическая характеристика ОЛ. Практически у 90 % больных ОЛ находят **цитогенетические аномалии** (транслокации, делеции, ин-

версии, гиперпloidия, исчезновение одной из пары хромосом и т. д.), что позволило классифицировать ОЛ и выделить их отдельные формы. Определение цитогенетических маркеров заболевания принципиально важно как для терапии, так и для прогноза течения ОЛ. Целый ряд **транслокаций при ОМЛ [t(8;21), t(15;17), inv(16)]** составляет группы **благоприятного прогноза**, для которых созданы программы дифференцированного лечения, позволяющие достигать длительной безрецидивной выживаемости. При ОЛЛ к **неблагоприятным** в прогностическом отношении аномалиям кариотипа относятся **t(9;22), t(4;11)**.

Диагностика ОМЛ. Диагноз ОМЛ устанавливается при обнаружении в **пунктате костного мозга 20% бластных клеток и более**. Морфологическая характеристика клеток во всех случаях должна сопровождаться их цитохимическим исследованием.

Диагноз острого **миелобластного недифференцированного лейкоза (МО)** может быть установлен только на основании **иммунофенотипирования бластных клеток**. **Диагноз** острого **мегакариобластного** острого лейкоза (**МЗ**) может быть предположен на основании **цитохимического исследования**, но должен быть подтвержден с помощью **иммунофенотипирования (CD41–42 и/или CD62)**. При **остальных вариантах ОМЛ** иммунофенотипирование не является абсолютно необходимым для установления диагноза, но оно требуется для **исключения билинейного лейкоза** и для определения исходного aberrантного иммунофенотипа, поскольку это в дальнейшем позволит проводить мониторинг минимальной остаточной болезни. В отсутствие возможности выполнить иммунофенотипирование, цитогенетическое и молекулярное исследования диагноз следует устанавливать в соответствии с классификацией FAB.

Диагностика ОЛЛ. Диагноз ОЛЛ устанавливается при обнаружении в пунктате **костного мозга 25% бластных клеток и более**, морфологически и **цитохимически характеризуемых как лимфобласты**. Транслокация **t(9;22)/BCR-ABL** определяется в среднем у **25%** взрослых больных. При обнаружении **t(9;22)/BCR-ABL** в программу химиотерапии должен быть включен прием ингибиторов тирозинкиназ.

Дифференциальная диагностика

Проведение дифференциальной диагностики необходимо при метастазировании в костный мозг лимфом, солидных опухолей, при наличии лейкомоидных реакций и паранеопластических процессах, сопровождающихся лейкозоподобной картиной крови. В любом случае **диагноз** устанавливают только на основании **комплексного анализа бластных клеток** (морфология, цитохимия, иммунофенотипирование, цитогенетика).

Лечение

Основная цель лечения ОЛ — эрадикация лейкозного клона и восстановление нормального кроветворения.

Основополагающие принципы химиотерапии (ХТ) при ОЛ:

- ✓ принцип дозоинтенсивности, т.е. использование адекватных доз цитостатических препаратов в сочетании с четким соблюдением временных межкурсовых интервалов;
- ✓ использование сочетания цитостатических средств с целью получить наилучший эффект;
- ✓ принцип этапности терапии.

Основные этапы терапии ОЛ:

- ✓ индукция ремиссии;
- ✓ консолидация;
- ✓ поддерживающая терапия;
- ✓ профилактика нейролейкоза (для некоторых вариантов ОЛ).

Цель индукции ремиссии (период начального лечения) — максимально быстрое и существенное сокращение опухолевой массы и достижение полной ремиссии. В настоящее время консолидация — наиболее агрессивный этап лечения ОЛ, задачей которого является полная эрадикация лейкозного клона. Принцип поддерживающей терапии одинаков для всех видов ОЛ — продолжение цитостатического воздействия на возможно оставшийся опухолевый клон.

Профилактика нейролейкоза — принципиальный этап в лечении лимфобластных, миеломоно- и монобластных вариантов ОЛ, ОПЛ с лейкоцитозом, для форм ОЛ, протекающих с гиперлейкоцитозом, большой средостенной опухолью, специфическим поражением кожи. **Профилактику нейролейкоза распределяют на все периоды программного лечения** — индукцию ремиссии, консолидацию и поддерживающее лечение.

Методы нейропрофилактики и терапии нейролейкоза: **интратекальное введение химиопрепаратов, лучевая терапия, системное использование высоких доз метотрексата и цитарабина**. Основным методом нейропрофилактики — интратекальное введение 3 препаратов (метотрексата, цитарабина, дексаметазона).

Лечение нейролейкоза осуществляют по общим принципам как для ОПЛ, так и ОМЛ. На 1-м этапе интратекральная нейропрофилактика 1 раз в 2–3 дня до нормализации показателей цереброспинальной жидкости и получения минимум 3 нормальных люмбальных пунктатов, затем пункции в течение 3 мес. проводятся с частотой 1 раз в 2 нед. При специфическом поражении оболочек и/или вещества головного мозга интратекальное введение препаратов дополняют в ряде случаев краниоспинальным облучением в дозе 18–24 Гр. Альтернативная схема про-

филактики нейрорлейкоза — системное введение цитарабина в высоких дозах (1–3 г/м²).

Общепризнанной программой ПХТ при ОМЛ является сочетание цитарабина и даунорубина по схеме «7+3» (цитарабин в дозе 100 мг/м² в/в 2 раза в сутки в течение 7 дней, даунорубин в дозе 60 мг/м² в/в 1 раз в сутки в 1–3-й день курса). Большинство клиник для консолидации и поддерживающей терапии использует те же курсы, что и для индукционной терапии.

При лейкоцитозе выше $70 \times 10^9/\text{л}$ до подтверждения варианта ОЛ может использоваться гидроксимочевина в дозе 100–150 мг/кг/сут, при этом курс ПХТ может быть начат при снижении лейкоцитоза до $50 \times 10^9/\text{л}$. При появлении на фоне гиперлейкоцитоза синдрома лейкостазов (нарушение сознания, интерстициальное поражение легких, дыхательная недостаточность) наряду с приемом гидроксимочевины и гидратацией используют лейкаферез. ХТ начинают, не откладывая, если после лейкафереза лейкоцитоз уменьшился и улучшилась клиническая симптоматика. При появлении признаков синдрома распада опухоли (усиление геморрагического синдрома, выраженная задержка жидкости, появление признаков печено-почечной недостаточности) рекомендуется выполнение плазмафереза в небольшом объеме (1–1,2 л) с замещением альбумином и СЗП.

Лечение острого промиелоцитарного лейкоза

Основополагающим правилом при лечении ОПЛ является сочетанное применение полностью транс-ретиновой кислоты (ATRA) и антрациклиновых антибиотиков с цитарабином или без него. ATRA назначается всегда при малейшем клиническом подозрении на ОПЛ (морфология бластных клеток, геморрагический синдром, низкие показатели протромбина и фибриногена). Диагноз ОПЛ должен быть подтвержден цитогенетическими и/или молекулярно-биологическими методами, поскольку только для этой формы ОЛ доказана высокая эффективность применения препаратов ретиновой кислоты. Индукция ремиссии требует массивной заместительной гемотрансфузионной терапии (концентраты тромбоцитов, СЗП). Всем больным ОПЛ может быть рекомендована программа AIDA. Включение цитарабина в схему лечения ОПЛ может быть показано для больных с исходным лейкоцитозом более $10 \times 10^9/\text{л}$.

Терапия ATRA начинается с момента установления диагноза ОПЛ (45 мг/м² в сутки), терапия ATRA продолжается до достижения полной ремиссии (минимум 30 дней). После завершения индукции проводят консолидирующие курсы ХТ (антрациклины в сочетании с ATRA). Молекулярный мониторинг является обязательным условием протокола. При развитии ретиноидного синдрома (одышка, фебрильная лихорадка, отечный синдром, почечно-печеночная недостаточность) назначается дексаметазон по

10 мг/м² 2 раза в сутки; при этом отмены ATRA обычно не требуется. При отсутствии достигнутой молекулярной ремиссии после консолидации необходимо рассмотреть вопрос о возможности выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток (аллоТГСК). АллоТГСК должна быть рекомендована также в случае молекулярного рецидива ОПЛ, резистентного к цитостатическому и биологическому воздействию.

Лечение острого лимфобластного лейкоза

Общие принципы терапии ОПЛ:

- ✓ использование сочетания 5 или более цитостатических средств;
- ✓ профилактика нейролейкоза;
- ✓ высокодозная консолидация;
- ✓ длительная поддерживающая терапия.

Факторы, определяющие принадлежность больного к группе высокого риска:

- ✓ лейкоцитоз в дебюте заболевания для В-клеточного ОПЛ > 30 × 10⁹/л;
- ✓ лейкоцитоз в дебюте заболевания для Т-клеточного ОПЛ > 100 × 10⁹/л;
- ✓ достижение ремиссии более чем за 4 нед.;
- ✓ иммунофенотип — ранний пре-В, ранний Т-вариант, зрелый Т-ОПЛ;
- ✓ цитогенетические/молекулярные маркеры — t(9;22) или транскрипт BCR-ABL; t(4;11) или транскрипт MLLAF4; множественные хромосомные aberrации.

Стратификация пациента в соответствии с группой риска используется лишь только для решения вопроса о необходимости выполнения ТКМ в первой ремиссии.

В большинстве клиник при лечении ОПЛ ранее за основу принимался германский протокол. В настоящее время используется протокол ОПЛ-2009.

Всем больным при установлении морфологического диагноза ОПЛ сразу начинают 7-дневную программу монотерапии преднизолоном (предфаза), в 1-й день которой выполняют люмбальную пункцию с введением 3 препаратов. При наличии нейролейкоза, в т. ч. поражения вещества головного мозга (интратумора), в качестве базисной глюкокортикоидной терапии больные получают дексаметазон. В период проведения предфазы выполняют основные диагностические исследования: иммунофенотипирование, цитогенетический и молекулярный анализы. Иммунофенотипирование должно быть выполнено до назначения глюкокортикоидных гормонов, т. к. они существенно изменяют интенсивность и профиль экспрессии антигенов.

При обнаружении t(9;22)/BCR-ABL (определяется в среднем у 25% взрослых больных) лечение проводится с использованием ингибиторов

тирозинкиназ. При наличии большой **опухоловой массы** в **переднем средостении** в дебюте заболевания и остаточной опухолевой массы перед поддерживающей терапией необходимо провести **лучевую терапию** в суммарной дозе **36 Гр**. Независимо от группы риска всем больным ОЛЛ при наличии у них сиблингов следует выполнить **HLA-типирование** для **выявления потенциальных доноров костного мозга**. АллоТГСК от родственного донора выполняется на сроке **6–8 мес.** полной ремиссии. Для больных с Т-клеточным ОЛЛ, у которых не найден родственный донор, предусмотрено выполнение **аутоТКМ** как курса поздней высокодозной консолидации. **Продолжительность** всей **терапии** составляет **119 нед.** (примерно **2,5 года**).

После завершения лечения (2 года поддерживающей терапии) больным проводят полное **контрольное обследование** (пункция костного мозга, трепанобиопсия, анализ крови, УЗИ, рентгенография и т.д.) и в отсутствие данных за лейкозный процесс терапию прекращают. Наблюдение осуществляют не **менее 5 лет** после снятия с лечения.

Показания к аллоТГСК у больных ОМЛ

АллоТГСК от родственного донора показана всем больным, имеющим **HLA-идентичных сиблингов**, в первой полной ремиссии ОМЛ независимо от возраста после завершения ими программы индукции/консолидации. **Исключение** составляют больные **с inv(16) моложе 35 лет** и **больные с t(8;21) с лейкоцитарным индексом менее 20**. АллоТГСК может быть **отложена** у больных ОМЛ с достигнутой и сохраняющейся на протяжении всего периода лечения **молекулярной ремиссией**. При **Rh-положительном ОМЛ аллоТГСК** от родственного или неродственного донора **выполняется в любом случае**. Типирование потенциальных родственных доноров проводят после достижения полной ремиссии. Если находится HLA-совместимый сиблинг, то аллоТГСК должна быть выполнена после завершения программы консолидации или первых 3 курсов поддерживающего лечения. АллоТГСК от **неродственного донора** может быть показана только больным с **Rh-положительным ОМЛ** и комплексными аномалиями кариотипа (≥ 3), у которых достигнута ремиссия после 1-го или 2-го индукционного курса. Больным, у которых не удается получить полную ремиссию ни на каком этапе лечения, ТГСК не показана.

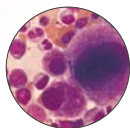
Лечение рецидивов и первично-резистентных форм острых лейкозов

Единого мнения о терапии рецидивов и резистентных форм ОМЛ не выработано, результаты лечения этих больных остаются плохими. К основным принципам, на которых основывается подход к лечению рецидивов и резистентных форм ОЛ, можно отнести **интенсификацию лечения** за счет **увеличения доз цитостатических препаратов**, **применение** препара-

тов, ранее не использовавшихся, непрерывный способ введения цитостатических препаратов, не приводящие к выраженной миелосупрессии и не требующие длительных госпитализаций. Всех больных с достигнутой второй полной ремиссией следует рассматривать как потенциальных кандидатов на проведение аллоТГСК. В случае невозможности выполнения аллоТГСК у пациентов со второй полной ремиссией проводят длительную, не менее 2 лет, поддерживающую терапию (5-дневные курсы ХТ цитарабина в сочетании с меркаптопурином).

В случае невозможности преодоления резистентности, у пациентов старшей возрастной группы, у пациентов с эритробластным лейкозом может быть рекомендована терапия малыми дозами цитарабина — по 10 мг/м^2 п/к 2 раза в сутки в течение 28 дней.

Для лечения рецидивов и первично-резистентных форм ОМ на протяжении ряда лет использовались следующие программы: RACOP (даунорубицин, средние дозы цитарабина, циклофосфамид, винкристин, преднизолон) и HiDexa (высокие дозы дексаметазона, винкристин, доксорубицин, аспарагиназа). Альтернативой RACOP может стать модифицированный протокол RACOP-IACOD. Программа IACOD может быть целесообразна у больных с ранними рецидивами ОЛЛ, возникающими в течение первых 2 лет от момента достижения полной ремиссии. Этим же больным можно рекомендовать программу FLAG-Ida или HyperCVAD. С учетом значительной токсичности указанных выше программ такую терапию следует проводить молодым пациентам, у которых в дальнейшем возможна аллоТКМ.



16. ХРОНИЧЕСКИЕ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

16.1. Классификация и основные характеристики хронических миелопролиферативных заболеваний

Последний пересмотр классификации представлен ВОЗ в 2016 г. Данная классификация отражает критерии преимущественного вовлечения того или иного миелоидного ростка кроветворения, степени его пролиферации, дифференцировки и созревания и преимущественный доказанный молекулярно-генетический механизм поддержания опухолевого роста, специфическое воздействие на который приводит к значимому клиническому эффекту, отличному от стандартной противоопухолевой терапии.

Все миелопролиферативные заболевания (МПЗ) представляют собой клональные заболевания, возникающие на уровне стволовых клеток, характеризующиеся пролиферацией одной или более клеточной линии миелопоэза в костном мозге с признаками сохранной терминальной дифференцировки. Они разделяются в зависимости от степени соотношения пролиферации и дисплазии.

В *первой группе* выделяют преимущественно пролиферативные заболевания без выраженной дисплазии кроветворения и без нарушения созревания — истинные МПЗ.

- ✓ Хронический миелолейкоз (BCR-ABL1+).
- ✓ Хронический нейтрофильный лейкоз.
- ✓ Истинная полицитемия.
- ✓ Первичный миелофиброз.
- ✓ Эссенциальная тромбоцитемия.
- ✓ Хронический эозинофильный лейкоз, неуточненный.
- ✓ МПЗ, неклассифицируемые.
- ✓ Мастоцитоз.

Вторую группу МПЗ составляют миелоидные/лимфоидные новообразования с эозинофилией и перестройкой определенных генов, которые обладают дополнительными клиническими и прогностическими признаками, связанными с вовлечением в патологический процесс жизненно важных органов и тканей. Такие заболевания часто протекают с вторичным

поражением серозных оболочек, легких, сердечной мышцы, что и обуславливает тяжесть заболевания.

- ✓ Миелоидные/лимфоидные новообразования с перестройкой PDGFRA.
- ✓ Миелоидные/лимфоидные новообразования с перестройкой PDGFRB.
- ✓ Миелоидные/лимфоидные новообразования с перестройкой FGFR1.
- ✓ Предварительная форма: миелоидные/лимфоидные новообразования с PCM1-JAK2.

Наконец, *третья группа* МПЗ характеризуется присутствием как процессов пролиферации, так и дисплазии и апоптоза на уровне ранних предшественников; это так называемые миелодиспластические синдромы/миелопролиферативные заболевания (МДС/МПЗ).

- ✓ Хронический миеломоноцитарный лейкоз.
- ✓ Атипический хронический миелолейкоз (BCR-ABL1-).
- ✓ Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз.
- ✓ МДС/МПЗ с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом.
- ✓ МДС/МПЗ, неклассифицируемые.

Далее будут рассмотрены наиболее распространенные опухоли первой группы, которые имеют характерную клиническую картину, лабораторные характеристики, стандартные подходы к диагностике и лечению, в настоящее время у них определены четкие прогностические критерии.

Все истинные МПЗ можно разделить на две большие группы: Ph-позитивные (BCR-ABL1+) и Ph-негативные (BCR-ABL1-). К Ph-позитивным относится хронический миелолейкоз (ХМЛ), диагностика которого связана с выявлением в периферической крови и костном мозге клеток, содержащих филадельфийскую хромосому (Ph), образованную транслокацией части генетического материала с хромосомы 9 на хромосому 22, в результате чего происходит образование химерного гена BCR-ABL. Этот химерный ген является основой для синтеза высокоактивной тирозинкиназы, стимулирующей гранулоцитарные предшественники к неконтролируемому делению. Учитывая, что аналогов данной тирозинкиназы в здоровых клетках нет, появилась возможность использовать специфический ингибитор этой тирозинкиназы, избирательно уничтожающий только опухолевые клетки. Этот принцип лечения лег в основу быстро развивающегося в современной медицине направления — так называемой таргетной терапии.

Другие МПЗ не имеют химерной тирозинкиназы BCR-ABL, поэтому для их лечения не может применяться специфический ингибитор. В связи с этим их диагностика и лечение проводятся по общим принципам, что

значимо влияет на результат терапии. Однако в последнее время появилось множество препаратов, избирательно воздействующих на тот или иной механизм активации опухолевого роста, что тоже приносит свои результаты, хотя и не столь значимые, как при ХМЛ.

Этиология Ph-негативных МПЗ до сих пор не установлена. Ведущей гипотезой является многоэтапность возникновения заболевания, когда предрасположенность к болезни реализуется под воздействием внешних факторов, повреждающих геном нормальной клетки и приводящих к ее злокачественной трансформации. Первоначальная мутация, вызывающая малигнизацию гемопоэтической клетки при Ph-негативных МПЗ, неизвестна, хотя приблизительно $1/4-1/2$ пациентов с этими заболеваниями имеют точечную мутацию в гене JAK2; кроме того, мутации гена MPL встречаются при эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ), при первичном миелофиброзе (ПМФ) и истинной полицитемии (ИП). Мутации в генах JAK2 и MPL имеют важное диагностическое значение, поскольку их выявление свидетельствует о клональном характере заболевания и помогает в дифференциальной диагностике ИП, ЭТ, ПМФ от ряда других миелоидных неоплазий, а также вторичных эритроцитозов и тромбоцитозов.

Открытие мутации JAK2V617F привело к пересмотру диагностических критериев, критериев ответа на проводимую терапию, а также стало стимулом для синтеза нового класса таргетных препаратов — низкомолекулярных ингибиторов JAK2. Накопление данных о клинических и молекулярно-генетических особенностях МПЗ послужило поводом для пересмотра диагностических критериев, принятых в 2008 г. На 56-м конгрессе Американского гематологического общества (ASH) предложены диагностические критерии, принятые в 2015 г.

Трансформация истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии в миелофиброз

Клинически трансформация в миелофиброз манифестирует снижением показателей крови (часто — анемией), появлением сдвига влево гранулоцитарного ростка и эритрокариоцитов в гемограмме, увеличением селезенки, что обусловлено появлением экстрamedуллярного миелопоэза. Международной рабочей группой IWG-MRT разработаны критерии для установления диагноза пост-ИП и пост-ЭТ миелофиброза. Данные критерии лежат в основе классификации ВОЗ 2008 г.

Обязательные критерии:

- 1) первично диагностированная согласно критериям ВОЗ 2008 г. ЭТ или ИП;
- 2) фиброз костного мозга II–III степени.

Дополнительные критерии:

- 1) анемия или снижение уровня гемоглобина ≥ 20 г/л;
- 2) лейкоэритробластическая картина крови;
- 3) увеличение селезенки (пальпируемая селезенка, более 5 см из-под края реберной дуги);
- 4) повышение уровня ЛДГ сыворотки;
- 5) появление симптомов опухолевой интоксикации: потеря $> 10\%$ массы тела за 6 мес., ночная потливость, необъяснимая лихорадка ($> 37,5$ °С).

Для постановки диагноза пост-ИП или пост-ЭТ миелофиброза необходимо наличие 2 обязательных и как минимум 2 дополнительных критериев. При появлении трансформации в пост-ИП или пост-ЭТ миелофиброз тактика ведения такая же, как при ПМФ.

16.2. Хронический миелолейкоз

ХМЛ представляет собой клональное опухолевое заболевание, развивающееся в результате злокачественной трансформации ранних гемопоэтических предшественников, характеризуется усилением пролиферации гранулоцитарного ростка, связано с характерной хромосомной аномалией (Ph-хромосомой).

Эпидемиология

В структуре заболеваемости гемобластозами у взрослых ХМЛ занимает 5-е место. Заболеваемость ХМЛ составляет 1–1,5 случая на 100 000 населения в год. ХМЛ одинаково часто диагностируют у мужчин и женщин, обычно болеют люди в возрасте 30–50 лет.

Этиология и патогенез

Этиология не установлена. Достоверно доказано увеличение частоты развития ХМЛ у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации. Характерная Ph-хромосома возникает в результате переноса генетического материала: на хромосоме 22 образуется химерный ген BCR-ABL, кодирующий белок p210 с высокой тирозинкиназной активностью. Продукция BCR-ABL-зависимой тирозинкиназы (белок p210) играет ключевую роль в лейкозной трансформации клеток при ХМЛ, регулирует сигналы, ответственные за клеточный рост, активацию, дифференцировку, адгезию и апоптоз. Обнаружение Ph-хромосомы либо гена BCR-ABL обязательно для установления диагноза ХМЛ.

Клиника и фазы

В течении ХМЛ выделяют три фазы, отражающие степень прогрессирования заболевания:

- 1) хроническую фазу (ХФ);
- 2) фазу акселерации (ФА);
- 3) терминальную фазу бластной трансформации, или бластный криз (БК).

Заболевание может быть впервые диагностировано на любом этапе своего течения. У 85% больных заболевание диагностируется в ХФ. Часто начало заболевания протекает бессимптомно, изменения в крови находят случайно (лейкоцитоз с характерными изменениями лейкоцитарной формулы: увеличено количество нейтрофильных метамиелоцитов и миелоцитов, могут обнаруживаться промиелоциты и миелобласты, возрастает число базофилов и эозинофилов); содержание эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов обычно в норме или несколько повышено, но нередко уже в дебюте заболевания диагностируют анемию; может обнаруживаться умеренная гепатоспленомегалия.

При наступающей через 3–3,5 года развернутой ФА ХМЛ у больных появляются интоксикационный синдром, оссалгия. Печень и селезенка увеличены значительно. Лейкоцитоз может достигать $400\text{--}500 \times 10^9/\text{л}$, в лейкоцитарной формуле определяются все переходные формы миелоидного ряда, развиваются базофилия и анемия, тромбоцитопения (или, наоборот, тромбоцитоз).

