



УЧЕБНИК ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

ТОМ 2

Санкт-Петербург
СпецЛит

Учебник для медицинских вузов

Коллектив авторов

Внутренние болезни. Том 2

«СпецЛит»

2015

УДК 615 616

Коллектив авторов

Внутренние болезни. Том 2 / Коллектив авторов —
«СпецЛит», 2015 — (Учебник для медицинских вузов)

ISBN 978-5-299-00474-5

Учебник написан ведущими специалистами терапевтических клиник медицинских вузов Санкт-Петербурга. Первый том издания посвящен заболеваниям сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, заболеваниям почек и органов дыхания. Второй том содержит главы, в которых рассматриваются заболевания системы крови, желез внутренней секреции, системные поражения соединительной ткани и болезни суставов, иммунодефициты, синдром хронической усталости, фармакотерапия в гериатрической практике, а также аллергические заболевания. Изложение построено по традиционному плану с описанием этиологии и патогенеза, современной классификации, клинических проявлений, методов диагностики и лечения заболеваний внутренних органов. В каждом разделе представлены примеры формулировки диагнозов, описаны наиболее часто встречающиеся осложнения заболеваний и методы их профилактики. Учебник соответствует программе, утвержденной Министерством здравоохранения РФ, и предназначен для студентов 4—6-го курса медицинских вузов.

УДК 615 616

ISBN 978-5-299-00474-5

© Коллектив авторов, 2015

© СпецЛит, 2015

Содержание

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ	6
Глава 5	12
5.1. АНЕМИИ	12
5.1.1. Острая постгеморрагическая анемия	13
5.1.2. Гипохромные анемии	14
5.2. АНЕМИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ	20
5.3. МАКРОЦИТАРНЫЕ (МЕГАЛОБЛАСТНЫЕ) АНЕМИИ	22
5.4. АПЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ	27
5.4.1. Врожденная апластическая анемия (Фанкони)	27
5.4.2. Приобретенные апластические анемии	28
5.5. ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ	30
5.5.1. Врожденные гемолитические анемии	30
5.5.2. Приобретенные гемолитические анемии	36
5.6. ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ	41
5.6.1. Тромбоцитопении	42
5.6.2. Тромбоцитопатии	48
5.6.3. Вазопатии	49
5.6.4. Коагулопатии	51
5.7. СИНДРОМ ДИССЕМНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ	57
5.8. АГРАНУЛОЦИТОЗ	62
5.9. МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ	64
5.10. ЛЕЙКОЗЫ	71
5.10.1. Острый лейкоз	71
5.10.2. Хронические миелопролиферативные заболевания	78
5.10.3. Хронические лимфопролиферативные заболевания	93
5.10.4. Парпротеинемические гемобластозы	100
5.11. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЛИМФОМЫ	111
5.11.1. Неходжкинские лимфомы	111
Конец ознакомительного фрагмента.	118

Внутренние болезни. Том 2

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АДГ – антидиуретический гормон
АДФ – аденозиндифосфат
АИТ – аутоиммунный тиреоидит
АКА – антикардиальные антитела
АККЛ – анапластическая крупноклеточная лимфома
АКТГ – адренокортикотропный гормон
АЛГ – антилифмоцитарный глобулин алло
ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АМФ – аденозинмонофосфат
АНА – антинуклеарные антитела
АНФ – антинуклеарный фактор
АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела
АОП – аутоиммунная офтальмопатия
АПТВ – активированное парциальное тромбопластинное время
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
АРА – Американская ревматологическая ассоциация
АРП – активность ренина плазмы
АС – анкилозирующий спондилит
АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия
АСТ – аспаратаминотрансфераза
АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину
АТ-ТПО – антитела к тиреопероксидазе
АТФ – аденозинтрифосфат
АЦЦП – антитела к циклическому цитруллиновому пептиду
ББ – болезнь Бехтерева
БК – бластный криз
БНС – боль в нижней части спины
БТК – блокаторы тирозинкиназ
ВАД – схема, включающая винкристин, адриамицин (доксорубицин)
ВИД – вторичный иммунодефицит
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВКЛ – волосатоклеточный лейкоз
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВЭБ – вирус Эпштейна – Барр
Г6ФД – глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа
ГА – гемолитические анемии
ГВ – гранулематоз Вегенера
ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
ГЗТ – гормональная заместительная терапия
ГИП – глюкозозависимый инсулиноотропный пептид
гиперПТ – гиперпаратиреоз

гипоПТ – гипопаратиреоз
ГКС – глюкокортикостероиды
ГП – гликопротеин
ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1
ГРГ – гонадотропинрилизинг-гормон
ГСД – гестационный сахарный диабет
ДВН – диабетическая вегетативная нейропатия
ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ДГЭА – дегидроэпиандростерон
ДКА – диабетический кетоацидоз
ДККЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома
ДМ – дерматомиозит
ДН – диабетическая нефропатия
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ДНр – диабетическая нейропатия
ДПП – дипептидилпептидаза
ДР – диабетическая ретинопатия
ДТЗ – диффузный токсический зоб
ЖДА – железодефицитная анемия
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЗПТ – заместительная почечная терапия
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИГА – идиопатический гиперальдостеронизм
ИКД – инсулин короткого действия
ИЛ – см. П
ИП – истинная полицитемия
ИР – инсулинорезистентность
ИСАГ – изолированная систолическая артериальная гипертензия
ИТ – иммунная тромбоцитопения
ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1
КОС – кислотно-основное состояние
КРГ – кортикотропин-рилизинг-гормон
КТ – компьютерная томография
КФК – креатинфосфокиназа
ЛБ – лимфома Беркитта
ЛГ – лютеинизирующий гормон
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛЗМ – лимфома из клеток зоны мантии
ЛКМ – лимфомы из клеток мантии
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности
ЛППП – липопротеиды промежуточной плотности
ЛФК – лечебная физическая культура
ЛХ – лимфома Ходжкина
МА – микроальбуминурия
МДС – миелодиспластический синдром

МЙБГ – метайодбензилгуанидин
МК – мочева́я кислота
МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра
ММ – множественная миелома
МП – терапия мелфаланом и преднизолоном
МПА – микроскопический полиангиит
МРТ – магнитно-резонансная томография
МЭН-1 – синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа
НАА – неспецифический аортоартериит
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
НХЛ – неходжкинские лимфомы
ОА – остеоартроз
ОГТТ – оральный глюкозотолерантный тест
ОЛ – острый лейкоз
ОЛЛ – острые лимфобластные лейкозы
ОМЛ – острый миелоидный лейкоз
ОНЛЛ – острые нелимфобластные лейкозы
ОП – остеопороз ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни
ОПЛ – острый промиелоцитарный лейкоз
ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции
ОРЗ – острое респираторное заболевание
ОРЛ – острая ревматическая лихорадка
ОТ – облитерирующий тромбангиит
ПГА – первичный гиперальдостеронизм
ПДФ – продукт деградации фибрина
ПМ – полимиозит ПМФ – первичный миелофиброз
ПРГ – прандиальные регуляторы глюкозы
ПРЛ – пролактин
ПсА – псориатический артрит
ПСМ – препараты сульфонилмочевины
ПТ – подострый тиреоидит
ПТГ – паратиреоидный гормон
ПТУ – пропилтиоурацил
ПХТ – полихимиотерапия
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ПЩЖ – паращитовидные железы
ПЭТ – позитронная эмиссионная томография
РА – рефрактерная анемия
РАИБ – рефрактерная анемия с избытком бластов
РАИБтр. – рефрактерная анемия с избытком бластов в фазе трансформации
РАМД – рефрактерная цитопения с многолинейной дисплазией
РАС – ренин-ангиотензиновая система
РеА – реактивный артрит
РевА – ревматоидный артрит
РНГА – реакция непря́мой гемагглютинации
РНК – рибонуклеи́новая кислота
РСА – рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами
РФ – ревматоидные факторы
РФП – радиофармацевтические препараты

СВ – системные васкулиты
СГ – синдром Гудпасчера
СД – сахарный диабет
СДС – синдром диабетической стопы
СЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани
СИК – синдром Иценко – Кушинга
СКА – серповидно-клеточная анемия
СКВ – системная красная волчанка
СМСС – хронический кожно-слизистый кандидоз
СОР – схема, включающая циклофосфан, онковин, преднизолон
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
СРБ – С-реактивный белок
ССА – серонегативные спондилоартропатии
ССД – системная склеродермия
СТГ – соматотропный гормон
СХУ – синдром хронической усталости
ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия
ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ТЛТ – тромболитическая терапия
ТРГ – тиреотропин-рилизинг-гормон
ТСП – таблетированные сахароснижающие препараты
ТТГ – тиреотропный гормон
УЗИ – ультразвуковое исследование
УП – узелковый полиартериит
ФВ – фактор Виллебранда
ФГДС – фиброгастроуденоскопия
ФДК – фолликулярные дендритические клетки
ФЛ – фолликулярная лимфома
ФНО- α – фактор некроза опухоли- α
ФНС – функциональная недостаточность суставов
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ФТ – фиброзный тиреоидит
ХБП – хроническая болезнь почек
ХЕ – хлебная единица
ХЛЛ – хронический лимфолейкоз
ХМ – хиломикроны
ХМЛ – хронический миелолейкоз
ХММЛ – хронический миеломоноцитарный лейкоз
ХПН – хроническая почечная недостаточность
ЦВД – центральное венозное давление
ЦВМП (или ВЦМП, CVMP) – схема, включающая циклофосфан, винкристин, мелфалан и преднизолон
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС – центральная нервная система
ЦОГ – циклооксигеназа
ЦФ – циклофосфамид
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЩЖ – щитовидная железа

- ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭКГ – электрокардиография
ЭТ – эссенциальная тромбоцитемия
ЭхоКГ – эхокардиография
ADA – аденозиндезаминаза
ADCC – антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность
AIHA – аутоиммунная гемолитическая анемия
AIRE – мутация аутоиммунного регулятора
ALK – анапластическая лимфомная киназа
APCED – аутоиммунная полиэндокринопатия, кандидоз, эктодермальная дисплазия
ATRA – трансретиноевая кислота
Btk – Bruton-тирозинкиназа
CMV – цитомегаловирус
CTL – цитотоксические Т-лимфоциты
CVID – общий переменный иммунодефицит
DC – дендритные клетки
DGS – синдром Ди Джорджи
DS – «сигналы опасности»
DSR – рецепторы «сигналов опасности»
EBV – см. ВЭБ ESID (European Society for Immunodeficiencies) – Европейское общество для иммунодефицитных
FISH – флуоресцентная *in situ* гибридизация
FTT – отставание в развитии
G-CSF – гранулоцит-колониестимулирующие факторы
GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
HHV – человеческий герпесвирус
HIV – см. ВИЧ
HLA – лейкоцитарные антигены человека
HLTV – вирус Т-клеточной лейкемии человека
HMGB1 – высокомолекулярная группа box-1 протеин
ICOS – индуцированный ко-стимулятор Т-клеток
ID – идиотип
IFN – интерферон
Ig – иммуноглобулин
IGAD – селективный дефицит иммуноглобулина А
IGGSD – дефицит субклассов иммуноглобулина G
IL – интерлейкин
IMiG – внутримышечная терапия иммуноглобулином
ITR – идиопатическая тромбоцитопения
IUIS (International Union of Immunological Societies) – Международный союз иммунологических обществ
IVGG – иммуноглобулин (гаммаглобулин)
IVIg – интравенозный иммуноглобулин
LE-клетки – клетки красной волчанки
LI – индекс мечения
LRR – лейцин-обогащенные повторы
MALT – мукозо-ассоциированная Т-клеточная лимфома
NF – нуклеарный фактор

NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) – Национальный институт аллергии и инфекционных заболеваний

NK – натуральные киллеры

NPM – нуклеофосмин

PAD – первичный дефицит продукции антител

PAGID – Pan-American Group for Immunodeficiency

PID – первичные иммунодефициты

PPAR- γ – активируемый пролифератором пероксисом рецептор- γ

RNA – см. РНК

SADNI – специфический антительный дефицит с нормальным содержанием иммуноглобулинов

SCID – общий комбинированный иммунодефицит

SD – стандартное отклонение

SLAM – лимфоцитарный сигнальный активированный протеин

SPECT – см. ПЭТ

SQIg – подкожное введение иммуноглобулина

STAT – signal transducers and activators of transcription

TACI – трансмембранный активатор и кальциевый модулятор

THI – транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия

TLR – Toll-like рецепторы

TNF – фактор некроза опухолей

TcR – Т-клеточный рецептор

VAD – см. ВАД

VEGF – васкулярно-эндотелиальные факторы роста

WAS – синдром Вискотта – Олдрича

WASP – белок синдрома Вискотта – Олдрича

Глава 5

ЗАБОЛЕВАНИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ

5.1. АНЕМИИ

Анемиями называются такие заболевания, при которых количество гемоглобина и/или эритроцитов крови не достигает установленных для данной возрастной группы физиологических величин. На их долю приходится от 8 до 12 случаев на 100 тыс. населения, причем женщины болеют чаще мужчин (1,8: 1,0).

Основные причины возникновения анемий: а) недостаточное образование в костном мозге гемоглобина и/или эритроцитов; б) повышенное разрушение эритроцитов; в) кровопотери.

Условно все многообразие анемий можно разделить на две большие группы: 1) гипорегенераторные (с уменьшенной продукцией костным мозгом эритроцитов и/или гемоглобина); 2) гиперрегенераторные. К первым относят апластические анемии, В₁₂-, фолиевые дефицитные, железодефицитные, сидеробластные и талассемии, ко вторым – гемолитические и постгеморрагические. Общепринятой классификации анемий нет, поскольку в большинстве случаев малокровие – симптом ряда заболеваний, а не нозологическая форма. Приводим одну из наиболее распространенных классификаций анемий.

Классификация анемий (по: P. R. Reich, 1978).

I. Морфологическая:

- нормоцитарная нормохромная (кровопотери, гемолитические, апластические);
- микроцитарная гипохромная (железодефицитная, сидеробластная, отравление свинцом);
- макроцитарная гипер- и нормохромная (мегалобластные, болезни печени, предлейкозы).

II. Физиологическая:

- гипорегенераторные (апластическая анемия, токсины, хронические заболевания, дефицит железа);
- с повышенным разрушением или потерей эритроцитов (гемолитические анемии, кровопотери);
- с нарушением созревания эритроцитов (мегалобластные анемии, предлейкозы, сидеробластная анемия, талассемии).

III. Клиническая:

- гипохромные (железодефицитная, сидеробластная);
- мегалобластные (В₁₂-дефицитная, фолиевые дефицитная);
- гемолитические (Кумбс-позитивная, Кумбс-негативная);
- апластические (связанная с приемом лекарств, идиопатическая);
- постгеморрагические (острые и хронические кровопотери);
- миелофтиз (лейкемии, лимфомы, миелофиброз).

Клинические проявления анемии различны. Их появление во многом связано со степенью и темпом снижения уровня гемоглобина и/или эритроцитов и, отсюда, с выраженностью компенсаторной реакции дыхательной и сердечно-сосудистой систем больного на анемию. В итоге у части больных жалоб может не быть. В других ситуациях беспокоят одышка инспираторного типа и сердцебиение. Может быть слабость разной степени выраженности, головокружения, шум в голове. Объективно у больных обнаруживают бледность кожных

покровов и слизистых, умеренное понижение артериального давления с появлением систолического шума на верхушке сердца и на сосудах. Кроме того, в клинической картине анемии могут быть представлены общие симптомы дефицита железа, недостатка витамина В₁₂ или фолиевой кислоты, некоторые отклонения в обмене гема, глобина и т. д.

5.1.1. Острая постгеморрагическая анемия

Определение. Острой постгеморрагической анемией называют анемию, которая развивается после потери значительного количества крови.

Патогенез острой постгеморрагической анемии связан с резким уменьшением объема циркулирующей крови, особенно ее плазменного компонента. В первую очередь это приводит к развитию острой гипоксии и связанных с ней одышке и сердцебиению. В связи с гипоксией повышается содержание эритропоэтина в сыворотке крови, что приводит к активации эритроидного ростка костного мозга и к увеличению в крови содержания ретикулоцитов.

Клиническая картина этого типа анемии зависит от объема потерянной крови, скорости ее истечения, а также источника кровотечения. При больших кровотечениях на первое место в клинике выходит картина коллапса. Это проявляется резкой слабостью, головокружением, бледностью кожных покровов и слизистых, сухостью во рту, холодным потом и рвотой. Регистрируется снижение артериального и венозного давления. Уменьшается сердечный выброс крови и учащается пульс, который может стать слабым и даже нитевидным.

Лабораторная диагностика. Содержание гемоглобина и эритроцитов в крови в момент кровотечения может быть не изменено. Характерно повышение ретикулоцитов крови как адаптационная реакция на кровотечение, а также разной степени выраженности нейтрофильный лейкоцитоз. В случае же присоединения анемии, которая развивается у больных с кровотечением не сразу, а на второй-третий день после кровотечения, когда с заместительной целью в кровь поступает тканевая жидкость, она носит нормоцитарный и нормохромный характер.

Диагноз скрытого от глаз врача массивного кровотечения прежде всего основывается на перечисленных выше клинических признаках, которые могут быть подкреплены обнаружением в крови повышенного количества ретикулоцитов, пробой Грегерсена и т. д.

Пример формулировки диагноза:

Язвенная болезнь желудка. Желудочное кровотечение. Острая постгеморрагическая анемия.

Дифференциальный диагноз. При отсутствии явных признаков кровотечения дифференциальный диагноз острой постгеморрагической анемии следует проводить с остро протекающим гемолитическим кризом. Правильный диагноз помогает поставить наличие в анамнезе больных гемолитической анемией повторяющихся желтух или темной мочи, других клинических признаков гемолиза, обнаружение в крови повышенного количества непрямого билирубина, снижение гаптоглобина сыворотки крови, положительная проба Кумбса и т. д., а при объективном исследовании – увеличение размеров селезенки.

Лечение острой постгеморрагической анемии начинают с остановки кровотечения и с проведения противошоковых мероприятий.

Показаниями к началу трансфузионной терапии являются: а) продолжающееся кровотечение; б) существенное падение систолического артериального давления (ниже 90 мм рт. ст.); в) учащение пульса на 20 и более ударов в минуту. При кровопотере от 500 мл крови до 1 л она может быть восполнена плазмозамещающими растворами, в том числе полиглюкином, желатинолем, альбумином, физиологическим раствором, раствором Рингера и т. д. В случае же большей кровопотери оправданно введение донорской крови, хранящейся не

более 5 дней. Следует помнить, что до введения эритроцитарной массы ее желательно развести полиглюкином в отношении 1: 2. Кроме того, при массивной кровопотере большое значение имеет скорость введения трансфузионных сред. При этом из-за резкого снижения венозного давления и спадения локтевых вен можно пользоваться пункцией подключичных вен или венесекциями с последующей одновременной струйной трансфузией в 2 – 3 вены. Наконец, во избежание развития «синдрома массивных трансфузий» недопустимо восполнение всей кровопотери кровью.

5.1.2. Гипохромные анемии

Характерным признаком этой патогенетически разнородной группы заболеваний является гипохромия, сочетающаяся с уменьшением размера эритроцитов. В основе развития гипохромных анемий может быть: а) дефицит железа; б) нарушение синтеза порфиринов; в) нарушение синтеза цепей глобина.

Железодефицитные анемии

Дефицит железа в организме возникает в результате: а) кровопотерь; б) повышенного его потребления, например у беременных женщин; в) нарушения всасывания; г) нарушения транспорта в крови.

Патогенез. Поскольку железо является одним из самых распространенных элементов земной коры, оно играет важную роль в организме человека. Большая часть его (3 из 5 г) приходится на гемоглобин эритроцитов. Меньшая, приблизительно 0,6 г, входит в состав миоглобина и дыхательных ферментов, а около 1,5 г находится в депо в виде ферритина и гемосидерина. Суточные потери железа составляют всего 2 мг и обусловлены выделением с желчью, мочой и потом, а также в составе слущивающегося эпителия. Восстановление утраченного железа происходит за счет всасывания пищевого железа в двенадцатиперстной кишке и меньше – в тощей кишке. Обычно за сутки может всосаться не более 3,5 мг железа, хотя в условиях дефицита доля абсорбируемого железа увеличивается в 2 – 3 раза. Контроль за поступлением в порталный кровоток железа осуществляется энтероцитами, которые могут связать избыток железа с ферритином и вернуть его в просвет кишки. Из кишечной стенки железо в виде Fe^{3+} поступает в плазму в комплексе с трансферрином, каждая молекула которого может связать два атома железа. Благодаря наличию на эритроидных элементах костного мозга специальных рецепторов к трансферрину, последний передает принесенное им железо по прямому назначению, а после освобождения готов к его транспорту вновь (см. цв. вкл., рис. 5.1). У здоровых лиц железом насыщена только треть трансферрина. Эта пропорция в течение суток может широко варьировать главным образом из-за меняющихся способностей самих макрофагов отдавать железо трансферрину.

После разрушения эритроцитов железо не теряется из организма, а накапливается в окисленном состоянии (Fe^{3+}) в макрофагах ретикулоэндотелиальной системы в составе ферритина и/или гемосидерина. Ферритин представляет собой водорастворимое соединение с молекулярным весом 465 000. Оно состоит из наружной белковой оболочки – апоферритина и железа, на долю которого приходится до 20 % массы ферритина. Что касается гемосидерина, доля железа в котором доходит до 37 %, то он представляет собой частично переваренные в лизосомах агрегаты ферритина. Железо восстанавливается до Fe^{2+} при участии аскорбиновой кислоты и в таком виде мобилизуется для нужд организма. Однако для переноса трансферрином оно вновь окисляется церулоплазмином до Fe^{3+} . Учитывая то, что суточная

потребность в железе, составляющая 5 мг, содержится в 10 мл крови, при кровопотерях, так же как при повышенных запросах, запас железа в организме быстро истощается.

Клиническая картина. У одних больных железодефицитными анемиями (ЖДА) синдром сидеропении выражен незначительно, а у других обнаруживает себя еще до снижения гемоглобина. Из-за уменьшения миоглобина в мышцах больных может беспокоить выраженная мышечная слабость (до дисфагии и недержания мочи). Характерны сухость и трещины кожи на руках и ногах, глоссит и ангулярный стоматит (заеды в углах рта), уплощенные, тонкие, истерченные, легко ломающиеся ногти (койлонихии), тонкие, легко выпадающие волосы, ахлоргидрия. Последней сопутствует снижение аппетита, чувство тяжести в эпигастриальной области, извращение вкуса и обоняния. В частности, больные с железодефицитными анемиями любят есть мел, глину, известь. Им нравится запах бензина, керосина, гуталина и т. д.

На фоне выраженного падения гемоглобина до 70 г/л и более, помимо признаков сидеропении (или без них), могут появиться выраженное головокружение, головные боли, а также сердцебиение и одышка как компенсаторные реакции сосудистой и дыхательной систем на гипоксию.

При объективном обследовании у этих больных может быть обнаружена бледность кожных покровов и слизистых, одышка инспираторного характера, тахикардия, систолический шум на верхушке и на сосудах сердца.