ФА устанавливают при наличии у больного хотя бы одного из следующих признаков:

- ✓ до 15–29% бластных клеток в крови/костном мозге;
- ✓ сумма бластных клеток и промиелоцитов в крови и/или костном мозге > 30%;
- ✓ количество базофилов в крови > 20%;
- ✓ тромбоцитопения < $100 \times 10^9/\text{л}$, не связанная с ХТ;
- ✓ увеличение селезенки в процессе лечения.

Средняя продолжительность ФА — 6–8 мес. У 20–30% больных происходит крайне быстрое прогрессирование заболевания с развитием БК.

БК — истинно терминальная стадия заболевания, ее средняя продолжительность — 3–6 мес. В фазе БК состояние больных резко ухудшается, возникают интоксикация, лихорадка, оссалгия, повторные инфекции, инфаркты селезенки; в крови или костном мозге 30% бластных клеток и более, анемия, глубокая тромбоцитопения с геморрагическим синдромом; гепатоспленомегалия, экстрамедуллярные очаги кроветворения.

Диагностика

Предположить наличие ХМЛ можно на основании следующих клинико-гематологических данных: лейкоцитоз, миелоцитарный сдвиг, эозинофильно-базофильная ассоциация, анемия, тромбоцитоз или тромбоцитопения, гепато- и спленомегалия. Стандартное цитогенетическое исследование и флюоресцентная гибридизация *in situ* (FISH), выявляющие Ph-хромосому и/или химерный ген BCR-ABL, позволяют окончательно подтвердить или отвергнуть диагноз ХМЛ. FISH и молекулярно-генетическое исследование путем ПЦР позволяют установить диагноз ХМЛ, если из-за вариантных транслокаций или отсутствия митозов с помощью стандартного цитогенетического исследования выявить Ph-хромосому не удалось.

Дифференциальная диагностика

Проводится с заболеваниями и состояниями, сопровождающимися реактивным лейкоцитозом (лейкемоидные реакции) и другими Ph-негативными МПЗ.

Лечение

Внедрение в течение последнего десятилетия в клиническую практику специфических ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) привело к изменению прогноза у больных ХМЛ, позволило существенно повысить эффективность лечения, увеличить выживаемость больных. При этом подавляющее большинство пациентов способны вести обычную повседневную жизнь и трудовую деятельность.

В настоящее время в РФ зарегистрировано 4 лекарственных препарата из группы ИТК для лечения ХМЛ: иматиниб, нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб.

Цель применения ИТК в современной терапии ХМЛ — максимальное подавление Ph-позитивного опухолевого клона, снижение риска прогрессирования заболевания и достижение продолжительности жизни, сравнимой с таковой в общей популяции. Достижение полного цитогенетического ответа и большого молекулярного ответа — ранние благоприятные прогностические признаки длительной выживаемости без прогрессирования (при условии постоянной терапии).

Терапия ИТК первой и второй линии должна быть выбрана с учетом наибольшей эффективности и наименьшего риска побочных явлений. Основные принципы современной терапии ХМЛ: ранняя оценка ответа на лечение, предупреждение развития резистентности и быстрое переключение на максимально эффективную терапию при отсутствии оптимального ответа.

Стандартом в лечении ХМЛ является иматиниба мезилат, первый селективный ингибитор BCR-ABL-тирозинкиназы. Иматиниб принимают внутрь, биодоступность препарата более 97% и не зависит от приема пищи. Максимальная эффективность препарата показана при его использовании в ранней ХФ ХМЛ с возможностью достижения полных цитогенетических и больших молекулярных ремиссий. Фактором благоприятного прогноза является раннее достижение молекулярной ремиссии. Для поддержания полной цитогенетической ремиссии больные нуждаются в длительном приеме препарата. При получении субоптимального ответа доза иматиниба может быть повышена до 800 мг/сут.

Нилотиниб синтезирован на основе молекулы иматиниба, он обладает значительно большим сродством к BCR-ABL-тирозинкиназе и показан в первой линии больным в ХФ ХМЛ в дозе 600 мг/сут, в ФА ХМЛ в дозе 800 мг/сут. Во второй линии терапии иматиниб назначается в дозе 800 мг/сут в ХФ и ФА ХМЛ. При недостаточной эффективности препарата в ХФ и ФА увеличение дозы не предусматривается, рекомендуется переход на альтернативную терапию.

Дазатиниб — препарат широкого спектра действия, взаимодействующий со многими тирозинкиназами и нетирозинкиназными белками. Рекомендуемая доза дазатиниба для ХФ составляет 100 мг/сут, для ФА и БК — 140 мг/сут.

Бозутиниб — многоцелевой препарат, блокирующий тирозинкиназы BCR-ABL и семейства SRC. Зарегистрирован к применению для лечения ХМЛ в ХФ, ФА и БК при неэффективности или непереносимости иматиниба, нилотиниба и дазатиниба. Рекомендуемая доза бозутиниба — 500 мг/сут, при отсутствии полного гематологического ответа через 8 нед. или полного цитогенетического ответа через 12 нед. доза может быть повышена до 800 мг/сут.

В рутинной клинической практике нилотиниб, дазатиниб и бозутиниб — препараты второй линии при неудаче или непереносимости терапии иматинибом.

Выбор препарата для лечения ХМЛ

При выборе конкретного препарата необходимо учитывать фазу заболевания, сопутствующую патологию, риск развития побочных эффектов и спектр мутаций гена BCR-ABL.

Мутации, обуславливающие низкую чувствительность к ИТК:

- ✓ к дазатинибу — мутации F317L/V, T315I, V299L;
- ✓ к нилотинибу — мутации Y253H, E255K/V, F359V/C;
- ✓ к бозутинибу — мутации T315I, V299L, G250E, E255K/V;
- ✓ абсолютное противопоказание к терапии всеми ИТК — мутация T315I. При выявлении данной мутации рекомендуется решить во-

прос о поиске HLA-идентичного донора и выполнении аллотССК. В качестве альтернативного лечения при невозможности проведения аллотССК рекомендуются терапия гидроксимочевинной, курсы малых доз цитарабина, курсы ПХТ, интерферонотерапия, участие в исследовательских протоколах.

В случаях, когда терапия ИТК не показана или невозможна, рекомендовано применять препараты интерферона-α (ИФН-α). Назначение препаратов ИФН-α целесообразно в случаях:

- ✓ непереносимости ИТК;
- ✓ неэффективности ИТК и невозможности выполнения аллотССК;
- ✓ при выявлении мутации T315I и невозможности выполнения аллотССК;
- ✓ в отдельных случаях невозможности применения ИТК (например, в период беременности).

Наибольшая эффективность препаратов ИФН-α отмечается при назначении в ХФ ХМЛ. Оптимальной является доза ИФН-α 5 000 000 МЕ/м² ежедневно. Сочетанное назначение цитарабина с препаратами ИФН-α повышает эффективность терапии на 20–30%.

Результаты терапии оцениваются по данным гематологического, цитогенетического и молекулярного методов исследования.

В зависимости от степени подавления опухолевого клона выделяют различные виды ответа (табл. 16.1).

Таблица 16.1. Варианты ответа на лечение хронического миелолейкоза

Ответ	Определение
Гематологический полный	<ul style="list-style-type: none"> • Лейкоциты < 10 × 10⁹/л • Базофилы < 5% • В лейкоцитарной формуле отсутствуют миелоциты, промиелоциты, миелобласты • Тромбоциты < 450 × 10⁹/л • Селезенка не пальпируется
Цитогенетический полный	Ph-хромосома в метафазах не определяется
Цитогенетический частичный	Ph-хромосома в 1–35% метафаз
Цитогенетический малый	Ph-хромосома в 36–65% метафаз
Цитогенетический минимальный	Ph-хромосома в 66–95% метафаз
Отсутствие цитогенетического ответа	Ph-хромосома в > 95% метафаз
Молекулярный полный	Транскрипт мРНК BCR-ABL не определяется с помощью ПЦР
Молекулярный большой	Отношение BCR-ABL к ABL или другому контрольному гену < 0,1% по международной шкале (IS)

Показания к аллотГСК у больных ХМА

Показаниями к проведению аллотГСК у больных в ХФ ХМЛ служат резистентность к терапии ИТК 2-го поколения, выявление мутации Т315I. Факторами, ограничивающими использование аллотГСК у больных ХМЛ, являются достаточно высокая ранняя летальность и поздние осложнения (хроническая реакция «трансплантат против хозяина»). Пациентам в ФА и БК ХМЛ рекомендуется проведение аллотГСК (от родственного либо неродственного донора) сразу после достижения ХФ на фоне ИТК и/или сочетания ИТК с ПХТ.

16.3. Истинная полицитемия (эритремия)

ИП (эритремия, болезнь Вакеза) — клональное МПЗ, которое характеризуется пролиферацией эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков миелопоэза с преимущественной пролиферацией эритроидного ростка кроветворения, увеличением количества эритроцитов и повышением уровня гемоглобина, тромбоцитозом, лейкоцитозом в крови (панцитоз). Почти все больные являются носителями мутации JAK2V617F или другой функционально сходной мутации.

Клиника

ИП характеризуется длительным и относительно доброкачественным течением. В анамнезе у многих больных задолго до установления диагноза имеются указания на кровотечения после экстракции зуба, кожный зуд, связанный с водными процедурами, «хорошие», т. е. несколько завышенные, показатели красной крови. Одновременная склонность как к тромбозам, так и к кровотечениям является уникальной особенностью этого заболевания. Тромботические осложнения, в частности инфаркт миокарда, ишемический инсульт и ТЭЛА, — самая частая причина смерти у этих больных. Развитию тромбозов способствует ряд факторов: возраст старше 60 лет, тромбоз сосудов в анамнезе, артериальная гипертензия, атеросклероз любой локализации, эксфузии крови или тромбоцитаферез, проводимые без назначения антикоагулянтной или дезагрегантной терапии. Патогенез микроциркуляторной кровотоочивости, обуславливающий геморрагический синдром, зависит преимущественно от снижения агрегации дефектных тромбоцитов неопластического происхождения.

Характерны спленомегалия, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, эритро мелалгия, синдром Купермана, развитие артериальной гипертензии. Миелопролиферативный синдром приводит к нарушению обмена мочевой кислоты, к подагре, нефролитиазу, который может вызвать об-

струкцию мочеточников, осложняется развитием острого пиелонефрита и почечной недостаточности.

Диагностика

Головокружение
ГМ боль зуд

Все пациенты с изменениями в клиническом анализе крови (гемоглобин >185 г/л для мужчин и 165 г/л для женщин, эритроцитоз, гематокрит $> 45\%$), которые сохраняются более 2 мес., должны быть обследованы для исключения МПЗ.

6 МЛН эритроцитов

Большие диагностические критерии:

- 1) гемоглобин > 165 г/л у мужчин, > 160 г/л у женщин или гематокрит $> 49\%$ у мужчин, $> 48\%$ у женщин;
- 2) при биопсии костного мозга — трехростковая гиперплазия (панмиелоз): увеличение пролиферации элементов эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков миелопоэза;
- 3) мутация V617F гена JAK2 или мутация гена JAK2 в экзоне 12.

Малый критерий:

- 1) уровень ЭПО сыворотки ниже референсных значений.

Для постановки диагноза ИП необходимо наличие всех 3 больших или 1–2 больших и 1 малого критериев.

Выявление мутации JAK2V617F с высокой степенью вероятности (чувствительность 97%, специфичность практически 100%) позволяет установить диагноз ИП у пациентов с соответствующей клинической картиной, т. к. эта мутация присутствует у 95–98% пациентов с ИП. Определение ЭПО сыворотки является важным диагностическим критерием при подозрении на ИП: в 85% наблюдений уровень ЭПО ниже нормы. Настороженность в отношении ИП должна быть по отношению к пациентам с состоявшимися абдоминальными тромбозами, особенно при наличии кожного зуда, эритромелалгии, спленомегалии, лейкоцитоза, тромбоцитоза и микроцитоза в крови.

исключить вторич

Лечение

эритроцитоз

Цели терапии ИП:

- ✓ предотвращение и лечение тромбогеморрагических осложнений;
- ✓ контроль симптомов опухолевой интоксикации (снижения массы тела, потливости, лихорадки, зуда);
- ✓ минимизирование риска развития острого лейкоза и миелофиброза;
- ✓ предупреждение осложнений в случае хирургических операций.

Для оценки вероятности тромботических осложнений больные стратифицируются на группы риска в зависимости от возраста старше 60 лет,

наличия тромбозов в анамнезе, сердечно-сосудистых факторов риска (курение, артериальная гипертензия, диабет, избыточная масса тела, гиподинамия):

- ✓ низкий риск — 0 факторов риска;
- ✓ промежуточный риск — 1 фактор риска (сердечно-сосудистые факторы риска);
- ✓ высокий риск — 1–2 фактора риска (возраст старше 60 лет и/или тромбозы в анамнезе независимо от наличия сердечно-сосудистых факторов риска).

Методы терапевтического воздействия при ИП

1. Для профилактики тромботических осложнений применяют **антиагреганты** (ацетилсалициловая кислота 40–325 мг/сут, клопидогрел 75 мг/сут).
2. Физическое удаление избыточной массы циркулирующих эритроцитов осуществляют с помощью **гемоксфузии** (кровопускания) или **эритроцитафереза** (ручного или аппаратного).
3. При гиперурикемии (в т. ч. при отсутствии клинической симптоматики) применяется аллопуринол в дозе 100–300 мг/сут.
4. **Циторедуктивная терапия**:
 - ✓ гидроксимочевина 10–30 мг/кг/сут, меркаптопурин 1–2 мг/кг/сут, цитарабин 10–20 мг/м²/сут в течение 10–14 дней каждый месяц;
 - ✓ **ИФН-α** 1,5–5 млн МЕ 3 раза в неделю;
 - ✓ анагредид вызывает дозозависимое и обратимое снижение числа тромбоцитов, не влияя существенно на уровень гемоглобина и число лейкоцитов; может применяться в комбинации с эксфузиями крови и гидроксимочевинной; рекомендуемая начальная доза анагредида 0,5 мг 2 раза в сутки;
 - ✓ ингибитор Янус-киназы руксолитиниб показан при ИП при недостаточном ответе или непереносимости гидроксимочевины; максимальная переносимая доза 25 мг 2 раза в сутки.

Прогноз

Прогноз у пациентов с ИП зависит от характера и тяжести тромбогеморрагических осложнений, времени до трансформации в пост-ИП миелофиброз или прогрессирования в ОМЛ. Согласно данным ВОЗ 10-летняя выживаемость больных ИП составляет более 75%. Риск трансформации в ОМЛ равен 5%, риск развития миелофиброза — менее 10%. Причиной смерти больных ИП являются тромбозы, геморрагические и инфекционные осложнения, нарушения функции внутренних органов, частота которых значимо увеличивается при развитии пост-ИП миелофиброза или трансформации в ОМЛ. Нарушение качества жизни

обусловлено симптомами интоксикации, вазомоторными расстройствами (головная боль, головокружение, парестезии, эритромелалгия, атипичная боль в груди).

16.4. Первичный миелофиброз

ПМФ (сублейкемический миелоз, хронический гранулоцитарно-мегакариоцитарный миелоз) — клональное опухолевое заболевание, характеризующееся пролиферацией стволовых клеток, аномальной экспрессией цитокинов, фиброзом костного мозга, гепатоспленомегалией, симптомами опухолевой интоксикации, кахексией, лейкоэритробластозом в крови, лейкозным прогрессированием, невысокой выживаемостью.

Клиника

Клиническая картина при ПМФ характеризуется многообразием проявлений. Начальный период болезни у большинства пациентов может протекать бессимптомно на протяжении ряда лет. Нередко признаки заболевания обнаруживаются неожиданно при выполнении клинического анализа крови на профилактическом осмотре или по поводу сопутствующей патологии. Клинические проявления ПМФ не имеют патогномоничных симптомов и складываются из нескольких синдромов:

- ✓ синдром опухолевой интоксикации и анемии — прогрессирующая слабость, не соответствующая степени анемии, одышка, снижение аппетита, потеря массы тела, потливость, субфебрильная температура, боль в костях, суставах, зуд кожи, ухудшение течения сопутствующих заболеваний, снижение толерантности к физической нагрузке, бледность кожи и слизистых, тахикардия, гипотензия, ухудшение течения сердечно-сосудистых заболеваний;
- ✓ синдром опухолевой пролиферации — гепатоспленомегалия (как следствие экстрамедуллярного гемопоэза), приводящая подчас к компрессии органов, портальная гипертензия; при длительном течении заболевания могут также развиваться очаги экстрамедуллярного кроветворения в других органах (лимфатических узлах, легких, плевре, брюшине, спинном и головном мозге, коже, мягких тканях конечностей), обуславливая клинические проявления, связанные с поражением этих органов;
- ✓ тромботические осложнения — тромбозы и тромбоземболии сосудов различных органов и тканей, тромбоз флебиты периферических сосудов, инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения;
- ✓ синдром инфекционных осложнений — развитие оппортунистических

- или более тяжелое течение обычных инфекционных заболеваний;
- ✓ геморрагический синдром — кровоточивость при минимальных травмах или спонтанные петехиальные либо синячковые кровоизлияния, причинами которых может быть тромбоцитопения на фоне фиброза костного мозга, гипертромбоцитоз и вторичный дефицит vWF, коагулопатия вследствие нарушения функции печени и развития портальной гипертензии.

Классификация

В клиническом течении ПМФ выделяют две фазы, отражающие степень прогрессирования заболевания: ХФ и терминальную фазу бластной трансформации или бластную фазу. ХФ является начальной стадией ПМФ и диагностируется у большинства (> 90%) впервые выявленных больных. Наиболее характерными признаками являются изменения в клиническом анализе крови (лейкоэритроблостоз, постепенный сдвиг в нейтрофильном и эритроидном рядах до молодых форм с наличием промежуточных форм созревания), увеличение печени и селезенки, наличие симптомов опухолевой интоксикации (лихорадка, потеря массы тела, профузные ночные поты). Бластная фаза является терминальной стадией развития патологического процесса при ПМФ, диагностическим критерием при которой служит наличие в периферической крови или в костном мозге 20% бластных клеток и более.

Диагностика

Большие критерии:

- 1) пролиферация и атипия мегакариоцитов, сочетающиеся с ретикулиновым и/или коллагеновым фиброзом костного мозга; при отсутствии выраженного ретикулинового фиброза — повышенная клеточность костного мозга с пролиферацией клеток гранулоцитарного ряда и угнетением эритропоэза (префиброзная клеточная фаза ПМФ);
- 2) отсутствие критериев ИП, ХМЛ, МДС или других МПЗ;
- 3) наличие мутаций JAK2V617F, MPL, CALR.

Малые критерии:

- 1) исключение реактивного фиброза (инфекции, аутоиммунные заболевания, хроническое воспаление, волосатоклеточный лейкоз, другие злокачественные лимфопролиферативные заболевания, метастазы солидных опухолей, токсические миелопатии);
- 2) анемия или пальпируемая селезенка;
- 3) лейкоэритроблостоз или повышение активности ЛДГ.

Для установления диагноза ПМФ необходимо наличие всех 3 боль-

ших или 1–2 больших и всех малых критериев.

Дифференциальная диагностика

Морфологический термин «миелофиброз» характеризует фиброз стромы костного мозга с вытеснением элементов гемопоэза, встречается при метастатическом и лимфомном поражении костного мозга, ОЛ, МДС, хронических МПЗ, ХМЛ, волосатоклеточном лейкозе. В отношении неопухолевой патологии миелофиброз в костном мозге может встречаться при инфекционных и аутоиммунных заболеваниях, на поздних этапах некроза костного мозга различной этиологии вследствие фиброгистиоцитарной пролиферации с замещением фиброзной тканью некротизированного костного мозга.

Лечение

Цели терапии больных ПМФ:

- ✓ контроль над болезнью (предупреждение прогрессирования);
- ✓ облегчение симптоматики — улучшение качества жизни (лечение цитопений, уменьшение спленомегалии, облегчение симптомов интоксикации).

После подтверждения диагноза и выявления прогностической группы ПМФ должна быть определена тактика специальной терапии. Основные факторы, влияющие на выбор варианта лечения, следующие:

- ✓ группа риска;
- ✓ наличие и степень выраженности симптомов заболевания;
- ✓ возраст больного;
- ✓ сопутствующие заболевания;
- ✓ наличие совместимых по системе HLA доноров и возможность выполнения аллотГСК.

Низкий и промежуточный риск. Как правило, это больные с нормальным или незначительно сниженным уровнем гемоглобина, умеренным лейкоцитозом без бластемии, с умеренным фиброзом костного мозга. Больные ПМФ этой группы имеют вероятность длительной выживаемости (7–15 лет) и низкий риск трансформации заболевания. При отсутствии симптомов интоксикации и осложнений часто оправдано только динамическое наблюдение. При выборе тактики лечения у больных моложе 60 лет без выраженной сопутствующей патологии в течение 1–2 лет от дебюта заболевания следует обсудить возможность проведения аллотГСК. Терапию следует начинать при появлении симптомов. Проводится терапия симптоматическими средствами: коррекция анемии эритропоэстимулирующими препаратами, андрогенами; купирование

симптомов опухолевой интоксикации глюкокортикоидами. Быстро прогрессирующая симптоматическая спленомегалия, наличие симптомов интоксикации, неэффективность проводимой симптоматической терапии служат показаниями к проведению циторедуктивной терапии. У больных с промежуточным риском ингибиторы JAK2 рекомендованы в качестве второй и последующей линий терапии, т. е. при резистентности или неэффективности стандартной циторедуктивной терапии (гидроксимочевина, интерфероны) в течение 3–6 мес.

Промежуточный и высокий риск. Как правило, это больные с клинически значимой анемией, высоким лейкоцитозом со сдвигом до бластных клеток, иногда — с тромбоцитопенией, выраженным фиброзом костного мозга, высоким риском бластной трансформации. У больных моложе 60 лет без выраженной сопутствующей патологии в течение 1–2 лет от дебюта заболевания следует обсудить возможность проведения аллоТГСК. При невозможности проведения аллоТГСК назначается циторедуктивная и симптоматическая терапия для поддержания качества жизни, для профилактики и купирования осложнений, рекомендуются ингибиторы JAK2 (руксолитиниб). Назначение ингибиторов JAK2 показано в первой линии терапии при наличии симптоматической спленомегалии и/или конституциональных симптомов в сочетании со значительной спленомегалией. В бластной фазе лечение может проводиться по программам лечения ОЛ с учетом возраста больных и сопутствующих заболеваний.

Методы терапии ПМФ

АллоТГСК — единственная излечивающая стратегия больных ПМФ, является наиболее оправданным методом лечения у больных, отнесенных в группы промежуточного и высокого риска и с низкой ожидаемой продолжительностью жизни. Основное ограничение возможности выполнения аллоТГСК — пожилой возраст большинства больных и множественные сопутствующие заболевания. Кандидатами для аллоТГСК являются пациенты с ПМФ промежуточного или высокого риска, без серьезных сопутствующих заболеваний, с соматическим статусом 0–2, при наличии HLA-идентичного родственного или неродственного донора.

Медикаментозная терапия, хотя и не приводит к излечению, но позволяет сдерживать прогрессирование заболевания и поддерживать качество жизни больных. Традиционными препаратами, применяемыми для лечения ПМФ, считаются следующие: гидроксикарбамид, цитарабин, меркаптопурин, бусульфан, ИФН- α . Целью применения цитостатиков являются сдерживание пролиферации опухоли и контроль показателей крови для профилактики осложнений.

Предпочтителен прием в подобранных с учетом индивидуальной переносимости дозах, позволяющих контролировать показатели крови. Дан-

ные препараты применяются, как правило, в качестве монокимиотерапии в низких дозах:

- ✓ гидроксимочевина 10–30 мг/кг/сут;
- ✓ меркаптопурин 1–2 мг/кг/сут;
- ✓ цитарабин 10–20 мг/м²/сут в течение 10–14 дней каждый месяц;
- ✓ бусульфан 0,5–4 мг/сут до суммарной дозы 200 мг;
- ✓ ИФН- α — наибольшая эффективность отмечается при назначении в ХФ ПМФ. Сочетанное назначение цитостатиков с препаратами ИФН- α может повышать эффективность и позволять редуцировать дозы каждого препарата с улучшением переносимости.

Эритропоэзстимулирующие средства могут быть использованы для купирования анемии и уменьшения потребности в гемотрансфузиях.

- ✓ Глюкокортикоиды (кортикостероидные гормоны) рекомендуются к применению при ПМФ как средство купирования симптомов опухолевой интоксикации и в рамках сочетанной терапии с другими лекарственными средствами, позволяют снизить секрецию цитокинов, уменьшить пролиферацию фибробластов и образование соединительной ткани. В настоящее время при ПМФ применяются в качестве комбинированной терапии с иммуномодуляторами и симптоматической терапии, в различных дозах и схемах приема.
- ✓ Андрогены (анаболические стероиды) угнетают катаболизм, уменьшают симптомы опухолевой интоксикации, стимулируют гемопоэз. Лучший ответ наблюдается у больных с умеренной спленомегалией и нормальным кариотипом. Оценка эффекта проводится после 6 мес. терапии.
- ✓ Ингибиторы JAK2 — первые препараты таргетного действия, блокирующие активность JAK2-киназ. Для лечения ПМФ и вторичного миелофиброза при ИП и ЭТ разрешены, в т.ч. и в Российской Федерации, руксолитиниб.

Хирургическое лечение (спленэктомия, коррекция портальной гипертензии). Показаниями к проведению спленэктомии являются прогрессирующая спленомегалия с компрессионным синдромом, интоксикация, обусловленная огромной опухолевой массой, тяжелые гиперкатаболические симптомы, включая анемию, рефрактерный гемолиз, тромбоцитопению, обширные инфаркты селезенки с угрозой разрыва.

Лучевая терапия проводится для контроля очагов экстрамедуллярного кроветворения в печени и селезенке, в позвоночнике с развитием компрессии спинного мозга, плевре, брюшине, коже и других тканях и органах. Лучевая терапия на область печени и селезенки имеет кратковременный (3–6 мес.) эффект и в основном проводится больным, имеющим противопоказания к спленэктомии.

Прогноз

Продолжительность жизни больных ПМФ на 31% меньше, чем в популяции у людей того же пола и возраста. К факторам, достоверно влияющим на выживаемость, относятся возраст, уровень гемоглобина, лейкоцитоз, число тромбоцитов, процент бластных клеток в крови и наличие симптомов опухолевой интоксикации. Также отрицательное влияние на прогноз оказывает выявление цитогенетических аномалий: +8, 7/7q, i(17q), inv(3), 5/5q, 12p или перестройка 11q23.

16.5. Эссенциальная тромбоцитемия

ЭТ (идиопатический тромбоцитоз) — клональное МПЗ с неконтролируемой пролиферацией мегакариоцитов, характеризующееся повышенным числом крупных и гигантских мегакариоцитов в костном мозге, тромбоцитозом в периферической крови ($> 450 \times 10^9/\text{л}$) и эпизодами тромбозов и/или кровотечений. В настоящее время генетические, биологические маркеры, специфичные для ЭТ, неизвестны.

Диагностика

Большие критерии:

- 1) постоянно повышенное число тромбоцитов ($> 450 \times 10^9/\text{л}$);
- 2) наличие в костном мозге пролиферации мегакариоцитов с преобладанием крупных и гигантских мегакариоцитов со зрелой морфологией. Отсутствует значительное увеличение или сдвиг влево элементов гранулоцитопоза либо эритроцитопоза;
- 3) отсутствие других МПЗ;
- 4) мутации JAK2V617F, MPL, CALR.

Малый критерий:

- 1) отсутствие причин реактивного тромбоцитоза.

Для установления диагноза ЭТ необходимо наличие всех 4 больших или 1–3 больших и 1 малого критериев.

Исследование костномозгового кроветворения обязательно для установления диагноза ЭТ и проведения дифференциальной диагностики с другими МПЗ, протекающими с тромбоцитозом.

Лечение гиуроксигарбалин

Цели терапии:

- ✓ предупредить возникновение тромботических или геморрагических осложнений;

- ✓ минимизировать риск прогрессирования заболевания с исходом в миелофиброз или ОМЛ;
- ✓ предупреждение осложнений в случае беременности, хирургических манипуляций;
- ✓ достичь целевого уровня тромбоцитов ($< 400 \times 10^9/\text{л}$).

Для оценки риска развития тромбозов при ЭТ была разработана международная прогностическая шкала (табл. 16.2).

Методы терапевтического воздействия при ЭТ

Профилактика тромботических осложнений: ацетилсалициловая кислота 40–325 мг/сут, клопидогрел 75 мг/сут, тиклопидин 500–750 мг/сут.

Пациенты с наличием мутации JAK2V617F должны получать терапию препаратами ацетилсалициловой кислоты, т. к. у данной категории больных высок риск развития тромбоза. При тромбоцитозе более $1500 \times 10^9/\text{л}$ препараты ацетилсалициловой кислоты должны назначаться только при активности ристоцетина более 30%. Высокий тромбоцитоз ($1000 \times 10^9/\text{л}$) служит показанием к назначению циторедуктивной терапии.

Циторедуктивная терапия: гидроксимочевина 10–30 мг/кг/сут, ИФН- α 1,5–5 млн МЕ 3 раза в неделю, анагрелид 2–10 мг/сут. Гидроксимочевина рекомендуется как препарат выбора в качестве терапии первой линии у больных ЭТ с промежуточным риском тромбозов в возрасте старше 60 лет и у больных ЭТ с высоким риском тромбозов в возрасте старше 40 лет. ИФН- α рекомендуется как препарат выбора в качестве терапии первой линии у больных ЭТ с промежуточным риском тромбозов в возрасте менее 60 лет и у больных ЭТ с высоким риском тромбозов в возрасте менее 40 лет. ИФН- α считается предпочтительным препаратом первой линии у молодых пациентов. Анагрелид — селективный ингибитор мегакариоцитов, при оптимальной дозе количество тромбоцитов начинает уменьшаться через 7–14 дней. Следует использовать минимальную эффективную дозу, которая будет достаточной для поддержания количества

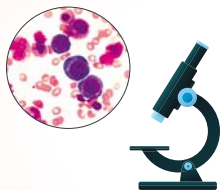
Таблица 16.2. Международная прогностическая шкала риска развития артериальных тромбозов ВОЗ-2012 при эссенциальной тромбоцитемии

Критерий	Оценка
Возраст > 60 лет	1 балл
Тромбозы в анамнезе	2 балла
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение)	1 балл
Наличие мутации JAK2V617F	2 балла
Низкий риск — 0–1 балл.	
Промежуточный риск — 2 балла.	
Высокий риск — ≥ 3 баллов.	

тромбоцитов на уровне менее 600 000/мкл, а в идеале — до нормального уровня. У большинства пациентов адекватный ответ достигается при применении анагрелида в дозе 1,5–5 мг/сут.

Прогноз

Общая выживаемость при ЭТ умеренно снижена по сравнению с общей популяцией; медиана выживаемости составляет около 130 мес. Основной причиной, приводящей к снижению продолжительности жизни, является склонность к тромбозам и тромбоэмболиям. При длительном течении заболевания может наступить исход во вторичный посттромбоцитемический миелофиброз у 3–10% больных в течение первых 10 лет заболевания и у 6–30% пациентов при продолжительности заболевания более 10 лет.



17. ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

17.1. Классификация и основные характеристики лимфопролиферативных заболеваний

В соответствии с классификацией ВОЗ 2016 г. **все неходжкинские лимфомы подразделяются на две больших группы: Т- и В-клеточные**, каждая из которых, в свою очередь, представлена опухолями из клеток с фенотипом предшественников и из клеток с фенотипом периферических органов иммунной системы. Основные зрелоклеточные лимфомы представлены ниже, лимфоидные опухоли из клеток-предшественниц описаны в разд. 16 «Острые лейкозы».

Основные варианты В-клеточных лимфом:

- ✓ Лимфома Ходжкина.
- ✓ Хронический лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов.
- ✓ Фолликулярная лимфома.
- ✓ Лимфома из клеток маргинальной зоны.
- ✓ Лимфома из клеток зоны мантии.
- ✓ Диффузная В-крупноклеточная лимфома.
- ✓ Лимфома Беркитта.
- ✓ Плазмноклеточная миелома (множественная миелома).
- ✓ Лимфоплазмоцитарная лимфома.
- ✓ Макроглобулинемия Вальденстрема.

Периферические Т-клеточные лимфомы в классификации ВОЗ 2016 г. разделены следующим образом: **лейкозные, нодальные, экстранодальные и кожные формы.**

Основные варианты Т-клеточных лимфом:

- ✓ Первичные кожные лимфомы: грибовидный микоз и синдром Сезари.
- ✓ CD30+ лимфопролиферативные заболевания кожи: лимфоматозный папулез, первичная кожная анапластическая CD30+ крупноклеточная лимфома.
- ✓ Периферическая Т-клеточная лимфома, неуточненная.
- ✓ Ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома.

- ✓ Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип.
- ✓ Анапластическая крупноклеточная лимфома: ALK-позитивная и ALK-негативная.
- ✓ Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией.
- ✓ Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома.
- ✓ Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз.

Эпидемиология

Наиболее часто в клинической практике встречаются неходжкинские лимфомы (НХЛ). В основном это В-клеточные нодальные (с поражением лимфатических узлов) лимфомы. НХЛ — это гетерогенная группа злокачественных лимфопролиферативных опухолей, отличающихся по биологическим свойствам, морфологическому строению, клиническим проявлениям, ответу на лечение и прогнозу.

Частота различных вариантов НХЛ неодинакова: диффузная крупноклеточная лимфома — 30–40%, фолликулярная — 20–25%, маргинальной зоны — 8%, В-мелкоклеточная и периферическая Т-клеточная — 7%, зоны мантии — 5%, лимфома Беркитта — 3%, анапластическая крупноклеточная — 2%, другие варианты составляют 12%.

Клиника

Для практического применения НХЛ условно могут быть разделены на две прогностические группы: индолентные (вялотекущие) и агрессивные лимфомы. Индолентные (низкой степени злокачественности) лимфомы характеризуются медленным прогрессированием, длительной выживаемостью (годы), умеренной чувствительностью к ХТ и обычно некурабельны при использовании стандартных химиотерапевтических программ. Агрессивный тип НХЛ имеет более быстрое прогрессирующее течение, выживаемость составляет месяцы, они умеренно и высокочувствительны к ХТ, могут быть излечены при использовании стандартных режимов ХТ.

Клинические проявления лимфом обусловлены расположением опухолевых очагов. НХЛ могут начинаться с появления одиночного опухолевого узла и распространяться путем лимфогенного и гематогенного метастазирования. Первичный опухолевый очаг может локализоваться в лимфатических узлах (нодальное поражение) или в других органах и тканях (экстранодальное поражение). Чаще всего первыми вовлекаются в процесс периферические лимфатические узлы. При поражении лимфатических узлов шеи и средостения клиническая картина представлена дисфагией, синдромом верхней полой вены, проявляющимся кашлем, цианозом, отеком верхней половины тела, одышкой, тахикардией. Опухолевое

поражение лимфатических узлов брюшной полости и забрюшинного пространства может вызвать развитие кишечной непроходимости, асцит, лимфостаз, нарушение мочеотделения, механическую желтуху. Метастазы в оболочке и веществе головного мозга вызывают неврологическую или менингеальную симптоматику.

Диагностика

Диагноз лимфатической опухоли устанавливают на основании морфологического исследования биопсийного материала. Морфологическое исследование проводится с помощью цито-, гистологических и иммуногистохимических методов. В некоторых случаях необходима уточняющая диагностика с проведением молекулярно-биологических и генетических тестов. Толстоигольная биопсия, проводимая под контролем лучевых методов визуализации (УЗИ, рентгеновская КТ), в некоторых случаях бывает единственным способом получения фрагмента опухоли для гистологического исследования из труднодоступных мест (забрюшинное пространство и др.).

Для исключения необходимости биопсии лимфатического узла у пациентов с хроническим лимфолейкозом, острым лейкозом перед биопсией выполняют общий анализ крови с исследованием лейкоцитарной формулы. При лимфоцитозе, наличии атипичных лимфоцитов в крови, плевральной, асцитической или других биологических жидкостях требуется иммунофенотипирование методом проточной цитометрии. Субстратом для проточной цитофлуориметрии могут служить клетки крови, костного мозга, выпотных жидкостей и т. д.

Стадирование

После морфологического и иммунологического подтверждения диагноза определяют распространенность опухолевого процесса в соответствии с классификацией Ann Arbor, разработанной для лимфомы Ходжкина и адаптированной для НХЛ.

Прогноз

Основными критериями, определяющими выживаемость больных, являются морфологический вариант опухоли, распространенность процесса, локализация опухолевого процесса, факторы прогноза. 5-летняя выживаемость при НХЛ широко варьирует в зависимости от морфологического варианта: при лимфомах маргинальной зоны, МАЛТ-лимфоме, фолликулярных лимфомах она превышает 70%, тогда как при периферических Т-клеточных, лимфобластных лимфомах выживаемость не превышает 30%.

Для оценки индивидуального риска раннего прогрессирования используются международный прогностический индекс IPI (для всей популяции больных) и скорректированный по возрасту международный прогностический индекс aalPI (для больных до 60 лет).

Международный прогностический индекс (IPI):

- ✓ возраст старше 60 лет;
- ✓ общее состояние больного, соответствующее II–III степени по шкале ECOG;
- ✓ число зон экстранодального поражения;
- ✓ повышение уровня ЛДГ в сыворотке;
- ✓ III–IV стадия болезни.

По числу этих показателей выделяют 4 степени риска раннего прогрессирования болезни:

- ✓ низкая — 0–1 фактор;
- ✓ промежуточная/низкая — 2 фактора;
- ✓ промежуточная/высокая — 3 фактора;
- ✓ высокая — 4–5 факторов.

Международный прогностический индекс, скорректированный по возрасту (aalPI):

- ✓ III–IV стадия болезни;
- ✓ повышение уровня ЛДГ в сыворотке;
- ✓ общее состояние больного, соответствующее II–III степени по шкале ECOG.

Соответственно выделяют следующие степени риска раннего прогрессирования болезни:

- ✓ низкая — 0 факторов;
- ✓ промежуточная/низкая — 1 фактор;
- ✓ промежуточная/высокая — 2 фактора;
- ✓ высокая — 3 фактора.

17.2. Лимфома Ходжкина

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — В-клеточная лимфома, морфологическим субстратом которой являются гигантские многоядерные клетки Березовского—Штернберга и одноядерные клетки Ходжкина, располагающиеся в полиморфно-клеточной грануле, образованной смесью опухолевых и неопухолевых реактивных клеток: лимфоцитов, нейтрофилов, плазмочитов, иногда окруженных волокнами коллагена. К опухолевой популяции ЛХ относят клетки Ходжкина, клетки Березовского—Рид—Штернберга, лакунарные, мумифицированные, LP-клетки (типа «попкорн»).

Эпидемиология

Заболеваемость ЛХ составляет 2–3 случая на 100 000 населения в год. Болеют чаще мужчины, эта закономерность особенно характерна для детей. ЛХ встречается в любом возрасте. Пик заболеваемости приходится на 15–35 лет, достигая максимума в интервале 20–25 лет.

Этиология и патогенез

Инфекционная природа заболевания, связь с микобактериями и вирусами фактически не подтвердились, хотя при инфицировании ВЭБ риск заболевания возрастает, как и при ВИЧ-инфекции. Клетки Березовского—Штернберга, характерные для этого заболевания, происходят из В-клеток фолликула в результате мутаций. Обнаружены количественные изменения хромосом в этих клетках.

Клиника

Клиническая картина при ЛХ весьма многообразна и определяется локализацией и распространенностью опухолевого процесса, наличием симптомов интоксикации. Как правило, основным и первым проявлением заболевания бывает увеличение лимфатических узлов. Чаще всего поражаются шейные, надключичные лимфатические узлы, реже — подключичные, подмышечные, паховые. Поражение медиастинальных лимфатических узлов проявляется сухим кашлем, одышкой, болью в груди, синдромом сдавления верхней полой вены. Болевым синдромом может сопровождаться поражение забрюшинных лимфатических узлов. Вовлечение в процесс селезенки встречается в 30–35% случаев и может проявляться спленомегалией, наличием в ней очаговых изменений. Из органов чаще всего поражаются легкие (до 30% случаев), причем специфической рентгенологической картины не существует, а аускультативная симптоматика, как правило, отсутствует. Изменения в легочной ткани могут носить очаговый (локальный очаг или множественные очаговые изменения) или инфильтративный характер. Возможно поражение костей с преимущественной локализацией в позвонках, ребрах, тазовых костях, груди.

Поражение костного мозга встречается достаточно редко, как правило, при генерализованных стадиях заболевания и может протекать как бессимптомно, так и с изменениями в гемограмме (анемия, тромбоцитопения). Вовлечение в процесс костного мозга можно установить только при проведении трепанобиопсии.

Диагностика поражения печени представляет достаточно большие трудности в связи с отсутствием патогномичных признаков. Такие признаки, как увеличение размеров органа, наличие очаговых изменений, повышение уровня печеночных ферментов, по отдельности не позволяют

достоверно установить специфическое поражение печени. Однако при наличии очагов в сочетании с изменением печеночных показателей и/или увеличением органа можно с высокой степенью вероятности установить вовлечение печени в опухолевый процесс. Специфических изменений в крови не существует. У ряда пациентов повышается СОЭ, у некоторых — наблюдаются лейкоцитоз, лимфопения.

Диагностика

Диагноз ЛХ устанавливается только на основании морфологического исследования биопсийного материала. Цитологическое исследование, безусловно, является ценным дополнительным, но не диагностическим методом.

Морфологическая классификация

Выделяют классическую ЛХ и нодулярную ЛХ с лимфоидным преобладанием.

Классическая ЛХ включает следующие гистологические варианты: нодулярный склероз (NS I–II типа по Британской гистологической градации), смешанно-клеточный вариант, классический вариант с большим количеством лимфоцитов и редко встречающийся вариант с лимфоидным истощением. Нодулярная ЛХ с лимфоидным преобладанием отличается от классической ЛХ по клиническим и иммуноморфологическим характеристикам (табл. 17.1).

Клиническая классификация

На основании проведенного обследования определяется стадия заболевания, выявляются прогностические факторы и уточняется наличие симптомов опухолевой интоксикации.

Таблица 17.1. Морфологическая классификация лимфомы Ходжкина (ВОЗ, 2008)

Лимфома Ходжкина	Вариант	Иммунофенотип опухолевого субстрата
Классическая	Нодулярный склероз, типы I и II Смешанно-клеточный Богатый лимфоцитами Лимфоидное истощение	CD30+, CD15+, CD20–/+ (CD20+ около 20–40% случаев), CD45–, PAX5 (слабая ядерная экспрессия), BoB.1–, MUM.1+
Нодулярная с лимфоидным преобладанием		CD20+, CD45+, CD30–, CD15– (в единичных случаях положительная экспрессия), BCL-6+/-, PU.1+, J-chain+, BoB.1+, MUM.1–/+

Стадирование осуществляется в соответствии с критериями классификации Ann Arbor.

Выделяют 4 стадии ЛХ.

Стадия I — поражение лимфатических узлов одной зоны или локализованное поражение одного экстралимфатического органа либо ткани в пределах одного сегмента (IE).

Стадия II — поражение двух и более зон лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы и/или локализованное поражение одного экстралимфатического органа либо ткани и их регионарных лимфатических узлов по ту же сторону диафрагмы (IIE). Для II стадии указывают число пораженных зон, например II 3.

Стадия III — поражение лимфатических узлов или структур по обе стороны диафрагмы, которое может сочетаться с локализованным поражением одного экстралимфатического органа или ткани (IIIE), либо с поражением селезенки (IIIS), либо с поражением того и другого (IIIES).

Стадия IV — диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов с поражением лимфатических узлов или без него либо локализованное поражение экстралимфатического органа с вовлечением отдаленных (нерегинарных) лимфатических узлов. Поражение печени и костного мозга всегда соответствует IV стадии.

Генерализованные стадии (III и IV) всегда прогностически неблагоприятны и исходно требуют более интенсивного лечения. Прогноз у больных с локальными (I и II) стадиями весьма различен. Поэтому, кроме стадии и симптомов интоксикации, для выбора тактики и объема лечения больных ЛХ Германская группа по изучению ЛХ (GHSG) и Европейская организация по изучению и лечению рака (EORTC) рекомендуют использовать группу прогностических факторов, называемых факторами риска.

Факторы риска (табл. 17.2):

- ✓ массивное поражение лимфатических узлов средостения или других областей («bulky», $\geq 7,5$ см). Для определения массивного поражения лимфатических узлов средостения используется медиастинально-торакальный индекс — отношение максимальной ширины тени средостения к диаметру грудной клетки в самом широком ее месте на уровне ThV–VI. Поражение медиастинальных лимфатических узлов считается массивным, когда медиастинально-торакальный индекс превышает 0,33. Массивными принято считать любые опухолевые массы диаметром более 10 см («bulky disease»);
- ✓ экстранодальное поражение — локализованное экстранодальное поражение (актуально только для ранних стадий заболевания) и/или контактное (по протяжению) поражение прилежащих тканей;

Таблица 17.2. Сравнение прогностических факторов GHSG и EORTC

Фактор	GHSG	EORTC
A	Массивная опухоль в средостении	Массивная опухоль в средостении
B	Наличие экстранодального поражения (стадия E)	Возраст > 50 лет
C	Вовлечение > 3 областей лимфатических узлов	Вовлечение > 4 областей лимфатических узлов
D	Повышение СОЭ	Повышение СОЭ

- ✓ повышение СОЭ > 30 мм/ч при стадии B и > 50 мм/ч при стадии A;
- ✓ поражение 3 и более областей лимфатических узлов.

Наличие симптомов интоксикации обозначается символом «B», а их отсутствие — символом «A».

К симптомам интоксикации относятся:

- ✓ профузные ночные поты;
- ✓ температура тела выше 38 °С не менее 3 дней подряд без признаков воспалительного процесса;
- ✓ необъяснимое снижение массы тела на 10% в течение последних 6 мес.

Кожный зуд не относится к симптомам интоксикации.

После завершения стадирования больной должен быть отнесен к одной из прогностических групп:

- ✓ ранние стадии с благоприятным прогнозом;
- ✓ ранние стадии с неблагоприятным прогнозом;
- ✓ распространенные стадии.

Определение прогностических групп для выбора тактики лечения. В соответствии со стадией заболевания, биологической активностью опухоли и факторами риска больных разделяют на три прогностические группы.

Группа больных с ранними стадиями, благоприятный прогноз:

- ✓ больные с I-II стадией без факторов риска.

Группа больных с ранними стадиями, неблагоприятный прогноз:

- ✓ больные с I стадией со следующими факторами риска: повышенное СОЭ и/или стадия E;
- ✓ больные со IIA стадией со следующими факторами риска: стадия E, и/или повышенное СОЭ, и/или поражение ≥ 3 лимфатических коллекторов;
- ✓ больные со IIB стадией со следующими факторами риска: повышенное СОЭ и/или поражение ≥ 3 лимфатических коллекторов;
- ✓ больные с I-IA стадией с массивным образованием в средостении.

Группа больных с распространенным стадиями, неблагоприятный прогноз:

- ✓ больные со IIB стадией и следующими факторами риска: массивное образование в средостении и/или стадия E;
- ✓ все больные с III–IV стадией.

В соответствии с международным прогностическим индексом (IPI) выделяют следующие прогностически неблагоприятные факторы:

- ✓ альбумин сыворотки < 40 г/л;
- ✓ гемоглобин < 105 г/л;
- ✓ мужской пол;
- ✓ возраст \geq 45 лет;
- ✓ стадия IV;
- ✓ лейкоцитоз $\geq 15 \times 10^9$ /л;
- ✓ лимфопения < 8% или < 600/мкл.

Лечение

Стандартом лечения ранних стадий ЛХ с благоприятным прогнозом являются 2–4 цикла ПХТ по схеме ABVD (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) с последующей лучевой терапией в суммарной очаговой дозе (СОД) 30 Гр на зоны исходного поражения в стандартном режиме (разовая очаговая доза [РОД] 2 Гр 5 дней в неделю).