Лабораторная и инструментальная диагностика. При наличии у больного анемией клинических признаков сидеропении диагноз ЖДА не труден. В отсутствие таковых следует ориентироваться не только на низкий цветовой показатель, но и на снижение в сыворотке крови железа и ферритина, а также повышение ненасыщенного сидерофилина. Содержание ретикулоцитов в крови нормальное или умеренно сниженное. Оно может увеличиться только после острой кровопотери. Лейкоцитарная формула практически не изменена. Содержание тромбоцитов имеет тенденцию к повышению. Пунктат костного мозга богат клеточными элементами с гиперплазией эритроидного ростка. Количество сидеробластов в костном мозге снижено (< 15 %).

Уточнение причины железодефицитной анемии направлено на поиск кровотечений, прежде всего генитальных и из желудочно-кишечного тракта. Это может быть гиперполименорея, а также язвенная болезнь, болезнь Крона, рак, дивертикулы желудка, диафрагмальная грыжа, геморрой, портальная гипертензия и т. д. Для исключения кровотечений из желудочно-кишечного тракта необходима постановка реакции Грегерсена, а в случае ее нечувствительности даже проба с мечеными Cr^{51} эритроцитами. Показана консультация гинеколога, фиброгастроскопия, колоноскопия, стандартное и нестандартное, например, с двойным контрастированием, рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта, а при необходимости даже выполнение диагностической лапаротомии. В случае неуспеха выявления источника кровотечения у больных с немотивированной железодефицитной анемией следует иметь в виду, что у части больных такие кровотечения могут происходить в замкнутые пространства, откуда железо извлекается организмом плохо. Речь идет о так называемых гломусных опухолях желудка и кишечника, миомах матки, а также первичном легочном сидерозе. Кроме того, несомненные трудности для возвращения в кровотока захваченного макрофагами железа встречаются у больных с хроническими воспалительными заболеваниями.

Диагноз ЖДА формулируется с указанием этиологии заболевания.

Пример формулировки диагноза:

Железодефицитная анемия, повторные геморроидальные кровотечения.

Дифференциальный диагноз железодефицитной анемии следует проводить с другими видами анемий, и прежде всего с гипохромными. Как и при постановке диагноза, решающим моментом для разграничения этих заболеваний может быть наличие в клинике симптомов сидеропении. При отсутствии таковых обращают внимание на низкий уровень железа и ферритина сыворотки, высокий свободный сидерофилин, уменьшение в костном мозге содержания сидеробластов (< 15 %). В трудных случаях для подтверждения в организме скрытого дефицита железа может быть проведен десфераловый тест, основанный на уменьшенном выведении с мочой больными ЖДА связываемых десфералом солей железа.

Лечение больных ЖДА может проводиться в амбулаторных условиях. Терапией выбора являются препараты для перорального применения. В настоящее время их предложено довольно много. Наиболее эффективные: ферроплекс, конферон, феррокаль, орферон, ферроградумет, фенюльс, гемофер пролонгатум, сорбифер дурулес, тардиферон, апоферроглюконат, железа фумарат, мальтофер, феррум лек, венофер и др. Они принимаются сразу после приема пищи из расчета 5 мг/кг массы тела в день. Для большинства препаратов непродолжительного действия максимальная доза препарата 6 таблеток в сутки. В то же время для таких пролонгированных препаратов, как ферроградумет и фенюльс, достаточно и одной таблетки в сутки. В качестве усиливающего всасывание железа средства может быть использована аскорбиновая кислота в дозе 200 мг на 1 г железа.

На фоне приема препаратов железа самочувствие больного быстро улучшается, несмотря на то что уровень гемоглобина поднимается довольно медленно.

Этот парадоксальный эффект связан с общим укрепляющим действием железа на организм, в том числе в плане повышения миоглобина, цитохромов и т. д. Лечение больного с доказанной железодефицитной анемией должно проводиться непрерывно в течение 3 – 4 мес. и быть направлено не только на нормализацию гемоглобина, но и устранение всех симптомов сидеропении и создание депо железа. При отсутствии эффекта от пероральных препаратов показаны парентеральные (феррум лек 100 мг внутримышечно, мальтофер, венофер и т. д.). Однако из-за возможной индивидуальной непереносимости вводить их следует осторожно, а начинать лечение с половинной дозы.

Профилактический прием препаратов железа необходим донорам, беременным, кормящим, а также обильно менструирующим женщинам. В последнем случае желателен ежемесячный (2 – 4 дня) прием препаратов железа внутрь.

Анемия с нарушением синтеза порфиринов (сидеробластная)

Второй вид гипохромной анемии – так называемая *сидеробластная*, или *сидероахрестическая анемия*. Она связана с нарушением синтеза порфиринов и характеризуется наличием в крови гипохромных микроцитарных эритроцитов, а в костном мозге – кольцевидных сидеробластов. Встречается это заболевание довольно редко. В части наблюдений оно имеет отчетливую наследственную природу, в части носит приобретенный характер.

Этиология. Наследование врожденной формы сидеробластной анемии связано с X-хромосомой и поэтому чаще наблюдается у мужчин. Выделяют также специальный «пиридоксинчувствительный» вариант врожденной сидеробластной анемии, при котором может быть достигнута частичная гематологическая ремиссия на фоне высоких доз витамина B₆ (2 – 4 мг/кг/сут).

Приобретенная сидеробластная анемия обычно возникает без отчетливой связи с внешними факторами или заболеваниями. У части больных сидеробластную анемию могут провоцировать: свинцовая интоксикация, длительный прием алкоголя, лечение изониазидом и левомицетином. Кроме того, идиопатическая приобретенная сидеробластная анемия

может быть предстадией лейкоза, о чем пойдет речь в разделе «Миелодиспластические синдромы».

Патогенез сидеробластной анемии связан с дефектом синтеза гема в митохондриях эритроидных клеток. Речь идет о нарушении функции синтетазы дельта-аминолевулиновой кислоты и ряда других митохондриальных ферментов. Основным предшественником дельта-аминолевулиновой кислоты в клетке являются сукцинил-коэнзим А и глицин. Ее синтез стимулируется эритропоэтином, а катализируется производным витамина В₆ – пиридоксаль-5-фосфатом. Образующийся при этом из дельта-аминолевулиновой кислоты протопорфирин в ходе дальнейших превращений соединяется с двухвалентным железом (Fe²⁺) и формирует гем. В свою очередь, каждая молекула гема на полирибосомах связывается с глобиновой цепью. Комбинация же четырех цепей глобина с гемом и представляет собой наш гемоглобин.

Если представить теперь, что образование дельта-аминолевулиновой кислоты и протопорфиринов в эритроидных клетках будет нарушено, это приведет, с одной стороны, к накоплению в митохондриях двухвалентного железа, с другой – к недостаточному синтезу гемоглобина. В итоге разовьется анемия, при которой будут иметь место и гиперсидеринемия, и резкое увеличение в костном мозге содержания кольцевидных сидеробластов (нормобластов с расположенными вокруг ядра – в митохондриях – гранулами железа), которые могут быть выявлены специальными красителями. В зависимости от характера анемии (врожденная или приобретенная), а также от непосредственной ее причины механизмы повреждения синтеза гема могут различаться. Так, в случае свинцовой интоксикации наряду с нарушением синтеза гема и глобина происходит отчетливое торможение работы фермента пиримидин-5S-нуклеотидазы, что, с одной стороны, приводит к кумуляции в эритроцитах денатурированной РНК, с другой – к появлению в них базофильной пунктации.

Клиническая картина заболевания проявляет себя анемическим синдромом разной степени тяжести. Некоторые больные нуждаются в трансфузиях эритроцитарной массы. Вследствие неэффективного эритропоэза и внутрикостномозгового гемолиза у них может иметь место некоторая желтушность кожи и склер. Кроме того, нередко определяются умеренная спленомегалия и гепатомегалия. Наконец, у больных с врожденным вариантом могут быть зафиксированы такие признаки гемохроматоза, как гиперпигментация кожи, диабет, дисфункция печени и сердца и т. д. В случае со свинцовой интоксикацией на первое место в клинике могут выступать такие ее яркие проявления, как сильные схваткообразные боли в животе, явления полиневрита, изменение со стороны слизистой полости рта (свинцовая кайма на деснах).

Диагноз сидеробластной анемии должен обсуждаться врачами в случае хорошо верифицированной гипохромной анемии без клинических проявлений сидеропении и при наличии в сыворотке крови высокого содержания железа и ферритина, а также низкого содержания ненасыщенного сидерофилина. Подтверждается диагноз исследованием пунктата костного мозга, выявляющего большое количество кольцевидных сидеробластов. При этом может быть заказан цитогенетический анализ клеток костного мозга, который в случае выявления клоновых изменений кариотипа позволит уверенно диагностировать один из трудно определяемых обычными способами подвариантов миелодиспластического синдрома, а именно рефрактерную сидеробластную анемию, и выбрать правильную тактику ее ведения.

Дифференциальный диагноз сидеробластной анемии проводится с другими видами анемий, и прежде всего с гипохромными. В отличие от железодефицитной анемии, при этой патологии в клинике не будут представлены симптомы сидеропении, а в лабораторных анализах уровень железа не только не снижен, а даже повышен. В отличие от талассемии, дефекты костной системы, так же как спленомегалия, для сидеробластной анемии не характерны. В трудных случаях решающим в распознавании сидеробластной анемии от других

анемий может быть высокое содержание в костном мозге кольцевидных сидеробластов, а в ряде случаев также положительный эффект терапии большими дозами витамина В₆.

Лечение сидеробластной анемии вызывает у врача много проблем. При наличии выраженной анемии показана заместительная терапия эритроцитарной массой, дополняемая введением десферала для профилактики гемосидероза. При исключении миелодиспластического синдрома оправданна также длительная (до 2 мес.) терапия большими дозами (2 – 4 мг/кг/сут) витамина В₆. К сожалению, утешительного эффекта данной терапии удается достичь только у единичных больных с врожденной пиридоксин-чувствительной сидеробластной анемией.

Если такая терапия неэффективна, могут быть предложены для лечения большие дозы андрогенов.

Для профилактики развития гемохроматоза и его осложнений при высоких показателях ферритина можно использовать хелаторы железа (десферал или эксиджад). Описаны также единичные случаи аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток для лечения врожденных форм сидеробластной анемии.

Прогноз заболевания остается крайне серьезным. Основными причинами смерти больных являются осложнения со стороны сердечно-сосудистой и эндокринной систем, печени и почек, в том числе спровоцированные гемохроматозом.

Талассемии

Другим видом гипохромных анемий являются *талассемии*, которые представляют собой сборную группу заболеваний наследственной природы, при которых нарушен синтез одной или более структурно неизменных цепей глобина. Количество последних у человека достигает четырех. Отсюда возможны четыре вида талассемии, из которых больший клинический интерес представляют $\alpha\alpha$ -талассемия и α -талассемия. Первая больше распространена в Китае, Индии и на Дальнем Востоке, вторая – в Средиземноморье, Малой и Средней Азии.

α -Талассемия. Подавляющее большинство α -талассемий связано с делецией генов α -цепей глобина, находящихся на хромосоме 16, а клинические и гематологические проявления зависят от количества пораженных генов. При вовлечении одного из четырех генов α -цепей глобина (α -/ $\alpha\alpha$) их носительство не сопровождается ни клиническими, ни гематологическими изменениями. При поражении двух из четырех генов α -цепей глобина (α -/ α — или —/ $\alpha\alpha$) определяется микроцитоз и гипохромия, хотя выраженной анемии нет. Делеция трех генов $\alpha\alpha$ -цепей глобина (—/ α —) сопровождается развитием гипохромной микроцитарной анемии с мишеневидными эритроцитами (см. цв. вкл., рис. 5.2), тельцами Гейнца в них и умеренным гемолизом. Несмотря на такие морфологические изменения эритроцитов, тяжелого анемического синдрома не развивается, что чаще всего позволяет обходиться даже без гемотрансфузий. Полное отсутствие генов α -цепей несовместимо с жизнью.

α -Талассемия. В отличие от двух генов α -цепи глобина человек наследует от родителей только по одному гену α -цепи, которые расположены на хромосоме 11. Отсюда возможны гетерозиготные, гомозиготные и двойные гетерозиготные варианты талассемии с уменьшением в крови нормального, состоящего из двух $\alpha\alpha$ — и двух α -цепей, гемоглобина Hb A и увеличением гемоглобинов Hb F и Hb A2.

Патогенез. Молекулярные механизмы патогенеза α -талассемии сложнее и разнообразнее, чем при α -талассемии. Так, делеции генов при этом виде талассемии не бывает. Вместо этого выявляются точечные мутации, которых на сегодняшний день описано более 100. В результате мутаций при гетерозиготной талассемии возникает дисбаланс синтеза α -и α -цепей глобина; развивается неэффективный эритропоэз и гемолиз различной степени тяжести. При

гомозиготной $\alpha\alpha$ -талассемии эти процессы выражены значительно сильнее и проявляют себя как костномозговым разрушением эритроидных элементов, так и массивным повреждением эритроцитов в селезенке. Как следствие этого, развиваются экстрамедуллярные очаги компенсаторного кроветворения.

Клиническая картина талассемии разнообразна. Для «большой» гомозиготной α -талассемии характерен выраженный анемический синдром, который выявляется очень рано (в возрасте 3 – 6 мес.). Из-за гемолиза эти дети отстают в развитии, имеют место деформации костей черепа, истончение коркового вещества костей, спонтанные переломы. Характерна окраска кожи, обусловленная бледностью, желтухой и отложением меланина. Резко увеличены размеры селезенки и печени. Выявляется кардиомегалия и признаки сердечной недостаточности. Могут быть клинические проявления гемохроматоза.

Клинические проявления гетерозиготной α -талассемии менее ярки. В большинстве случаев заболевание выявляется случайно. Оно проявляет себя умеренно выраженным анемическим синдромом, реже небольшой спленомегалией. Желтуха встречается редко.

Лабораторная диагностика талассемии зависит от варианта заболевания. У больных гетерозиготной α -талассемией выявляется разной степени выраженности гипохромная микроцитарная анемия. Встречаются отдельные мишеневидные эритроциты, а также клетки с базофильной пунктацией. Содержание ретикулоцитов и сывороточного железа обычно нормальное. Электрофорез гемоглобина выявляет двухкратное увеличение количества гемоглобина A₂, которого при $\alpha\alpha$ -талассемии и других гипохромных анемиях нет. У половины больных может быть также повышен фетальный Hb F.

Приблизительно такие же лабораторные признаки находят при малой α -талассемии. Однако электрофорез гемоглобина патологии не выявляет. Для α -талассемии с поражением 3 генов цепей глобина (болезнь Hb H) характерно наличие в клетках гемоглобина H на фоне снижения количества гемоглобина A. Для гомозиготной α -талассемии характерны выраженная гипохромная анемия, увеличение содержания ретикулоцитов в крови, нормоцитоз, мишеневидные эритроциты и их базофильная пунктация. При электрофорезе гемоглобина выявляется резкое снижение или отсутствие гемоглобина A при значительном увеличении гемоглобина F. Кроме того, может быть умеренно увеличено количество гемоглобина A₂.

Дифференциальный диагноз талассемии проводится с другими гемолитическими и гипохромными анемиями. В отличие от ЖДА, у больных талассемией отсутствуют синдромы сидеропении, не снижено содержание железа и ферритина в сыворотке крови и, наоборот, не наблюдается увеличение уровня ненасыщенного сидерофилина. В отличие от других гемолитических анемий, при талассемиях, за редким исключением, имеют место гипохромные микроцитарные эритроциты. В трудных случаях помогает электрофорез гемоглобинов, выявляющий их аномальные формы.

Лечение. Больные малыми талассемиями в специальной терапии не нуждаются. Лечение больших талассемий включает: трансфузии эритроцитов после индивидуального подбора доноров по системе HLA, прием фолиевой кислоты (достаточно 5 мг/сут), введение десферала внутривенно 1 – 2 г на каждые 500 мл донорской крови и аскорбиновой кислоты (200 мг/сут), спленэктомия, лечение органических поражений, связанных с гемосидерозом. При наличии HLA-совместимых доноров костного мозга молодым больным (до 16 лет) может быть проведена аллогенная трансплантация, после которой безрецидивная выживаемость достигает 80 %.

Прогноз для больных малыми формами талассемии благоприятен, а для гомозиготной α -талассемии серьезен. Ее основными осложнениями, кроме замедленного развития ребенка, являются инфекции, в том числе вирусные гепатиты ВиС, гемосидероз внутренних органов, связанный с множественными гемотрансфузиями.

5.2. АНЕМИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Определение. Анемию, ассоциированную с инфекционными и воспалительными процессами и онкологией, называют анемией хронического заболевания или анемией на фоне хронического заболевания. Поначалу казалось, что они связаны с нарушенным усвоением железа участвующими в воспалении макрофагами. Однако позднее проявился мультифакториальный генез анемии хронического воспаления, при которых помимо нарушения усвоения железа были еще представлены: а) укорочение длительности жизни эритроцитов; б) снижение в крови уровня эритропоэтина.

Патогенез. Создается впечатление, что ведущую роль в патогенезе этих анемий играет гиперпродукция различных цитокинов, прежде всего фактора некроза опухоли, интерлейкинов 1 и 6, а также интерферонов α , β и γ . В основе развития анемического синдрома при анемии хронического заболевания лежит уменьшение длительности жизни эритроцитов и недостаточная компенсаторная реакция эритропоэза, что обусловлено ингибирующим влиянием цитокинов на эритропоэз и чувствительностью эритроидных клеток-предшественников к эритропоэтину. Усвоение же железа эритроидными клетками-предшественниками может быть не изменено или нарушено, что может являться дополнительным фактором развития анемии. Отсюда понятно, что из этой группы должны быть исключены анемии, обусловленные замещением костного мозга опухолевыми клетками, потерей крови, заболеваниями печени, почек, почечной недостаточностью и эндокринопатиями, хотя многие из этих заболеваний по своей сути тоже хронические.

Распространенность анемий на фоне хронического заболевания. Учитывая большую распространенность среди населения хронических заболеваний воспалительного или опухолевого генеза, эти виды анемии встречаются довольно часто. Основными их причинами являются: а) все хронические инфекции; б) хронические неинфекционные воспалительные заболевания, в том числе ревматоидный артрит, ревматическая лихорадка, системная красная волчанка, тяжелая травма, ожоги, васкулиты и др.; в) злокачественные опухоли и гемобластозы; г) алкогольное поражение печени; д) тяжелая сердечная недостаточность; и др.

Клинические проявления у больных анемией и ее тяжесть в подавляющем числе наблюдений зависят от тяжести основной патологии. Чаще всего на ранних стадиях заболевания имеет место легкая, реже – средней тяжести анемия с колебаниями гематокрита от 0,25 до 0,4, что напрямую зависит от колебаний объема циркулирующей крови и объема циркулирующей плазмы. При высоком уровне в крови интерлейкина 6 на анемию хронического заболевания может наслаиваться «анемия разведения».

Лабораторная диагностика. Для анемии хронического заболевания типично нормальное или сниженное содержание ретикулоцитов в крови. Анемия обычно носит нормоцитарный и нормохромный характер, а в 23 – 50 % случаев может быть микроцитарной и гипохромной. Последний симптом встречается чаще, чем микроцитоз эритроцитов, и нередко может быть одним из первых признаков анемии хронического заболевания.

Также для анемии хронического заболевания характерно снижение показателя сывороточного железа в отсутствие увеличения или даже при наличии снижения общей железосвязывающей способности сыворотки. При этом показатель насыщения трансферрина чаще находится на субнормальном уровне. Снижение сывороточного железа отмечается в ранние сроки тяжелого инфекционного процесса и опережает развитие анемии. В свою очередь, это сопровождается умеренным снижением в костном мозге числа сидеробластов (до 5 – 15 %) и увеличением гемосидерина в макрофагах. Уровень ферритина, как правило, повы-

шен, хотя при сопутствующей ЖДА, которая встречается в 20 % наблюдений, может стать относительно низким.

Важным показателем анемии хронического заболевания является увеличение содержания в крови таких острофазовых белков, как фибриноген, церулоплазмин, гаптоглобин, СРБ, С3-компонент комплемента и амилоид А протеин. Часто у больных анемией хронического заболевания имеет место увеличение туморнекротического фактора, интерлейкинов 1 и/или 6 и интерферонов (прежде всего α -и γ -интерферонов). В то же время уровни альбумина и трансферрина, как правило, снижены.

Диагноз анемии на фоне хронического воспаления ставится по данным отмеченного выше нарушения обмена железа, сочетающегося с одной или несколькими из перечисленных выше патологий.

Дифференциальный диагноз, прежде всего, проводится с железодефицитными анемиями. В отличие от ЖДА, при анемии хронического заболевания на фоне снижения содержания железа в сыворотке отсутствует снижение запасов железа в ретикулоэндотелиальной системе и сидеропенический синдром. Кроме того, уровень ферритина в сыворотке крови при этих видах анемий, как правило, повышен.

Лечение. Основой терапии анемии, обусловленной хроническими воспалительными заболеваниями, является лечение основной патологии. В том случае, если из-за анемического синдрома тяжесть основного патологического процесса усугубляется, т. е. усиливается гипоксемия, значительно снижается качество жизни, есть все основания для проведения терапии рекомбинантным эритропоэтином. Стандартная схема лечения подразумевает применение эритропоэтина (эпрекс, рекормон и др.) по 30 МЕ 3 раза в неделю. При этом повышение гемоглобина может быть зафиксировано уже через 3 – 4 нед. Если же эффекта от применения эритропоэтина нет или снижение гемоглобина достигает критических цифр (< 50 г/л), то по жизненным показаниям следует применять трансфузии эритроцитарной массы.

5.3. МАКРОЦИТАРНЫЕ (МЕГАЛОБЛАСТНЫЕ) АНЕМИИ

Мегалобластные анемии представляют собой группу заболеваний, для которых характерны связанные с нарушением синтеза ДНК мегалобластное кроветворение и макроцитоз крови. В основе заболеваний лежит нарушение естественных путей синтеза пуринов и пиримидинов и торможение ДНК-полимеризации. Основными причинами развития макроцитарных анемий считаются дефицит фолиевой кислоты и/или витамина В₁₂.

Этиология и патогенез. Роль витамина В₁₂ и фолиевой кислоты показана на схеме 5.1, из которой видно, что недостаток фолиевой кислоты, и в частности 5, 10-метил-тетрагидрофолат-полиглутамата, приводит к торможению превращения дезоксиуридин монофосфата в дезокситимидин монофосфат и в результате – к торможению синтеза ДНК. В то же время витамин В₁₂ прямого участия в синтезе ДНК не принимает. Однако он необходим клетке для превращения поступающего из кишечника 5-метил-тетрагидрофолата (фолиевой кислоты) в активные коэнзимные формы, в том числе упомянутого выше полиглутамата.

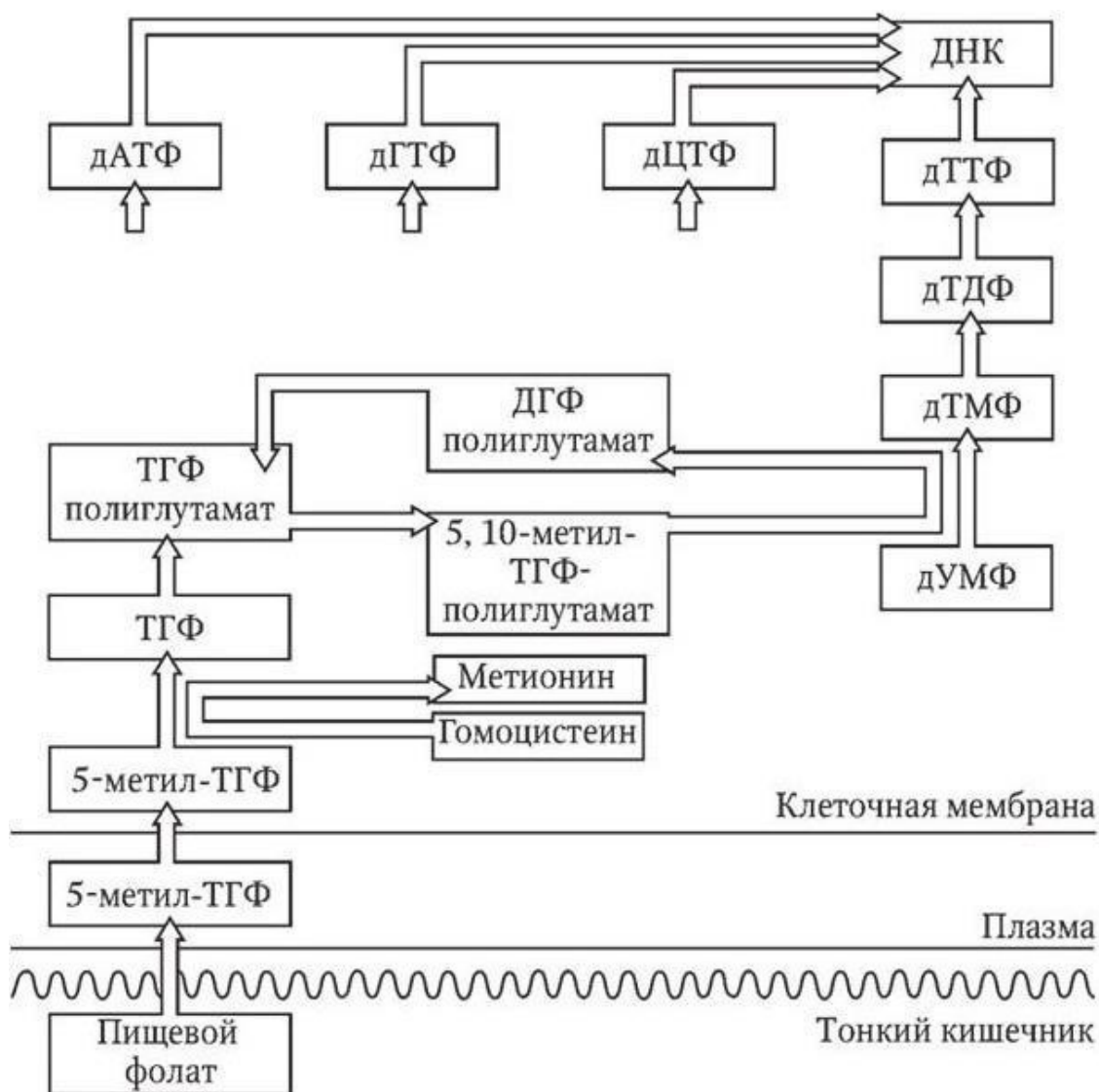


Схема 5.1. Место фолиевой кислоты и витамина В₁₂ в синтезе ДНК, связанное с превращением дезоксиуридинмонофосфата (дУМФ) в дезокситимидинмонофосфат (дТМФ) и далее дезокситимидиндифосфат (дТДФ), дезокситимидинтрифосфат (дТТФ) и тимидин:

ДГФ – дигидрофолат; ТГФ – тетрагидрофолат; дАТФ – дезоксиаденозинтрифосфат; дГТФ – дезоксигуанидинтрифосфат; дЦТФ – дезоксицитидинтрифосфат

Наиболее частой причиной дефицита фолиевой кислоты является неадекватное поступление ее с пищей, в первую очередь на фоне повышенной потребности. Последняя имеет место у беременных женщин и кормящих матерей, у быстрорастущих детей, особенно в условиях искусственного вскармливания, при гемолизе, некоторых видах злокачественных и воспалительных заболеваний (экссфолиативный дерматит, псориаз, болезнь Крона и т. д.). Другой причиной дефицита фолиевой кислоты может быть нарушение ее всасывания в кишечнике (болезнь Крона, спру) и плохое усвоение. Последнее может иметь место при длительном приеме некоторых противосудорожных (дифенин, барбитураты), противотуберкулезных (циклосерин), противозачаточных и противодиабетических (метформин) препаратов и алкоголя. Наконец, дефицит фолиевой кислоты может возникнуть в результате приема большим прямым ингибитором дигидрофолатредуктазы – метотрексата.

Основной причиной дефицита в организме витамина В₁₂ следует считать нарушение его всасывания в кишечнике из-за недостаточной выработки желудком фактора Кастла. Последнее имеет место у больных атрофическим гастритом, с опухолью желудка, а также может быть следствием ранее перенесенных гастрэктомий и серьезных заболеваний тонкого кишечника. Другой причиной дефицита витамина В₁₂ может быть носительство широкого лентеца, который поглощает этот витамин в большом количестве. Значительно реже дефицит витамина В₁₂ возникает из-за недостатка его в пище, например, у строгих вегетарианцев. Кроме того, нарушение всасывания и усвоения витамина В₁₂, как и фолиевой кислоты, может наблюдаться на фоне приема противотуберкулезных (ПАСК) и противодиабетических (метформин) препаратов, некоторых антибиотиков (неомицин) и алкоголя. Кратковременное снижение активности витамина В₁₂ можно наблюдать в случае применения анестезии закисью азота. Наконец, у новорожденных мегалобластная анемия может возникнуть из-за дефицита в сыворотке транскобаламина II.

Хорошо известно, что основными источниками фолиевой кислоты являются листья растений, а витамина В₁₂ – продукты животного происхождения (мясо, печень, рыба). Вместе с тем его довольно много в сое и некоторых морских водорослях (хиджики, морская капуста). Наконец, он может синтезироваться многими микроорганизмами, в том числе населяющими наш кишечник. Запасов витамина В₁₂ в организме обычно хватает на 5 – 6 лет, а фолиевой кислоты – на несколько месяцев. В желудке витамин В₁₂ высвобождается из белковых комплексов. Далее он связывается с упомянутым выше гликопротеином – внутренним фактором Кастла, который синтезируется париетальными клетками слизистой оболочки желудка. Этот комплекс «витамин/фактор Кастла» соединяется со специфическими рецепторами в дистальных отделах подвздошной кишки, откуда витамин В₁₂ поступает в порталный кровоток в связи с его основным переносчиком – транскобаламином II. При этом внутренний фактор в кровоток не поступает.

Клиническая картина. Мегалобластная В₁₂-дефицитная анемия встречается чаще у женщин, чем у мужчин (1,6: 1,0). Средний возраст больных – старше 60 лет. Поскольку развитие основной причины В₁₂-дефицитной анемии – атрофического гастрита – носит аутоиммунный характер, это заболевание часто сочетается у больных с аутоиммунным тиреоидитом, болезнью Грейвса, иммунным гипопаратиреозом, витилиго, болезнью Аддисона и гипогаммаглобулинемией. Замечено также, что эта анемия может быть уделом лиц, имеющих группу крови II (A), голубые глаза, и обычно сопровождается ранним поседением. У большинства больных В₁₂-дефицитными анемиями (до 90 %) могут быть обнаружены антитела к париетальным клеткам слизистой желудка, у половины – к внутреннему фактору

Кастла. С одной стороны, они могут препятствовать связыванию витамина В₁₂ с внутренним фактором, с другой – препятствовать его всасыванию в подвздошной кишке. Следует также заметить, что антитела к внутреннему фактору Кастла для В₁₂-дефицитных анемий являются специфическими, в то время как антитела к париетальным клеткам желудка у части пожилых женщин могут быть обнаружены и в отсутствие анемии.

Клиническая симптоматика у больных В₁₂-дефицитной анемией развивается медленно. Для нее характерен анемический синдром, симптомы поражения желудочно-кишечного тракта и, реже, нервной системы в виде так называемого фуникулярного миелоза. По описанию И. А. Кассирского, клиническая картина синдрома складывается из сочетаний спастического спинального паралича и табетических симптомов. К первым относятся: спастический парапарез с повышенными рефлексам, клонусами и патологическими рефлексам Бабинского, Россолимо, Бехтерева, Оппенгейма. К симптомам, имитирующим спинную сухотку («псевдотабес»), относятся парестезии (ощущение ползания мурашек, онемение дистальных отделов конечностей), опоясывающие боли, гипотония и понижение рефлексов вплоть до арефлексии, нарушение вибрационной и глубокой чувствительности, сенсорная атаксия и расстройство функции тазовых органов. У больных могут быть различные психические нарушения, которые варьируют от легкой раздражительности до глубокой деменции и выраженного психоза. Описаны также редкие случаи атрофии зрительного нерва. Необходимо заметить, что выраженность психических нарушений у пожилых больных с дефицитом витамина В₁₂ может иметь самостоятельное, не связанное с анемией значение и хорошо устраняется на фоне терапии витамином В₁₂.

Поражение желудочно-кишечного тракта проявляет себя неприятными ощущениями (жжение) и болями в языке, появлением болезненных трещин в углу рта, снижением аппетита, ахилическими поносами, похуданием. У таких больных может быть выявлен ангулярный стоматит, ярко-красный, с атрофированными сосочками, «лакированный» и болезненный язык, чрезвычайно чувствительный к горячей и кислой пище. Иногда определяется гепато- и спленомегалия. Поскольку большинство этих изменений желудочно-кишечного тракта связано с нарушением синтеза ДНК в слизистом эпителии, они могут в такой же мере наблюдаться и при фолиеводефицитных анемиях.

Что касается анемического синдрома при В₁₂- и фолиеводефицитных анемиях, в нем нет ничего особенного. Как и другие больные анемией, эти больные предъявляют жалобы на общую слабость, утомляемость, головокружение, шум в ушах, сердцебиение, боли в сердце и одышку при физической нагрузке. При осмотре, помимо бледности, может быть обнаружена некоторая желтушность кожи и склер, связанная как с внутрикостномозговым гемолизом плохо дифференцирующихся нормобластов, так и с укорочением продолжительности жизни патологически измененных эритроцитов. Пульс, как правило, частый. Размеры сердца умеренно увеличены. При аускультации на верхушке сердца определяется систолический шум.

Лабораторная диагностика. Диагноз мегалобластных анемий ставится на основании клинического анализа крови, пунктата костного мозга и биохимического определения в крови дефицита витамина В₁₂ и/или фолиевой кислоты. Поскольку патогенетические механизмы нарушения гемопоэза при В₁₂- и фолиеводефицитных анемиях имеют много общего в плане остановки синтеза ДНК, анализы крови и костного мозга при них практически неотличимы.

Так, для обеих анемий характерен макроцитоз, точнее макроovalоцитоз (см. цв. вкл., рис. 5.3), пойкилоцитоз, наличие в крови поломанных клеток, а также эритроцитов с остатками ядер (тельца Жолли и кольца Кэбо). Количество ретикулоцитов снижено. Помимо анемии характерны лейкопения и тромбоцитопения, указывающие на остановку синтеза ДНК

и в гранулоцитарном, и в мегакариоцитарном ростках. Прямым отражением этого является наличие в крови гиперсегментированных (более 5 ядерных сегментов) нейтрофилов, а также появление в крови гигантских палочкоядерных нейтрофилов и метамиелоцитов. У многих больных в крови обнаруживаются даже мегалобласты, которые поступают в циркуляцию из очагов экстрамедуллярного кроветворения в печени и селезенке.

Пунктат костного мозга обнаруживает выраженную гиперплазию эритроидного ростка с мегалобластным типом кроветворения и со смещением соотношения между миелоидными и эритроидными клетками в сторону последних. Развивающиеся в условиях остановленного синтеза ДНК мегалобласты обнаруживают отчетливый асинхронизм в созревании ядра и цитоплазмы. В частности, в эритроидных клетках сохраняется нежная структура хроматина, в то время как цитоплазма созревает и накапливает гемоглобин, как обычно. Кроме того, созревающие эритроидные элементы обнаруживают такие необычные черты дисплазии, как многоядерность, микроядра, межъядерные мосты, а также тельца Жолли. Часть метамиелоцитов имеет гигантские размеры. Мегакариоциты, как правило, имеют гиперсегментированные ядра и довольно нежный хроматин.

При биохимическом исследовании может быть выявлено повышенное содержание в сыворотке несвязанного билирубина и лактатдегидрогеназы при нормальном содержании железа и ферритина. Уровень витамина В₁₂ или/и фолиевой кислоты, как правило, снижен. Вспомогательным тестом на наличие в организме дефицита витамина В₁₂ может быть определение в моче содержания метилмалоновой кислоты, которое в случае В₁₂-дефицита будет увеличено.

Дифференциальный диагноз анемий, связанных с нарушением синтеза ДНК, прежде всего следует проводить с апластическими анемиями и миелодиспластическим синдромом. В отличие от апластических анемий, костный мозг больных мегалобластными анемиями богат клеточными элементами и обнаруживает мегалобластное кроветворение. Кроме того, такие анемии, как правило, хорошо поддаются терапии витамином В₁₂ и/или фолиевой кислотой, о чем свидетельствует быстрый подъем ретикулоцитов в крови, что при апластических анемиях не наблюдается. В отличие от макроцитарных рефрактерных анемий, которые представляют собой часть миелодиспластического синдрома (МДС), при В₁₂-и фолиеводефицитных анемиях не обнаруживаются свойственные МДС хромосомные нарушения, например делеция части длинного плеча хромосомы 5.

Лечение больных В₁₂- или фолиеводефицитными анемиями с равным успехом может проводиться и в амбулаторных условиях, и в стационаре. При этом следует иметь в виду, что назначение витаминов при мегалобластных анемиях до получения стеральной пункции неграмотно. Дело в том, что характерное для них мегалобластное кроветворение может исчезнуть уже после одной инъекции витамина В₁₂, что крайне затрудняет и постановку диагноза, и дальнейшее лечение больных.

Для лечения В₁₂-дефицитной анемии можно использовать две лекарственных формы – цианокобаламин и оксикобаламин. При отсутствии клиники фуникулярного миелоза витамин В₁₂ вводится в дозе 250 – 500 мкг/сут, а при наличии такового (чтобы преодолеть гематоэнцефалический барьер) разовая доза увеличивается до 1000 мкг. Первые 7 – 10 дней препарат вводится ежедневно, затем 1 – 2 раза в неделю до полной нормализации гематологических показателей. Одним из ранних признаков эффективности проводимой терапии считается увеличение содержания ретикулоцитов в крови, которые в первую неделю лечения определяются регулярно. При достижении клинко-гематологического эффекта витамин В₁₂, с целью создания депо, вводится дополнительно еще в течение двух недель. Далее, если причиной дефицита витамина В₁₂ у больного был атрофический гастрит или гастрэктомия, ему показана пожизненная поддерживающая терапия витамином В₁₂ в дозе 250 мкг/

мес. Если должный эффект при введении витамина В₁₂ отсутствует, базисная терапия может быть дополнена назначением малых доз преднизолона, чтобы устранить нейтрализующее витамин влияние антител, вырабатываемых на его введение.

Для лечения фолиеводефицитной анемии используют фолиевую кислоту в дозе 15 мг/сут, эффективность которой также контролируется повышением ретикулоцитов крови. Сначала она дается до нормализации клинико-гематологических показателей, а затем в течение двух недель для создания необходимого запаса в организме. Побочных эффектов терапии, как правило, нет. Прогноз заболевания хороший.

5.4. АПЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Под апластической анемией понимают такое состояние кроветворения, которое характеризуется наличием в крови панцитопении (анемии, лейкопении и тромбоцитопении) при разной степени выраженности гипоплазии или аплазии костного мозга. По природе своей она может быть врожденной или приобретенной, по генезу – миелотоксической или иммунной, а по течению – средней тяжести, тяжелой и сверхтяжелой. Апластические анемии встречаются с частотой 1 – 3,5 случая на 100 тыс. населения.

5.4.1. Врожденная апластическая анемия (Фанкони)

Примером врожденной апластической анемии может быть *анемия Фанкони*. Она наследуется по аутосомно-рецессивному типу и из-за нарушения синтеза ДНК сопровождается множественными случайными поломками хромосом, эндоредупликацией генома и хроматидными обменами.

Клиническая картина. Болезнь проявляет себя рано. В клинике, наряду с нарушением кроветворения и связанной с ним анемией, может быть разной степени выраженности геморрагический диатез, объяснимый тромбоцитопенией, а также повышенная чувствительность к инфекциям из-за гранулоцитопении. Это проявляется на фоне различных дефектов развития скелета (микроцефалия, отсутствие лучевой кости и больших пальцев кисти, маленький рост), врожденной гипоплазии почек, гипогонадизма, гиперпигментации кожи и т. д.

Наиболее серьезными осложнениями апластической анемии являются инфекционные осложнения и геморрагический диатез, которые сильнее выражены при тяжелой форме болезни, и в первую очередь требуется их коррекция.

Лабораторная диагностика. Анализ крови обнаруживает анемию, тромбоцитопению и гранулоцитопению разной степени выраженности с увеличением относительного содержания лимфоцитов и, возможно, плазматических клеток. Анемия носит явный гипорегенераторный характер с уменьшенным количеством ретикулоцитов.

Пунктат костного мозга скудный и малоклеточный. В трепанатах костномозговые фрагменты бедны кроветворными элементами, и более трех четвертей их замещены жировой тканью. В большинстве участков мало и гранулоцитарных, и эритроидных, и мегакариоцитарных элементов, а доминируют лимфоциты и плазматические клетки. Вместе с тем могут встречаться места нормальной клеточности с выраженными лимфоидными фолликулами.

Диагноз анемии Фанкони предполагается при наличии в клинике отмеченных выше соматических нарушений, которые сочетаются с развитием панцитопении крови. Он подтверждается данными трепанобиопсии костного мозга, а также результатами его цитогенетического исследования, которые выявляют аплазию кроветворения и характерные для анемии Фанкони множественные нарушения хромосом. Решающим для постановки диагноза является анализ хромосом после культивирования клеток с диэпоксипутаном или митомицином C, которые вызывают в этих клетках множественные индуцированные мутации.

Дифференциальный диагноз следует проводить с другими врожденными апластическими анемиями, в частности ассоциирующимися с врожденным дискератозом кожи, нарушением роста волос и ногтей. При этом могут быть еще телеангиэктазии на теле, наблюдаться резкое выпадение волос и нарушение потоотделения. У таких больных может быть и умственная отсталость, но хромосомные нарушения кроветворных элементов для них не характерны.

Лечение врожденной апластической анемии включает трансфузии эритроцитов и тромбоцитов и профилактическое введение десферала или эксиджада. В случае вторичной иммунизации больного на фоне гемотрансфузий могут быть использованы глюкокортикоиды и циклоспорин А. Некоторым больным может быть предложена спленэктомия. Однако радикальным способом лечения анемии Фанкони остается трансплантация костного мозга со всеми вытекающими из нее положительными и отрицательными последствиями.

Прогноз при этом заболевании тяжелый. Приблизительно у 20 % больных болезнь в течение 5 – 10 лет может трансформироваться сначала в МДС, а потом в острый нелимфобластный лейкоз.

5.4.2. Приобретенные апластические анемии

Выделяют две формы приобретенных апластических анемий: *миелотоксическую* и *иммунную*.

Этиология. Появлению миелотоксической формы приобретенной апластической анемии способствуют: радиация, цитостатики, инсектициды, мышьяк, органические растворители и ДДТ. В то же время иммунный механизм повреждения костномозгового кроветворения просматривается при действии на клетки таких лекарств, как левомецетин, сульфаниламиды, некоторые уросептики и соли золота. Кроме того, он явно присутствует при возникновении апластической анемии у больных гепатитами (А, В и С), перенесших вирусную инфекцию Эпштейна – Барр, у беременных и т. д.

Патогенез. В основе развития апластических анемий лежит резкое уменьшение в костном мозге количества полипотентных стволовых клеток и неспособность их или стромы обеспечить полноценный гемопоэз. В части случаев это происходит из-за прямого повреждающего действия на стволовые клетки неблагоприятных факторов внешней среды или цитостатиков, в части – через иммунные механизмы. В любом случае недостаточное количество в костном мозге полипотентных стволовых клеток приведет к недопродукции кроветворных элементов всех ростков и уровней созревания, к запустению костного мозга (см. цв. вкл., рис. 5.4) и к развитию панцитопении крови.

Клиническая картина. Клинические проявления апластической анемии могут быть различными. В некоторых случаях она возникает остро и быстро прогрессирует, в других – заболевание течет относительно спокойно. На первое место в клинической картине выступает анемический синдром. Больные жалуются на общую слабость, одышку, сердцебиение и на плохую переносимость физических нагрузок. Углубление тромбоцитопении может привести к подкожным кровоизлияниям, кровоточивости десен, меноррагиям и повторным кровотечениям со стороны слизистых оболочек. Проявлением глубокой нейтропении могут быть рецидивирующие инфекции, включая ангину, стоматит, пневмонию, парапроктит.

В анализе крови выявляется нормохромная анемия разной степени выраженности и сниженное количество ретикулоцитов. Количество лейкоцитов ниже нормы за счет уменьшения числа гранулоцитов. В тяжелых случаях может быть агранулоцитоз, абсолютная моноцитопения и лимфопения. Количество тромбоцитов снижено, в тяжелых случаях до 20×10^9 и ниже.

Диагноз. Мысль об апластической анемии должна возникать у врача при наличии у больного клинических проявлений недостаточности эритроидного (анемия), мегакариоцитарно-тромбоцитарного (геморрагический диатез) и гранулоцитарного (инфекции) ростков кроветворения, а также отмеченных выше изменений крови. Поскольку пунктат костного мозга у многих больных апластическими анемиями получить не удастся, адекватным методом диагностики считается трепанобиопсия. Последняя выявляет выраженную аплазию кроветворения с замещением большей части костных фрагментов (> 75 %) жировой тка-

нию. В большинстве анализируемых участков эритроидные, гранулоцитарные и мегакариоцитарные элементы отсутствуют, а встречаются в основном лимфоциты и плазматические клетки. В то же время отдельные фрагменты костного мозга больных апластическими анемиями могут быть достаточно клеточными и содержать лимфоидные фолликулы. При этом считается, что основными критериями для диагноза тяжелой формы апластической анемии являются: количество гранулоцитов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$; количество тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$; скорректированное на нормальные цифры эритроцитов количество ретикулоцитов менее 1 % при клеточности костного мозга менее 30 %.

Дифференциальный диагноз апластической анемии следует проводить с другими видами анемий, в первую очередь с B_{12} - и фолиеводефицитными, миелодиспластическим синдромом, острым лейкозом и метастазами рака в костный мозг. В отличие от апластической анемии, при B_{12} - и фолиеводефицитных анемиях в большинстве случаев миелодиспластического синдрома и острого лейкоза костный мозг богат клеточными элементами. Кроме того, в нем представлены в увеличенном количестве бластные элементы. В случае же аплазии костного мозга из-за метастазирования туда раковых клеток их пласты в трепанатах костного мозга обнаруживаются без большого труда.