Для ранних стадий ЛХ с неблагоприятным прогнозом стандартным лечением являются 4–6 циклов ПХТ по схеме ABVD в сочетании с лучевой терапией (СОД 30 Гр) на зоны исходного поражения. В группе больных с соматически сохранным статусом моложе 50 лет существует возможность применения более интенсивного лечения, которое включает 2 цикла BEACOPP-эскалированный + 2 цикла ABVD с последующей лучевой терапией в СОД 30 Гр на зоны исходного поражения. Также альтернативой у пациентов со IIB стадией и такими факторами риска, как повышенное СОЭ и/или поражение 3 и более лимфатических коллекторов, а также у пациентов с I–IIA стадией с массивным образованием в средостении возможно проведение 4–6 курсов ПХТ по схеме BEACOPP-14.

При распространенной стадии в группе неблагоприятного прогноза, с IPI 3–7, у молодых пациентов до 50 лет и в группе соматически сохранных пациентов старше 50–60 лет без тяжелых сопутствующих заболеваний предусматривается проведение ПХТ по программе BEACOPP-14 (6–8 циклов) с последующим облучением резидуальных опухолевых масс размером более 2,5 см (СОД 30 Гр). Больным старше 60 лет проводится 6–8 циклов ABVD с последующей лучевой терапией на остаточную опухоль более 2,5 см в СОД 30 Гр.

Схемы ПХТ представлены в табл. 17.3 и 17.4.

Таблица 17.3. Курс ABVD

Химиопрепарат	Доза	Путь введения	День введения
Доксорубин	25 мг/м ²	В/в	1-й и 15-й
Винбластин	6 мг/м ² (но не более 10 мг)	В/в	1-й и 15-й
Блеомицин	10 мг/ м ²	В/в	1-й и 15-й
Дакарбазин	375 мг/м ²	В/в	1-й и 15-й

Цикл возобновляется на 29-й день, считая от 1-го дня.

Таблица 17.4. Курс BEACOPP-14

Химиопрепарат	Доза	Путь введения	День введения
Циклофосфамид	650 мг/м ²	В/в	1-й
Доксорубин	25 мг/м ²	В/в	1-й
Этопозид	100 мг/м ²	В/в	1–3-й
Винкристин	1,4 мг/м ² (суммарно не более 2 мг)	В/в	8-й
Блеомицин	10 мг/м ²	В/в	8-й
Прокарбазин*	100 мг/м ²	Внутрь	1–7-й
Преднизолон	40 мг/м ²	Внутрь	1–7-й

Цикл возобновляется на 15-й день от начала предыдущего курса при условии отсутствия инфекционных осложнений, удовлетворительном состоянии больного. В связи с выраженным миелотоксическим эффектом курсы проводятся с обязательной поддержкой КСФ.

* При отсутствии прокарбазина возможна замена на дакарбазин 375 мг/м² в/в в 1-й день.

Лечение нодулярного лимфоидного преобладания ЛХ. Лечение этого варианта ЛХ проводится по тем же принципам, что и лечение классической ЛХ. В связи с интенсивной экспрессией опухолевыми клетками **CD20 рецепторов** и учитывая результаты ряда клинических исследований, рекомендуется **добавлять ритуксимаб к стандартной терапии первой линии.** Больным с **IA стадией без факторов риска** можно проводить **локальную лучевую терапию в СОД 30 Гр** в сочетании с ритуксимабом или **СОД 36 Гр без ритуксимаба.**

Оценка эффективности лечения

Эффективность проводимого противоопухолевого лечения оценивают после каждых 2 курсов ХТ.

Непосредственная эффективность лечения оценивается по динамике размеров и числу опухолевых очагов. Для оценки эффекта должны использоваться те же диагностические методы, которые применялись изначально.

Полная ремиссия констатируется при полном отсутствии клинических признаков болезни и отсутствии остаточных образований.

При наличии стабильных остаточных образований и отсутствии клинических признаков болезни констатируется неутонченная полная ремиссия, а в отсутствие отрицательной динамики в течение 1 года — полная ремиссия заболевания. При возможности выполнения ПЭТ полная ремиссия устанавливается сразу, если остаточные образования ПЭТ-отрицательны.

Прогрессирование заболевания констатируется при появлении во время лечения новых очагов поражения и/или при увеличении первичных очагов поражения. Прогрессирование заболевания необходимо подтверждать гистологически.

Рецидивы заболевания — ранние (в течение 1-го года) и поздние — также подтверждаются гистологически.

Тактика лечения при рецидивах и прогрессировании ЛХ

Методом выбора для больных 50–65 лет с первым рецидивом и рефрактерным течением ЛХ (ранний рецидив, не достигнута частичная ремиссия после окончания химиотерапевтического этапа, констатировано прогрессирование) является высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с последующей аутологичной трансплантацией (аутоТГСК). Однако эта терапия позволяет достичь длительных ремиссий только у половины таких больных ЛХ. При прогрессировании или раннем рецидиве (в течение 12 мес.) после ВДХТ прогноз становится крайне неблагоприятным: медиана общей выживаемости не превышает 1 года.

Одним из новых подходов к терапии ЛХ стало создание брентуксимаба ведотина — конъюгата моноклонального антитела против антигена CD30 и противоопухолевого агента. Препарат показан для лечения пациентов с рецидивирующей/рефрактерной CD30-положительной ЛХ после аутоТГСК или после минимум двух линий предшествующей терапии, когда аутоТГСК или комбинированная ХТ не рассматриваются как вариант лечения. Рекомендуемая доза составляет 1,8 мг/кг в виде в/в инфузии в течение 30 мин каждые 3 нед. При достижении стабильного состояния или при положительной динамике заболевания пациенту с рецидивирующей/рефрактерной ЛХ рекомендуется пройти как минимум 8, но не более 16 циклов лечения (приблизительно 1 год).

17.3. Хронический лимфолейкоз

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — злокачественное клональное лимфопрролиферативное заболевание, характеризующееся накоплением атипичных зрелых CD5/CD19/CD23-позитивных В-лимфоцитов преимущественно в крови, костном мозге, лимфатических узлах, печени и селезенке.

Эпидемиология

ХЛЛ — самый частый вид лейкозов у взрослых. Частота его в европейских странах составляет 4:100 000 в год и непосредственно связана с возрастом. У лиц старше 80 лет она составляет более 30:100 000 в год. Медиана возраста на момент установления диагноза в европейских странах — 69 лет. В РФ ХЛЛ выявляется реже, медиана возраста на момент установления диагноза составляет 62 года.

Клиника

Часто заболевание остается бессимптомным и проявляется лишь лимфоцитозом в крови. Однако у многих больных рано выявляют распространенную лимфаденопатию, печень и селезенка увеличены за счет лимфоцитарной инфильтрации. Дефицит иммунитета приводит к инфекционным осложнениям.

Диагностика

Диагноз ХЛЛ базируется на данных общего анализа крови и результатах иммунофенотипирования лимфоцитов периферической крови. В мазке крови и костного мозга клетки ХЛЛ выглядят как лимфоциты с узким ободком цитоплазмы и плотным ядром и частично агрегированным хроматином, без отчетливого ядрышка. Клетки ХЛЛ экспрессируют В-клеточные антигены CD19, CD20, CD22, CD79a в сочетании с Т-клеточным маркером CD5 и активационным маркером CD23. Уровень экспрессии поверхностных иммуноглобулинов, CD20 и CD79b на клетках ХЛЛ ниже, чем на нормальных В-лимфоцитах. Диагноз устанавливается при выявлении более 5000 опухолевых В-лимфоцитов в 1 мкл крови. Для ХЛЛ характерно наличие в мазке крови разрушенных клеток — теней Гумпрехта.

Цитогенетические аномалии при ХЛЛ включают трисомию 12 (40%), аномалии 14q (25%) и длинных участков хромосом 6, 11, 13. Главным цитогенетическим маркером, непосредственно влияющим на выбор терапии, является делеция 17p. Проводить FISH-исследование рекомендовано только в случае показаний к началу терапии. Желательно исследовать наличие t(11;14), t(11q;v), +12, del(11q), del(13q).

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят с другими CD19/CD5+ лимфопрлиферативными заболеваниями (лимфома из малых лимфоцитов, лимфома из клеток зоны мантии, лимфома из клеток маргинальной зоны, волосатоклеточный лейкоз, лимфоплазмочитарная лимфома).

Лимфому из малых лимфоцитов диагностируют при наличии лимфаденопатии, спленомегалии, цитопении при условии, что число моноклональных В-лимфоцитов в крови не превышает 5000/мкл. ХЛЛ и лимфома из малых лимфоцитов биологически представляют одну опухоль, поэтому иммунофенотип аналогичен ХЛЛ. Диагноз должен быть подтвержден биопсией лимфатических узлов.

При выявлении более 55% пролимфоцитов в крови диагностируется В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, иммунофенотип которого крайне вариабелен, характеризуется высокой экспрессией В-клеточных маркеров и вариабельной экспрессией CD23 и CD5.

Для лимфомы из клеток мантийной зоны также характерна экспрессия CD5, но не CD23.

Стадирование

Стадирование осуществляется по результатам обследования в соответствии с критериями классификации J. Binet (табл. 17.5).

Под лимфатическими областями понимают:

- ✓ шейные лимфатические узлы;
- ✓ подмышечные лимфатические узлы (с одной или двух сторон);
- ✓ паховые лимфатические узлы (с одной или двух сторон);
- ✓ печень;
- ✓ селезенку.

При формулировке диагноза указывают следующие параметры:

- ✓ стадия по классификации J. Binet (указывается на текущий момент);

Таблица 17.5. Критерии классификации хронического лимфолейкоза по J. Binet

Стадия	Характеристика	Выживаемость
A	Гемоглобин > 100 г/л, тромбоциты > 100×10^9 /л, увеличение лимфатических узлов в 1–2 областях	Медиана выживаемости такая же, как в популяции
B	Гемоглобин > 100 г/л, тромбоциты > 100×10^9 /л, увеличение лимфатических узлов в ≥ 3 областей	Медиана выживаемости 7 лет
C	Гемоглобин < 100 г/л, тромбоциты < 100×10^9 /л при любом количестве зон с увеличенными лимфатическими узлами и независимо от увеличения органов	Медиана выживаемости 2 года

- ✓ указание на высокий риск (наличие делеции 17p, мутаций TP53);
- ✓ предшествующая терапия;
- ✓ фаза заболевания: без показаний к терапии, ремиссия, ранний рецидив, поздний рецидив (1-й, 2-й и т. д.), прогрессирование;
- ✓ осложнения.

Таким образом, в диагнозе указывается то, что существенно для описания текущей ситуации и влияет на принятие решения и выбор терапии.

Лечение

ХЛЛ в настоящее время неизлечим, а большинство пациентов — пожилые люди. В связи с этим возраст, совокупность и тяжесть сопутствующих заболеваний в основном определяют задачи лечения. Распределение пациентов на терапевтические группы основывается на соматическом статусе больных и наличии сопутствующих заболеваний. Существует объективная шкала оценки числа и тяжести сопутствующих заболеваний (CIRS, cumulative illness rating score).

При выборе терапии в реальной клинической практике оценивают следующие группы факторов:

- 1) характер болезни: тяжесть клинических проявлений, наличие факторов неблагоприятного прогноза;
- 2) состояние больного: возраст, соматический статус, сопутствующие заболевания, ожидаемая продолжительность жизни, не связанная с ХЛЛ;
- 3) факторы, связанные с лечением: наличие противопоказаний к конкретному препарату, выраженность и продолжительность ответа на ранее проводившееся лечение, характер токсичности ранее проводившегося лечения.

Примерно у 40% пациентов (2/3 больных, имеющих стадию А в дебюте) отмечается медленно прогрессирующее течение ХЛЛ, причем продолжительность их жизни близка к общепопуляционной. У небольшой группы больных с бессимптомным течением ХЛЛ необходимость в лечении не возникает никогда. Наличие такой группы больных делает обоснованной тактику выжидательного наблюдения до появления показаний к терапии.

Показания для начала терапии ХЛЛ:

- ✓ один или более симптомов интоксикации: потеря > 10% массы тела за 6 мес., статус по ECOG ≥ 2, субфебрильная лихорадка без признаков инфекции, ночные поты без признаков инфекции;
- ✓ нарастающая анемия и/или тромбоцитопения, обусловленная инфильтрацией костного мозга;
- ✓ аутоиммунная анемия и/или тромбоцитопения, резистентные к преднизолону;

- ✓ большие размеры селезенки (> 6 см из-под края реберной дуги), явное увеличение селезенки;
- ✓ массивная и нарастающая лимфаденопатия;
- ✓ повышение лимфоцитоза $> 50\%$ за 2 мес. (время удвоения лимфоцитов < 6 мес.).

Больные ХЛЛ стадии А с АИГА или ИТП должны получать лечение по поводу этих осложнений, а не противолейкозную терапию. Бессимптомная гипогаммаглобулинемия и наличие моноклональной секреции сами по себе не являются показанием к лечению.

Лечение молодых пациентов

Стандартом терапии первой линии у молодых пациентов с хорошим соматическим статусом является режим FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб):

- ✓ ритуксимаб — 375 мг/м^2 в/в капельно в 1-й день 1-го цикла, последующие циклы — 500 мг/м^2 в/в капельно в 1-й день;
- ✓ флударабин — 25 мг/м^2 в/в капельно в 1–3-й день;
- ✓ циклофосфамид — 250 мг/м^2 в/в капельно в 1–3-й день.

Лечение возобновляется на 29-й день.

При наличии противопоказаний к флударабину оптимальным выбором терапии является схема BR (бендамустин + ритуксимаб):

- ✓ ритуксимаб — 375 мг/м^2 в/в капельно в 1-й день 1-го цикла, последующие циклы — 500 мг/м^2 в/в капельно в 1-й день;
- ✓ бендамустин — 90 мг/м^2 в/в капельно в 1-й и 2-й дни.

Лечение возобновляется на 22-й день. Продолжительность лечения — 6 циклов.

Использование моноклонального антитела к CD52 (алемтузумаб) в комбинации с FC приводит к токсическим, цитопеническим осложнениям и инфекционным осложнениям, поэтому эта комбинация не рекомендована для применения в первой линии.

Лечение пациентов пожилого возраста

Стандартом терапии первой линии в этой группе больных считается хлорамбуцил. Применявшаяся ранее монотерапия флударабином в настоящее время не рекомендуется из-за отсутствия преимуществ в эффективности и более выраженной иммуносупрессии. Оптимальной схемы назначения хлорамбуцила не разработано. Можно выделить два существенно различающихся способа назначения хлорамбуцила: постоянная длительная и курсовая терапия.

Монотерапия хлорамбуцилом (курсами) — 10 мг/м^2 внутрь в 1–7-й день. Лечение возобновляется на 29-й день.

Монотерапия хлорамбуцилом (непрерывный прием) — $0,07\text{--}0,2 \text{ мг/кг}$ внутрь ежедневно в течение 2–4 нед. с последующим подбором дозы.

Лечение пациентов преклонного возраста

При невысокой ожидаемой продолжительности жизни, обусловленной возрастом, совокупностью сопутствующей патологии, недостаточностью функции отдельных органов, тактика лечения определяется сугубо индивидуально. Цель терапии паллиативная.

Для пациентов преклонного возраста с сохранным статусом могут быть рекомендованы режимы FCR-Lite и BR (бендамустин + ритуксимаб).

FCR-Lite:

- ✓ флударабин — 20 мг/м² в/в во 2–4-й день;
- ✓ циклофосфамид — 150 мг/м² в/в во 2–4-й день;
- ✓ ритуксимаб — 375 мг/м² в/в в 1-й день.

Новые молекулы в лечении лимфопролиферативных заболеваний

Офатумумаб — полностью человеческое моноклональное анти-CD20-антитело, связывается с малой и большой внеклеточными петлями CD20-рецептора. В 2009 г. офатумумаб был одобрен FDA для лечения больных ХЛЛ, рефрактерным к флударабину и алемтузумабу; в 2014 г. офатумумаб был одобрен FDA для применения уже в комбинациях с ХТ для лечения ХЛЛ: в комбинации с хлорамбуцилом для лечения первичных нелеченных пациентов с ХЛЛ, которым терапия флударабином противопоказана.

В 2016 г. зарегистрированы новые показания для офатумумаба — для поддерживающей терапии у больных ХЛЛ с рецидивом или прогрессирующим заболеванием, которые после 2 линий терапии (т.е. к моменту окончания индукционной противорецидивной терапии) находились в полной или частичной ремиссии. Тогда же, в 2016 г. офатумумаб одобрен для лечения рецидива ХЛЛ в комбинации с флударабином и циклофосфамидом.

В Европе офатумумаб в комбинации с хлорамбуцилом или бендамустинном одобрен для нелеченных пациентов с ХЛЛ, а также для тех, кому терапию флударабином проводить нецелесообразно. В РФ препарат зарегистрирован по следующим показаниям: лечение ХЛЛ при неэффективности ранее проводимой терапии с включением флударабина и/или алемтузумаба.

Вторым недавно синтезированным анти-CD20-антителом стал **обину-гузумаб**. Это полностью гуманизированное моноклональное антитело, которое характеризуется высокой аффинностью и прочно связывается с небольшим участком петли внеклеточного домена CD20, отличающимся от места связывания ритуксимаба. В ноябре 2013 г. препарат был одобрен FDA для лечения ХЛЛ в сочетании с хлорамбуцилом у ранее не получав-

ших терапии больных; основанием для этого послужило крупное рандомизированное исследование III фазы (CLL11), проведенное у первичных пациентов ХЛЛ.

В РФ обинутузумаб зарегистрирован по следующим показаниям: в комбинации с хлорамбуцилом у первичных больных ХЛЛ.

Схема применения и дозы препаратов при ХЛЛ:

- ✓ обинутузумаб — 1000 мг в/в в 1, 8 и 15-й дни в цикле 1; 1000 мг в/в в 1-й день в циклах 2–6;
- ✓ хлорамбуцил — 0,5 мг/кг внутрь в 1-й и 15-й дни в циклах 1–6.

Продолжительность цикла — 28 дней.

Комбинация обинутузумаба и хлорамбуцила может рассматриваться как предпочтительная опция для лечения пациентов с ХЛЛ и сопутствующей патологией.

Ибрутиниб, ингибитор тирозинкиназы Брутона, получил одобрение FDA в марте 2016 г. для применения в первой линии терапии ХЛЛ.

В России ибрутиниб зарегистрирован для всех этапов терапии ХЛЛ (независимо от ее линии), в т. ч. у пациентов пожилого возраста. Наибольшую выгоду от терапии ибрутинибом можно получить в прогностически наименее благоприятной группе пациентов: с делецией 17p/мутациями TP53, del(11q), del(17p), с уровнем $\beta 2$ -микроглобулина более 3,5 мг/л, без мутаций VH-генов, а также с массивной лимфаденопатией.

ТГСК занимает важное место в лечении больных ХЛЛ. Согласно EBMT CLL Transplant Consensus критериями высокого риска (плохого прогноза) ХЛЛ являются:

- ✓ отсутствие ответа на терапию пуриновыми аналогами или ранний рецидив (< 12 мес.);
- ✓ рецидив в течение 24 мес. после многокомпонентной терапии с использованием пуриновых аналогов или после аутоТГСК;
- ✓ наличие показаний к терапии ХЛЛ у пациентов с мутацией TP53, делецией 17p13.

Результаты аллоТГСК определяются многими факторами, и одним из самых значимых является статус заболевания перед трансплантацией, т. е. результаты значительно хуже у пациентов, не достигших ремиссии. У молодых пациентов с делецией 17p/мутациями TP53 ибрутиниб может рассматриваться как способ достижения максимального ответа перед аллоТГСК.

Стандартов относительно режима кондиционирования на сегодняшний день не принято.

Прогноз

ХЛЛ в настоящее время неизлечим, однако его течение варьируемо. У около 40% пациентов ($2/3$ больных, имеющих стадию А в дебюте) тече-

ние ХЛЛ медленно прогрессирующее, с продолжительностью жизни, близкой к общепопуляционной. У других пациентов наблюдается прогрессирующее течение, требующее раннего назначения терапии.

17.4. Фолликулярная лимфома

Фолликулярная лимфома (ФЛ) — это моноклональная опухоль из зрелых В-лимфоидных клеток, происходящих из фолликулярного центра лимфатических узлов.

Эпидемиология

ФЛ занимает 2-е место в мире по частоте среди НХЛ, что составляет в среднем 20% всех злокачественных лимфопролиферативных заболеваний взрослых. В европейских странах заболеваемость ФЛ составляет 5–7 случаев на 100 000 населения, в странах Азии частота ФЛ не превышает 9–10:100 000. Средний возраст заболевших — 60 лет; заболеваемость среди лиц моложе 30 лет низкая; возникновение у детей — редкость. Женщины заболевают несколько чаще: соотношение мужчин/женщин равно 1:1,7.

Клиника

Клиническое течение ФЛ характеризуется увеличением всех групп лимфатических узлов с частым вовлечением селезенки и костного мозга. Общие симптомы (лихорадка, похудение, потливость) встречаются редко. Несмотря на то что основным клиническим проявлением является увеличение лимфатических узлов, заболевание имеет тенденцию к раннему гематогенному распространению. У $\frac{2}{3}$ (65%) пациентов болезнь диагностируется в распространенной (IV) стадии.

Диагностика

Диагноз ФЛ устанавливается в соответствии со стандартами диагностики лимфом.

ФЛ — В-клеточная лимфома с иммунофенотипом CD20+, CD10+/-, BCL-2+, BCL-6+, CD3-, CD5-, CD23+/-, CD43-, циклин D1-. В редких случаях при BCL-2-негативной ФЛ необходимы использование клонов антител к BCL-2 (например, E17) и цитогенетическое исследование для выявления t(14;18) или реаранжировки BCL-2. Пропролиферативный индекс обычно не превышает 20%, Ki-67 > 30% ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Для подтверждения диагноза целесообразно цитогенетическое/FISH-исследование.

Морфологически ФЛ состоит либо из преимущественно мелких В-лимфоидных клеток с извитым ядром (центроцитов), либо из их сочетания с крупными клетками (центробластами). Прогноз существенно ухудшается при увеличении в опухолевой ткани количества крупных клеток.

Эти данные легли в основу морфологического выделения **трех типов ФЛ:**

I тип — опухоль состоит преимущественно из мелких клеток (количество центробластов менее 5 в поле зрения);

II тип — смешанное представительство мелких и крупных клеток (6–15 в поле зрения);

III тип — преобладание в опухолевой ткани крупных клеток (> 15 центробластов в поле зрения).

Согласно классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2008 г. **цитологические типы 1 и 2 (до 15 центробластов в поле зрения при увеличении микроскопа 400) необходимо объединять.**

Стадирование

После установления диагноза стадирование ФЛ проводится согласно рекомендациям Ann Arbor.

Индивидуальный риск долгосрочной выживаемости больных определяется с помощью одного из двух вариантов международного прогностического индекса **ФЛ — FLIPI и FLIPI-2** (табл. 17.6).

Лечение

Установление диагноза ФЛ не всегда является прямым показанием для противоопухолевой терапии. При определении показаний к началу терапии следует принимать во внимание ряд характеристик больного и опухоли, такие как возраст, общее состояние, сопутствующие заболевания, риск по FLIPI, распространенность и характер роста опухоли.

Таблица 17.6. Международный прогностический индекс фолликулярной лимфомы

Параметр	Факторы риска FLIPI	Факторы риска FLIPI-2
Зоны поражения	> 4 зон	Максимальный размер > 6 см
Возраст	> 60 лет	> 60 лет
Биохимические маркеры	Повышение ЛДГ	Повышение β 2-микроглобулина
Стадия	III–IV	Поражение костного мозга
Гемоглобин	< 120 г/л	< 120 г/л

К группе низкого риска относятся пациенты с 0–1 фактором, промежуточного — с 2 факторами, высокого — с 3–5 факторами.

Критерии GELF (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires) по началу терапии ФЛ. Наличие хотя бы одного из перечисленных ниже признаков требует **безотлагательного начала терапии**:

- ✓ поражение ≥ 3 лимфатических зон с размерами лимфатических узлов ≥ 3 см в диаметре;
- ✓ любые нодальные или экстранодальные вовлечения > 7 см в диаметре («bulky»);
- ✓ наличие В-симптомов;
- ✓ спленомегалия;
- ✓ плеврит и/или асцит;
- ✓ цитопения (лейкоциты $< 1 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоциты $< 100 \times 10^9/\text{л}$);
- ✓ лейкозный состав крови ($> 5 \times 10^9/\text{л}$ опухолевых клеток).

При отсутствии показаний к началу терапии больной должен оставаться под регулярным динамическим наблюдением врача: клиническое обследование 1 раз в 3 мес., инструментальная визуализация очагов поражения 1 раз в 6 мес. В случае отсутствия признаков активности заболевания в течение 2 лет интервал может быть увеличен до 6 и 12 мес. соответственно.

Альтернативой наблюдению может служить монотерапия ритуксимабом: 4 еженедельных введения в качестве индукции, а затем 4 введения каждые 2 мес. (короткий курс) или поддерживающая терапия каждые 8 нед. в течение 2 лет (продолженный курс).

Первая линия терапии

У больных с I стадией заболевания (подтвержденной КТ, билатеральной трепанобиопсией костного мозга и, при возможности, ПЭТ) лечение может быть ограничено лучевой терапией на зоны поражения.

Стандартом лечения первой линии большинства больных ФЛ является иммунохимиотерапия R-CHOP, R-CVP.

R-CHOP:

- ✓ ритуксимаб — 375 мг/м² в/в капельно в 0-й или 1-й день;
- ✓ доксорубин — 50 мг/м² в/в капельно в 1-й день;
- ✓ циклофосфамид — 750 мг/м² в/в капельно в 1-й день;
- ✓ винкристин — 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в в 1-й день;
- ✓ преднизолон — 100 мг внутрь в 1–5-й день.

Лечение возобновляется на 22-й день.

R-CVP:

- ✓ ритуксимаб — 375 мг/м² в/в капельно в 0-й или 1-й день;
- ✓ циклофосфамид — 750 мг/м² в/в капельно в 1-й день;
- ✓ винкристин — 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в в 1-й день;
- ✓ преднизолон — 40 мг/м² внутрь в 1–5-й день.

Лечение возобновляется на 22-й день.

Схема с включением бендамустина (RB) высокоэффективна и обладает благоприятным профилем токсичности, что делает эту программу особенно привлекательной для пожилых больных:

- ✓ ритуксимаб — 375 мг/м² в/в капельно в 1-й день;
- ✓ бендамустин — 90 мг/м² в/в капельно в 1-й и 2-й дни.

Лечение возобновляется на 22-й день.

Режимы с включением пуринового аналога флударабина (R-FND, R-FCM), несмотря на свою высокую эффективность, исключены из всех рекомендательных систем для лечения первичных больных ФЛ из-за выраженной миелотоксичности и высокой частоты индукции вторичных опухолей. Программа R-CHOP считается предпочтительным режимом лечения больных ФЛ 3-го цитологического типа или при подозрении на трансформацию опухоли (повышение ЛДГ, В-симптомы, экстранодальное вовлечение, преимущественный рост изолированного лимфатического узла).

У престарелых больных ФЛ с противопоказаниями к интенсивной ХТ может использоваться хлорамбуцил или циклофосфамид в комбинации с ритуксимабом.

После завершения индукционной терапии проводится поддерживающая терапия ритуксимабом (375 мг/м² каждые 8 нед. в течение 2 лет), что увеличивает выживаемость без признаков болезни. В ряде случаев при наличии локального очага (кости, мягкие ткани) поражения возможно применение лучевой терапии на остаточную опухоль в РОД 2 Гр, СОД 36 Гр.

При рецидивах в связи с высоким риском трансформации в диффузную В-крупноклеточную лимфому необходима повторная биопсия.

В феврале 2016 г. FDA одобрило обинутузумаб по новым показаниям: для использования в комбинации с бендамустином и последующей поддерживающей терапией у больных с рецидивами ФЛ или в случае рефрактерности к ритуксимабу.

В РФ обинутузумаб зарегистрирован для лечения больных ФЛ с прогрессированием заболевания или не ответивших на лечение ритуксимабом либо ритуксимаб-содержащими схемами ПХТ (прогрессирование во время терапии или в течение 6 мес. после ее окончания) в комбинации с бендамустином и последующей поддерживающей монотерапией обинутузумабом.

Схема применения и дозы препаратов при ФЛ:

- ✓ обинутузумаб — 1000 мг в/в в 1, 8 и 15-й дни в цикле 1; 1000 мг в/в в 1-й день в циклах 2–6;
- ✓ бендамустин — 90 мг/м² в/в в 1-й и 2-й дни во всех циклах лечения (1–6).

Продолжительность цикла — 28 дней.

Лечение рецидивов и рефрактерных форм

Биологические особенности опухоли таковы, что развитие рецидивов при ФЛ неизбежно. Подбор терапии при каждом последующем рецидиве представляется все более сложным, каждая последующая ремиссия — короче предыдущей. Повторное применение ритуксимаба в комбинации с ХТ целесообразно, если противоопухолевый эффект сохранился хотя бы 6 мес. после завершения иммунохимиотерапии. В противном случае речь идет о неблагоприятной по прогнозу рефрактерной к ритуксимабу группе больных.

В рецидиве, как и в дебюте заболевания, больной может не нуждаться в немедленном возобновлении лечения (согласно критериям GELF). Тактика лечения рецидивов зависит от многих факторов, однако решающими является длительность предшествующей ремиссии и метод ее достижения. При наличии показаний к началу терапии больному проводится лечение по программам, не обладающим перекрестной резистентностью к предыдущему режиму ХТ (например, схема R-FND после R-CVP или RB после R-CHOP). В случае позднего рецидива можно проводить терапию по схеме, использованной в дебюте заболевания, назначать антрациклины в случае, если они не применялись (R-CHOP). В случае рефрактерности к антрациклинам (R-CHOP) возможно использование комбинации VBR (бортезомиб, бендамустин, ритуксимаб):

- ✓ ритуксимаб — 375 мг/м² в/в капельно в 1, 8, 15 и 22-й дни и в 1-й день каждого последующего курса;
- ✓ бортезомиб — 1,6 мг/м² в/в в 1, 8, 15 и 22-й дни;
- ✓ бендамустин — 90 мг/м² в/в капельно в 1-й и 2-й дни.

С паллиативной целью на отдельные зоны, вызывающие сдавление, широко применяется лучевая терапия. При рефрактерности к ритуксимабу перспективно применение обинутузумаба в сочетании с бендамустином и последующей поддерживающей монотерапией обинутузумабом.

В случае подтверждения трансформации ФЛ больному показана терапия по программам лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы. При рецидивах ФЛ у молодых больных возможно проведение ВДХТ с аутоТГСК. Наиболее благоприятным временем для ВДХТ с аутоТГСК считается 2-я или 3-я ремиссия. Больным с рецидивами ФЛ, которым не показано проведение ВДХТ, после эффективного индукционного этапа назначается поддерживающая терапия ритуксимабом каждые 8 нед. на протяжении 2 лет.

17.5. Лимфома из клеток зоны мантии

Лимфома из клеток зоны мантии (ЛКЗМ) — В-клеточная лимфома, характеризующаяся нодулярным, мантийным, диффузным типами роста или их сочетаниями.

Эпидемиология

ЛКЗМ составляет 2–7% всех НХЛ. В Западной Европе, Скандинавии и США ее частота варьирует от 0,5 до 0,7 на 100 000 населения, причем у людей старше 65 лет заболеваемость возрастает до 3,9 случая на 100 000. Болеют преимущественно пожилые мужчины (медиана возраста — 65–75 лет, соотношение мужчин/женщин — 2–4:1). В США ежегодно заболевает почти 6000 человек, что косвенным образом свидетельствует о том, что в РФ ежегодно должно выявляться не менее 2500 новых случаев.

Клиника

ЛКЗМ в подавляющем числе случаев представлена агрессивным протекающим заболеванием, вовлекающим различные группы лимфатических узлов, кольцо Вальдейера, печень, селезенку, костный мозг с лейкозным составом крови, ЖКТ, орбиту и другие экстра nodальные органы. ЛКЗМ характеризуется индолентным течением лишь в 10% случаев, что соотносится с отсутствием гиперэкспрессии SOX11, наличием мутаций в генах, кодирующих синтез тяжелых цепей иммуноглобулинов, спленомегалией и умеренным лейкоцитозом.

Диагностика

Морфологические варианты: классический (нодулярный, диффузный, мантийный и фолликулярный) и агрессивный (плеоморфный и бластоидный). Опухоль имеет иммунофенотип CD20+, CD5+/CD43+, циклин D1+, BCL-2+, CD3–, CD23– (редкие опухоли могут экспрессировать CD10, CD23, BCL-6). Индекс пролиферации менее 30%, как правило, ассоциируется с благоприятным течением заболевания, при бластоидном варианте он может достигать 80–90%. В сложных диагностических случаях целесообразно выполнение цитогенетического/FISH-исследования для выявления t(11;14). В редких случаях, при типичной клинической и иммуноморфологической картине отсутствуют t(11;14)(q13;q32) и гиперэкспрессия циклина D1, имеется гиперэкспрессия циклина D2 или D3.

Лечение

Лечебная тактика определяется распространенностью (стадией) заболевания, морфологическим вариантом/пролиферативной фракцией опухоли, возрастом и соматическим статусом больных. Определяющей является возможность проведения индукционной ВДХТ/консолидации аутоТТСК. Особенностью ЛКЗМ является рецидивирующее течение, несмо-

тря на различные режимы терапии. При применении (R)СНОР-подобных курсов полные ремиссии достигаются в $1/3$ случаев, а медиана бессобытийной выживаемости составляет 16–20 мес. Использование терапевтических моноклональных антител, индукционной ВДХТ и аутоТГСК стало эффективным способом достижения полных ремиссий, длительной бессобытийной и общей выживаемости у больных моложе 65 лет. Введение высоких доз цитарабина в схемы индукционной терапии позволило достичь общего ответа 90–95%, а полных ремиссий — не менее чем в половине случаев.

При невозможности применения режимов R-СНОР или RB у пациентов с неудовлетворительным соматическим статусом можно использовать **кларидрин с ритуксимабом или метрономную терапию, такую как R-PEPC**. В ряде случаев возможно проведение **лучевой терапии, особенно при I–II стадии заболевания. В рецидиве можно использовать флударабин.**

Новым и очень перспективным направлением является активное внедрение в клиническую практику нового таргетного препарата — **ингибитора тирозинкиназы Брутона ибрутиниба, механизм действия которого направлен на блокирование передачи сигнала от В-клеточного рецептора к ядру клетки.**

Алгоритм терапии ЛКЗМ

1. В лечении локальных стадий показано преимущество комбинированного химиолучевого лечения перед ХТ, ремиссии достигаются у 95% больных.
2. Распространенные стадии, пациенты моложе 60–65 лет с сохраненным соматическим статусом, являющиеся кандидатами для проведения ВДХТ и аутоТГСК.

Первая линия терапии:

- ✓ Рекомендуется проведение индукционной терапии с использованием высоких доз цитарабина, которые могут чередоваться с СНОР-подобными схемами: R-HyperCVAD/R-HMA, R-MaxiСНОР/R-HD-AraC, R-EPOCH/R-HMA, R-СНОР/R-DHAP.
- ✓ При достижении частичных или полных ремиссий выполняется сбор аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.
- ✓ Контрольные обследования в течение 1-го года после аутоТГСК выполняются каждые 3 мес. и включают КТ, УЗИ, контроль минимальной остаточной болезни в костном мозге. Молекулярный рецидив может быть купирован монотерапией ритуксимабом. Динамическое наблюдение после аутоТГСК проводится не менее 5 лет с интервалом 3–6 мес. При отсутствии полной ремиссии после интенсивной индукционной терапии и аутоТГСК у молодых больных ЛКЗМ целесообразно рассмотреть вопрос о выполнении аллоТГСК («тандемная» трансплантация).

Терапия рецидивов:

- ✓ Противорецидивная терапия определяется схемой индукционной терапии и продолжительностью ремиссии. При использовании в качестве первой линии терапии только СНОР-подобных или флударабин-содержащих схем можно применять высокие/средние дозы цитарабина (R-HAD ± B) или платиносодержащие курсы терапии (R-DHAP, R-GIDOX), различные комбинации бендамустина с цитарабином и/или бортезомибом. Учитывая химиорезистентность, возможно включение новых таргетных препаратов.
 - ✓ АутоТГСК может рассматриваться в качестве консолидации второй линии терапии при химиочувствительном рецидиве.
 - ✓ При развитии рецидива после высокодозного цитарабина и аутоТГСК возможно применение платиносодержащих режимов и бендамустина.
 - ✓ У больных моложе 50–55 лет развитие рецидива подразумевает рассмотрение вопроса о выполнении аллоТКМ с немиелоаблативным режимом кондиционирования.
3. Больные старше 60–65 лет и пациенты, не являющиеся кандидатами для проведения интенсивной терапии.

Первая линия терапии:

- ✓ Целью терапии в этой группе являются достижение ремиссии и ее поддержание нехимиотерапевтическими средствами. Выбор тактики определяется в первую очередь соматическим статусом пациента и наличием сопутствующей патологии. Проводится 6–8 курсов индукционной иммунохимиотерапии с последующей поддержкой ритуксимабом. В настоящее время базовыми режимами лечения больных старше 65 лет с соматически сохранным статусом являются комбинации RB и R-СНОР.
- ✓ К более интенсивным вариантам индукции можно отнести схему R-BAC (бендамустин 70 мг/м² в 1–2-й день и цитарабин 500 мг/м² в 1–3-й день 1 раз в сутки).
- ✓ При наличии тяжелой сопутствующей патологии рекомендуется использование менее интенсивных схем: R-CVP, метрономная терапия R-PEPC.

Терапия рецидивов:

- ✓ Возможно применение средних доз цитарабина (R-HAD ± B), платиносодержащих курсов (R-DHAP(Ox), R-GIDOX), различных комбинаций бендамустина с цитарабином и/или бортезомибом после использования в первой линии терапии СНОР-подобных или флударабин-содержащих схем. У пациентов с наличием сопутствующей патологии или при втором рецидиве возможно применение таких схем, как RB, R-PEPC.

17.6. Лимфома из клеток маргинальной зоны

Термин «лимфома из клеток маргинальной зоны» (ЛКМЗ) впервые был использован в REAL-классификации 1994 г. В настоящее время установлено, что ЛКМЗ возникают из клеток, являющихся опухолевым эквивалентом нормальных клеток маргинальной зоны, обнаруживаемых в лимфоидной ткани селезенки, слизистых оболочек (MALT) и, в меньшей степени, лимфатических узлах. В современной классификации ВОЗ 2016 г. выделяют экстранодальную лимфому маргинальной зоны, ассоциированную с лимфоидной тканью слизистой оболочки, лимфому маргинальной зоны селезенки, лимфому маргинальной зоны лимфатического узла.

Клиника

ЛКМЗ характеризуется индолентным течением, 5-летняя выживаемость равна 80%, среднее время до терапии составляет около 3 лет. Частота ЛКМЗ составляет 7% всех лимфом.

ЛКМЗ объединены в три группы по общности происхождения опухолевых клеток, сходству морфологической картины, иммунофенотипу:

- 1) нодальные лимфомы маргинальной зоны (известны также как моноцитонидные В-клеточные лимфомы);
- 2) лимфомы маргинальной зоны селезенки (с или без ворсинчатых лимфоцитов);
- 3) экстранодальная лимфома MALT-типа (мукоза-ассоциированная).

Частота поражения различных органов и тканей неодинакова (табл. 17.7).

Таблица 17.7. Частота распределения лимфом из клеток маргинальной зоны

Локализация	Частота, %
Желудок	34
Голова и шея	11
Кожа	10
Глаза	10
Легкие	9
Кишечник	8
Диссеминированные в дебюте	7
Множественное поражение ЖКТ	4
Щитовидная железа	4
Молочная железа	3

Диагностика

Опухолевые клетки обычно экспрессируют поверхностные (реже — цитоплазматические) иммуноглобулины (IgM, реже IgA и IgG), пан-В-клеточные антигены (CD19, CD20, CD22, CD79a) при отсутствии экспрессии CD5, CD10, CD23 и циклина D1. В большинстве случаев экспрессируется BCL-2. Сложностью иммунофенотипической диагностики являются опухоли с атипичным иммунофенотипом (присутствие CD5+ и CD23+ или экспрессия циклина D1). В этом случае дифференциальная диагностика проводится с мелкоклеточной лимфомой или ЛКЗМ. Цитогенетические нарушения изучены мало. Характерная для экстранодальной МALT-лимфомы транслокация t(11;18)(q21;q21) не определяется при первичных нодальной и спленической ЛКМЗ.

Клиническая характеристика

Нодальные лимфомы маргинальной зоны. Этот наиболее редкий и наименее благоприятный по прогнозу вариант составляет около 15% всех ЛКМЗ и около 2% всех лимфоидных опухолей. Многие характеристики нодальных лимфом изучены недостаточно. Заболевание выявляется в пожилом возрасте, несколько чаще у женщин. Наиболее часто первым и основным проявлением болезни является локальная или генерализованная лимфаденопатия. Общее состояние долго остается удовлетворительным, симптомы интоксикации редки, а поражение костного мозга встречается менее чем у половины больных.

Недавно установлено, что риск развития нодальной ЛКМЗ увеличивается у пациентов с аутоиммунными заболеваниями типа синдрома Шегрена и тиреоидита Хасимото.

Лимфомы из клеток маргинальной зоны селезенки (+/- ворсинчатые лимфоциты) — редко встречающаяся опухоль, составляет 20% ЛКМЗ и 3% всех НХЛ. Иммунофенотипически на поверхности опухолевых клеток выявляются иммуноглобулины (IgM и IgD); экспрессируются CD19, CD20, CD79a при отсутствии CD5, CD10, CD23, CD43 и CD103. Циклин D1 отсутствует. Отсутствие CD5 и CD43 позволяет исключить ХЛЛ и ЛКЗМ, а отсутствие CD10 — ФЛ. Основными цитогенетическими особенностями являются отсутствие t(11;18) и реаранжировки bcl-2. Трансформация ЛКМЗ селезенки в агрессивную лимфому происходит редко.

В отличие от других вариантов ЛКМЗ имеет ряд особенностей. Заболевание чаще возникает в возрасте старше 50 лет. Основным проявлением болезни является спленомегалия, поражение костного мозга без вовлечения периферических лимфатических узлов. Следует подчеркнуть, что опухолевое поражение селезенки выявляется при этом варианте всег-

да, независимо от ее размеров, даже если установлено только поражение костного мозга. Если в крови выявляется более 20% ворсинчатых клеток, то речь идет о селезеночной форме ЛКМЗ с ворсинчатыми лимфоцитами. Симптомы интоксикации возникают редко. У $1/3$ больных может обнаруживаться секреция моноклонального иммуноглобулина, но значительная гипергаммаглобулинемия и повышенная вязкость крови редки. Моноклональная парапротеинемия требует дифференциальной диагностики с макроглобулинемией Вальденстрема.

Дифференциальный диагноз осуществляется с мелкоклеточной лимфомой/лейкозом (ХЛЛ, волосатоклеточным лейкозом), ФЛ, ЛКЗМ, лимфоплазмочитарной лимфомой.

MALT-лимфома — опухоль, развивающаяся из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками.

MALT-лимфомы составляют 7–8% всех НХЛ, будучи 3-м по счету наиболее распространенным гистологическим вариантом (после диффузной В-крупноклеточной лимфомы и ФЛ), и являются наиболее частыми (50–70%) среди НХЛ маргинальной зоны. Основной причиной развития MALT-лимфомы является возникновение аутореактивной лимфоидной ткани вследствие хронического воспалительного (например, инфекция *Helicobacter pylori* в желудке, *Campilobacter jejuni* в двенадцатиперстной кишке) или аутоиммунного процесса (синдром Шегрена, тиреодит Хасимото).

Опухолевые клетки обычно экспрессируют IgM (реже — IgA или IgD), CD20, CD79a при отсутствии экспрессии CD5, CD10, CD23 и слабо экспрессируют CD43 и CD11. Кроме того, экспрессируются ассоциированные с клетками маргинальной зоны антигены CD21 и CD35. Строго специфических маркеров MALT-лимфомы нет. Часто встречающаяся $t(11;18)(q21;q21)$ никогда не наблюдается при нодальной и селезеночной формах ЛКМЗ.

Клиническая особенность MALT-лимфом — их индолентное течение. В большинстве случаев MALT-лимфома развивается у взрослых (средний возраст — 61 год), несколько чаще у женщин (соотношение мужчин/женщин — 1:1,2), но может встречаться в любом возрасте. Выявляется заболевание преимущественно в I–II стадии, поражение костного мозга наблюдается редко.

Развитие MALT-лимфом в экстранодальных областях является их основной характеристикой.

Характерной особенностью MALT-лимфом желудка является их антигенная зависимость от инфицирования слизистой оболочки желудка *H. pylori* — спиралевидной грамотрицательной бактерией. Течение заболевания длительное, в клинической картине доминируют боль в эпигастриальной области, тошнота, рвота, снижение аппетита, диарея, похудение. В по-

давляющем большинстве случаев В-симптомы отсутствуют. Заболевание редко дебютирует желудочным кровотечением, перфорацией, полной или частичной кишечной непроходимостью. Заболевание может выявляться при обследовании по поводу гастрита, язвы или рака желудка, бывает случайной находкой при диспансерном обследовании.

Классификация Lugano (1994 г.):

I стадия — опухоль в пределах ЖКТ:

✓ одиночный первичный очаг (IE1 — слизистая, подслизистая; IE2 — мышечный слой, сероза);

✓ множественные первичные очаги в пределах одного органа;

II стадия — опухоль, выходящая за пределы ЖКТ:

II1 — вовлечены локальные лимфатические узлы (перигастральные в случае поражения желудка; параинтестинальные для лимфом любого отдела кишечника);

II2 — вовлечены отдаленные лимфатические узлы (мезентериальные для лимфом кишечника; парааортальные, паракаваальные, тазовые, подвздошные и др. в пределах брюшной полости и забрюшинного пространства);

IIЕ — пенетрация серозного покрова с/без прорастания прилежащих органов и тканей;

IV стадия — поражение ЖКТ с вовлечением наддиафрагмальных лимфатических узлов или диссеминированные очаги с любым объемом поражения лимфатического аппарата.

Примечание: основываясь на прогнозе, авторы объединили клинические ситуации с наддиафрагмальным нодальным поражением и диссеминированным процессом, что привело к отсутствию в классификации III стадии.

Лечение индолентных (вялотекущих) лимфом

MALT-лимфомы желудка

Выбор тактики лечения больных MALT-лимфомой желудка зависит от стадии заболевания и от инфицированности *H. pylori*

Ранние стадии, инфицированность H. pylori. При выявлении инфицированности *H. pylori* больным с IE1 стадией рекомендуется эрадикационная антихеликобактерная антибиотикотерапия с эндоскопическим подтверждением эрадикации *H. pylori* через 3 мес.

При выявлении транслокации t(11;18) после антихеликобактерной терапии (вне зависимости от ее эффективности) назначают монотерапию ритуксимабом или лучевую терапию в СОД 24–30 Гр.

При морфологически доказанной регрессии лимфомы и эрадикации *H. pylori* через 3 мес. рекомендуется динамическое наблюдение. При со-

хранении *H. pylori* показана антихеликобактерная терапия второй линии до полной эрадикации инфекции.

При отсутствии регрессии лимфомы наряду с антихеликобактерной антибиотикотерапией показана лучевая терапия (в зону облучения необходимо включать желудок и перигастральные лимфатические узлы, РОД 2 Гр, СОД 24–30 Гр).

Персистенция или прогрессирование лимфомы через 3–6 мес. после лучевой терапии является основанием для ХТ по схемам для ФЛ 1–2-го цитологического типа (R-хлорамбуцил, R-CVP, RB, кладрибин и т. д.).