Лечение приобретенной апластической анемии представляет собой сложную задачу. Оно начинается с изъятия у больного опасных в отношении аплазии костного мозга лекарств и защиты его от действия других потенциальных индукторов аплазии. По мере необходимости проводится заместительная терапия (трансфузии эритроцитарной массы и тромбоконцентрата). Осуществляется профилактика и лечение инфекционных и грибковых осложнений соответственно антибиотиками, в том числе неадсорбируемыми в кишечнике, и противогрибковыми препаратами (низорал, дифлюкан, нистатин, вифенд, каспофунгин).

Специальные методы лечения тяжелой идиопатической апластической анемии включают: а) антилимфоцитарный глобулин (АЛГ); б) большие дозы глюкокортикоидов; в) циклоспорин-А или сандимун; г) гемопоэтические факторы роста (эритропоэтин, гранулоцитарно-макрофагальный и др.); д) циклофосфан; е) трансплантацию костного мозга.

Назначение АЛГ позволяет получить эффект у 50 – 60 % больных. Чаще всего АЛГ применяют в сочетании с большими дозами метилпреднизолона, который, помимо усиления самой терапии, помогает ослабить такие побочные эффекты антилимфоцитарного глобулина, как лихорадка, гипотензия, сывороточная болезнь и некоторые другие. Возможно также комбинированное лечение тяжелой формы апластической анемии АЛГ, высокими дозами метилпреднизолона и сандимунa, которое, по некоторым статистикам, может быть эффективно у 70 – 80 % больных. Наконец, у некоторых больных с иммунными формами апластической анемии терапию АЛГ можно успешно комбинировать с назначением циклофосфана.

Альтернативным методом лечения апластической анемии может быть пульс-терапия метилпреднизолоном ($1,0 \text{ г/сут}$) в течение 3 – 5 дней. Радикальным же методом лечения тяжелой формы апластической анемии являются миелотрансплантации. После трансплантации пятилетняя выживаемость наблюдается у 60 – 70 % больных.

Для лечения апластической анемии средней тяжести применяют глюкокортикоиды, например преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут в течение 1 – 2 мес. с последующим постепенным снижением дозы, и андрогены (оксиметалон $2,5 \text{ мг/кг/сут}$). При отсутствии эффекта показана спленэктомия.

5.5. ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Гемолитические анемии (ГА) представляют крайне разнородную группу заболеваний крови, при которых укорочена продолжительность жизни эритроцитов. По своей природе они могут быть *врожденными* и *приобретенными*.

Преждевременное разрушение эритроцитов может происходить двумя путями. Первый, более часто встречающийся, – внесосудистый или внутриклеточный гемолиз, при котором эритроциты разрушаются макрофагами ретикулоэндотелиальной системы. Как правило, он происходит при наличии на поверхности эритроцитов антител, к которым макрофаги проявляют особый интерес.

Другой причиной внутриклеточного гемолиза может быть повышенная врожденная или приобретенная деформабельность эритроцитов, затрудняющая их прохождение через синусоиды селезенки и, отсюда, ухудшающая их выживание. В случае внутрисосудистого гемолиза разрушение эритроцитов происходит непосредственно в сосудистом русле, а их содержимое поступает прямо в кровь. Как правило, повышенное разрушение эритроцитов сопровождается компенсаторным усилением их продукции, нередко в 6 – 8 раз.

5.5.1. Врожденные гемолитические анемии

В эту группу ГА входят анемии с нарушением мембраны эритроцитов (эритроцитопатии), дефектом ферментов (ферментопатии) и дефектом гемоглобина (гемоглобинопатии).

Наследственный микросфероцитоз. Врожденная микросфероцитарная гемолитическая анемия представляет собой группу семейных заболеваний, обусловленных патологией мембраны эритроцитов. У трех четвертей больных заболевание передается по аутосомно-доминантному типу, у четверти – по аутосомно-рецессивному.

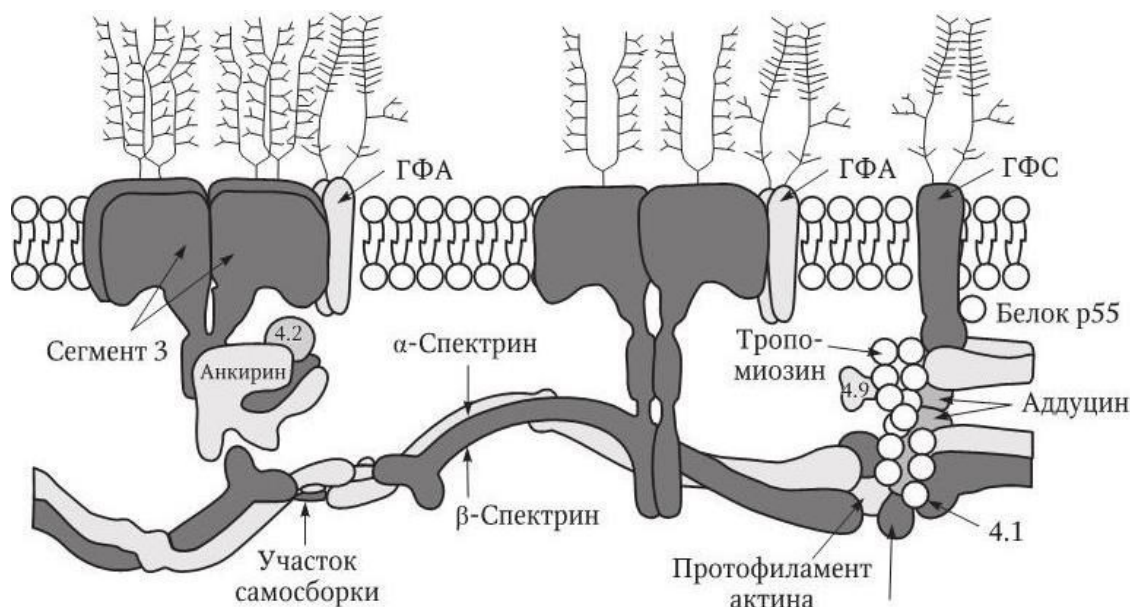


Рис. 5.5. Схематическое представление структуры цитоскелета эритроцита человека (Blood. Principles and Practice of Hematology. – Philadelphia: Lippincott, 1995. – P. 1726): ГФА – гликофорин А; ГФС – гликофорин С

Патология эритроцитов при наследственном микросфероцитозе обусловлена дефектами генов основных мембранных белков цитоскелета эритроцитов (рис. 5.5), а именно

спектрина, гены α и β которого расположены в локусах хромосом 1q22-q23 и 14q23-q24.2 соответственно; анкирина (8p11.2 – 70 %), AE1 – обменника анионов (17q21-qter – 25 %) или белка 4.2 (15q15). Необходимо отметить, что, несмотря на отмеченные генетические дефекты и аномальные цитоскелетные белки, костный мозг этих больных продуцирует эритроциты нормальной формы. Однако ввиду того что часть мембраны не поддерживается белками цитоскелета, при прохождении синусов селезенки она утрачивается. В результате отношение площади эритроцита к его объему постепенно уменьшается. Клетки становятся сферическими (см. цв. вкл., рис. 5.6), а размеры их отчетливо уменьшаются. Общая деформбельность таких эритроцитов еще больше снижается. В итоге они не могут пройти в отверстия селезеночных синусов, захватываются макрофагами и разрушаются.

Клиническая картина. Клиническая симптоматика наследственного микросфероцитоза включает анемический синдром, желтуху, изменение костей скелета и спленомегалию. Анемический синдром, как правило, выражен умеренно. Проявление желтухи варьирует и во многом зависит от функционального состояния печени. Если она работает хорошо, желтухи может не быть даже при выраженном гемолизе. В случае же функциональной недостаточности печени даже умеренный гемолиз может сопровождаться выраженной желтухой. Почти у всех больных имеет место спленомегалия разной степени выраженности. Чрезвычайно характерны также такие изменения костей, как «башенный череп» и «высокое небо», которые являются прямым отражением ненормального развития плоских костей новорожденных в условиях резко активированного гемолизом эритропоэза. Основными осложнениями заболевания могут быть гемолитические и апластические кризы, а также желчнокаменная болезнь.

Диагноз заболевания ставится при наличии у больного повторяющейся в течение жизни желтухи, отмеченных выше изменений со стороны костной системы и спленомегалии при выявлении подобных симптомов у нескольких членов семьи. Подтверждается диагноз обнаружением в крови микросфероцитов (менее 6 μ в диаметре), увеличенным содержанием ретикулоцитов, активацией эритроидного ростка в костном мозге, выявлением укороченной длительности жизни эритроцитов после мечения их Cr^{51} . Осмотическая стойкость эритроцитов при наследственном микросфероцитозе может быть снижена, хотя у некоторых больных это становится очевидным только после суточной инкубации эритроцитов при температуре 37 °C. С другой стороны, спонтанный лизис эритроцитов после 48-часовой их инкубации по сравнению с контролем может быть увеличен во много раз. Содержание гемоглобина крови обычно превышает 90 г/л, но в период кризов может резко снижаться. При обострении может быть отмечено повышение в крови непрямого билирубина, увеличенное содержание в кале стеркобилиногена и стеркобилина, а в моче – уробилиногена и уробилина. При ультразвуковом исследовании печени может быть выявлен холелитиаз.

Дифференциальный диагноз микросфероцитарной анемии следует проводить с другими гемолитическими и негемолитическими анемиями и различными видами желтух, в том числе доброкачественных. В отличие от других гемолитических анемий, диагноз микросфероцитарной анемии ставится с учетом наследственной природы заболевания, возможности характерных изменений плоских костей и выраженности феномена микросфероцитоза.

Отличить микросфероцитарную анемию от негемолитических желтух помогает выраженный микросфероцитоз и ретикулоцитоз в крови, снижение осмотической стойкости эритроцитов, наличие в костном мозге компенсаторной реакции эритроидного ростка на гемолиз, а также обнаружение спленомегалии без признаков портальной гипертензии. В трудных случаях могут помочь молекулярно-биологические исследования генов.

Лечение. Единственным способом лечения микросфероцитарной анемии является спленэктомия.

Наследственный эллиптоцитоз. Другим видом врожденной эритроцитопатии является эллиптоцитоз (см. цв. вкл., рис. 5.7).

В основе заболевания лежат мутации тех же генов α и β цепей спектрина, расположенных соответственно в локусах хромосом 1 (1q22-q23) и 14 (14q23-q24.2), а также белка 4.2 и гликофорина C, гены которых расположены в локусах хромосом 15 (15q15) и 2 (2q14-q21) соответственно. Что касается окончательных причин различия в форме эритроцитов при микросфероцитозе и эллиптоцитозе, они до конца не ясны.

Клиническая картина, принципы диагностики и терапии напоминают таковые при наследственном микросфероцитозе.

Гемолитическая анемия, связанная с дефицитом в эритроцитах глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы. В силу особенностей структуры эритроцита человека, не содержащего ни ядра, ни митохондрий, ни рибосом, единственным источником его энергии является глюкоза. Она диффундирует в эритроцит из плазмы крови и превращается в глюкозо-6-фосфат. Подавляющая часть глюкозо-6-фосфата (до 90 %) используется в ходе анаэробного гликолиза, остальной – с помощью пентозофосфатного шунта. Основным ферментом, участвующим в превращении глюкозы и энергоснабжении эритроцита, является глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа (Г6ФД), которая необходима для синтеза никотинамиддинуклеотидфосфата и глутатиона. В итоге при недостатке данного фермента в эритроците он недополучает и никотинамиддинуклеотидфосфат, и глутатион. В то же время известно, что восстановление глутатиона является основным механизмом защиты гемоглобина и мембран эритроцитов от окисления и, следовательно, от разрушения под действием многих окисляющих веществ, в том числе лекарств.

Дефицит Г6ФД связан с X-хромосомой и поэтому поражает в основном мужчин. Он зарегистрирован приблизительно у 200 млн человек, живущих в основном в Средиземноморье, на Ближнем Востоке, в Западной Африке и Юго-Западной Азии.

Клиническая картина. Дефицит Г6ФД обнаруживает себя в клинике острым внутрисосудистым гемолизом, который часто возникает на фоне острых инфекционных или каких-то других заболеваний, а также после приема различных медикаментов или еды конских бобов. Клинические проявления гемолиза обычно обнаруживают себя на 2 – 5-й день после воздействия провоцирующего агента. Выраженность симптомов может быть различной – от легкой желтушности до острой почечной недостаточности. Главными же признаками внутрисосудистого гемолиза будут лихорадка (как при малярии), боли в пояснице, появление темной или черной мочи из-за присутствия в ней гемоглобина.

Лабораторная диагностика. В межкризовый период картина крови не изменена. В период криза выявляется анемия, иногда очень тяжелая, с фрагментированными эритроцитами, тельцами Гейнца (окисленный денатурированный гемоглобин) (см. цв. вкл., рис. 5.8) в ретикулоцитах, повышенным ретикулоцитозом. При биохимическом исследовании в крови находят свободный гемоглобин, уменьшение содержания связывающего свободный гемоглобин гаптоглобина и умеренное повышение непрямого билирубина. В моче также обнаруживают свободный гемоглобин, а при умеренном гемолизе и наличии клеточного осадка – гемосидерин. В связи с тем, что количество Г6ФД в ретикулоцитах и молодых эритроцитах выше, чем в зрелых, дефицит этого фермента у больного может быть временно замаскирован. Однако повторное определение Г6ФД после купирования криза выявляет его дефицит.

Диагноз Г6ФД-дефицитной гемолитической анемии ставится на основе характерных особенностей гемолиза. В частности, появления на фоне инфекции или приема лекарств немотивированно высокой температуры тела, болей в пояснице, гемоглобинемии, гемоглобинурии и характерной для нее темной мочи, а также снижения гаптоглобина крови. Окончательный диагноз ставится после выявления у больного дефицита Г6ФД.

Дифференциальный диагноз этой формы гемолитической анемии проводится с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (болезнь Маркиафава – Микели) и гемолизинной формой приобретенной гемолитической анемии (см. ниже).

Лечение показано только при гемолитическом кризе. Оно начинается с немедленной отмены вызвавшего гемолиз препарата (делагил, фенацетин, аспирин в больших дозах, сульфаниламиды, нитрофураны, ПАСК и т. д.). Проводится инфузионное введение физиологического раствора, направленное на профилактику острой почечной недостаточности. В тяжелых случаях проводят обменные переливания крови и методы экстракорпоральной детоксикации. Трансфузия эритроцитарной массы показана только в случае тяжелой анемии. При этом в качестве доноров не должны использоваться родственники больного, у которых также может иметь место дефицит Г6ФД.

Профилактика гемолитических кризов заключается в своевременной диагностике заболевания, в том числе у родственников больного, тщательном опросе больных перед дачей лекарств о наличии гемолитических кризов в анамнезе, а также в объяснении больным необходимости осторожного обращения с лекарствами в будущем.

Гемоглобинопатии – это группа гемолитических анемий, обусловленных врожденным дефектом структуры глобина. Описано около 200 клинически значимых гемоглобинопатий, в основе которых лежат мутации глобина. Однако только некоторые из них сопровождаются развитием анемического синдрома.

Этиопатогенез. В норме кровь взрослых людей содержит три типа гемоглобина. Основным является гемоглобин А (Hb A), состоящий из двух α -цепей и двух β -цепей глобина ($\alpha_2\beta_2$). На него приходится 96 – 98 % всего гемоглобина (см. цв. вкл., рис. 5.9).

В гемоглобинах F и A₂, которые составляют соответственно 1 – 2 % или 2 – 3 % от общего содержания гемоглобина, β -цепь глобина заменяет γ -цепь (Hb F – $\alpha_2\gamma_2$) или δ -цепь (Hb A₂ – $\alpha_2\delta_2$). Синтез каждой цепи глобина кодируется отдельными генами, которые находятся на хромосомах 11 и 16. Наиболее часто встречающиеся гемоглобинопатии (S, C_iE)-обусловлены аномалией β -цепей глобина, а α -цепь при этом нормальная. Значительно реже встречается наследование двух различных патологических вариантов β -цепи глобина, по одному от каждого из родителей – двойная гетерозиготная гемоглобинопатия, примером которой является гемоглобинопатия SC. Среди гемоглобинопатий, связанных с Hb S, только гомозиготные или двойные гетерозиготные варианты обнаруживают выраженные клинические проявления. Напротив, нестабильные подварианты гемоглобина встречаются только при гетерозиготных вариантах, поскольку гомозиготные обычно несовместимы с жизнью.

Структурные особенности примерно 90 % аномальных гемоглобинов заключаются в замещении одной аминокислоты. Хорошей иллюстрацией гемоглобинопатии может быть серповидно-клеточная анемия.

Серповидно-клеточная анемия (СКА) – это врожденная гемолитическая анемия, обусловленная носительством гемоглобина с измененной структурой, получившего название Hb S.

Эпидемиология. СКА была описана Herrick в 1910 г. Она встречается во всех регионах мира, хотя чаще в неблагополучной по малярии Африке. В Европе больше всего носителей Hb S приходится на жителей Средиземноморья и Кавказа. С другой стороны, в силу сложившихся исторических особенностей формирования населения в США СКА с 72 000 зарегистрированных больных среди наследственных патологий стоит на первом месте.

Патогенез. Суть заболевания состоит в точечной мутации в 6-м кодоне гена β -цепи глобина, следствием чего является замещение глютаминовой кислоты на валин. Включение β -цепи в тетрамер приводит к образованию Hb S. Нерастворимость деоксигенированного Hb S приводит к его полимеризации и, как следствие, к снижению деформабельности и образованию серповидных эритроцитов (см. цв. вкл., рис. 5.10). В основе заболевания лежит

точечная мутация в гене α -цепи глобина, расположенного на хромосоме 11 в локусе 11p15.4. В результате точечной GAG D GTG мутации в 6-м кодоне α -цепи глобина формирующаяся в результате трансляции α -цепь глобина получает вместо глутаминовой кислоты валин. В свою очередь, включение таких α -цепей в состав тетрамера глобина приводит к тому, что из-за плохой растворимости Hb S в условиях деоксигенации или высокой концентрации гемоглобина он полимеризуется. Это приводит к нарушению естественной деформабельности эритроцитов и к их серповидноклеточности (см. цв. вкл., рис. 5.11). Естественно, что, проходя по сосудистому руслу и селезенке, такие эритроциты повреждаются, разрушаются и, более того, ответственны за закупорку части мелких сосудов и ишемию снабжаемых ими органов и тканей.

Клиническая картина. Клинические проявления СКА variabelьны и более выражены при гомозиготном (Hb SS), чем при гетерозиготном (Hb SC) варианте. Обострение заболевания носит кризовый характер. При этом часть больных в межкризовый период чувствуют себя хорошо, в то время как крайне тяжелые варианты могут закончиться летальным исходом еще в раннем детском возрасте. В качестве провоцирующих кризы факторов выступают: 1) инфекции; 2) стресс; 3) обезвоживание и увеличение осмолярности плазмы; 4) снижение парциального давления O_2 в крови; 5) холод; 6) применение сосудосуживающих препаратов; 7) некоторые другие реже встречающиеся причины. Как правило, заболевание себя не проявляет до тех пор, пока не произойдет замена Hb F на Hb S, что обычно имеет место через полгода. Ведущее место в клинике занимают периодически возникающие боли в различных участках тела и хроническая гемолитическая анемия, протекающая по типу кризов с внесосудистым компонентом гемолиза. Из других проявлений характерны тяжелые инфекции, как правило, начинающиеся уже в раннем детстве. Кроме гемолитических кризов возможно развитие апластических кризов. Серповидноклеточный криз характеризуется появлением острых болей в костях, спине, животе, конечностях, в области печени и/или селезенки. Как уже говорилось, болевой синдром связан с окклюзией сосудов и развитием инфарктов в тканях, на фоне которых нередко имеет место присоединение органной и полиорганной недостаточности. В частности, та же причина лежит в основе повышенной склонности к инфекциям, когда из-за множественных тромбозов сосудов и синусов селезенки развивается функциональная аспления. Наконец, такой же генез свойственен и неврологическим осложнениям (ишемические и геморрагические инсульты с развитием парезов, параличей, судорог, головных болей, рвоты, фотофобии). Здесь необходимо подчеркнуть, что у больных СКА могут быть немые крупные множественные инфаркты мозга, которые могут приводить к необъяснимому другими причинами снижению интеллекта и памяти.

Крайне характерно, хоть и variabelьно, при СКА поражение паренхимы печени, желчевыводящей системы и почек. Так, желчнокаменная болезнь проявляется уже в детском возрасте. Как вариант серповидно-клеточного криза часто развивается острый печеночный криз с некрозом гепатоцитов, который проявляет себя гепатомегалией, нарастанием желтухи, лихорадкой, увеличением АСТ и билирубина. Как правило, длительность печеночного криза не превышает двух недель, но может индуцировать печеночную недостаточность. Другим вариантом печеночного криза у больных СКА является острый печеночный криз с секвестрацией, который проявляется быстрым увеличением размеров печени и падением уровня гемоглобина в крови. Следующим вариантом печеночного криза может быть острый печеночный криз с внутрипеченочным холестазом, который проявляется выраженной гипербилирубинемией (без увеличения температуры), болями в печени, лейкоцитозом, печеночной недостаточностью и в конечном итоге приводит к смерти. Кроме того, в генезе поражения печени у больных СКА могут участвовать также вирусный гепатит или аутоиммунный гепатит и гемосидероз.

Поражение почечных сосудов и клубочков (см. цв. вкл., рис. 5.10) сопровождается развитием острой или хронической почечной недостаточности. При этом как во время гемолитического криза, так и длительное время после него могут иметь место: гипостенурия, протеинурия, гематурия и снижение клубочковой фильтрации. Неудивительно, что в этих условиях довольно часто развивается вторичная артериальная гипертензия.

Далее больным СКА свойственно поражение сердца и легких, в частности развитие острого инфаркта миокарда или ишемической кардиомиопатии с присоединением тяжелой сердечной недостаточности. В свою очередь, нарушение микроциркуляции в легких и тромбозы легочных сосудов predisполагают к развитию отека легких и тяжелой легочной гипертензии. Из других проявлений заболевания следует упомянуть о: а) частом снижении зрения, связанном с развитием ретинопатии; б) некрозах и язвенных поражениях кожи; в) возможности изменения конфигурации костей черепа и замедления физического и психического развития пациентов.

Для женщин с СКА характерны дисменорея, поликистоз яичников, фиброматоз молочных желез, а в случае беременности – высокий риск летальных осложнений как для матери, так и для плода, а для мужчин – приапизм, импотенция и, реже, гипогонадизм.

Лабораторные данные. Гипохромные микроцитарные дискоциты в мазках крови свойственны Hb SC, нормохромные эритроциты – Hb SS- и Hb S+ α -талассемиям. При всех вариантах СКА встречается пойкилоцитоз. Характерно также снижение гематокрита, числа эритроцитов и показателей гемоглобина крови как в межкризовый период, так и в период криза. Практически у всех больных имеет место ретикулоцитоз. Он меньше выражен при Hb S+ α -талассемия подварианте, а больше – в период гемолитического криза. Характерно появление Howell-Jolly телец в эритроцитах. В то же время только Hb SS-подварианту заболевания свойственны повышенный лейкоцитоз и тромбоцитоз. Наконец, характерные для СКА увеличение неконъюгированного билирубина, лактатдегидрогеназы, снижение гаптоглобина отражают степень гемолиза.

Диагноз. Мысль о СКА возникает у врача при наличии у больных признаков хронической гемолитической анемии врожденного характера, протекающей на фоне тяжелых инфекций и сопровождающейся ишемическими болями различной локализации. Подтверждает диагноз наличие в мазках крови серповидно-клеточных эритроцитов, а также электрофоретические и молекулярно-биологические исследования, направленные на предмет выявления Hb S. Что касается разграничения различных подвариантов заболевания, в частности Hb SS, Hb SC или Hb S+ α -талассемия, для достижения этой цели необходимо проведение специальных исследований. Среди них: а) электрофорез гемоглобина на целлюлозоацетатной пленке при pH 8,4; б) электрофорез гемоглобина на цитратном агаре при pH 6,2; в) тест на растворимость гемоглобина; г) ДНК-типирование (ПЦР, рестрикционный анализ, аллель-специфическая гибридизация и др.). В меньшей мере разграничению подвариантов СКА помогает анализ морфологии эритроцитов. В частности, серповидные эритроциты имеют место при гомозиготной (Hb SS) СКА, а мишеневидные эритроциты – при сочетании СКА с α -талассемией.

Дифференциальный диагноз следует проводить с другими гемолитическими анемиями наследственного характера, в частности с эритроцитопатиями. В отличие от микросфероцитоза и эллиптоцитоза, в мазках крови больных СКА присутствуют характерные серповидные эритроциты, которые первым двум патологиям не свойственны. Кроме того, для СКА характерны периодически возникающие боли в различных участках тела, нередко заканчивающиеся инфарктами, а также тяжело протекающие инфекции. Вместе с тем для окончательной верификации СКА и ее подвариантов крайне желательно определение гемоглобина Hb S по перечисленным выше методикам.

Лечение. Хотя радикального лечения СКА пока не придумано, основные симптомы заболевания могут быть устранены или смягчены при увеличении объема выпиваемой жидкости, использовании анальгетиков, антибиотиков и, в случае необходимости, заместительной терапии донорскими эритроцитами в объеме, обеспечивающем поддержание гемоглобина крови на уровне 100 г/л. При этом доля Hb S должна составлять < 50 %.

Поскольку увеличение в крови фетального гемоглобина, имеющего более низкое сродство к кислороду, уменьшает выраженность тканевой гипоксии, то назначение препаратов, увеличивающих количество Hb F у больных серповидно-клеточной анемией, можно рассматривать как компонент патогенетической терапии. С этой целью используют: 1) гидроксимочевину (0,15 – 0,3 мг/кг), которая увеличивает содержание Hb F путем торможения рибонуклеотид-редуктазы;

2) 5-азацитидин (гипометилирование ДНК – увеличение экспрессии гена α -глобина и, отсюда, увеличение Hb F); 3) децитабин (гипометилирование ДНК с увеличением экспрессии гена α -глобина и нарастанием Hb F); 4) аргинин бутират (ингибитор гистондеацетилазного комплекса); 5) эритропоэтин.

Важным компонентом лечения СКА является профилактика развития гемолитического криза с учетом перечисленных выше факторов риска. В этом плане особое значение имеет профилактика инфекций. В то же время профилактика тромбозов до конца не разработана, поскольку за их генез при СКА ответственны не только гиперкоагуляционный синдром и нарушение реологических свойств крови, но и изменение антитромботической и адгезивной функции эндотелия. По-видимому, более предпочтительно в этой ситуации назначение дезагрегантов, чем прямых антикоагулянтов, хотя в период гемолитического криза может быть оправданно также применение низкомолекулярных гепаринов. Поскольку устранение наблюдающегося во время гемолитического криза болевого синдрома может предотвратить нежелательный для СКА спазм периферических сосудов, уменьшить тканевую гипоксию и дальнейшее нарастание гемолиза, оно патогенетически значимо. С этой целью обычно используют как наркотические, так и ненаркотические анальгетики, вазодилатирующие препараты, антикоагулянты, дезагреганты, гидратацию и ингаляцию кислорода.

При тяжелом течении СКА возможно выполнение аллогенной трансплантации костного мозга, эффективность которой составляет около 70 %.

В качестве профилактики гемосидероза должны применяться хелаторы железа под контролем уровня ферритина. Так как у больных на фоне гемолиза и активного эритропоэза имеет место повышенное потребление фолиевой кислоты, показано профилактическое применение фолиевой кислоты в дозе 2 – 3 мг/сут.

Апластические кризы, которые, как правило, развиваются у детей после парвовирусной инфекции, могут потребовать адекватных трансфузий эритроцитов. В этом случае восстановление гемопоэза обычно происходит спонтанно в течение 10 – 14 сут. Вместе с тем следует помнить, что длительная заместительная терапия донорскими эритроцитами может привести к аллосенсибилизации пациентов, что диктует врачам необходимость применения эритроцитарных сред с учетом индивидуального подбора донора, а также использование фильтрованных, отмытых или размороженных эритроцитов.

5.5.2. Приобретенные гемолитические анемии

Эту довольно обширную группу ГА представляют заболевания как иммунной, так и неиммунной природы. Первые связаны с выработкой в организме агглютинирующих антител различных классов к эритроцитам больного, вторые – с повреждающим действием химических и физических факторов окружающей среды, а также клапанных и сосудистых протезов.

В группу иммунных ГА входят заболевания, при которых разрушение эритроцитов происходит под влиянием антител. Среди них выделяются изоиммунные, трансиммунные, гетероиммунные и аутоиммунные анемии.

В то же время по характеру повреждающих эритроциты антител иммунные гемолитические анемии могут быть: а) с неполными тепловыми агглютинидами; б) с тепловыми гемолизинами; в) с полными холодовыми агглютинидами; г) с двуфазными гемолизинами, причем появление в крови больного агглютининов способствует развитию внесосудистого гемолиза, а гемолизинов – внутрисосудистого.

Клинический опыт показывает, что наибольший удельный вес в группе приобретенных иммунных ГА (до 97 %) приходится на анемии с неполными тепловыми агглютинидами. В большинстве случаев гетероиммунных гемолитических анемий к выработке антител приводят инфекции или лекарства, которые в этом случае выполняют роль провоцирующего синтеза антител гаптена. В случае же аутоиммунных ГА ведущее место в патогенезе гемолитического синдрома имеет срыв исходной толерантности лимфоцитов к собственным клеткам организма.

Иммунная гемолитическая анемия с тепловыми агглютинидами. Эта форма ГА может начинаться по-разному. Реже имеет место очень бурный процесс, чаще – подострый и даже хронический. В первом случае на фоне полного благополучия у больного неожиданно падает гемоглобин, повышается температура тела и темнеет моча. Причем лихорадка, как правило, тем выше, чем острее протекает сам гемолиз. Селезенка не успевает увеличиться. Костный мозг богат клеточными элементами с расширенным эритроидным ростком. В крови помимо увеличенного количества ретикулоцитов может быть адаптационный лейкоцитоз и выраженный сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Нередко встречаются также эритрокариоциты. В других случаях темп развития болезни не столь бурный. Больных больше беспокоят слабость и другие признаки анемического синдрома, хотя может быть зарегистрировано и легкое повышение температуры тела, и увеличение селезенки, и различной степени выраженности желтушность кожи и склер.

Диагноз иммунной ГА с тепловыми агглютинидами ставится на основании появления у больного анемического синдрома, не связанного с кровопотерей. Он чаще всего выявляется на фоне какой-нибудь инфекции или приема лекарства, сопровождается разной степени выраженности желтухой, высоким ретикулоцитозом и выраженной адаптационной реакцией эритроидного ростка костного мозга. Гемолиз может быть подтвержден выявлением у больного укорочения жизни эритроцитов и повышением в крови непрямого билирубина. Иммунная природа гемолиза доказывается положительной прямой пробой Кумбса, обнаруживающей наличие фиксированных на эритроцитах больного антител. Если результаты пробы Кумбса будут отрицательны, можно использовать более чувствительный агрегационный тест.

Дифференциальный диагноз иммунной ГА следует проводить с врожденным микросфероцитозом. Поставить окончательный диагноз помогает то, что при микросфероцитозе анемия и связанная с ней желтуха носит отчетливый семейный характер. Она встречается у нескольких членов одной и той же семьи и может сопровождаться отмеченными выше изменениями в костной системе. Кроме того, диагностически значимой в отношении иммунного гемолиза будет положительная проба Кумбса.

Лечение ГА с тепловыми агглютинидами начинается с отмены провоцирующих ее лекарств. Неотложная терапия включает назначение глюкокортикоидов из расчета 1 мг/кг массы тела. При отсутствии эффекта начальную дозу преднизолон увеличивают в 1,5 – 2 раза или заменяют его на метилпреднизолон (метипред). При достижении положительного эффекта дозу глюкокортикоидов постепенно снижают. Если на этом фоне наступает рецидив

гемолиза, используют ритуксимаб или иммунодепрессанты, в частности азатиоприн (имуран) и сандимун (циклоспорин-А).

Следующей линией обороны считается назначение антилимфоцитарного глобулина и спленэктомия. Положительный эффект операции наблюдается у 65 – 70 % больных, у 15 % урежаются гемолитические кризы, которые теперь проходят без или с уменьшенными дозами стероидов. В то же время у 20 % больных спленэктомия эффекта не приносит. В этих ситуациях могут быть показаны и ритуксимаб, и такие иммунодепрессанты цитостатического действия, как циклофосфан, винкристин (онковин), хлорбутин и альфа-интерферон. В качестве важного стабилизирующего иммунный процесс средства может быть рекомендован также решительный отказ от приема молочных продуктов и животной пищи, которые, как известно, являются мощными естественными аллергенами. К сожалению, несмотря на все эти терапевтические ухищрения, у ряда больных приобретенными иммунными гемолитическими анемиями остановить патологический процесс до конца не удастся, что вынуждает больных к длительному приему и глюкокортикоидов, и иммунодепрессантов со всеми вытекающими отсюда последствиями.

Прогноз заболевания достаточно серьезный. Основные осложнения – желчнокаменная болезнь, тесно связанные с терапией глюкокортикоидами различные инфекции, стероидный диабет, язвенная болезнь, артериальная гипертензия, надпочечниковая недостаточность, остеопороз и некоторые другие.

Иммунная гемолитическая анемия с холодовыми агглютинидами. Своеобразие этой формы приобретенной гемолитической анемии состоит в том, что она встречается преимущественно у пожилых людей и часто сопровождается резко увеличенной (до 90 мм/ч) СОЭ, которая в термостате «нормализуется». Из других важных клинических и лабораторных признаков должны быть отмечены: выраженная полиагглютинабельность эритроцитов, затрудняющая определение группы крови, наличие в сыворотке крови М-градиента, ложноположительная реакция Вассермана, а также прогрессирующий во времени синдром Рейно.

Диагноз. Мысль о возможности у больного такой необычной формы гемолитической анемии возникает у врача в случае резко увеличенной СОЭ и больших сложностей с определением группы крови. Окончательный диагноз ставится с учетом положительной реакции агглютинабельности донорских эритроцитов I группы в сыворотке крови больного, поставленной в холодильнике, при отсутствии таковой в термостате (37 °C).

Дифференциальный диагноз следует проводить с другими формами гемолитических анемий, в том числе связанных с механическим повреждением эритроцитов. Помогает отличить ее отмеченный выше феномен панагглютинабельности эритроцитов I группы, выраженность агглютинации в холодильнике при отсутствии ее в термостате, а также четкая разница в определении СОЭ при различных температурных режимах.

Лечение. ГА с холодовыми агглютинидами на терапию глюкокортикоидами реагирует плохо. Поэтому основной линией обороны считаются иммунодепрессанты, в том числе с цитостатическим действием (имуран, циклофосфан, хлорбутин и мелфалан).

Прогноз заболевания достаточно серьезный. В частности, возможна трансформация в парапротеинемический гемобластоз (множественная миелома).

Иммунная гемолитическая анемия с гемолизинами. При ГА, обусловленной появлением в крови тепловых или, реже, двухфазных гемолизинов, нарушение целостности эритроцитарной мембраны происходит с помощью фиксированного на гемолизине компонента.

Клиническая картина при ГА с гемолизинами довольно своеобразна. Попадание гемоглобина прямо в кровь, а оттуда в мочу проявляется в клинике повышением температуры тела, болями в пояснице, появлением красной или темной мочи и, редко, присоединением умеренной желтухи. Однако в случае, если свободного гемоглобина в мочу поступает

мало или он активно переводится находящимися там клетками в гемосидерин, цвет мочи может быть не изменен.

В анализе крови имеют место анемия разной степени выраженности и ретикулоцитоз. Биохимическое исследование крови в период обострения обнаруживает увеличение свободного гемоглобина и снижение гаптоглобина. Анализ мочи, сделанный в период ее потемнения, обнаруживает присутствие в ней свободного гемоглобина. В то же время при наличии мочевого осадка в анализируемых клетках может быть обнаружен гемосидерин (см. цв. вкл., рис. 5.12). Из других специальных исследований заслуживают внимания проба Кумбса, сахарозный и кислотный тесты, проба на осмотическую стойкость эритроцитов и определение длительности их жизни.

Диагноз ГА с гемолизинами ставится на основании характерной клинической картины и отмеченных выше данных лабораторных исследований.

Дифференциальный диагноз, прежде всего, следует проводить с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (болезнь Маркиафавы – Микели) и с другими видами ГА.

Отличие от болезни Маркиафавы – Микели, при которой разрушение патологически измененных и чрезвычайно чувствительных к комплементу эритроцитов происходит в условиях ночного снижения рН крови, при этих видах анемий никакой связи со временем суток нет, положительна проба Кумбса. Помогает постановка сахарозного и кислотного тестов. В основе сахарозного теста лежит способность сахарозы увеличивать связывание комплемента эритроцитами. Для ее постановки берутся 3 пробирки. В первой эритроциты больного смешиваются с сывороткой донора и сахарозой. Во второй пробирке эритроциты донора смешиваются с сывороткой больного и сахарозой. В третьей пробирке эритроциты больного помещаются в собственную сыворотку и сахарозу. При болезни Маркиафавы – Микели максимальный гемолиз будет в первой пробирке, слабее – в третьей и отсутствует – во второй. Объясняется это тем, что при этой патологии резко увеличивается потребление комплемента, и отсюда его содержание будет выше в сыворотке донора, чем самого больного. В то же время неизменные эритроциты донора в сыворотке больного с пароксизмальной ночной гемоглобинурией не разрушаются. В случае же иммунных анемий гемолиз должен фиксироваться в третьей пробирке, где присутствуют и антитела, и чувствительные к ним эритроциты. В настоящее время выявление клонов пароксизмальной ночной гемоглобинурии достаточно просто осуществляется методом проточной флуорометрии, нацеленной на распознавание дефицитных по анкерному протеину (CD55 и CD59) лимфоцитов.

Что касается разграничения гемолитических анемий с тепловыми и двухфазными гемолизинами, его осуществляют следующим образом. Берут три пробирки с кровью больного. Одну помещают на 24-термостат, вторую – на такое же время на холод, а третью – на час в термостат и на час – на холод. При наличии в сыворотке крови тепловых гемолизин гемолиз будет в первой пробирке, а при наличии двухфазных – в третьей. Наконец, гемолиз патологических эритроцитов резко усиливается добавлением к ним слабого раствора соляной кислоты (кислотная проба Хема).

Лечение ГА с тепловыми гемолизинами поначалу не отличается от стандартного. Препаратами выбора являются глюкокортикоиды, доза которых должна быть адекватной, чтобы остановить гемолиз. Положительный эффект терапии оценивается по нормализации температуры. После достижения клинического эффекта, который может быть зарегистрирован у 90 – 95 % больных, доза преднизолона или метипреда постепенно снижается. При этом полная клиническая ремиссия достижима лишь у 5 % больных.

Второй «линией обороны» при гемолитических анемиях с тепловыми гемолизинами является спленэктомия, эффект от которой может быть у 66 – 68 % прооперированных больных. Часть больных после операции снова дают редкие гемолитические кризы, не требующие назначения глюкокортикоидов или купирующиеся ими. У 20 % больных эффекта от

спленэктомии достичь не удастся, что оправдывает назначение иммунодепрессивной терапии. Согласно накопленному опыту, предпочтительнее использовать циклофосфан или винкристин, чем азатиоприн (имуран), несмотря на то что последний дает значительно меньше осложнений.

5.6. ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ

Геморрагические диатезы представляют собой сложную группу заболеваний, связанных с нарушением сосудистого, тромбоцитарного и/или плазменного звеньев гемостаза. Они встречаются с частотой 10 случаев на 100 тыс. населения. Их лечение требует от врача специальных знаний и большого практического опыта.

механизмом к свертыванию крови является повреждение целостности сосудистой стенки, которое, с одной стороны, активирует адгезию и агрегацию тромбоцитов, с другой (через XII контактный фактор) – запускает внутренний механизм плазменного звена гемостаза (см. цв. вкл., рис. 5.13). Для остановки кровотечения из капилляров и сосудов малого калибра, как правило, достаточно первичной гемостатической пробки из массы адгезированных к коллагену и агрегированных тромбоцитов, в образовании которой принимают также прямое участие фибриноген и фактор Виллебранда (ФВ). Первый обеспечивает контакт тромбоцитов друг с другом, а второй ответствен за контакт тромбоцитов и коллагена.

Основными механизмами остановки кровотечений из более крупных сосудов являются уменьшение их просвета и выпадение фибрина. Фибрин образуется из фибриногена под действием тромбина, который отщепляет от фибриногена препятствующие полимеризации фибринопептиды А и В. В итоге фибриноген превращается в фибрин-мономер. Далее он может трансформировать фибрин-мономерные комплексы, которые под влиянием фибрин-стабилизирующего фактора XIII превращаются в нерастворимый фибрин. В то же время часть фибрин-мономерных комплексов снова распадается до фибрин-мономеров или поглощается клетками ретикулоэндотелиальной системы.

Классификация геморрагических диатезов:

III. Заболевания сосудов:

1. Наследственные.
2. Приобретенные.
3. Вызванные лекарствами.

III. Нарушения тромбоцитов:

1. Количественные:
 - а) наследственные;
 - б) приобретенные.
2. Качественные:
 - а) наследственные;
 - б) приобретенные;
 - в) вызванные лекарствами.

III. Нарушения факторов свертывания крови:

1. Наследственные:
 - а) один фактор;
 - б) множественные факторы.
2. Приобретенные: а) один фактор;
- б) множественные факторы.

IV. Множественные дефекты системы типа ДВС-синдрома.

Естественными противовесами свертывающей системы крови являются антитромбин III, система протеинов С и S, плазмин и простациклин. Под влиянием гепарина первый способен блокировать практически все основные этапы плазменного звена гемостаза, включая превращение фибриногена в фибрин-мономер. Активированный плазменный протеин С в присутствии протеина S способен расщеплять протеолитически активированные факторы VIII и V и таким образом тормозить образование активного фактора X и тромбина. Плазмин

принимает непосредственное участие в протеолитическом расщеплении нитей фибрина, а при необходимости способен разрушать и другие плазменные факторы свертывания крови. Что касается простациклина, он активно препятствует агрегации тромбоцитов.

5.6.1. Тромбоцитопении

Определение. Под тромбоцитопениями понимаются такие заболевания и синдромы, при которых количество тромбоцитов в крови не достигает $150 \times 10^9/\text{л}$. Удельный вес тромбоцитопений в группе геморрагических диатезов довольно высок (15 – 20 случаев на 100 тыс. населения). Они могут быть врожденными и приобретенными и вызываются: а) недостаточной продукцией тромбоцитов в костном мозге; б) секвестрацией их в сосудах или в селезенке; в) разведением, в частности, перелитой кровью; г) повышенным разрушением или потреблением тромбоцитов (табл. 5.1).

Таблица 5.1

Основные причины увеличенного потребления или разрушения тромбоцитов

Неиммунной природы	Иммунной природы	
	Врожденные	Приобретенные
Сердечно-сосудистые заболевания Аортокоронарное шунтирование ДВС-синдром Прием лекарств Эклампсия Гемодиализ Гемолитическо-уремический синдром Гиперспленизм Инфекции Сосудистые протезы Заболевания почек Болезнь Мошковица	Прием лекарств матерью Аллоиммунная неонатальная тромбоцитопения Неонатальные инфекции Иммунная тромбоцитопеническая пурпура у матери	Острая иммунная тромбоцитопеническая пурпура Хроническая иммунная тромбоцитопеническая пурпура Индукцированная лекарствами иммунная тромбоцитопения Посттрансфузионная пурпура

Встречаемость врожденных тромбоцитопений: синдром Алпорта; синдром Бернара – Сулье; врожденный дефицит тромбопоэтина; анемия Фанкони; синдром серых пластинок; аномалия Мея – Хегглина; синдром Вискотта – Олдрича.

Врожденная инфильтрация костного мозга:

- а) врожденные лейкемии;
- б) врожденный ретикулоэндотелиоз;
- в) врожденный мукополисахаридоз;

Врожденная гранулематозная болезнь.

Прием лекарств матерью:

- а) этанола;
- б) тиазидов;
- в) толбутамида;
- г) стероидов (эстрогенов или преднизона).

Материнские инфекции:

- а) цитомегаловирусная;
- б) вируса гепатита;
- в) краснухи;
- г) оспы.

Иммунные тромбоцитопении (ИТ) представляют сборную группу заболеваний, связанных с выработкой антител к предварительно измененным или даже к неизменным тромбоцитам. По своей природе они могут быть врожденными и приобретенными, а с учетом механизма образования антител подразделяются на:

а) *изоиммунные*, или *аллоиммунные*, при которых разрушение тромбоцитов обусловлено или их несовместимостью по одной из групп крови, или трансфузией реципиенту чужих тромбоцитов при наличии у него ранее выработанных антител к ним;

б) *трансиммунные*, связанные с переходом к ребенку через плацентарный барьер антител от ранее иммунизированной матери;

в) *гетероиммунные*, обусловленные первичным нарушением антигенной структуры тромбоцитов вирусом, лекарством или другим агентом, выступающим в роли гаптена;

г) *аутоиммунные*, при которых из-за срыва толерантности лимфоидной системы лимфоциты начинают вырабатывать антитела к своим исходно неизменным тромбоцитам.

Как показано в табл. 5.2, важное место среди *гетероиммунных тромбоцитопений* занимают заболевания, связанные с приемом лекарств. Последние чаще всего выступают в роли гаптена, комплекс которого с иммунными белками плазмы находится на тромбоците, фиксирует комплемент, а затем удаляется из циркуляции макрофагами вместе с несущими иммунные комплексы тромбоцитами. Естественно, что при очередном попадании лекарства в организм сенсibilизированные им больные обнаружат быстрое снижение количества тромбоцитов и, наоборот, их повышение вскоре после отмены препарата.