Аналогичная тактика показана больным с IЕ2, IIE стадиями при наличии *H. pylori*. Однако в связи с меньшей эффективностью антибиотиков в данной группе больных рекомендуется более раннее начало лучевой терапии.

Ранние стадии, отсутствие H. pylori. Если *H. pylori* не обнаружен и антитела к нему отрицательны, больным с ранними стадиями МALT-лимфомы желудка показана лучевая терапия. Больным с t(11;18) необходимо увеличивать дозу лучевой терапии. При наличии противопоказаний к лучевой терапии рекомендуется монотерапия ритуксимабом.

Через 3–6 мес. после завершения лучевой терапии следует провести рестадирование с эндоскопическим исследованием и биопсией зон поражения. При полной ремиссии рекомендуется обследование каждые 3–6 мес. и затем ежегодно. Персистенция или прогрессирование лимфомы через 3–6 мес. после лучевой терапии служит основанием для ХТ по схемам для ФЛ 1–2-го цитологического типа.

Стадия IV. Показаниями к началу лечения больных с распространенными стадиями МALT-лимфомы желудка являются болевой синдром, нарушение функций органа, кровотечение, массивное опухолевое поражение. При отсутствии показаний возможно динамическое наблюдение. При наличии показаний рекомендуется иммунохимиотерапия (режимы для ФЛ 1–2-го цитологического типа) или локальная лучевая терапия только на пораженную опухолью часть органа (РОД 2 Гр, СОД 20–40 Гр) в зависимости от переносимости лечения пациентом.

В случае рецидива лечение может включать применение ритуксимаба в монотерапии или в комбинации с цитостатиками (схемы для ФЛ 1–2-го цитологического типа) и лучевую терапию, если она не проводилась в первой линии.

МALT-лимфомы других локализаций

Установление диагноза МALT-лимфомы не считается показанием к немедленному началу лечения. Показаниями к лечению являются нарушение функций органа, болевой синдром, массивное опухолевое поражение. При отсутствии показаний рассматривается вопрос о динамическом наблюдении при возможности его полноценного осуществления.

Терапией выбора при ранних стадиях является лучевая терапия на вовлеченные области (СОД 30–36 Гр).

При наличии противопоказаний к лучевой терапии рекомендуется монотерапия ритуксимабом. В отдельных случаях при выявлении солитарного опухолевого очага в таких органах, как легкие, молочная железа, щитовидная железа, толстая кишка, у полностью обследованных больных может быть целесообразен хирургический подход.

Лечение распространенных стадий

При выявлении распространенных стадий заболевания (экстранодальное поражение и множественное нодальное распространение) проводится лечение в соответствии с рекомендациями для распространенных стадий ФЛ 1–2-го цитологического типа.

После завершения терапии в случае ее эффективности показано динамическое наблюдение каждые 3–6 мес., далее — ежегодно в течение 5 лет.

При рецидиве рекомендуется терапия, аналогичная таковой при ФЛ.

Лечение нодальных лимфом маргинальной зоны

Больные нодальными ЛКМЗ должны получать лечение, аналогичное рекомендованному для ФЛ 1–2-го цитологического типа.

Лечение лимфом маргинальной зоны селезенки

Показаниями к началу лечения больных ЛКМЗ селезенки являются спленомегалия или прогрессирующая цитопения. Больным без этих симптомов может быть рекомендовано динамическое наблюдение. Выбор тактики лечения при наличии показаний осуществляется на основании диагностики вируса гепатита С. При наличии показаний к лечению, выявлении вируса гепатита С рекомендуется лечение вирусного гепатита.

При отрицательных результатах обследования на гепатит С или противопоказаниях к противовирусному лечению больным со спленомегалией показано проведение монотерапии ритуксимабом, ПХТ с ритуксимабом или выполнение спленэктомии. При отсутствии показаний к началу лечения или после завершения курса лечения рекомендуется обследование каждые 3–6 мес. в течение 5 лет и затем ежегодно. При прогрессировании назначается иммунохимиотерапия в соответствии с рекомендациями для распространенных стадий ФЛ 1–2-го цитологического типа.

17.7. Диффузная В-крупноклеточная лимфома

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) — наиболее часто встречающийся вариант (группа заболеваний с различными клиническими проявлениями и прогнозом) агрессивных НХЛ. Морфологическим субстратом данной опухоли является диффузная пролиферация крупных опухолевых В-клеток со зрелым фенотипом и реаранжировками В-клеточных генов. В современной классификации ВОЗ выделяется несколько вариантов ДВКЛ: ДВКЛ неутонченная (тип из В-клеток герминативного центра, тип из активированных В-клеток); ДВКЛ, богатая Т-клетками/гистиоцитами; первичная ДВКЛ ЦНС; первичная ДВКЛ кожи, тип нижних конечностей; ВЭБ-положительная ДВКЛ неутонченная; ВЭБ-положительная язва слизистых оболочек/кожи; ДВКЛ, ассоциированная с хроническим воспалением; первичная В-крупноклеточная лимфома средостения (тимуса); внутрисосудистая В-крупноклеточная лимфома; ALK-положительная В-крупноклеточная лимфома; плазмобластная лимфома; первичная лимфома эндосудатов; герпесвирусу 8-положительная ДВКЛ неутонченная.

Эпидемиология

ДВКЛ составляет около 30–40% всех НХЛ у взрослых и 15–34% у детей. Ежегодно во всем мире диагностируется около 30 000 новых случаев заболевания.

Клиника

Опухоль гетерогенна по клиническим проявлениям, морфологическим характеристикам, чувствительности к терапии и прогнозу. Опухоль может развиваться *de novo* или возникать как результат трансформации доброкачественных лимфом. У большинства больных имеются значительные локальные опухолевые очаги и системные проявления (выраженные В-симптомы с лихорадкой, ночная потливость, потеря массы тела). Опухоль имеет тенденцию к раннему поражению экстранодальных очагов (ЦНС, яички, кости, мягкие ткани, легкие, почки, печень, селезенка).

Диагностика

Диагноз ДВКЛ устанавливается в соответствии со стандартами диагностики лимфом.

Иммунофенотип опухоли характеризуется экспрессией пан-В-клеточных антигенов CD20, CD79a, PAX5 (мономорфная интенсивная ядерная экспрессия), CD45 и отсутствием экспрессии CD3. CD10 экспрессируется в 30–60% случаев, BCL-6 — в 60–90%, BCL-2 — в 30–50%, MUM.1 —

в 35–65%. В 10% случаев встречается CD5-позитивная ДВКЛ, требующая дифференциальной диагностики с бластоидным вариантом ЛКЗМ. ДВКЛ, как правило, характеризуется высокой митотической и пролиферативной активностью (Ki-67 экспрессируется в широком диапазоне — 40–90%, в отдельных наблюдениях превышает 90%). При возможности в диагностический алгоритм следует включать генетическое исследование с определением наличия перестройки генов MYC (до 10% случаев), BCL-6 (до 30% случаев), t(14;18)(q32;q21).

Лечение

Тактика лечения больных ДВКЛ основывается на возрасте, соматическом статусе пациентов, а также на принадлежности к группе риска в соответствии с критериями IPI/aalPI.

Стандартом первой линии больных ДВКЛ низкой и низкой/промежуточной групп риска является 6 циклов иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP-21. С целью консолидации после окончания индукционных циклов R-CHOP у больных с ранними стадиями ДВКЛ, с исходными массивными опухолевыми поражениями и с экстранодальными очагами можно рекомендовать лучевую терапию.

У пациентов 30–60 лет с высоким и промежуточным/высоким риском в качестве первой линии наиболее часто используется R-CHOP, однако эффективность режимов DA-EPOCH-R, R-CHOP-14, R-CHOEP выше, хотя проведение этих курсов ПХТ сопряжено с более высокой частотой миелосупрессии и инфекционных осложнений. У молодых пациентов (до 30 лет) из групп высокого и промежуточного/высокого риска могут применяться интенсифицированные, в т. ч. блоковые, режимы ПХТ R-HyperCVAD или R-BFM-NHL-90. Пациентам старше 60 лет из групп высокого и промежуточного/высокого риска рекомендуется 6 циклов иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP-21 или R-CHOP-14. При выраженной сопутствующей патологии, у резко соматически ослабленных больных применяют менее токсичные режимы иммунохимиотерапии, например R-miniCHOP. При наличии серьезной сердечной патологии могут использоваться режимы, не содержащие доксорубицин (R-CEPP, R-CEOP и др.).

В группе больных с высоким риском поражения ЦНС должна быть выполнена диагностическая люмбальная пункция и проведена профилактика нейролейкоза. Риск поражения ЦНС повышается при поражении параназальных синусов, яичек, эпидурального пространства, молочной железы, костного мозга.

Поддерживающая терапия ритуксимабом больным ДВКЛ не проводится.

Лечение рецидивов и резистентных форм

У молодых больных с рецидивами или рефрактерным течением ДВКЛ терапией выбора являются схемы второй линии с последующей ВДХТ и аутоТГСК. В качестве режимов второй линии используют схемы с включением различных производных платины, ифосфамид, гемцитабин (DHAP, miniBEAM, ESHAP, ICE, GDP, GemOx, MINE, GDP и др.). В случае, если рецидив был диагностирован более чем через 6 мес. после предшествующего введения, с любым из этих режимов должен применяться ритуксимаб.

Пациентам, не являющимся кандидатами на аутоТГСК, пожилым или больным с сопутствующей патологией могут быть назначены те же режимы второй линии или другие схемы (RB, R-CEPP или метрономная схема PEPC).

17.8. Лимфома Беркитта

Лимфома Беркитта (ЛБ) — это высокоагрессивная В-клеточная лимфома из иммунологически зрелых В-клеток с преимущественно экстра-нодальной локализацией. Ранее выделяли два клинических варианта: эндемический и спорадический. В настоящее время выделяют еще и иммунодефицит/ВИЧ-ассоциированный вариант.

Клинические варианты

Эндемическая форма ЛБ имеет ряд специфических характеристик: отчетливую связь с инфицированием ВЭБ, географические особенности распространения, специфические цитогенетические особенности и своеобразную клиническую картину. Эта форма распространена в Экваториальной Африке, где она составляет около половины всех лимфом у темнокожих детей-аборигенов и мигрантов из Африки в Новую Гвинею. Ассоциируется с инфицированием ВЭБ. В клинической картине часто наблюдается поражение лицевого скелета: верхней и нижней челюстей, орбиты, а также почек, яичек, яичников, слюнных, молочных желез и ЦНС.

Спорадический вариант — типичная ЛБ по морфологическим, иммунофенотипическим и цитогенетическим признакам, возникающая вне эндемичной зоны.

ВИЧ-ассоциированный вариант ЛБ возникает на фоне иммунодефицитных состояний (у больных с ВИЧ-инфекцией, после трансплантации органов, с первичными иммунодефицитами). Чаще всего встречается у ВИЧ-инфицированных больных, причем на ранних этапах развития (до снижения клеток CD4+). Болеют преимущественно мужчины.

Клиника

Для эндемического варианта характерно вовлечение в опухолевый процесс лицевого скелета: верхней и нижней челюстей, глазницы, мягких тканей лица. Спорадический вариант ЛБ отличается поражением тонкой и толстой кишки, брыжейки, желудка, лимфатических узлов забрюшинного пространства, печени, селезенки. Типично вовлечение ЦНС, яичников, яичек. Костный мозг поражается в 20–30% случаев. Как правило, заболевание дебютирует быстрым увеличением живота за счет интенсивного роста опухоли и нарастающего асцита. Возможно развитие кишечной непроходимости за счет как опухолевого поражения кишки, так и ее сдавления, желудочно-кишечного кровотечения на фоне специфической инфильтрации желудка и/или кишечника. Развитие острой почечной недостаточности может быть обусловлено специфическим поражением почек либо прорастанием и сдавлением мочеточников. Практически всегда есть В-симптомы.

Характерны быстрое истощение, выраженная полнота, лихорадка до фебрильных цифр. Возможно изолированное поражение единичного периферического лимфоузла. В большинстве случаев поражение брюшной полости представлено массивным опухолевым конгломератом, вовлекающим несколько внутренних органов, реже имеются множественные очаговые поражения печени, почек, поджелудочной железы, кишечника. В редких случаях при спорадическом варианте ЛБ поражаются кости лицевого скелета (верхняя и нижняя челюсти, глазница), мягкие ткани лица, вальдейерово кольцо, рото- и/или носоглотка. Как правило, больные поступают в тяжелом или крайне тяжелом состоянии, обусловленном большой опухолевой массой, интоксикацией, истощением вплоть до кахексии, электролитными нарушениями.

Для ВИЧ-ассоциированного варианта характерны генерализованная лимфаденопатия, поражение селезенки и частое вовлечение в опухолевый процесс костного мозга (30–38%).

Диагностика

Диагноз ЛБ основывается на трех основных методах: морфологическом, иммуногистохимическом и молекулярно-генетическом. При наличии специфического асцита, плеврита, нейрорлейкоза, опухолевого поражения костного мозга возможно установление диагноза на основании морфологического, иммунофенотипического (проточная цитометрия) и цитогенетического исследований опухолевых клеток биологических жидкостей без гистологического исследования. При поражении желудка, толстой кишки целесообразно выполнение малоинвазивных вмешательств: гастро/колоноскопии с биопсией с последующим гистологическим, иммуногистохимическим и цитогенетическим исследованиями (FISH).

Морфологическая характеристика

Гистология: диффузный рост мономорфных средних клеток одинакового размера и формы с круглым или овальным ядром, по размеру превышающим ядро малого лимфоцита. В ядре множественные базофильные нуклеолы. Характерны многочисленные митозы. Типична картина звездного неба, обусловленная присутствием большого числа макрофагов. В цитологическом препарате выявляется мономорфный клеточный состав: клетки мелкие, по размеру сопоставимы с лимфоцитом, с нежной структурой хроматина (бластной) и интенсивно базофильной вакуолизированной цитоплазмой. Характерно присутствие большого количества макрофагов и митозов.

Иммунофенотип: опухолевые клетки экспрессируют мембранный IgM и B-клеточные антигены (CD20+, CD79a+, BCL-6+, CD10+, CD23-, CD5-, CD34-, TdT-, BCL-2-), фракция пролиферирующих клеток (Ki-67) крайне высокая — приближается к 100%. Экспрессия маркеров CD10 и BCL-6 подтверждает происхождение клеток ЛБ из герминативного центра.

Цитогенетика: перестройки гена c-MYC выявляются в 100% случаев ЛБ и служат одним из главных диагностических критериев этого заболевания.

Стадирование

Для определения распространенности опухолевого процесса используется стадирование по S. Murphy (аналогично St. Jude) (табл. 17.8).

Лечение

Самая быстро растущая из всех злокачественных новообразований ЛБ отличается высокой химиочувствительностью. У 80–90% больных удается получить длительные полные клинико-гематологические и цитогенетические ремиссии в первой линии при проведении интенсивной ВДХТ, однако терапия рецидивов остается нерешенной проблемой. Показанием к началу специфической терапии является установленный диагноз ЛБ. Агрессивный характер опухоли определяет необходимость безотлагательного начала лечения, включая экстренное купирование имеющихся хирургических осложнений (кишечная непроходимость, кровотечения, перфорация), коррекцию электролитных нарушений, купирование инфекционных осложнений, болевого синдрома. При наличии острой почечной недостаточности ХТ должна быть начата на фоне гемодиализа.

В настоящее время основным методом лечения ЛБ является короткая импульсная высокоинтенсивная ХТ ± ритуксимаб. При редко встречающихся локальных стадиях заболевания число курсов ХТ снижено в соответствии с протоколами.

Таблица 17.8. Стадии лимфомы Беркитта по S. Murphy

Стадия	Определение
I	Одна локальная экстранодальная или нодальная опухоль, за исключением медиастинальной, абдоминальной и эпидуральной локализации
II	Одна экстранодальная опухоль с поражением регионарных лимфоузлов Две и более групп лимфоузлов по одну сторону диафрагмы Две одиночные экстранодальные опухоли с/без поражения регионарных лимфоузлов по одну сторону диафрагмы Первичная опухоль ЖКТ, локализованная в илеоцекальной области с/без поражения мезентериальных лимфоузлов Исключаются медиастинальные, абдоминальные и эпидуральные опухоли IIR — резецированная опухоль (макроскопически полностью удалена) IINR — нерезецированная опухоль (макроскопически не полностью удалена)
III	Две одиночные экстранодальные опухоли по обе стороны диафрагмы Две и более области лимфоузлов по обе стороны диафрагмы Все первичные внутригрудные опухоли (медиастинальные, плевральные) Все обширные внутрибрюшные опухоли (нерезектабельные) Все параспинальные и эпидуральные опухоли вне зависимости от других мест поражения
IV	Любая из перечисленных выше локализаций опухоли с поражением в дебюте ЦНС и/или костного мозга (бластные клетки < 25%) и/или мультифокальным поражением скелета Лимфома/лейкоз Беркитта (В-клеточный ОЛЛ по типу L3): в костном мозге > 25% опухолевых клеток

К факторам плохого прогноза, требующим интенсификации терапии, относятся поражение костного мозга и ЦНС, повышение ЛДГ > 2 верхних границ нормы, поражение почек, костей (мультифокальные очаги), размер опухоли более 10 см.

В настоящее время для лечения ЛБ могут быть рекомендованы следующие протоколы ПХТ: HyperCVAD, ЛБ-М-04+/-R, LMB-95, CODOX-M/IVAC+/-R, R-NHL-BFM-90/95, В-НХЛ 2004 маб.

Программа «ЛБ-М-04» (модифицированная NHL-BFM-90) представляет собой последовательное проведение 4 курсов ХТ — блоки А–С–А–С с интервалом между ними (от 1-го дня предшествующего курса до 1-го дня следующего курса) 21 день. Общая продолжительность лечения составляет 3 мес. Введение ритуксимаба осуществляется в 0-й день каждого блока.

ПРЕДФАЗА:

- ✓ циклофосфамид — 200 мг/м² в/в капельно в 1–5-й день;
- ✓ дексаметазон — 10 мг/м² в/в капельно в 1–5-й день.

БЛОК А (в/в):

- ✓ дексаметазон — 10 мг/м² в 1–5-й день с постепенной отменой;
- ✓ винкристин — 2 мг в 1-й день;
- ✓ ифосфамид — 800 мг/м² в 1–5-й день + месна по схеме;
- ✓ метотрексат — 1500 мг/м² в 1-й день круглосуточная в/в инфу-

- зия + лейковорин по схеме;
- ✓ цитарабин — 150 мг/м² 2 раза в сутки в 4-й и 5-й дни;
- ✓ этопозид — 100 мг/м² в 4-й и 5-й дни;
- ✓ доксорубицин — 50 мг/м² в 3-й день.

БЛОК С (в/в):

- ✓ дексаметазон — 10 мг/м² в 1–5-й день с постепенной отменой;
- ✓ винбластин — 10 мг в 1-й день;
- ✓ метотрексат — 1500 мг/м² в 1-й день круглосуточная в/в инфузия + лейковорин по схеме;
- ✓ цитарабин — 2000 мг/м² 2 раза в сутки во 2–3-й день;
- ✓ этопозид — 150 мг/м² в 3–5-й день.

Всем больным ЛБ осуществляется профилактика нейролейкоза. При обнаружении в спинномозговой жидкости при первой диагностической люмбальной пункции цитоза свыше 15/3 (за счет опухолевых клеток) диагностируется нейролейкоз. Лечебные пункции с интратекальным введением трех препаратов проводят 3 раза в неделю до получения трех результатов исследования спинномозговой жидкости, свидетельствующих о нормализации ее клеточного состава.

У пациентов пожилого возраста возможно применение курса DA-EPOCH-R.

Сопроводительная терапия и лечение осложнений

При проведении ПХТ возможны осложнения. Для их коррекции осуществляют следующие мероприятия:

- ✓ профилактика мочекишечной нефропатии (аллопуринол);
- ✓ комплекс мероприятий по профилактике синдрома лизиса опухоли;
- ✓ обеспечение адекватного венозного доступа — периферический или центральный венозный катетер; порт-система, PICC;
- ✓ профилактика тромботических осложнений — антикоагулянтная терапия (круглосуточная в/в инфузия гепарина; НМГ);
- ✓ профилактика и лечение тошноты и рвоты — противорвотная терапия (ондансетрон, гранисетрон);
- ✓ с целью соблюдать 7-дневный интервал между введениями химиопрепаратов и уменьшить период нейтропении вводится Г-КСФ;
- ✓ гемотрансфузионная заместительная терапия концентратами тромбоцитов проводится при развитии тромбоцитопении III–IV степени; при развитии анемии III–IV степени и анемического синдрома переливают эритроцит-содержащие компоненты крови;
- ✓ профилактика эрозивно-язвенного повреждения слизистой желудка (ингибиторы протонной помпы, антацидные средства).

Терапия второй линии

При наличии первично резистентной ЛБ (прогрессирование заболевания, ранний рецидив) эффективность терапии второй и последующих линий минимальна. Рецидивы ЛБ, как правило, развиваются в первые 6–9 мес. после завершения лечения, поздние рецидивы крайне редки. В качестве терапии второй линии можно использовать режим R-ICE либо другие курсы интенсивной иммунохимиотерапии, содержащей препараты, ранее не применявшиеся. Большинство рецидивов ЛБ инкурабельно. ВДХТ и ТГСК могут быть рекомендованы при достижении 2-й ремиссии. В 1-й ремиссии ТГСК не показана.

Оценка эффективности лечения

В процессе терапии перед каждым курсом необходимо оценить локальный и системный ответы на лечение. Выполнение значимых диагностических исследований показано после **каждых 2 курсов терапии**. При вовлечении костного мозга в дебюте заболевания проводят его исследование после каждого курса до достижения гематологической ремиссии (обычно санация костного мозга происходит после 1-го курса). **Контроль объемных образований требуется до достижения полной редукции**; при сохранении остаточного образования необходимо проведение его биопсии и ПЭТ-исследования. При отсутствии данных за активный опухолевый процесс следует продолжать терапию по протоколу, при диагностике остаточной опухоли — решить вопрос об изменении терапии и проведении ТГСК.

17.9. Множественная миелома

Множественная миелома (ММ; миеломная болезнь, болезнь Рустицкого—Калера) — **В-зрелоклеточное лимфопролиферативное заболевание**, морфологическим субстратом которого являются **плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин (парапротеин)**.

Эпидемиология

Частота составляет 1 % всех типов злокачественных новообразований, 2-е по частоте заболевание среди гемобластозов. Заболеваемость ММ составляет 6–7 случаев на 100 000 населения в год. **Пик заболеваемости приходится на 60–70 лет**, менее 3 % больных моложе 40 лет.

Этиология и патогенез

Этиология ММ малоизучена. **Вероятно, предшественники миеломных клеток происходят из герминативных центров лимфатических узлов, мигри-**

руя через кровь в костный мозг. Опухолевая пролиферация при ММ — следствие клональной экспансии постгерминальных В-клеток, которые имеют инвариабельный тип гипермутации генов иммуноглобулинов. Данным клеткам из-за способности связываться с антигенами удалось избежать природного отбора в герминативных центрах и запрограммированной клеточной гибели. Микроокружение играет решающую роль в процессах опухолевой адгезии и неоангиогенеза, нарушении баланса между остеобластами и остеокластами, а также в паракринной стимуляции опухолевого роста путем продукции разнообразных цитокинов.

Клиника

Развернутой клинической картине ММ обычно предшествует бессимптомный период различной длительности.