Таблица 5.2

Лекарства, вызывающие иммунные тромбоцитопении

I	Соли золота	Фенилбутазон	Мышьяк
	Гепарин	α-Метилдопа	Фенопрофен
	Хинидин	Блеомицин	Клинорил
	Дифенилгидантоин	Хлорпропамид	Хинин
	Сульфаниламиды	Ацетазоламид	Паск
	Индометацин	Ампициллин	Цетамифен
	Аспирин	Изониазид	Циметидин
	Гипотиазид	Толбутамид	Антозолин
	Оксифенбутазон	Триметоприм	Диазоксид
	Фуросемид	Пенициллин	Цефалотин
	Рифампицин	Барбитураты	
	Наперстянка	Окситетрациклин	
II	Аллопуринол	Нитроглицерин	Антипирин
	Цефалексин	Параметадон	Новобиоцин
	Хлордиазепоксид	Приницилламид	Клоназепам
	Диазепам	Примидон	Фенитоин
	Гентамицин	Пропилтиоурацил	Линкомицин
	Имипрамин	Салицилат натрия	Тиогуанан
	Левамизол	Спиронолактон	Мепробамат
	Лидокаин	Стрептомицин	Тиоурацил
	Метициллин	Тобрамицин	и другие

Аутоиммунная тромбоцитопения представляет собой часто встречающееся заболевание крови. В ее основе лежит образование с последующей фиксацией на тромбоцитах иммуноглобулина G, который и ответственен за их быстрое разрушение в ретикулоэндотелиальной системе.

Недостаток тромбоцитов в крови проявляет себя в нескольких направлениях. Во-первых, не образуется или плохо образуется тромбоцитарная пробка, что приводит к увеличению длительности кровотечения и появлению экхимозов и синяков в местах небольших травм. Во-вторых, из-за недостаточного поступления питательных веществ к эндотелию, главными «кормильцами» которого являются тромбоциты, начинает страдать сосудистая стенка, что, несомненно, способствует и появлению, и прогрессированию геморрагического диатеза.

По течению аутоиммунную тромбоцитопеническую пурпуру можно разделить на острую, рецидивирующую и хроническую формы.

Острая форма болезни более свойственна детям, в равной мере мальчикам и девочкам. Она часто возникает на фоне перенесенных сезонных (зима – весна) вирусных инфекций, в том числе типичных детских инфекций и острых респираторных заболеваний. Промежуток времени между появлением пурпуры и перенесенной инфекцией, как правило, составляет две недели, а средняя продолжительность измеряется 1 – 2 мес. Эта форма благоприятнее, чем хроническая, хотя при отказе от глюкокортикоидной терапии смертельные исходы не считаются редкостью.

Хронической формой преимущественно страдают взрослые, причем женщины в 2 раза чаще мужчин. Нередко заболевание может продолжаться 30 лет и более. Что касается ремиссий, то они в основном заключаются не в нормализации количества тромбоцитов, а в исчезновении геморрагий.

Рецидивирующими формами аутоиммунной тромбоцитопении могут болеть и взрослые, и дети. При этом налицо не только повторные рецидивы заболевания, но и полные ремиссии. В большинстве случаев иммунная тромбоцитопения развивается без отчетливой связи с каким-либо сопутствующим заболеванием. С другой стороны, симптоматические варианты болезни встречаются при хроническом лимфолейкозе, миеломной болезни, хроническом активном гепатите, системной красной волчанке, ревматоидном полиартрите, диффузном токсическом зобе и ряде других заболеваний.

Клиническая картина. Больные обращаются к врачу из-за кровоизлияний в кожу и/или кровотечений из слизистых. Излюбленной локализацией мелкоточечных или петехиальных кровоизлияний является кожа нижних конечностей, где внутрикапиллярное давление выше, чем на верхних. Часть петехиальных кровоизлияний может сливаться, образуя экхимозы. По мере прогрессирования патологического процесса кровоизлияния могут появляться и на туловище, поражать сетчатку глаза и даже мозг. Относительно часто при иммунной тромбоцитопении встречаются носовые кровотечения, гиперполименорея и кровоточивость десен, особенно после чистки зубов. Характерно также образование синяков в местах инъекций. В то же время кровотечения из желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной и дыхательной систем встречаются реже. У части больных иммунными тромбоцитопениями важным клиническим синдромом может быть анемия. В этом случае появляются жалобы на слабость, учащение сердцебиения и головокружение.

Объективное исследование больного выявляет отмеченные выше изменения со стороны кожи и слизистых, может быть анемизация разной степени выраженности. Увеличение селезенки и печени малохарактерно. В то же время у некоторых больных имеет место увеличение лимфатических желез, особенно в области шеи, что в сочетании с субфебрильной температурой тела нередко симулирует системную красную волчанку.

Лабораторная диагностика. Самым простым тестом на тромбоцитопению, который может быть проведен в амбулаторных условиях, является *увеличение времени кровотечения*. Последнее определяется после нанесения на кожу мелкой раны. Для стандартизации результатов последнюю лучше наносить на средней трети предплечья, в условиях туго наложенной на плечо манжетки от прибора для измерения артериального давления. В норме длительность кровотечения из поврежденного сосуда не должна превышать полутора минут.

Другим важным ориентирующим на тромбоцитопению тестом может быть снижение ретракции кровяного сгустка. Это происходит из-за недостаточного поступления в плазму вырабатываемого тромбоцитами ретрактозима и наглядно проявляет себя невозможностью получения сыворотки из взятой без антикоагулянта свернувшейся крови. В то же время свертываемость крови у таких больных нормальная. Не изменены также каолин-кефалиновый и аутокоагуляционный тесты. Ввиду постоянной циркуляции в крови антитромбоцитарных антител, функциональная активность тромбоцитов больных иммунными тромбоцитопениями может быть изменена, что находит отражение в снижении их способности прилипать к стеклу, а также в нарушении АДФ-, тромбин- и коллаген-агрегации.

Диагноз тромбоцитопении ставится на основании характерной клинической картины и упомянутых выше лабораторных тестов, причем окончательный вывод о наличии у больного такого заболевания делается только после обнаружения в крови уменьшенного (менее $150 \times 10^9/\text{л}$) количества тромбоцитов. Последние лучше определять вместе с клиническим анализом крови, который сразу же позволит отвергнуть вторичные тромбоцитопении при лейкозах и апластической анемии. Вместе с тем в мазках крови может быть представлено

увеличенное содержание мегатромбоцитов. Как следствие повторных геморрагий может развиваться гипохромная железодефицитная анемия. Уточнение диагноза требует производства стеральной пункции, которая может обнаружить не только увеличение содержания мегакариоцитов, но и изменение их структуры (гиперсегментация ядра). В качестве вспомогательного диагностического теста может быть использовано определение в плазме и на тромбоцитах больного антитромбоцитарных антител. Если таковые обнаружены, диагноз иммунной тромбоцитопении можно считать доказанным; если нет, то отвергать такой диагноз все-таки преждевременно. Дело в том, что титр указанных антител может быть недостаточным для их идентификации, а наиболее насыщенные антитромбоцитарными антителами пластинки уже захвачены и разрушены макрофагами. Кроме того, следует иметь в виду, что определение антител на поверхности тромбоцитов сопряжено с большими методическими трудностями и поэтому в клинических условиях используется редко.

Дифференциальный диагноз иммунных тромбоцитопений проводят с таковыми неиммунного генеза, а также с симптоматическими тромбоцитопениями. В первом случае помогает поставить диагноз отсутствие у больных иммунными тромбоцитопениями заболеваний сердечно-сосудистой системы, особенно корригируемых постановкой искусственных клапанов сердца или сосудистых протезов, наличие в костном мозге увеличенного количества мегакариоцитов и положительные тесты на антитромбоцитарные антитела. Для исключения лейкозов и аплазий кроветворения учитывают данные клинического анализа крови и соответствующие изменения костного мозга. Для исключения системной красной волчанки, болезни Грейвса и ревматоидного полиартрита учитывают наличие у больных свойственных таким патологиям симптомов и соответствующие лабораторные тесты (LE-клетки, анти-нуклеарный фактор, антитела к нативной ДНК, ревматоидный фактор, увеличение гормонов щитовидной железы в крови и т. д.).

Лечение. Поскольку некоторые виды ИТ тесно связаны с приемом лекарств или с перенесенной недавно инфекцией, первой задачей лечащего врача является отмена этих препаратов и устранение из организма соответствующего инфекционного агента.

Что касается основных методов специфического лечения ИТ, они следующие:

- глюкокортикоиды;
- иммунодепрессанты (азатиоприн);
- внутривенное введение больших доз IgG;
- антилимфоцитарный глобулин;
- иммунокорректоры (сандиммун);
- спленэктомия;
- малые дозы винкристина или винбластина;
- интерферон- α ;
- даназол;
- антитела к CD20 (мабтера);
- ромипластин;
- и другие, реже используемые подходы.

При выборе терапии ИТ учитывают возраст больных. Основным же показанием к ее началу считается наличие у больного выраженного геморрагического синдрома, а не уровень тромбоцитопении.

Начинают лечение с назначения преднизолона в дозе 1 мг/кг веса. Эффект терапии (ослабление или исчезновение геморрагического диатеза, а также увеличение числа тромбоцитов) обычно регистрируется через 5 – 7 дней. При отсутствии эффекта первоначальная доза преднизолона увеличивается в 1,5 – 2 и даже в 3 раза. Показанием для снижения дозы преднизолона (не быстрее, чем 5 мг в 4 дня) будет полная ликвидация геморрагического диатеза на фоне отчетливо наметившейся тенденции к повышению количества тромбоци-

тов в крови. Если в ходе отмены глюкокортикоидов геморрагический диатез возобновляется или будет зарегистрировано критическое снижение тромбоцитов (ниже 10 % $10^9/\text{л}$), терапию преднизолоном заменяют на короткий курс метилпреднизолон (30 мг/кг/сут в течение 5 дней) или подключают к основной терапии азатиоприн (0,05 % 3 раза в день).

Альтернативным подходом к лечению острых форм ИТ является внутривенное (в течение 5 дней) введение больших доз (3 г) хорошо очищенного иммуноглобулина G, который особенно важен у детей и беременных.

Второй «линией обороны» хронической ИТ являются антилимфоцитарный глобулин и/или спленэктомия. Основными показаниями для спленэктомии считаются:

- недостаточная эффективность ранее проводимой терапии глюкокортикоидами, в том числе в комбинации с иммунодепрессантами;
- ограниченные возможности длительной терапии глюкокортикоидами у больных сахарным диабетом, язвенной болезнью, артериальной гипертензией, остеопорозом и некоторыми другими нарушениями обмена;
- способ профилактики будущих катастроф у женщин с ИТ, намеревающихся родить детей.

Спленэктомия проводится в условиях специализированного хирургического стационара под контролем гемограммы и уровня тромбоцитов. Для предотвращения развития нежелательной надпочечниковой недостаточности плановая доза глюкокортикоидов непосредственно перед операцией должна удвоиться. Кроме того, из-за высокого риска развития пневмококкового сепсиса у спленэктомизированных больных все готовящиеся к спленэктомии пациенты должны быть предварительно иммунизированы пневмококковыми вакцинами.

В результате такой тактики ведения больных ИТ стойкого положительного эффекта удается достичь у 90 % детей и приблизительно у 60 – 70 % взрослых. Из других способов лечения, используемых для лечения рефрактерных к стандартной терапии ИТ, заслуживают внимания: а) большие дозы метилпреднизолон; б) иммуносупрессивная терапия циклофосфаном или азатиоприном; в) винкристин, винбластин, колхицин или этопозид; г) низкие дозы антирезус-0 (D) иммуноглобулина G; д) даназол; е) α -интерферон; е) аферез или плазмаферез с антистафилококковым протеином А, которые направлены на удаление из циркуляции антитромбоцитарных антител; ж) большие дозы аскорбиновой кислоты; з) дапсон; и) лечебное анти-CD20-антитело – мабтера; к) ромипластин.

Механизм действия при ИТ алкалоидов барвинка розового (винкристина и винбластина), колхицина и группы алкалоидов подофиллотоксина (вепезид и этопозид) приблизительно одинаков. Он связан с прямым воздействием указанных препаратов на основной опорный белок цитоскелета тромбоцитов и макрофагов – тубулин. Поскольку последний формирует микротрубочки, без которых полноценный фагоцитоз невозможен, эта функция макрофагов во время лечения названными препаратами частично утрачивается, в том числе и в отношении покрытых антителами тромбоцитов.

Обычно винкристин для лечения ИТ вводится внутривенно в дозе 0,5 мг один раз в неделю, и такая терапия продолжается в течение 6 нед. Эффективность терапии оценивают через 2 – 3 нед., а в случае успеха эффект может сохраняться 6 мес. и более. До недавнего времени основным сигналом для остановки терапии винкристином являлась периферическая нейропатия в виде полинейропатии, локальных невритов и парезов, в особенности кишечника, частота которых при использовании вышеупомянутых малых доз винкристина стала минимальной.

Колхицин, подобно винкристину и винбластину, связывается с тубулином и нарушает такие зависимые от микротрубочек процессы в макрофагально-моноклеарной системе, как фагоцитоз. В результате его применения полные и частичные ремиссии ИТ удается получить у 20 и 40 % больных соответственно.

Что касается этопозида, этот препарат может обеспечить длительные стойкие ремиссии у больных с недавно возникшей ИТ. При этом ожидаемого миелотоксического эффекта от действия этопозида не наблюдалось.

Внутривенные инфузии иммуноглобулина G в дозе 400 мг/кг/сут, вводимые в течение 5 дней, способны поднять уровень тромбоцитов крови выше $50\% 10^9/\text{л}$ у 83 % леченых пациентов. Одним из объяснений положительного эффекта иммуноглобулина при ИТ является блокада Fc-рецептора макрофагов и отсюда меньшее повреждающее воздействие последних на циркулирующие в крови тромбоциты.

Основными же недостатками терапии большими дозами иммуноглобулина G следует считать ее дороговизну и нестойкость эффекта. Поэтому назначение высоких доз иммуноглобулина G, прежде всего, оправданно для купирования остро возникающего геморрагического синдрома у детей, а также как важный этап подготовки к спленэктомии.

Альтернативным подходом для блокады Fc-рецептора макрофагальномоноклеарной системы у Rh-положительных больных с ИТ может быть внутривенное или внутримышечное введение анти-Rho иммуноглобулина G в дозах 0,75 – 4,5 мг в течение 1 – 5 дней.

Даназол представляет собой алкилированный в 17-й позиции синтетический андроген с минимальным вирилизующим эффектом. Клинический опыт показывает, что этот эффект даназола при ИТ во многом зависит от длительности терапии, возраста и пола больных, а также от состояния их селезенки. В частности, женщины реагируют на даназол лучше мужчин. В то же время ранее спленэктомизированные больные (50 – 60 %) на даназол практически не реагируют. Иммуномодулирующий эффект даназола при ИТ связывают с уменьшением продукции антитромбоцитарных антител, а также с уменьшением числа Fc-(IgG-) рецепторов на фагоцитирующих тромбоциты клетках. Рекомендуемые начальные дозы даназола должны быть не менее 600 – 800 мг/сут, в то время как для поддержания эффекта достаточно приема 200 мг два раза в неделю.

Положительный эффект α -интерферона при лечении взрослых больных с ИТ связывают с его прямым ингибирующим влиянием на В-клетки. Обычно для получения эффекта он вводится в дозе 3 млн ед. в течение 12 дней. Основные побочные эффекты интерферона – различные аллергические реакции, лихорадка разной степени выраженности, а главное – утяжеление самой тромбоцитопении (из-за его прямого тормозящего влияния на деление костномозговых элементов).

Из других способов терапии ИТ заслуживают внимания: а) ежедневная очистка плазмы от антитромбоцитарных антител; б) удаление антитромбоцитарных антител с помощью плазмафереза со стафилококковым протеином-A; в) использование больших доз аскорбиновой кислоты, вводимых внутривенно; г) применение дапсона; д) внутривенное введение анти-CD20-антитела – мабтеры; е) использование агониста тромбоцитарного рецептора ромипластина. Два последних препарата дороги. Однако положительный опыт использования их при тяжелых, рефрактерных к стандартной терапии формах ИТ, в том числе после аллотрансфузии, обнадеживает.

5.6.2. Тромбоцитопатии

Определение. Тромбоцитопатии – это врожденные нарушения тромбоцитарного звена гемостаза, связанные с продукцией костным мозгом неполноценных в отношении адгезии, агрегации или реакции высвобождения (секреции) пластинок. Они наследуются по ауто-сомно-доминантному или рецессивному типу и имеют однотипную клиническую картину.

Нарушение адгезии тромбоцитов к субэндотелиальным элементам имеет место при болезни Бернара – Сулье. В основе нарушения гемостаза лежит дефект тромбоцитарной мембраны, а именно отсутствие на ней гликопротеина Ib, что приводит к нарушению вза-

имодействия тромбоцитов с ФВ (см. цв. вкл., рис. 5.14), а через него – с субэндотелиальными структурами сосудистой стенки. Примером заболевания с нарушением фазы первичной агрегации тромбоцитов может быть тромбастения Гланцмана, при которой главную роль в патогенезе нарушений тромбоцитарного звена гемостаза играет дефицит/дефект мембранного гликопротеинового комплекса IIb/IIIa, являющегося рецептором для фибриногена. Взаимодействие последнего с гликопротеином IIb/IIIa и Ca^{2+} необходимо для агрегации тромбоцитов и ретракции кровяного сгустка. В итоге тромбоциты больных тромбастенией Гланцмана не способны реагировать полноценно ни на один из стимуляторов агрегации, в том числе на АДФ, адреналин и коллаген. При этом имеет место также отчетливое снижение ретракции кровяного сгустка.

Клиническая картина. Геморрагические проявления при наследственных тромбоцитопатиях появляются в раннем детстве и имеют однотипный характер. Доминируют петехии и пятнистые кровоизлияния на коже. Они появляются спонтанно или после небольших травм. Характерны также десневые, носовые и маточные кровотечения. Реже встречаются желудочно-кишечные кровотечения и кровотечения во время операций и родов.

Диагноз. Мысль о врожденной тромбоцитопатии возникает у врача при наличии в клинике кровоточивости капиллярного типа, наличии удлиненной кровоточивости на фоне нормального содержания тромбоцитов в крови. Лабораторное обследование позволяет выявить первичное нарушение адгезии, агрегации или секреции в тромбоцитах, которое может сопровождаться также нарушением ретракции кровяного сгустка.

Дифференциальный диагноз тромбоцитопатий следует проводить с другими геморрагическими диатезами, проявляющими себя нарушением функции тромбоцитов, в частности с болезнью Виллебранда. В отличие от тромбастении Гланцмана, при которой нарушены все виды агрегации тромбоцитов, при болезни Виллебранда прежде всего нарушается реакция на ристомидин (ристоцитин), которая корригируется добавлением ФВ. В отличие же от болезни Виллебранда при синдроме Бернара – Сулье добавление ФВ не корригирует выявленный дефект нарушенной агрегации тромбоцитов на ристоцитин, поскольку он связан с отсутствием на тромбоцитах IIb гликопротеинового рецептора для ФВ. Кроме того, при болезни Виллебранда, помимо нарушения в адгезии тромбоцитов, наблюдается снижение коагуляционной активности фактора VIII (VIII: C), поскольку в норме ФВ выполняет роль носителя коагуляционного компонента фактора VIII и защищает его от разрушения в крови. Наконец, при синдроме Бернара – Сулье в мазках крови могут присутствовать гигантские тромбоциты, что для болезни Виллебранда не характерно.

Лечение. Некоторое улучшение функциональной активности тромбоцитов при кровотечении может быть достигнуто с помощью дицинона (внутривенно, *per os*) или 1 % раствора АТФ (по 1,0 г внутримышечно ежедневно) со жженой магнезией по 0,5 г 3 раза в сутки в течение месяца или внутримышечно 10 инъекций адроксона (по 1 мл 2 – 4 раза в день). Положительный эффект приносит фитотерапия (настой крапивы, тысячелистника и подорожника).

Прогноз при наследственных тромбоцитопатиях, как правило, благоприятный. Естественно, он ухудшается при кровоизлияниях в мозг и в сетчатку глаз, приводящих к церебральным нарушениям и к потере зрения.

5.6.3. Вазопатии

Геморрагические диатезы, связанные с поражением сосудов, могут иметь врожденный и приобретенный характер.

Наследственные геморрагические вазопатии включают болезнь Ослера, синдромы Черногоубова – Элерса – Данлоса и Марфана, а также гемангиомы. Их патогенез так или

иначе связан с неполноценностью, точнее с неправильным развитием соединительной ткани, в том числе субэндотелия сосудов. Кровоточивость обусловлена малой резистентностью и легкой ранимостью сосудистой стенки, в частности в местах телеангиэктазий, а также слабой стимуляцией в этих участках адгезии и агрегации тромбоцитов.

Кровоточивость при наследственных вазопатиях обнаруживает себя в детском возрасте. Речь идет о легко возникающих геморрагиях в кожу, кровотечениях из слизистых оболочек носа, ротовой полости, желудочно-кишечного тракта. Характерны кровотечения из десен во время чистки зубов. Опасны кровоизлияния в мозг и внутренние органы.

Диагноз ставится на основании рано возникшего геморрагического диатеза у больных с возможными дефектами соединительной ткани, проявляющими себя различными пороками развития, но при отсутствии каких-либо выраженных изменений в тромбоцитарном звене гемостаза. В качестве вспомогательного разграничивающего теста может быть использован аспирин, при назначении которого (0,5 г) у больных с вазопатиями геморрагический диатез должен усиливаться, а при тромбоцитопениях нарастает незначительно.

Лечение наследственных вазопатий носит симптоматический характер. Для остановки кровотечения используют гемостатическую губку, фибриноген, прижигание кровоточащих сосудов и т. д.

Прогноз для жизни относительно благоприятный, хотя оснований для беспокойства у таких пациентов в жизни предостаточно.

Приобретенные вазопатии с проявлениями геморрагического диатеза встречаются в клинике значительно чаще врожденных (табл. 5.3), хотя в клиническом плане мало отличаются от них.

Основные лекарства, вызывающие вазопатии: аспирин, йод; изониазид, мепробамат, метилдопа, пиперазин, хинидин, гипотиазид, мышьяк, толбутамид, аллопуринол, резерпин, индометацин, соли золота, фуросемид, эстрогены, дигоксин, хлорпропамид, хинин, сульфаниламиды, левомецетин, варфарин и др.

Диагноз приобретенных вазопатий ставится при наличии в клинике разной степени выраженности поражений сосудов (атеросклероз, диабетическая ангиопатия, системные васкулиты и др.) в отсутствие отмеченных выше нарушений тромбоцитарного звена гемостаза.

Лечение направлено на коррекцию основного заболевания и неспецифическое устранение симптомов геморрагического диатеза.

Таблица 5.3

Заболевания сосудов, проявляющиеся повышенной кровоточивостью

Наследственные заболевания	Приобретенные сосудистые заболевания
Синдром Черногубова — Элерса — Данлоса	Коллагенозы
Синдром Марфана	Синдром Кушинга
Псевдоксантома	Макроглобулинемия
Дефицит цистатиониновой β-синтетазы	Множественная миелома
Геморрагическая телеангиэктазия	Амилоидоз
	Аллергические пурпуры
	Циркулирующие иммунные комплексы
	Аутоэритроцитарная сенсibilизация
	Повреждения сосудов, вызванные лекарствами

5.6.4. Коагулопатии

Определение. Коагулопатиями называются геморрагические диатезы, связанные с нарушением плазменного звена гемостаза. Они носят или врожденный (болезнь Виллебранда, гемофилии), или приобретенный характер (ДВС-синдром).

Болезнь Виллебранда

Болезнь Виллебранда является самой распространенной формой среди наследственных геморрагических диатезов. Заболевание передается по аутосомно-доминантному или рецессивному типу и встречается как у мужчин, так и у женщин. Поскольку ФВ необходим для полноценной адгезии и агрегации тромбоцитов и для поддержания антигемофильного глобулина, его недостаток приводит к нарушению как сосудисто-тромбоцитарного, так и плазменного звеньев гемостаза. В свою очередь, наличие двойного дефекта в системе гемостаза приводит к тому, что болезнь Виллебранда, с одной стороны, напоминает тромбоцитопатию, с другой – гемофилию.

Патогенез. Фактор Виллебранда представляет собой гликопротеин с молекулярной массой от 500 до 12 000 – 20 000 кДа (см. цв. вкл., рис. 5.13). Он состоит из однотипных димерных протомеров (субъединиц), которые кодируются геном хромосомы 12, и синтезируется в клеточных структурах эндотелия и мегакариоцитах. Синтезированный в мегакариоцитах ФВ поступает в тромбоциты, хранится в α -гранулах и выбрасывается из последних под влиянием вызывающих агрегацию стимулов. Роль ФВ в гемостазе связана с его мультимерным строением и наличием в каждой из его субъединиц строго дифференцированных доменов связывания с рецептором тромбоцитарной мембраны, коллагеном, фактором VIII и гепариноподобными гликозаминогликанами. В итоге он функционирует как белок – носитель фактора VIII и одновременно опосредует адгезию тромбоцитов к субэндотелиальным структурам поврежденных сосудов. При этом ФВ выполняет роль моста, соединяющего рецепторы тромбоцитарной мембраны Ib и IIb/IIIa (см. цв. вкл., рис. 5.13 и 5.14), а с другой стороны – коллаген, миофибриллы эластина, гепариноподобный гликозаминогликан. Нарушение путей синтеза и секреции ФВ приводит к возникновению различных форм болезни Виллебранда, различающихся и по тяжести, и по лабораторным проявлениям.

Клиническая картина. Болезнь Виллебранда проявляет себя очень рано. У детей в возрасте от года до 5 лет могут быть подкожные геморрагии и кровотечения из слизистых оболочек полости рта и носа. Причиной повышенной кровоточивости могут быть травмы и различные хирургические вмешательства (тонзиллэктомия, аденоэктомия, экстракции зубов). Наряду с этим бывают и самопроизвольные носовые кровотечения. На фоне вирусных инфекций верхних дыхательных путей последние могут стать профузными и приводить к анемии. При появлении менструаций у девочек они могут продолжаться от недели до месяца и носить характер меноррагий. При тяжелом течении заболевания встречаются спонтанно возникающие желудочно-кишечные кровотечения, апоплексии яичников, кровоизлияния в сетчатку глаза, гемартрозы и даже межмышечные гематомы. Гемартрозы, не столь частые при болезни Виллебранда, обычно поражают коленные, локтевые и голеностопные суставы. При этом клинико-рентгенологическая картина гемартрозов похожа на гемофильные.

В целом клиническое течение болезни отличается большим полиморфизмом клинических симптомов, что в первую очередь связано с различным содержанием и характером структурных изменений ФВ плазмы и тромбоцитов. На основании этих критериев выделяют несколько подвариантов или типов болезни. Первый, наиболее часто встречающийся

тип, выделяется на основании уменьшенного содержания в крови структурно неизмененного ФВ и полного набора мультимеров. Тип II может быть охарактеризован нормальным или субнормальным уровнем измененного по структуре плазменного ФВ, в мультимерном наборе которого или отсутствуют высокомолекулярные формы (подтип IIA), или имеет место его повышенная аффинность к Ib-рецептору тромбоцитарной мембраны, что обнаруживает себя ускоренной ристомидиновой агрегацией тромбоцитов в плазме больного. Наконец, при самом тяжелом и редко встречаемом типе III ФВ не определяется совсем ни в плазме, ни в тромбоцитах. В течении заболевания отмечаются периоды обострений и ремиссий. При этом в ходе взросления больного тяжесть клинических симптомов ослабевает.

Диагноз. Мысль о болезни Виллебранда возникает у врача при наличии в клинике рано возникающего геморрагического диатеза, обнаруживающего одновременно нарушения и тромбоцитарного, и плазменного звена гемостаза. Диагноз подтверждается следующими лабораторными признаками: 1) увеличение первичной длительности кровотечения; 2) снижение ристомидиновой адгезивности и агрегации тромбоцитов, устраняемое добавлением ФВ; 3) удлинение активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ); 4) снижение коагуляционной активности фактора VIII; 5) снижение уровня ФВ в плазме (определяется иммуноферментным методом) или нарушение его мультимерной структуры.

Дифференциальный диагноз болезни Виллебранда прежде всего проводят с гемофилией А. Опыт показывает, что наибольшие диагностические трудности возникают при разграничении легких форм болезней, когда столь характерное для болезни Виллебранда увеличение длительности кровотечения и нарушение адгезии тромбоцитов может быть не представлено. С другой стороны, эти лабораторные признаки могут обнаружиться из-за образования антитромбоцитарных антител на фоне частых переливаний крови у части больных с гемофилиями. В этом случае решающее диагностическое значение будет иметь прямое определение содержания антигена и активности ФВ, которые при гемофилии или не отличаются от нормы, или даже повышены.

Лечение. При легких и умеренных кровотечениях у больных с I типом болезни Виллебранда с нормальным содержанием ФВ в тромбоцитах показано медленное (10 – 20 мин) внутривенное введение аналога естественного антидиуретического гормона (десмопрессина) в дозе 0,3 мкг/кг массы тела в 30 – 50 мл изотонического раствора натрия хлорида. При этом повышение ФВ и антигемофильного глобулина регистрируется уже через 30 мин после начала инфузии и достигает максимума через 1,5 – 2 ч. Он удерживается на таком уровне в течение 12 ч, отчего требует повторного введения. Однако лечить десмопрессинном более 3 сут не рекомендуется в связи с опустошением последним гранул хранения ФВ в клетках эндотелия и отсюда – с необходимостью синтеза в них новых порций этого фактора.

Для лечения больных с вариантами заболевания, где ФВ в гранулах хранения отсутствует, используют свежемороженную плазму или криопреципитат, богатый ФВ. При определении гемостатической дозы препарата руководствуются коррекцией прокоагулянтной активности фактора VIII и первичной длительности кровотечения. Эффективность терапии оценивают клинически – по уменьшению интенсивности и продолжительности кровотечений и рассасыванию кровоизлияний. В случае переливания препаратов крови, содержащих и ФВ, и антигемофильный глобулин, уровень последнего увеличивается пропорционально введенному фактору и поддерживается на хорошем уровне. Необходимость в заместительной терапии антигемофильным глобулином возникает только при профузных и длительных кровотечениях. В этом случае фактор VIII вводится внутривенно до остановки кровотечения каждые 24 ч из расчета 20 ед./кг массы тела. Что касается остановки кровотечений из слизистых оболочек полости рта и носа, для этих целей может быть рекомендовано местное использование и тромбина, и гемостатической губки или марли. Прогноз при различных подвариантах заболевания неодинаков. Он более благоприятен при умеренно

выраженной форме болезни Виллебранда. В то же время тяжелое течение болезни, нередко наблюдающееся у больных с III типом болезни Виллебранда, может привести к анкилозу суставов и к тяжелой анемии.

Гемофилии

Гемофилии образуют группу наследственно обусловленных заболеваний крови, связанных с нарушением плазменного звена гемостаза. По современным классификациям могут быть выделены гемофилии А, В, С, D и E.

Гемофилия А – наследственный геморрагический диатез, связанный с нарушенной продукцией антигемофильного глобулина или фактора VIII. Поскольку ответственный за этот белок ген локализован на X-хромосоме и является рецессивным, гемофилией А в основном болеют мужчины. Женщины же, носители гена гемофилии, имеющие вторую X-хромосому (гетерозиготы), этим заболеванием не страдают. Исключение составляют лишь девочки-гомозиготы, которые родились в семье больного гемофилией отца и матери – переносчика этой дефективной X-хромосомы. Кроме того, у 10 – 15 % больных с приобретенной в ходе жизни мутацией гена антигемофильного глобулина гемофилия А может иметь и ненаследственный характер.

Патогенез. Нарушение гена, ответственного за синтез антигемофильного глобулина, чаще всего ассоциируется с продукцией функционально неполноценного фактора VIII (гемофилия А⁺) или, реже, с его количественным дефектом (гемофилия А[–]). В любом случае снижение активности фактора VIII приводит к резкому замедлению свертывания крови по внутреннему пути. При этом степень дефицита фактора VIII тесно связана с выраженностью геморрагического диатеза, что находит отражение и в классификации болезни. В частности, при тяжелой форме гемофилии А активность фактора VIII не превышает 5 %, при средней тяжести течения она варьирует от 5 до 10 %, а при легкой – превышает 10 %.

Клиническая картина. Основным симптомом в клинической картине являются периодически повторяющиеся эпизоды кровоточивости. Как правило, они регистрируются в раннем возрасте, но могут появиться и позднее 20 лет. Несмотря на рождение с геном гемофилии, новорожденные дети кровоточат редко, в том числе после перерезки пуповины. До полугода склонность к кровотечениям выявляется у немногих, и они могут появиться при надрыве уздечки языка или подрезании ногтей. Прорезывание молочных зубов проходит без кровоточивости. Однако острые края самих молочных зубов могут быть причиной кровотечений из-за прикусов языка, щек и губ. Когда ребенок начинает вставать и пробует ходить, возможность травматизации резко возрастает. Из-за того, что он падает, появляются гематомы туловища и головы. Когда же ребенок начинает активно ходить и бегать, открываются возможности для кровоизлияния в суставы, прежде всего коленные, локтевые и голеностопные. «Спонтанные» кровотечения (вне травматизации), прежде всего, присущи тяжелым формам гемофилии. С другой стороны, оперативные вмешательства, даже экстракция зубов, обычно сопровождаются повышенной кровоточивостью. Поскольку образование первичной тромбоцитарной пробки при гемофилии не нарушено, эти постоперационные кровотечения у больных гемофилией возникают не сразу, а через несколько часов, но из-за отсутствия выпадения фибрина могут продолжаться днями и даже неделями.

Как уже отмечено ранее, тяжесть клинических проявлений гемофилии будет зависеть от уровня фактора VIII. Когда он достаточно высок, вероятность «спонтанных» кровотечений минимальна. Наоборот, «спонтанные» кровотечения, в том числе кровоизлияния в суставы, становятся частыми при падении уровня фактора VIII ниже 5 %. Немаловажно и то, что первое кровоизлияние предрасполагает к повторным в тот же сустав.

Поскольку с возрастом тяжесть и распространенность поражений суставов прогрессирует, это может привести к тяжелой их дисфункции и в конце концов к инвалидизации больного. Не менее опасны для больных гемофилией также обширные и напряженные подкожные, межмышечные, субфасциальные и забрюшинные гематомы. Как правило, они болезненны, напряжены, часто флюктуируют, ассоциируются с развитием анемии, подъемом температуры тела и нейтрофильным лейкоцитозом, что симулирует флегмону. Следствием таких гематом может быть сдавление окружающих тканей и сосудов с последующим их некрозом, развитием параличей, нарушением чувствительности и атрофией мышц.

Особо опасными считаются обширные гематомы в мягких тканях подчелюстной области, шеи, зева и глотки, которые могут привести к стенозу верхних дыхательных путей и даже асфиксии.

Диагноз. Мысль о возможности у больного гемофилии возникает у врача при наличии в клинике сцепленного с полом геморрагического диатеза. Этот тип наследования характерен как для гемофилии А, так и для гемофилии В (дефицит фактора IX), которые могут быть окончательно разграничены только лабораторно.

Характерным для гемофилии является нарушение показателей, связанных с оценкой внутреннего пути свертывания крови, т. е. увеличение времени свертывания венозной крови, увеличение времени рекальцификации плазмы и АПТВ наряду с нормальными показателями протромбинового и тромбинового времени. При этом остаются неизменными тесты на нарушение тромбоцитарного звена гемостаза, как то: число тромбоцитов, длительность кровотечения, а также возможности адгезии и агрегации тромбоцитов. Решающим же в постановке диагноза гемофилии А будет обнаруженное в крови уменьшение коагуляционной активности фактора VIII.

Дифференциальный диагноз тяжелых форм гемофилии А прежде всего следует проводить с гемофилией В, при которой клиническая картина геморрагических проявлений и тип наследования могут быть идентичными. Помогает постановке диагноза использование заменно-перекрестных проб. В частности, коагуляционный дефект при гемофилии А может быть скорригирован плазмой, абсорбированной BaSO_4 , а при гемофилии В – простой сывороткой. В отличие от болезни Виллебранда, при которой тоже имеет место снижение активности фактора VIII, при гемофилии А не увеличивается время кровотечения и нет нарушения агрегации тромбоцитов с ристомидином.

Лечение. Срочной госпитализации подлежат больные с желудочно-кишечными, почечными, легочными кровотечениями, кровотечениями при прикусе языка, надрыве уздечки верхней губы, гематомами головы, шеи, забрюшинными гематомами, обширными гемартрозами, а также ранениями, требующими наложения швов.

Остановка кровотечения у больных гемофилией А связана с устранением имеющегося дефицита фактора VIII. С этой целью лучше всего использовать концентраты антигемофильного глобулина или криопреципитат плазмы. Для остановки небольших кровотечений допустимо введение свежемороженой плазмы, которая не позволяет поднять содержание фактора VIII выше 20 %. При этом следует помнить, что из-за опасности гипervолемии предельно допустимый объем вводимой плазмы не должен превышать 25 мл/кг/сут. В то же время свежесконсервированная кровь, содержащая низкое количество фактора VIII (всего 0,3 ед./мл), для лечения гемофилии А малоприспособна. Поскольку необходимая активность фактора VIII после трансфузии сохраняется только в течение 12 ч, для полной остановки кровотечения он должен вводиться повторно. Наконец, немаловажно и то, что характер и доза препарата должны быть тесно увязаны с интенсивностью кровотечения или объемом ожидаемого оперативного вмешательства, а планируемый уровень подъема фактора VIII обусловлен локализацией и выраженностью геморрагии.

В частности, для остановки умеренных кровотечений в мышцы без сдавления жизненно важных органов, кровотечений из слизистых полости рта, носа, умеренных гемартрозов, при удалении зуба, исключая моляры, уровень фактора VIII достаточно повысить до 10 – 20 %. Более тяжелые и обширные кровоизлияния в мышцы, тяжелые гемартрозы, желудочно-кишечные кровотечения и кровотечения при удалении нескольких зубов требуют повышения фактора VIII до 20 – 40 %. Наконец, при серьезных хирургических вмешательствах и тяжелых травмах оправданно повышение фактора VIII в первые сутки до 50 %, а в последующие – до 30 %.

Вследствие повторных трансфузий препаратов крови у некоторых больных гемофилией (5 – 10 %) могут сформироваться антитела к фактору VIII, ослабляющие его активность, что ставит врача перед необходимостью повышения общей дозы вводимых препаратов.

Что касается остановки кровотечений из поврежденной кожи и кровотечений из слизистых полости рта и носа, для этого могут быть использованы, с одной стороны, криопреципитат, с другой – местная обработка кровоточащего участка тромбином, тампон с 5 % раствором эпсилонаминокапроновой кислоты, давящая повязка и т. д. При необходимости наложения швов, которые для больного гемофилией могут быть серьезным травмирующим моментом, эта процедура должна проводиться под прикрытием гемостатических средств.

Поскольку основными причинами кровотечений у больного гемофилией могут быть травмы, сам ребенок и его родители должны быть предельно осторожными. В частности, такому больному нежелательно посещение дошкольных детских учреждений и участие в активных играх со сверстниками, езда на велосипеде. С другой стороны, крайне важно занятие плаванием, поскольку в воде опасность кровотечений невелика, а движения в суставах осуществляются легче. Неплохо также с ранних лет прививать такому ребенку интерес к настольным играм, к чтению книг и работе с компьютером, формируя таким образом склонность к умственному, а не к физическому труду.

Умеренно выраженная гемофилия А обычно протекает без серьезных осложнений. Тяжелые кровотечения наблюдаются лишь в результате операций, повреждений и травм. Напротив, при тяжелой форме заболевания имеют место частые кровотечения, особенно в суставы, что приводит к их необратимым деформациям и инвалидизации больного.

Гемофилия В (болезнь Крисмаса) – заболевание наследственной природы, которое обусловлено нарушением синтеза фактора IX. Заболевание передается по рецессивному типу и, так же как гемофилия А, сцеплено с X-хромосомой.

На его долю приходится от 8 до 15 % всех случаев гемофилий.

Патогенез. Снижение функциональной активности фактора IX может быть связано или с угнетением его синтеза, или с продукцией неполноценных молекул. В любом случае происходит замедление свертывания крови по внутреннему пути, что приводит к нарушению образования вторичной коагуляционной пробки и отсюда к повышенной кровоточивости.

Клиническая картина. Клинические проявления гемофилии В неотличимы от гемофилии А. Поэтому они разграничиваются только с помощью заменно-перекрестных проб или прямого исследования активности факторов VIII и IX.

Лечение. Принципы лечения больных гемофилией В во многом сходны с таковыми при гемофилии А. Основные отличия заключаются в выборе заместительных препаратов и режиме их введения. В частности, при гемофилии В с гемостатической целью используют свежезамороженную плазму и концентраты фактора IX. Поскольку фактор IX циркулирует в крови дольше, чем антигемофильный глобулин (18 – 30 ч), вводить его можно раз в сутки.

Трансфузии свежезамороженной плазмы, вводимой из расчета 10 – 15 мг/кг массы тела, позволяют повысить недостающий фактор на 10 – 15 %, что достаточно для купирования и острых гемартрозов, и посттравматических кровотечений, в том числе после удаления

зубов. Для купирования и предупреждения серьезных геморрагий, ожидаемых во время проведения больших хирургических вмешательств, концентрированные препараты фактора IX предпочтительнее свежзамороженной плазмы. Однако, чтобы избежать активации внутри-сосудистого свертывания и тромбозов, быстрое введение таких концентратов крайне нежелательно.

5.7. СИНДРОМ ДИССЕМИНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) (тромбогеморрагический синдром, коагулопатия потребления и т. д.) не является самостоятельным заболеванием, но осложняет течение многих связанных с ним болезней. Он описан сравнительно недавно, а встречается довольно широко.

Условия, при которых развивается острый ДВС-синдром:

Гинекологические происшествия:

- эмболия околоплодными водами;
- отслойка плаценты;
- эклампсия.

Внутрисосудистый гемолиз:

- посттрансфузионные гемолитические реакции;
- минимальный гемолиз;
- массивные трансфузии.

Бактериемия:

- грамотрицательная (эндотоксин);
- грампозитивная (бактериальные мукополисахариды).

Виремия:

- цитомегаловирус;
- гепатит;
- оспа.

Распространенные опухоли.

Лейкозы:

- острый промиелоцитарный лейкоз;
- острый миеломоноцитарный лейкоз;
- другие виды лейкозов.

Ожоги.

Раздавливание тканей и некрозы.

Заболевания печени:

- обтурационная желтуха;
- острая печеночная недостаточность.

Сосудистые протезы.

Заболевания сосудов.

Этиология. Если суммировать все многообразие возможных этиологических факторов возникновения ДВС-синдрома, они могут быть следующими:

а) активация свертывающей системы крови поступающими в циркуляцию эндогенными (тканевой тромбопластин, продукты некроза тканей и клеточного распада, околоплодные воды и др.) или экзогенными (бактериальные ферменты, змеиный яд, катехоламины и др.) агентами;

б) активация свертывающей системы распространенным повреждением эндотелиальной стенки (бактериальными эндотоксинами, вирусами, риккетсиями, иммунными комплексами и др.);

в) массивная внутрисосудистая агрегация тромбоцитов и/или эритроцитов, которая, в свою очередь, вызывает нарушение микроциркуляции, гипоксию тканей и ацидоз.

Патогенез. Суть синдрома состоит в том, что под действием пусковых факторов, будь то выделяемый поврежденными тканями тромбопластин или стимулирующий поврежде-

ние эндотелиальной стенки и агрегацию тромбоцитов эндотоксин, в организме больного происходит интенсивная активация (через тромбин) свертывающей системы крови, которая приводит к быстрому потреблению обычных факторов свертывания крови (прежде всего фибриногена, протромбина, факторов VIII, V и XIII) и тромбоцитов, к интенсивному внутрисосудистому фибринообразованию, вторичной активации с последующим истощением таких противосвертывающих систем, как гепарин – антитромбин III, протеин-С/протеин-S, фибринолиз и интенсивный протеолиз фибрина лейкоцитами. В результате у больного с ДВС-синдромом истощается не только свертывающая система крови и тромбоцитарный гемостаз, но и противосвертывающие механизмы (снижение в крови антитромбина III и плазминогена). Одновременно блокада микроциркуляции приводит к новым повреждениям клеток и тканей и высвобождению в циркуляцию новых порций протеолитических ферментов и тканевого тромбопластина. Появление же в крови большого количества продуктов расщепления фибриногена и фибрина чревато возможностью дополнительного углубления состояния гипокоагуляции.

В зависимости от преобладания тех или иных пусковых механизмов развития ДВС-синдрома могут быть выделены случаи с преимущественно экзо- или эндогенным запуском, а среди последних – преимущественно гемокоагуляционные, гиперагрегационные, иммунокомплексные, цитолитические и других разновидностей.

По течению ДВС-синдром может носить острый, подострый и хронический характер. Кроме того, З. Д. Федорова при *остром ДВС-синдроме* выделяет несколько стадий: I стадия – гиперкоагуляция; II стадия – гипокоагуляция без генерализованной активации фибринолиза; III стадия – гипокоагуляция с генерализованной активацией фибринолиза; IV стадия – полное несвертывание крови.

В результате этих превращений в сосудах, в том числе в неизмененных, начинают выпадать нити фибрина, которые, с одной стороны, нарушают микроциркуляцию, с другой – способствуют нарушению целостности протискивающихся через фибрин эритроцитов. В свою очередь, поврежденные эритроциты поставляют в сосудистое русло новые порции тромбопластина и таким образом поддерживают ДВС-синдром. Дополнительным, нарастающим по мере прогрессии ДВС-синдрома источником тромбопластина могут стать повреждаемые в результате нарушенной микроциркуляции клетки печени, почек, легких и других легкоранимых тканей. По мере того как тромбин выпадает в сосудистое русло, к нему начинают липнуть тромбоциты, что приводит к развитию тромбоцитопении.