Для ММ характерны:

- ✓ **остеодеструкции и оссалгический синдром**; рентгенологические признаки поражения костной ткани — генерализованный **остеопороз**, очаги остеодеструкции, патологические переломы;
- ✓ **миеломная нефропатия** и почечная недостаточность диагностируется у 30–40% больных ММ, у 20% больных развивается в процессе лечения. Причина миеломной нефропатии многофакторна (восходящий нефросклероз, обусловленный реабсорбционной нагрузкой на проксимальные отделы канальцев большими количествами легких цепей иммуноглобулинов; гиперкальциемия, гиперурикемия, дегидратация, инфекции, применение НПВС). У $\frac{1}{3}$ больных азотемия становится причиной смерти;
- ✓ **гиперкальциемия** — результат костных деструкций и фактор, усугубляющий почечную недостаточность. К клиническим признакам гиперкальциемии относятся тошнота, рвота, жажда, слабость, запор, полиурия, изменение психического статуса;
- ✓ **синдром гипервязкости** обусловлен высоким содержанием в сыворотке парапротеинов, наиболее часто встречается при миеломе G и A. Манифестирует кровоточивостью, нарушением зрения и сознания (сопор, кома), сердечной недостаточностью. Обычно диагностируют синдром при уровне парапротеина более 40 г/л;
- ✓ **анемия** — один из самых частых клинических признаков ММ. Обусловлена влиянием ряда факторов — плазмоклеточная инфильтрация костного мозга, почечная недостаточность, снижение уровня ЭПО;
- ✓ **иммунодефицит** и предрасположенность больных к инфекциям обусловлены сниженной продукцией нормальных иммуноглобулинов, нарушением антителообразования, функциональной дефектностью гранулоцитов.

Классификация

ММ относится к парапротеинемическим гемобластозам. Данная группа заболеваний также включает моноклональную гаммапатию неясного генеза, солитарную плазмоцитому, болезнь Вальденстрема, болезнь тяжелых цепей, острый плазмобластный лейкоз. Согласно иммунохимической классификации выделяют **пять основных форм ММ: G, A, D, E и Бенс-Джонса**; к **редким** формам относят **несекретирующую и M-миелому**.

Частота распределения иммунохимических типов миеломы примерно следующая: G-миелома диагностируется в 60% случаев, A-миелома — в 20%, D-миелома — в 2%, E-миелома — менее чем в 0,1%, миелома Бенс-Джонса — в 18%, несекретирующая форма встречается не более чем у 2% больных.

Диагностика

Для установления диагноза ММ необходимо **морфологическое** подтверждение плазмоклеточной природы опухоли, а также выявление продукта синтеза опухолевых **клеток — парапротеина**. Обнаружение лишь моноклональной гаммапатии без морфологического субстрата болезни не служит доказательством наличия парапротеинемического гемобластоза. Для **диагностики парапротеинемии** используют иммунохимические методы — **электрофорез и иммунофиксацию**. Иммунохимическое исследование — комплексный анализ, состоящий из двух этапов. На **этапе скрининга** проводят **электрофорез белков сыворотки и мочи**, определяют количество **иммуноглобулинов основных 3 классов и соотношение κ/λ** (рис. 17.1 и 17.2). В типичных случаях такой объем исследований достаточен для обнаружения и характеристики парапротеинемии. При невысоком уровне секреции, наличии «ложных парапротеинов», большом количестве белков неиммуноглобулиновой природы выполняют иммунофиксацию и иммуноэлектрофорез.

Методы лучевой диагностики

Рентгенография костей, включая **череп, грудную клетку, все отделы позвоночника** в двух проекциях, **таз, плечевые и бедренные** отделы. Рентгенография считается наиболее распространенным методом лучевой диагностики поражения костей, однако этот метод позволяет выявить поражение скелета лишь при наличии структурных изменений, которые можно визуализировать при деминерализации костной ткани на 30–40%. Это ведет к недооценке генерализованной остеопении и повышению риска ранних компрессионных переломов позвонков.

КТ костей рекомендуется **при боли в костях** при отсутствии патологии на рентгенограммах.

Иммунохимическое исследование сыворотки крови

<i>Белковые фракции</i>			
Параметр	Результат	Ед.изм.	Норма
Общий белок	97,0*	г/л	66-87
Альб	40,3*	%	54,3-65,5
α1	3,9*	%	1,2-3,3
α2	11,6	%	8,3-15,0
β1	7,0	%	6,5-11,5
β2	3,7	%	2,5-7,2
γ	33,5*	%	7,1-19,5

Количественная оценка диагностически значимых параметров

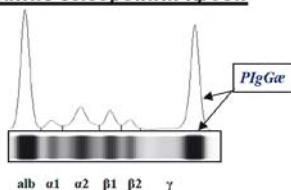
Параметр	Результат	Ед.изм.	Норма	Метод
IgG	19,5*	г/л	7,6-18,8	РИД
IgA	0,13*	г/л	0,8-3,5	
IgM	0,22*	г/л	0,5-3,2	
-	-	-	-	
х/л	38,5*	-	1,1-2,9	РИД (DRM)
Сд общ.	1,55*	мг/мл	2,15-2,6	Колориметрический
B2m	10,2*	мг/мл	0-3,0	ИФА
СРБ	<8	мг/л	<8	Линес-электрофорез

Состав циркулирующих иммунных комплексов

IgG	>5,0*	г/л	0-0,1	Осаждение ПЭГ, РИД, ИЭФ
IgA	0	г/л	0-0,1	
IgM	0,14*	г/л	0-0,1	
СЗ	Нет	нет	Осажд. ПЭГ, ИЭФ	

Наличие криоглобулинов

Нет	нет	Исуб. 1+4 градусы
-----	-----	-------------------



Белковые фракции (Методы:электрофорез (ЭФ), имуноэлектрофорез (ИЭФ), имунофлуоресценция (ИФ))

На ЭФ-грамме в гамма-2 зоне выявлен M-градиент, образованный парапротеином G kappa типа.

Содержание парапротеинов

Относительно общего белка			Относительно общего IgG				
Параметр	Результат	Норма	Ед.изм.	Параметр	Результат	Норма	Ед.изм.
-	-	0	г/л	NIgG	8%	100	%
PIgGα	30,1*	0	г/л	PIgG	17,8*	0	г/л
Метод	Электрофорез с последующей денситометрией			Метод двойных клеток (DRM) (патент № 2019851/94)			

Рис. 17.1. Пример иммунохимического анализа крови у больного с парапротеинемией

MPT показана **при подозрении на компрессию спинного мозга**, для уточнения характера и размеров мягкотканного компонента, исходящего из пораженной кости. Выполнение МРТ целесообразно при бессимптомной ММ, т. к. позволяет в ряде случаев выявить невидимые на рентгенограммах очаги поражения костей, наличие которых можно предположить клинически. МРТ позвоночника и таза является обязательным методом исследования у больных с предполагаемым диагнозом солитарной плазмцитомы.

Иммунохимическое исследование суточной мочи

Количественная оценка диагностически значимых параметров

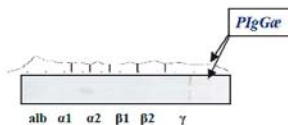
Параметр	Результат	Ед.измер.	Норма	Метод
Общий белок	0,51*	г/сут	0,04-0,1	Колориметрический
Сд общ.	5,1	мМ/сут	2,5-7,5	
B2m	11,0*	мг/сут	0-0,3	

Содержание парапротеинов

Относительно общего белка		Метод		
-	-	г/л	0	Электрофорез с последующей денситометрией
PIgGα	0,02*	г/сут	0	

Наличие белка Бенс-Джонса

Параметр	Результат	Норма	Метод
Белок BJ	Нет	нет	ЭФ, ИФ, ИЭФ



Белковые фракции (Методы:электрофорез (ЭФ), имуноэлектрофорез (ИЭФ), имунофлуоресценция (ИФ))

На ЭФ-грамме в гамма-2 зоне выявлен следовой M-градиент, образованный парапротеином G kappa типа. Следы альбумина.

Рис. 17.2. Пример иммунохимического анализа мочи у больного с парапротеинемией

Критерии диагноза ММ

- ✓ Плазматические клетки в костном мозге ($\geq 10\%$) и/или плазмоклеточная опухоль в биопсийном материале пораженной ткани.
- ✓ Моноклональный белок в сыворотке и/или в моче (за исключением пациентов с несекретирующей ММ).
- ✓ Вызванная ММ дисфункция органов (≥ 1 из следующих признаков):
 - 1) гиперкальциемия (сывороточный кальций $> 2,65$ ммоль/л, или $> 11,5$ мг/дл);
 - 2) почечная недостаточность (сывороточный креатинин > 177 мкмоль/л, или > 2 мг/дл);
 - 3) анемия (гемоглобин < 100 г/л или на 20 г/л ниже нормального уровня);
 - 4) поражение костей (остеолитические очаги в костях, остеопороз, патологические переломы).

Тлеющая (бессимптомная) миелома. Диагноз тлеющей (бессимптомной) миеломы до сих пор устанавливают по соответствию **минимальным критериям, но при бессимптомном течении заболевания:**

- ✓ уровень М-протеина в сыворотке ≥ 30 г/л и/или присутствие М-протеина в моче;
- ✓ количество клональных плазматических клеток в костном мозге $\geq 10\%$;
- ✓ отсутствие поражения органов и тканей (включая остеолиз), а также симптомов, связанных с миеломой.

Симптоматическая миелома. Основным критерий диагностики симптоматической миеломы, который обосновывает необходимость лечения, — **обнаружение патологических изменений в органах и тканях, включающих анемию, гиперкальциемию, очаги литического поражения костей, почечную недостаточность, синдром повышенной вязкости крови, амилоидоз или рецидивирующие инфекции.**

Критерии:

- ✓ парапротеин в сыворотке и/или моче;
- ✓ клональные плазматические клетки в костном мозге или плазмоцитомы;
- ✓ поражение органов (включая остеолиз) или тканей, связанное с миеломой.

Стадирование

В мире широко используется несколько диагностических систем, в т. ч. система стадирования Durie—Salmon (табл. 17.9).

Таблица 17.9. Стадии множественной миеломы по B. Durie и S. Salmon

Стадия	Критерии	Медиана общей выживаемости, годы
I	<p><i>Совокупность следующих признаков:</i> Уровень гемоглобина > 100 г/л Нормальный уровень кальция в сыворотке Нормальная рентгенологическая картина или одиночный очаг поражения Низкий уровень М-протеина:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IgG < 50 г/л • IgA < 30 г/л Белок Бенс-Джонса < 4 г/сут	6,5
II	<ul style="list-style-type: none"> • Показатели, средние между I и III стадией 	5
III	<p><i>Один или более из следующих признаков:</i> Уровень гемоглобина < 85 г/л Уровень кальция в сыворотке выше нормы Множественные поражения костей (> 3 литических очагов) Высокий уровень М-протеина:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IgG > 70 г/л • IgA > 50 г/л Протеинурия Бенс-Джонса > 12 г/сут	2

Дополнительные критерии стадирования, отражающие функцию почек:

A — нормальная (креатинин сыворотки < 177 мкмоль/л, или 2 г/дл);

B — сниженная (креатинин сыворотки ≥ 177 мкмоль/л, или 2 г/дл).

К основным факторам неблагоприятного прогноза при установлении диагноза ММ относятся высокий уровень β2-микроглобулина и снижение уровня альбумина в сыворотке, высокий уровень ЛДГ, цитогенетические аномалии: t(4;14), t(14;16), t(11;14), del(17p13), del(13q) и 1q+. Делеция 13q является неблагоприятным прогностическим фактором, когда выявляется при карiotипировании, но не посредством FISH. Исходные прогностические признаки позволяют прогнозировать продолжительность жизни больных и ответ на терапию, но не являются определяющими при выборе тактики лечения больных ММ.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику ММ проводят с другими вариантами парапротеинемических гемобластозов (моноклональной гаммапатией неясного генеза, несекретирующей миеломой, солитарной плазмоцитомой, макроглобулинемией Вальденстрема, болезнями тяжелых цепей, острым плазмоклеточным лейкозом), метастатическими раковыми процессами, лимфопролиферативными заболеваниями, болезнями соединительной ткани (табл. 17.10).

Таблица 17.10. Дифференциальная диагностика множественной миеломы

Заболевание	Критерии
<p>Моноклональная гаммапатия неясного генеза (МГНГ) — бессимптомная клональная пролиферация плазматических клеток, предшествующая возникновению злокачественной опухоли. Диагностируется у 3% людей старше 50 лет. МГНГ выявляют у 10% людей старше 80 лет, у 5% — старше 70 лет и у 1% — старше 50 лет. МГНГ может трансформироваться в миелому или другие родственные заболевания. Частота прогрессирования составляет около 1% в год</p>	<p>Уровень М-протеина в сыворотке < 30 г/л. Количество клональных плазматических клеток в костном мозге < 10% и низкий уровень инфильтрации плазматическими клетками при гистологическом исследовании биоптата костного мозга. Отсутствие признаков других В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний. Отсутствие повреждения органов или тканей (включая остеолиз), связанного с миеломой</p>
<p>Несекретирующая миелома (НСМ) — редкий вариант классической ММ, характеризующийся отсутствием определяемой стандартными иммунохимическими исследованиями белков сыворотки и мочи (электрофорез, иммунофиксация) секреции моноклональных иммуноглобулинов и/или их легких цепей при одновременном снижении концентрации нормальных иммуноглобулинов. Помимо цитологического и гистологического исследований костного мозга, обязательными являются иммунологические методы диагностики (проточная цитометрия клеток костного мозга и иммуногистохимическое исследование). Для точной диагностики и контроля эффективности терапии при НСМ рекомендовано использование сочетания ПЭТ и КТ</p>	<p>Отсутствие М-протеина в сыворотке и/или моче при иммунофиксации. Количество клональных плазматических клеток в костном мозге ≥ 10% или плазмоцитома. Признаки поражения органов или тканей, которые могут быть связаны с плазмоклеточным пролиферативным процессом</p>
<p>Солитарная костная плазмоцитома</p>	<p>Отсутствие М-протеина в сыворотке и/или моче. Единичный участок костной деструкции, обусловленный пролиферацией клональных плазматических клеток и подтвержденный при гистологическом исследовании. Отсутствие поражения костного мозга. Нормальная рентгенологическая картина костей (и нормальное состояние позвоночника и таза при МРТ) за пределами костной плазмоцитомы. Отсутствие признаков поражения органов или тканей, которые могут быть связаны с плазмоклеточным пролиферативным процессом, кроме солитарного костного очага</p>

Заболевание	Критерии
<p>Экстрamedулярная внескостная плазмоцитома. При мягкотканой локализации поражаются верхние дыхательные пути (полость носа, околоносовые пазухи, носоглотка, гортань), ЖКТ, щитовидная железа, молочные железы</p>	<p>Отсутствие М-протеина в сыворотке и/или моче. Экстрamedулярная опухоль из клональных плазматических клеток. Отсутствие поражения костного мозга. Нормальная рентгенологическая картина костей. Отсутствие признаков поражения органов или тканей, которые могут быть связаны с плазмноклеточным пролиферативным процессом, включая отсутствие очагов поражения в костях</p>
<p>Макроглобулинемия Вальденстрема (болезнь Вальденстрема) — В-клеточная лимфоплазмочитарная лимфома с преимущественным поражением костного мозга и секрецией моноклонального IgM</p>	<p>Характеризуется лимфоплазмочитарной инфильтрацией костного мозга, секрецией (независимо от его количества) парапротеина М, гепатоспленомегалией, лимфаденопатией; нередко протекает с протеинурией Бенс-Джонса. К отличным от ММ симптомам относят В-симптомы, тяжелый синдром гипервязкости, геморрагический синдром, сенсомоторную периферическую нейропатию, криоглобулинемию</p>
<p>Болезни тяжелых цепей (БТЦ) — В-клеточные лимфатические опухоли с разнообразной морфологией и клинической симптоматикой, характеризующиеся пролиферацией В-клеточных лимфоидных элементов, секретирующих в кровь и/или мочу структурно дефектные тяжелые цепи иммуноглобулинов</p>	<p>Клиническая картина БТЦ разнообразна: эпизоды гипертермии, нормохромная анемия, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, гиперплазия миндалин, аутоиммунные процессы (клиническая картина ревматоидного артрита, АИГА или тромбоцитопении, СКВ, тиреоидита, синдрома Шегрена и др.). Остеодеструкции нехарактерны. Диагностика всех вариантов БТЦ основана на иммунохимическом анализе белков сыворотки и мочи, позволяющем определить структурно неполноценные тяжелые цепи, не связанные с легкими цепями</p>
<p>Острый плазмноклеточный лейкоз — быстропротекающее агрессивное заболевание, обусловленное большой опухолевой массой, с экстрамедулярной диссеминацией и неблагоприятным прогнозом; составляет менее 5% всех впервые диагностированных случаев ММ</p>	<p>Диагностируют при абсолютном количестве плазматических клеток в крови $> 2 \times 10^9/\text{л}$ или доле плазматических клеток в лейкоцитарной формуле $> 20\%$. В клинической картине преобладают боль в костях, кровотечения, гепатоспленомегалия, иногда — лимфаденопатия. В опухолевый процесс могут вовлекаться сердце, легкие, яички, нервная система и другие органы и ткани. У 56% больных обнаруживается почечная недостаточность, часто наблюдается гиперкальциемия</p>

Лечение

Пациентам с **тлеющей (бессимптомной)** миеломой специфическая терапия не рекомендуется. Показанием для начала лечения является установление диагноза симптоматической миеломы.

Выбор программы индукционной терапии зависит от возраста пациента, его соматического состояния, наличия тяжелой сопутствующей патологии и характера течения ММ.

Больные **в возрасте до 60–65 лет**, которым впервые установлен диагноз ММ (секретирующей или несекретирующей формы), исходно могут рассматриваться в качестве кандидатов на высокодозную консолидацию, включающую **одну или две аутоТГСК**. Для проведения трансплантации необходима возможность получения, сбора, подсчета, консервации и хранения периферических стволовых клеток или костного мозга, стерильного бокса с ламинарным потоком воздуха, палат интенсивной терапии, проведения бактериологического исследования и трансфузионной терапии в круглосуточном режиме. Основные положения по выполнению ТКМ и ТГСК изложены в национальном руководстве по гематологии под редакцией профессора О.А. Рукавицына.

Пациентам **в возрасте 65–70 лет без тяжелой сопутствующей патологии** и в отсутствие выраженных токсических осложнений также в дальнейшем можно проводить **высокодозную консолидацию**. Больным старше **70 лет** или молодым пациентам с тяжелыми сопутствующими заболеваниями следует рекомендовать **комбинации** на основе новых лекарственных препаратов **без ВДХТ с аутоТГСК**. При **тяжелой сердечной патологии** целесообразно исключить из терапии **антрациклиновые антибиотики**. Для лечения больных с **почечной недостаточностью** терапией выбора является сочетание бортезомиба и дексаметазона.

При планируемой **аутоТГСК** индукционную терапию целесообразно **начинать** со схем **PAD** или **VCD** (бортезомиб, доксорубин, дексаметазон; бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон). В случае достижения полной или очень хорошей **частичной ремиссии после 4 курсов по одной из схем** (например, PAD) целесообразно обсудить вопрос о **высокодозной консолидации**. Если после 4-го курса не достигнута очень хорошая частичная ремиссия, возможен переход на **схему VCD** (еще 2 курса). Если после 4-го курса не достигнута частичная ремиссия, проводят 2 дополнительных курса по альтернативной схеме VCD; при недостаточной эффективности целесообразен перевод больного на терапию второй линии по схемам RD (леналидомид, дексаметазон), VRD (бортезомиб, леналидомид, дексаметазон), PAD (бортезомиб, доксорубин, дексаметазон), VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон), VCP (бортезомиб, циклофосфамид,

преднизолон) в количестве 4–6 курсов с последующим обсуждением целесообразности аутоТГСК.

Миеломная нефропатия не является противопоказанием для противоопухолевой терапии и не требует снижения доз лекарственных препаратов в индукционных схемах. Острая почечная недостаточность, требующая гемодиализа, также не считается противопоказанием для начала ХТ, однако в этом случае дозы химиотерапевтических препаратов снижают на $\frac{1}{3}$. Количество курсов индукционной терапии определяется противоопухолевым ответом на лечение.

Пациентам в возрасте 65–70 лет без тяжелой сопутствующей патологии можно назначать индукционную схему VCD или VD. Больным преклонного возраста и с тяжелыми сопутствующими заболеваниями можно рекомендовать следующие схемы индукционной терапии: VMP (бортезомиб, мелфалан, преднизолон), M2 (винкристин, кармустин, мелфалан, циклофосфамид, преднизолон), MP (мелфалан, преднизолон), в ряде случаев — VD (бортезомиб, дексаметазон) или VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон). У пожилых и очень ослабленных пациентов, а также у больных старческого возраста дозы и частота введения препаратов в схеме VMP должны быть снижены.

Комбинация бендамустина с преднизолоном (схема VP) недавно введена в арсенал лечения больных старше 65 лет с впервые диагностированной ММ, не являющихся кандидатами для аутоТГСК, особенно при проявлениях периферической нейропатии.

При достижении полной и очень хорошей частичной ремиссии молодым пациентам проводится высокодозная консолидация (ВДХТ и аутоТГСК).

17.10. Макроглобулинемия Вальденстрема

Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ; болезнь Вальденстрема) — В-клеточная лимфоплазмочитарная лимфома с преимущественным поражением костного мозга и секрецией моноклонального IgM. В редких случаях (< 5%) могут встречаться лимфоплазмочитарные лимфомы с секрецией IgA, IgG или несекретирующий вариант болезни.

Эпидемиология

Заболеваемость МВ составляет 2–5 случаев на 1 млн населения в год. Медиана возраста — 63 года.

Клиника

К клиническим проявлениям заболевания относят рецидивирующую лихорадку, ночную потливость, потерю массы тела, лимфаденопатию, ге-

патоспленомегалию, периферическую полинейропатию, анемию и/или тромбоцитопению, криоглобулинемию, синдром гипервязкости.

Диагностика

При установлении диагноза МВ должны присутствовать следующие критерии:

- ✓ моноклональный IgM (независимо от уровня парапротеина);
- ✓ инфильтрация костного мозга малыми лимфоцитами, плазмоцитоподобными и плазматическими клетками.

Факторы прогноза

К основным факторам неблагоприятного прогноза при установлении диагноза МВ относятся:

- ✓ возраст старше 65 лет;
- ✓ уровень гемоглобина ≤ 115 г/л;
- ✓ уровень тромбоцитов $\leq 100 \times 10^9$ /л;
- ✓ β_2 -микроглобулин сыворотки крови > 3 мг/л;
- ✓ концентрация моноклонального IgM > 70 г/л.

Решающее значение в дифференциальной диагностике имеют клиническая картина (в частности, незначительная лимфаденопатия при верифицированном поражении костного мозга), наличие и уровень М-парапротеина.

Лечение

Выбор программы лечения зависит от возраста и соматического статуса больного, наличия цитопении, необходимости быстрой редукции опухоли.

Пациентам с тлеющей (бессимптомной) МВ специфическая терапия не рекомендуется.

Показания к началу лечения МВ:

- ✓ рецидивирующая лихорадка, ночная потливость, потеря массы тела, слабость;
- ✓ синдром гипервязкости;
- ✓ симптоматическая лимфаденопатия или массивное увеличение лимфатических узлов (≥ 5 см в диаметре);
- ✓ симптоматическая гепатомегалия и/или спленомегалия;
- ✓ симптоматическая органомегалия;
- ✓ периферическая нейропатия, связанная с МВ;
- ✓ симптоматическая криоглобулинемия;
- ✓ анемия с уровнем гемоглобина ≤ 100 г/л;
- ✓ тромбоцитопения с уровнем тромбоцитов $\leq 100 \times 10^9$ /л;

- ✓ АИГА и/или тромбоцитопения;
- ✓ почечная недостаточность, связанная с МВ;
- ✓ амилоидоз, связанный с МВ;
- ✓ уровень моноклонального IgM > 50 г/л, даже при отсутствии симптомов.

Лечение больных с впервые диагностированной МВ проводят по ритуксимаб-содержащим программам XI. У пациентов с синдромом гипервязкости, большим размером лимфатических узлов или селезенки, криоглобулинемией, когда необходима быстрая редукция опухоли, целесообразны программы с включением циклофосфамида (R-CHOP, RDC, бортезомиб-содержащий режим BDR). Для больных с цитопениями (особенно с тромбоцитопенией) рекомендуют лечение по программе RDC. У отдельных пациентов с низким уровнем моноклонального белка, медленно прогрессирующей болезнью, а также с сопутствующей патологией используют ритуксимаб в монорежиме или хлорамбуцил. При наличии синдрома гипервязкости, криоглобулинемии лечение следует начинать с плазмафереза для быстрого снижения уровня моноклонального белка. Аналоги нуклеозидов (кладрибин и флударабин) в монорежиме либо в сочетании с ритуксимабом и/или циклофосфамидом также эффективны у пациентов с впервые диагностированной МВ, однако их применение чревато развитием миело/иммуносупрессии и инфекционных осложнений. В качестве терапии первой линии в монорежиме или в сочетании с кортикостероидами хлорамбуцил применяется в основном у пожилых больных (курсовое лечение по 0,3 мг/кг в течение 7 дней каждые 6 нед.). Лечение хлорамбуцилом проводят не менее 6 мес., т. к. противоопухолевый эффект наступает медленно. После достижения плато терапию следует прекратить.

Выбор программы лечения рецидивов МВ зависит от эффективности предшествующей терапии, длительности ремиссии, состояния и возраста пациента, сопутствующей патологии и осложнений, сопровождавших первоначальную терапию. При поздних рецидивах, развившихся через 1 год и более после достижения противоопухолевого ответа, можно назначать применявшиеся ранее методы терапии. Для лечения ранних рецидивов МВ (при длительности ремиссии менее 1 года), а также при рефрактерном течении болезни следует использовать альтернативную программу первой линии. Эти программы должны включать лекарственные средства других групп, могут быть использованы как монорежиме, так и в виде комбинации препаратов.

Для лечения рецидивов высокоэффективны программы FR, FCR.

В настоящее время ибрутиниб является первым препаратом, зарегистрированным в Евросоюзе для лечения этого редкого типа В-клеточной

опухоли. Препарат получил дополнительное одобрение МЗ РФ для применения у пациентов с рецидивами МВ, а также у тех, у кого проведение ХТ затруднено.

17.11. Т-клеточные лимфомы

Субстратом Т-клеточных лимфом являются зрелые Т-лимфоциты.

17.11.1. Первичные кожные лимфомы

Первичные лимфомы кожи (грибовидный микоз и синдром Сезари) представляют собой гетерогенную группу лимфопролиферативных заболеваний Т/НК-природы, которые на момент постановки диагноза локализуются только в коже.

Грибовидный микоз — первичная Т-клеточная лимфома кожи, является наиболее распространенной формой кожной Т-клеточной лимфомы и составляет 1% всех НХЛ, 50% первичных лимфом кожи и 65% кожных Т-клеточных лимфом.

Синдром Сезари представляет собой Т-клеточную лимфому кожи, характеризующуюся эритродермией, генерализованной лимфаденопатией и наличием в крови циркулирующих злокачественных Т-лимфоцитов (клеток Сезари). Синдром Сезари составляет менее 5% всех первичных кожных лимфом. Болеют преимущественно люди пожилого возраста с преобладанием пациентов мужского пола, средний возраст начала заболевания составляет 60–65 лет.

Лечение грибовидного микоза проводится топическими кортикостероидами, ПУВА-терапией (псорален + ультрафиолетовое облучение спектра А), локальной лучевой терапией и тотальным облучением кожи (СОД 30–40 Гр).

Наиболее эффективным методом первой линии терапии при синдроме Сезари в настоящее время является экстракорпоральный фотоферез, ИФН- α , низкие дозы метотрексата (< 100 мг/нед.).

В случае неэффективности при Т-клеточных лимфомах кожи используют ХТ доксорубицином (липосомальной формой), флударабином, хлорамбуцилом.

17.11.2. CD30-позитивные лимфопролиферативные заболевания кожи

Лимфоматоидный папулез — хроническое рецидивирующее лимфо-пролиферативное заболевание кожи, которое характеризуется повторны-

ми высыпаниями самопроизвольно разрешающихся папулезных элементов с гистологическими признаками злокачественной лимфомы.

Первичная анапластическая крупноклеточная лимфома кожи (АКЛК) — Т-клеточная опухоль, характеризующаяся быстро растущими узлами и клональной пролиферацией в коже крупных анапластических лимфоидных клеток, экспрессирующих антиген CD30.

В настоящий момент не существует терапии, способной изменить течение лимфоматоидного папулеза; учитывая благоприятный прогноз и высокую частоту рецидивов, практически после любого вида терапии большинству пациентов предлагается тактика «наблюдай и жди».

Лечение АКЛК зависит от тканевого распространения болезни: при изолированном кожном поражении проводится хирургическое лечение или локальная лучевая терапия. При множественных распространенных высыпаниях рекомендуется лечение малыми дозами метотрексата (5–25 мг в неделю) или в комбинации с ИФН- α ; при некожном распространении — ПХТ, наиболее часто применяется режим СНОР.

17.11.3. Нодальные и другие формы Т-клеточных лимфом

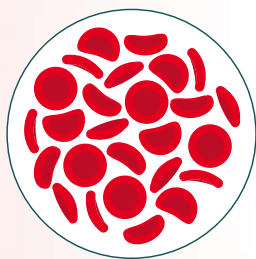
К этой группе относятся периферическая Т-клеточная лимфома неутонченная, ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома назального типа, АККЛ ALK-позитивная/негативная, Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией, гепатолиенальная Т-клеточная лимфома, Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз.

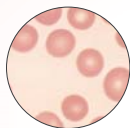
Учитывая гетерогенность и редкость указанной группы лимфом, оптимальная тактика лечения до сих пор не определена. В любом случае предпочтительными являются курсы ПХТ. Для периферической Т-клеточной лимфомы неутонченной, ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы и гепатолиенальной Т-клеточной лимфомы стандартом можно считать курс СНОР, аналогичный курсам при лечении В-клеточных нодальных лимфом, только без ритуксимаба. Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома при локальной стадии чувствительна к изолированной лучевой терапии, при распространенной — к сочетанной химиолучевой терапии. Для лечения АККЛ, как правило, используются более интенсивные режимы, такие как СНОЕР (с этопозидом). Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз требует назначения программ, аналогичных таковым при хроническом В-клеточном лейкозе, но без ритуксимаба, — это программы СНОР или FMC.

Во всех случаях указанных заболеваний, связанных с некожной локализацией опухоли, прогноз остается неблагоприятным. В случае рецидива опухоли надо планировать аутоТГСК.

ТРАНСФУЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КРОВИ

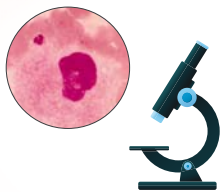
- 18. Основные принципы трансфузионной терапии 325
- 19. Компоненты крови 326
- 20. Показания к трансфузии донорских эритроцитов, тромбоцитов, свежезамороженной плазмы 331





18. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ТРАНСФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ

- ✓ Трансфузия предназначена для сохранения жизни и профилактики угрожающих жизни состояний только при невозможности коррекции состояния другим способом.
- ✓ В каждом конкретном случае должна применяться компонентная терапия. Цельная кровь практически не используется.
- ✓ Переливание компонентов крови обычно используется только в прямом соответствии с группой крови и резус-принадлежности донора и реципиента.
- ✓ Компоненты крови можно переливать только после мероприятий, направленных на минимизацию рисков, связанных с гемотрансфузиями.
- ✓ Назначение трансфузии компонентов крови должно основываться как на показаниях, регламентированных правовой базой, так и на оценке индивидуальной клинической ситуации.



19. КОМПОНЕНТЫ КРОВИ

19.1. Классификация компонентов и препаратов крови

Компоненты крови:

- ✓ Эритроцит-содержащие среды (нативные или размороженные эритроциты).
- ✓ Тромбоцитарная масса, тромбоконцентрат.
- ✓ Плазма свежезамороженная, плазмы направленного действия (иммунные, антигемофильные, антистафилококковые).
- ✓ Концентрат гранулоцитов.

Препараты крови:

- ✓ Препарат комплексного действия — альбумин.
- ✓ Корректоры свертывающей системы — криопреципитат, концентраты VIII и IX факторов свертывания крови, фибриноген.
- ✓ Препараты иммунологического действия — иммуноглобулин для профилактики кори, иммуноглобулин антирезус $Rh_0(D)$, иммуноглобулины направленного действия (антистафилококковый, противостолбнячный, противогриппозный; против клещевого энцефалита и др.).

19.2. Характеристика компонентов крови

Среды, содержащие эритроциты, получают из цельной донорской крови путем центрифугирования или от одного донора с использованием аферезной технологии:

- ✓ цельная (консервированная) кровь;
- ✓ эритроцитарная взвесь;
- ✓ эритроцитарная масса;
- ✓ отмытые эритроциты;
- ✓ отмытые деглицеролизованные эритроциты.

При переливании 1 дозы гематокрит увеличивается на 3%, гемоглобин — на 10 г/л.

Цельная (консервированная) кровь содержит все компоненты клеточного состава и плазмы, объем 500 мл, гематокрит 35–40%. Хранится 21–35 дней при температуре 1–6 °С. Используется для восстановления кислородтранспортных возможностей (острая массивная кровопотеря при травмах, хирургических вмешательствах, обменное переливание крови). При переливании 1 дозы ожидаемый прирост гематокрита 3–4%, гемоглобина — 10 г/л.

Эритроцитарная взвесь хранится в растворе декстрозы и аденина. Объем 300–350 мл, гематокрит 55–65%, гемоглобин 55–64 г. Срок хранения — 42 дня.

Эритроцитарная масса хранится 21–35 дней в зависимости от консерванта. Объем 250 мл, гематокрит 65–85%, гемоглобин 55–64 г.

Отмытые эритроциты. Отмывание компонентов, содержащих эритроциты, 1–2 л физиологического раствора. Объем 180–250 мл, гематокрит 65–80%, гемоглобин 55–64 г. Содержит менее 1% плазменных белков, 15% лейкоцитов крови, тромбоцитов нет.

Отмытые деглицеролизованные эритроциты. Заморозка с использованием глицерола (20–40%) в течение 5 дней после получения. Температура заморозки — от –65 до –200 °С. Хранение — более 10 лет. Подготовка к трансфузии: отмывание от глицерола, хранение не более 24 ч при температуре 1–6 °С. Содержит не менее 36 г гемоглобина. Практически нет плазменных белков, лейкоцитов, тромбоцитов.

Тромбоциты получают из цельной донорской крови путем центрифугирования или от одного донора с использованием аферезной технологии. Терапевтическая доза составляет $2,5\text{--}3,5 \times 10^{11}$ тромбоцитов (4–6 доз из цельной крови). Хранение при температуре 20–24 °С при постоянном помешивании. Срок годности — не более 5 дней. При переливании 1 терапевтической дозы ожидаемый прирост тромбоцитов 20–30 000/мкл.

Трансфузиологические среды, содержащие тромбоциты:

- ✓ тромбоцитарная масса — тромбоциты, полученные из цельной крови. 1 доза равна 50–70 мл плазмы с $0,5\text{--}0,7 \times 10^{11}$ тромбоцитов;
- ✓ тромбоконцентрат — донорские аферезные тромбоциты. Объем плазмы 200–400 мл, 3×10^{11} тромбоцитов (эквивалентно 4–6 дозам, полученным из цельной крови).

Свежезамороженная плазма заготавливается из цельной донорской крови путем центрифугирования или от одного донора с использованием аферезной технологии. Замораживание проводится в течение 6 ч. Полное замораживание должно быть при температуре –30 °С в течение 40 мин. Хранение не более 36 мес. при температуре –25 °С.

Карантинизация: хранение в течение 6 мес., после чего повторное обследование донора на наличие гемотрансмиссивных инфекций, далее СЗП маркируется как карантинизированная и может быть использована.

Концентрат гранулоцитов готовят на автоматическом сепараторе, объем 1 дозы 200–400 мл, 1×10^{10} клеток. Предварительно донору вводят Г-КСФ, или глюкокортикоиды, или их сочетание. Хранение при температуре 20–24 °С не более 1 дня.

19.3. Характеристика препаратов крови

Альбумин по сравнению с плазмой вызывает более быстрый и выраженный терапевтический эффект. Применение 5% раствора альбумина рекомендуют с целью восполнения дефицита объема циркулирующей крови (плазмы), при гипопроteinемиях различного происхождения. Более концентрированные растворы альбумина (20–25%) предпочтительны при травмах головы, черепа, сопровождающихся отеком головного мозга, и при других патологических состояниях, когда следует ограничить количество жидкости, вводимой в организм. Форма выпуска: 50, 100, 250, 500 мл для 5 и 10% раствора. Путь введения — внутривенный, капельный. Однократная доза 20% раствора — до 100 мл; 5 и 10% раствора — до 300 мл и более. Относительными противопоказаниями могут быть аллергические реакции.

Криопреципитат готовится из СЗП после размораживания при температуре 1–6 °С методом центрифугирования. Осаждаются нерастворимые гликопротеиды плазмы. Далее быстро замораживают не более 1 ч и хранят 36 мес. при температуре –25 °С. Выпускают в виде пластиковых мешочков 15 мл. Состав криопреципитата от 1 дозы цельной крови: 80–200 МЕ фактора VIII, 80–100 МЕ фактора Виллебранда, 150 мг фибриногена, небольшое количество фактора XIII и фибронектина. Применяется для лечения и профилактики кровотечений у больных гемофилией А, болезнью Виллебранда (ангиогемофилией), в случае резкого снижения активности VIII фактора свертывания крови. Препарат вводят струйно с помощью шприца или системы переливания крови с фильтром. Разовая доза препарата зависит от исходного уровня VIII фактора в крови, массы тела пациента, характера клинических проявлений геморрагий. У некоторых больных криопреципитат может при введении вызывать чувство парестезии в области рта, проходящее сразу после трансфузии.

Протромбиновый комплекс представляет собой комплекс факторов свертывания крови II, VII, IX, X, находящихся в донорской плазме, прежде

всего в зоне α - и β -глобулинов. Выпускается во флаконах 100 мл с содержанием 200–1000 ЕД активного фактора IX и в высушенном виде (стерильный порошок белого цвета). Препарат хранят при температуре не выше 4 °С, срок годности — до 1 года. Растворяют непосредственно перед введением и медленно вводят из расчета 15–20 ЕД на 1 кг массы тела пациента. Контролируют содержание IX фактора крови реципиента. Для профилактики геморрагий при гемофилии вводят еженедельно 1000–2000 ЕД фактора, повторяя инъекции 2–3 раза.

Показания к применению:

- ✓ наследственный дефицит факторов протромбинового комплекса;
- ✓ с целью гемостаза при гипопротромбинемиях, гипопроконвертинемиях, гемофилии В и болезни Стюарта—Прауэр (дефект фактора X свертывания крови, участвующего в первой и второй фазах свертывания крови).

Препараты на основе протромбинового комплекса:

- ✓ фактор II (600 МЕ), факторы VII, IX и X (500 МЕ), протеин С (400 МЕ);
- ✓ факторы II, IX и X (600 МЕ), фактор VII (500 МЕ), протеин С (450 МЕ);
- ✓ факторы II, IX и X в неактивированной форме, активированный фактор VII (500 или 1000 МЕ) и коагулянтный антиген фактора VIII (10% факторов внешнего пути);
- ✓ рекомбинантный активированный фактор VII (1 мг по 50 000 МЕ или 2 мг по 100 000 МЕ).

Фибриноген выпускается во флаконах вместимостью 250 и 500 мл, в каждом из которых содержится не менее 0,8 или 1,8 г белка. Хранят при температуре 2–10 °С в сухом темном месте. Срок годности — 2 года. Применяют в случае врожденной гипофибриногенемии различного генеза. Самостоятельное введение фибриногена при выраженном фибринолизе неэффективно. Путь введения — внутривенный, капельный. Предварительно растворяют согласно рекомендациям, предложенным в инструкции. В сутки при массивном кровотечении, связанном с α - или гипофибринемией, вводят 2–12 г и более. Противопоказания: ДВС-синдром, тромбозы, повышенная свертываемость крови. По ходу вены при введении препаратов бывает боль.

Иммуноглобулин человеческий — поливалентный IgG для в/в введения, производится из плазмы человека. Биодоступность составляет 100%, быстро достигается распространение между плазмой и внесосудистой жидкостью. Может быть использован в стационаре и амбулаторно. Дозы и интервалы между трансфузиями зависят от показаний.

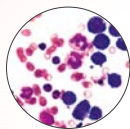
Основные показания к применению иммуноглобулина человеческого (IgG):

- ✓ заместительная терапия при первичных и иммунодефицитных синдромах;
- ✓ профилактика инфекций при миеломной болезни и ХЛЛ со вторичной тяжелой гипогаммаглобулинемией;
- ✓ иммуномодуляция при ИТП, синдроме Кавасаки и др.;
- ✓ аллоТКМ.

Иммуноглобулин антирезус Rh(D) выпускается в ампулах. За 1 дозу принимают 2 мл раствора с титром антител антирезус 1:51–1:1000 или 1 мл с титром 1:2000 и выше. В 1 ампуле содержится 1 доза препарата. Ампулы хранят при температуре 2–10 °С в защищенном от света месте сроком до 1 года. Применяют у резус-отрицательных женщин, не сенсибилизируемых к антигену Rh(D), при условии беременности и рождении резус-положительного ребенка. Препарат вводят внутримышечно до и в первые 72 ч после родов в количестве 1 дозы.

Препарат нельзя назначать:

- ✓ резус-положительным родильницам;
- ✓ резус-отрицательным родильницам, сенсибилизированным к резус-изоантигену, в сыворотке которых обнаружены резус-антитела.



20. ПОКАЗАНИЯ К ТРАНСФУЗИИ ДОНОРСКИХ ЭРИТРОЦИТОВ, ТРОМБОЦИТОВ, СВЕЖЕЗАМОРОЖЕННОЙ ПЛАЗМЫ

Показания к трансфузии эритроцитарной массы при анемиях:

- ✓ выраженные клинические симптомы анемии, некупируемые другими способами (строгий постельный режим, подача обогащенного кислородом воздуха);
- ✓ необходимость быстрого подъема гемоглобина (при хирургическом лечении);
- ✓ наличие стойкой прогрессирующей анемии (гемоглобин < 70–80 г/л) при невозможности ее коррекции другими (лекарственными) методами.

Показания для переливания донорских тромбоцитов:

- ✓ крайне тяжелая степень тромбоцитопении (< 10×10^3 /мкл);
- ✓ тяжелая степень тромбоцитопении (< 20×10^3 /мкл) при наличии тяжелого геморрагического синдрома (кожного геморрагического синдрома верхней половины туловища и/или слизистых оболочек) и/или любых кровотечений;
- ✓ средняя степень тромбоцитопении (20 – 50×10^3 /мкл) при необходимости инвазивных манипуляций (установка центрального венозного катетера, эндоскопические методы исследования, хирургическое лечение) или родов (при тромбоцитопении средней тяжести естественные роды противопоказаны);
- ✓ тромбоцитопения любой степени тяжести при наличии тяжелого геморрагического синдрома, некупируемого другими способами.

Показания для переливания СЗП:

- ✓ наследственный дефицит факторов свертывания только в тех случаях, когда нет доступного фракционированного вирус-безопасного продукта;
- ✓ множественный дефицит факторов свертывания, связанный с тяжелым кровотечением и/или ДВС;
- ✓ острая массивная кровопотеря (> 30% ОЦК);
- ✓ тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Гематология. Национальное руководство/Под ред. О.А. Рукавицына. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 776 с.
- Геронтологическая гематология. Заболевания крови в старших возрастных группах / Под ред. Л.Д. Гриншпуна, А.В. Пивника. — М.: Медиум, 2011. — Т. 1. — 312 с.
- Геронтологическая гематология. Заболевания крови в старших возрастных группах / Под ред. Л.Д. Гриншпуна, А.В. Пивника. — М.: Медиум, 2012. — Т. 2. — 728 с.
- Козинец Г.И., Сарычева Т.Г., Луговская С.А. и др.* Гематологический атлас. Настольная книга врача-лаборанта. — М.: Практическая медицина, 2008. — 187 с.
- Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний/Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. — М., 2016. — 324 с.
- Стуклов Н.И., Альпидовский В.К., Огурцов П.П.* Анемии. Клиника, диагностика и лечение: Учебное пособие для врачей. — М.: МИА, 2013. — 264 с.
- Стуклов Н.И., Чистякова А.В., Поликарпова Т.С., Кобелевская Н.В., Огурцов П.П.* Физиология и патология гемостаза: Учебное пособие для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 112 с.
- Hoffbrand A.V., Moss P.A.N.* Essential haematology, 6th edition. — Wiley-Blackwell, 2011. — 454 p.

О НКС клиническая ГЕМАТОЛОГИЯ

Фундаментальные исследования и клиническая практика

Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika

РОССИЙСКИЙ ЛИДЕР НАУЧНОЙ ИНФОРМАЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ-ОНКОГЕМАТОЛОГОВ*

Редакционная коллегия журнала состоит из более чем двадцати российских и зарубежных специалистов. Журнал освещает вопросы этиологии, патогенеза, диагностики, лечения и качества жизни пациентов с онкогематологическими заболеваниями в следующих направлениях: лимфоидные опухоли, миелоидные опухоли, трансплантация костного мозга, осложнения противоопухолевого лечения, сопроводительная терапия и др. Журнал является рецензируемым научным изданием, входящим в перечень ВАК, и выходит 4 раза в год. Объем каждого номера составляет более 100 печатных страниц.

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ЖУРНАЛА

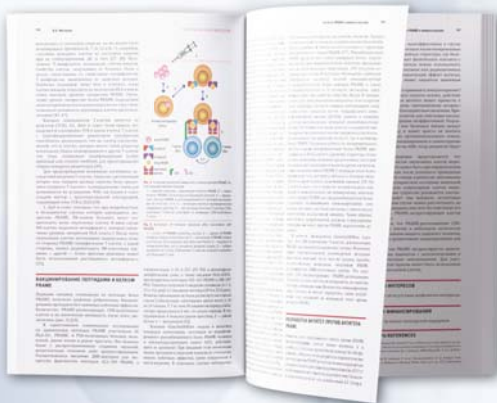
- ➔ Публикация оригинальных исследований, современных международных и российских клинических рекомендаций, а также обзоров экспериментальных исследований и клинических наблюдений в области онкогематологии.

* По данным РИНЦ за 2017 г., по ряду важнейших статистических показателей журнал вышел на первое место среди гематологических журналов РФ (<http://elibrary.ru>).

- ➔ Обзор материалов отечественных и международных научных съездов, конференций и симпозиумов по онкогематологии.
- ➔ Ознакомление читателей с передовыми направлениями и тенденциями фундаментальных исследований в онкогематологии, информирование о новых препаратах и результатах их использования отечественными и зарубежными клиницистами.
- ➔ Повышение уровня квалификации онкологов и гематологов, а также врачей смежных специальностей для оказания квалифицированной медицинской помощи.

ЧИТАТЕЛЬСКАЯ АУДИТОРИЯ И ПОДПИСЧИКИ

Онкологи, гематологи, специалисты по диагностике, представители фундаментальной науки, клинические ординаторы, аспиранты, студенты медицинских вузов.



Читайте новый номер на
WWW.BLOODJOURNAL.RU

Учебное издание

Николай Игоревич **Стуклов**,
Геннадий Иванович **Козинец**, Наталья Геннадьевна **Тюрина**

УЧЕБНИК ПО ГЕМАТОЛОГИИ

Главный редактор канд. мед. наук *Д.Д. Проценко*
Редактор *Е.Б. Родина*
Макет, верстка *Э.Ф. Гулямова*
Корректор *И.Ф. Козлова*

Подписано в печать 15.05.2018
Формат 60×90/₁₆. Объем 21,0 физ.п.л./16 а.л.
Бумага мелованная.
Тираж 2000 экз. (1-й з-д — 1000 экз.). Заказ

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

практическая медицина

115446 Москва, Каширское ш., 23, стр. 5
Тел.: +7 (495) 981-91-03
e-mail: medprint@mail.ru — редакция
opt@medprint.ru — реализация

WWW.MEDPRINT.RU

Отпечатано в
ООО «Красногорская типография»
143405, Московская область,
Коммунальный кв., д. 2
www.ktprint.ru



9 785988 114925 >