Естественным противовесом повышенному свертыванию крови, которое имеет место при ДВС-синдроме, является активация противосвертывающих систем. Они представлены комплексом гепарин – антитромбин III, активированным протеином С и системой фибринолиза. Антитромбин III под влиянием естественно выделяемого гепарина может блокировать все основные факторы свертывания крови. С другой стороны, образующийся из плазминогена фибринолизин или плазмин, как протеаза, способен расщепить на отдельные фрагменты не только тромбин, но фибриноген, протромбин и некоторые другие важные факторы свертывания крови. Так, например, срезая у фибриногена карбоксильные остатки, плазмин расщепляет его до X-, Y-, D- и E-фрагментов. В свою очередь, продукты распада фибриногена могут объединяться с фибрин-мономерами до того, как они полимеризуются в фибрин. Вследствие такого объединения продуктов распада фибриногена с фибрин-мономерами последние не полимеризуются и остаются в растворе, что, с одной стороны, создает дополнительные препятствия для свертывания крови, с другой – основу для проведения таких диагностически значимых в отношении ДВС-синдрома паракоагуляционных тестов, как этанольный и протамин-сульфатный. В основе реакций лежит то, что добавленные к цитратной плазме больного этанол или протамин-сульфат позволяют очистить фибрин-мономеры от ПДФ и обеспечить их быструю полимеризацию. Поэтому у больных с ДВС-синдро-

мом при добавлении этанола или протаминсульфата быстро выпадают нити фибрина, что в контроле не наблюдается.

Дополнительная биологическая активность продуктов распада фибриногена состоит в том, что они, имея большое сродство к тромбоцитарным мембранам, могут прилипнуть к ним и нарушить их функцию. Отсюда при ДВС-синдроме возможны кровотечения даже при отсутствии выраженной тромбоцитопении.

Далее следует помнить, что плазмин, в отличие от тромбина, является мощным протеолитическим ферментом, который в равной мере переваривает и фибриноген, и фибрин. Кроме того, плазмин эффективно разрушает многие факторы свертывания крови, включая V, VIII, IX, XI, и некоторые плазменные белки, например СТГ, АКТГ и инсулин. Наконец, циркулируя в крови, плазмин может активировать C1-, C3-фракции комплемента и сам комплемент, что чревато последующими повреждениями и эритроцитов, и тромбоцитов. Разрушаемые комплементом эритроциты поставляют в кровь новый прокоагулянтный материал – аденозиндифосфат и фосфолипиды. То же самое наблюдается при лизисе тромбоцитов. Активация комплемента может привести к увеличению сосудистой проницаемости и отсюда к гипотензии и шоку.

Важное место в патогенезе ДВС-синдрома имеет активация системы кининов. В частности, во время свертывания крови имеет место активация фактора XII (XIIa) с последующим превращением прекалликреина в калликреин, а высокомолекулярных кининогенов – в циркулирующие кинины. В свою очередь, это способствует развитию сосудистой недостаточности, гипотензии и шоку.

Таким образом, свойственное ДВС-синдрому первичное тромбообразование обусловлено постоянной циркуляцией в крови тромбина и связанным с этим отложением высокополимеризованных фибрин-мономерных комплексов в мелких и реже в крупных сосудах. Параллельно с этим в крови постоянно циркулирует и плазмин, который в значительной мере ответствен за кровотечения. Основой для них служит связывание фибрин-мономеров продуктами распада фибриногена, сочетающееся с дисфункцией тромбоцитов. Способствует кровотечениям также повреждающее действие плазмينا на такие важные факторы свертывания крови, как VIII, IX, XI и некоторые другие.

Клиническая картина ДВС-синдрома зависит от того, протекает ли он в острой, подострой или в хронической форме, а также в какой стадии находится. При подостром и хроническом течении клиника ДВС-синдрома мало отличима от симптомов основного заболевания. В отношении внутрисосудистой коагуляции настраивает централизация кровообращения и гипертермия с кратковременным эффектом от жаропонижающих и сосудорасширяющих средств (мраморность кожных покровов, цианотичность ногтевых лож и слизистых, тахикардия, артериальная гипертензия, компенсированный метаболический ацидоз). При остром течении ДВС-синдрома наблюдаются повторные переходы от тромботических осложнений к геморрагическим и наоборот.

Одним из наиболее часто встречающихся проявлений острого ДВС-синдрома может быть поражение сосудов кожи с развитием инфарктов, петехий и гематом. Нарушение циркуляции во внутренних органах проявляется развитием острой почечной, церебральной или гепаторенальной недостаточности, шоковым легким. Реже встречаются тромбозы крупных магистральных сосудов. Кровотечения не являются обязательным симптомом ДВС-синдрома. Если они есть, то сначала носят локальный характер. Чаще всего их причиной является избыточное потребление факторов свертывания крови, тромбоцитопения, изменение функциональных свойств тромбоцитов, активация фибринолиза с образованием продуктов распада фибриногена. При развитии полной или почти полной несвертываемости крови локальные кровотечения сменяются общей кровоточивостью. При этом могут возник-

кать спонтанные синяки вокруг мест инъекций, в местах пальпации, кровоподтеки и гематомы, кровотечения из слизистых, кровоизлияния во внутренние органы.

Диагноз. На первом этапе развития ДВС-синдрома большинство коагуляционных тестов не отличаются от нормы. У таких больных может быть повышено содержание продуктов распада фибриногена в крови и регистрируется появление димеров. Далее увеличиваются АПТВ, тромбопластиновое и тромбиновое время, содержание в крови фибринпептида В и димеров.

Лабораторная диагностика. По мере утяжеления ДВС-синдрома происходит закономерное снижение количества тромбоцитов, нарушается их функция, уменьшаются фибриноген и пламиноген крови. Наоборот, прогрессивно нарастает плазмин и отмечается связанное с ним увеличение содержания димеров в крови. Характерна также фрагментация эритроцитов, положительные этанольный и протамин-сульфатные тесты. Что касается хронического ДВС-синдрома, то большинство определяемых при нем лабораторных величин, за исключением содержания продуктов распада фибриногена, от нормы не отличается.

Дифференциальный диагноз ДВС-синдрома проводят с другими геморрагическими диатезами и спонтанным фибринолизом. В отличие от тромбоцитопений и гемофилий ДВС-синдрому присущи клинические и лабораторные признаки повышенной свертываемости крови и фибринолиза, в то время как уровень тромбоцитов может не достигать критических величин. Кроме того, для ДВС-синдрома характерно нарастание в крови содержания ПДФ и димеров, уменьшение антитромбина III, а также повышение активности пламина. Положительны этанольный и протамин-сульфатный тесты.

У оперированных больных со спонтанно активированным фибринолизом при наличии в крови ПДФ и активации пламина тромбообразующий компонент (снижение антитромбина III и увеличение фибринопептида В, этанольный и протамин-сульфатные тесты) представлен слабо.

Лечение ДВС-синдрома представляет непростую задачу. Оно включает устранение вызвавшей ДВС-синдром причины (шок, инфекция, гемолиз и т. д.), назначение гепарина, дезагрегантов, антиферментных (трасилол, гордокс) и улучшающих микроциркуляцию (реополиглюкин) препаратов, реже глюкокортикоидов и блокаторов фибринолиза (транексамовая или α -аминокапроновая кислоты), а в случае необходимости и заместительной терапии плазмой, антитромбином III, фибриногеном, протромбином, тромбоконцентратом и т. д.

Профилактика ДВС-синдрома и лечение его на первых двух стадиях проводятся с использованием гепарина, который (через антитромбин III) способен заблокировать не только реакцию превращения фибриногена в фибрин, но весь каскад внутреннего звена гемостаза, а через фибриноген – и тромбоциты. Он может вводиться подкожно 2 – 3 раза в сутки в дозе 2500 – 5000 ЕД, что не требует регулярного контроля свертывания крови. Допустимо также внутривенное введение гепарина в 100 – 150 мл изотонического раствора хлорида натрия из расчета 70 – 50 – 30 ЕД/кг массы тела при I, II и III стадиях ДВС-синдрома соответственно. Ввиду скоротечности острого ДВС-синдрома и возможных серьезных геморрагических осложнений в большинстве ситуаций более оправданны фракционные гепарины, например фраксипарин, точкой ингибирующего действия которых является не антитромбин, а фактор Ха. Что касается стадии полного несвертывания крови, то в этом случае гепарин не вводится совсем.

Эффект действия гепарина оценивается лабораторно по снижению в крови продуктов распада фибриногена и фибрина, уменьшению выраженности этанольного и протамин-сульфатного тестов и т. д. Если этого не происходит, то прежде чем увеличивать дозу гепарина, надо проверить содержание антитромбина III и при необходимости довести его. Антитромбином гепарина является протамин-сульфат. Торможение резко активированных при трав-

мах и повреждениях тканей лизосомных ферментов, а также частичный блок фибринолиза, который имеет место на III и IV стадиях ДВС-синдрома, можно реализовать с помощью таких антиферментных препаратов растительного происхождения, как контрикал, трасилол или гордокс, разовые дозы которых составляют соответственно 20, 25 и 100 тыс. ЕД. В то же время синтетические ингибиторы фибринолиза (α-аминокапроновую кислоту и памб), способные стабилизировать тромбы в системе микроциркуляции почек, печени и мозга, предпочитают использовать местно или по очень строгим показаниям на поздних стадиях ДВС-синдрома. Наконец, на поздних стадиях ДВС-синдрома встает вопрос о заместительной терапии. С этой целью используют переливание плазмы, в том числе антигемофильной, реже фибриногена и криопреципитата. При этом следует помнить, что при быстром восстановлении микроциркуляции в ишемизированных частях тела и органах последние могут поставить в циркуляцию огромное количество накопившихся продуктов протеолиза, вызвать синдром реинфузии и вторую волну шока, к которой надо быть готовым. Кроме того, в период реабилитации необходимо продолжать лечение, направленное на коррекцию возможных проявлений почечной, печеночной, дыхательной недостаточности, восстановление белкового и электролитного гомеостаза и профилактику осложнений.

Прогноз при остром ДВС-синдроме чрезвычайно серьезный, что диктует настоятельную необходимость его распознавания и профилактики на самых ранних стадиях.

5.8. АГРАНУЛОЦИТОЗ

Определение. Агранулоцитоз – заболевание крови, при котором количество лейкоцитов в крови менее $1\% \cdot 10^9/\text{л}$, а гранулоцитов – менее $0,75\% \cdot 10^9/\text{л}$.

Этиология и патогенез. По патогенезу выделяют миелотоксический и иммунный варианты. Первый может быть следствием облучения, применения цитостатической терапии, воздействия на гранулоцитопоз бензола, солей тяжелых металлов и некоторых других неблагоприятных факторов внешней среды.

Возникновение иммунного агранулоцитоза чаще провоцирует прием лекарств. Среди них пальму первенства следует отдать анальгетикам, всем нестероидным противовоспалительным препаратам, сульфаниламидам и некоторым антибактериальным средствам. Прикрепляясь к мембране лейкоцитов, эти лекарства выполняют роль гаптена, который вместе с мембранными белками стимулирует лимфоциты к выработке антител к собственным гранулоцитам. Эти антитела, вместе с несущими их гранулоцитами, становятся естественной мишенью для макрофагов, что в конце концов и приводит к агранулоцитозу.

Лабораторная диагностика. Анализ крови больных агранулоцитозом чрезвычайно характерен. Бросается в глаза выраженная лейкопения, а содержание в крови гранулоцитов при пересчете на абсолютные числа не превышает $0,75\% \cdot 10^9/\text{л}$. В то же время содержание гемоглобина, количество эритроцитов, тромбоцитов и ретикулоцитов не изменено. Пунктат костного мозга может быть богат эритроидными и мегакариоцитарными элементами при полном опустошении гранулоцитарного ростка. При посеве крови и смывов со слизистых могут быть выявлены патогенные и условно-патогенные микроорганизмы и грибы.

Клиническая картина. В первые 7 – 10 дней с момента развития агранулоцитоза инфекции может и не быть. В то же время ее присоединение сопровождается резким утяжелением состояния больного. В частности, характерной реакцией тканей на инфекцию из-за отсутствия в них нейтрофилов является некроз. Речь может идти о некротической ангине, афтозном стоматите, некрозах кожи промежности, пейеровых бляшек и т. д. Далее у больного могут быть диагностированы пневмонии, в том числе абсцедирующие, развиваться бактериемия и сепсис. Естественно, типична высокая лихорадка, похудание и другие признаки интоксикации.

Диагноз. Мысль об агранулоцитозе должна возникать у врача при наличии в клинике некротических очагов инфекции или случайно обнаруженного снижения гранулоцитов менее $0,75\% \cdot 10^9/\text{л}$ при неизменных или малоизмененных эритроцитах и тромбоцитах. В пунктате грудины обнаруживается отсутствие в гемопоэзе гранулоцитарного ростка при сохраненных эритроидном и мегакариоцитарном.

Пример формулировки диагноза:

Агранулоцитоз иммунной природы, обусловленный приемом анальгетиков или сульфаниламидов. Некротическая ангина. Сепсис.

Дифференциальный диагноз следует проводить с инфекционным мононуклеозом, острым лейкозом и апластической анемией, при которых могут быть представлены и некротические изменения, и интоксикационный синдром. В отличие от агранулоцитоза, в крови и костном мозге больных инфекционным мононуклеозом, наряду с агранулоцитозом, будут представлены активированные вирусом Эпштейна – Барр широкоплазмменные лимфоциты и / или бластоподобные клетки; имеет место увеличение лимфатических желез и даже селезенки, а также положительная реакция Пауль – Боуналя.

В отличие от острого лейкоза при агранулоцитозе ни в крови, ни в костном мозге не увеличивается содержание бластных элементов. Что касается апластической анемии, то при

ней, наряду с гранулоцитопенией или агранулоцитозом, имеет место параллельное угнетение и эритроидного, и мегакариоцитарного ростков.

Лечение больных агранулоцитозом должно проводиться в стационаре. Для уменьшения контакта с потенциальными переносчиками инфекции больных помещают в боксированные палаты, снабженные специальными фильтрами и ультрафиолетовыми лампами для очистки воздуха. С той же целью рекомендуют только термически обработанную (вареную) пищу. Обязательным условием успешного лечения должна быть немедленная отмена всех опасных в отношении возможного индуцирования агранулоцитоза лекарственных препаратов. Для профилактики и лечения инфекции рекомендуется внутривенное (ни в коем случае не внутримышечное) введение антибиотиков широкого спектра действия. Кроме того, для «стерилизации» желудочно-кишечного тракта оправданно пероральное назначение таких неадсорбируемых в кишечнике антибиотиков, как канамицин, ристомицин, мономицин и др., а также противогрибковых препаратов (нистатин, низорал, оругал, вифенд, каспофунгин). В том случае, когда выход из иммунного агранулоцитоза затягивается до 10 и более дней, к антибактериальной и противогрибковой терапии оправданно подключение малых или средних доз глюкокортикоидов (например, преднизон 20 – 40 мг/сут) и даже гранулоцитарно-макрофагального ростового фактора. Что касается особенностей ведения миелотоксического варианта агранулоцитоза, то в этом случае глюкокортикоиды не показаны, а в терапии, наряду с антибиотиками и противогрибковыми препаратами, оправданно раннее использование стимулирующих гранулоцитопозэ ростовых факторов, андрогенов и карбоната лития.

Прогноз при агранулоцитозе достаточно серьезен, у части больных он может рецидивировать. Поэтому диагностика, лечебная тактика и обучение больных при агранулоцитозе должны быть безупречными.

5.9. МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Термин «миелодиспластический синдром» объединяет группу гетерогенных приобретенных заболеваний крови опухолевой природы, при которых патологический процесс начинается на уровне клеток-предшественников гемопоэза и обнаруживает себя нарушением дифференцировки клеток одного, двух или трех ростков кроветворения (рис. 5.15). Отсюда для МДС характерна би- или трицитопения крови при гипер-, нормо- или, реже, малоклеточном костном мозге. Другой отличительной особенностью МДС является необратимый, опухолевый, характер выявленных изменений крови и отчетливая тенденция к трансформации в острый лейкоз.

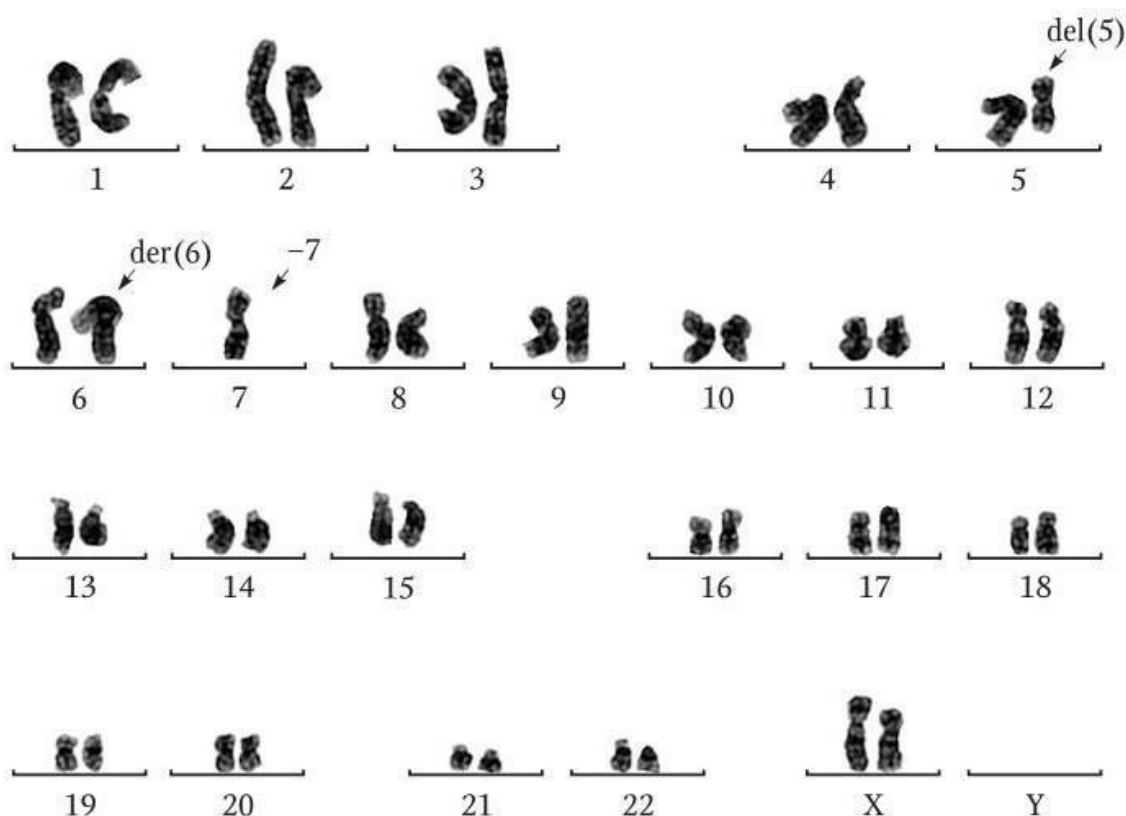


Рис. 5.15. Кариотип клетки костного мозга больной РАИБ, иллюстрирующий интерстициальную делецию части длинного плеча хромосомы 5, моносомию 7-й и дериват хромосомы 6 с дополнительным материалом на ее коротком плече части короткого плеча 1-й хромосомы. 45, XX, del(5)(q13q33), der(6)t(1;6)(p21;p22), -7 (представлен с разрешения Т. Л. Гиндиной)

Основной контингент больных с МДС представляют пожилые люди в возрасте старше 60 лет. Вместе с тем описаны случаи заболевания МДС и у детей. Согласно современным статистикам, МДС встречается с частотой 3 – 15 на 100 тыс. населения, приблизительно одинаково у мужчин и женщин.

Формирование сегодняшнего представления о МДС имеет длинную историю. Сначала было замечено, что развитию многих случаев острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) предшествовали длительно существующие и не поддающиеся стандартной терапии анемии, лейкопении, тромбоцитопении и панцитопении. Как правило, эти цитопении протекали на фоне относительно богатого костного мозга, содержащего некоторое число мегалобластных эле-

ментов, кольцевидных сидеробластов или клеток с другими чертами дисплазии не только в эритроидном, но и в гранулоцитарном и мегакариоцитарном ростках кроветворения. У других больных, наряду с только что отмеченными три- или бицитопениями, имело место умеренное повышение в костном мозге и/или в крови бластных форм. Наконец, у части больных с неординарными изменениями гемопоэза регистрировался нарастающий нейтрофильный лейкоцитоз с моноцитозом.

Позднее стали появляться данные о неслучайных клоновых изменениях хромосом при МДС, в частности о полной или частичной потере хромосом 5 и/или 7, транслокациях (1;3), (1;7) и (3;3), делециях 11q, 17p, 20q, трисомии 8 и др.

Обобщив все эти противоречивые наблюдения, совместная франко-американо-британская комиссия гематологов в 1982 г. предложила первую удобную рабочую классификацию МДС:

1. Рефрактерная макроцитарная анемия (РА).
2. Рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами (РСА).
3. Рефрактерная анемия с избытком бластов (РАИБ).
4. Рефрактерная анемия с избытком бластов в фазе трансформации (РАИБтр.).
5. Хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ).

Основой для разделения различных вариантов МДС в этой классификации служило содержание бластов и моноцитов в крови и костном мозге, а также содержание кольцевых сидеробластов в костном мозге. В частности, содержание бластов в крови и в костном мозге при РА и РСА должно было быть менее 1 и 5 % соответственно. При РАИБ и ХММЛ содержание бластов в крови и костном мозге менее 5 и 20 % соответственно, а при РАИБтр. в крови более 5 %, а в костном мозге должно быть от 20 до 30 %. Отличительной характеристикой РСА является увеличенное ($> 15\%$) содержание кольцевых сидеробластов в костном мозге, а ХММЛ – увеличенное ($> 1\% 10^9/\text{л}$) содержание в крови моноцитов.

Совершенствуя эту исходную классификацию МДС, эксперты ВОЗ расширили ее до 8 подвариантов, оставив неизменными лишь РА и РСА. В то же время РАИБ была модифицирована в РАИБ I (с увеличением бластов в крови и костном мозге до 4 и 9 % соответственно), а РАИБтр. – в РАИБ II (с содержанием бластов в крови и костном мозге соответственно от 5 до 19 % и от 10 до 19 %); сюда же включены атипично протекающие миелопролиферативные синдромы. Наконец, из новой классификации был исключен ХММЛ. При этом (по тактическим соображениям) все случаи РАИБтр. с содержанием бластов в костном мозге или крови более 19 % стали относить к острым лейкозам. Наконец, в новую классификацию были внесены 4 новые рубрики: 1) рефрактерная цитопения с многолинейной дисплазией (РАМД); 2) рефрактерная цитопения с многолинейной дисплазией и кольцевыми сидеробластами; 3) неклассифицируемые МДС; 4) МДС с изолированной делецией в клетках части длинного плеча 5-й хромосомы (5q-).

Как видно из этих классификаций, общим признаком МДС является наличие в кроветворных элементах черт дисплазии. Важнейшие из них: макроцитоз, пойкилоцитоз и фрагментация эритроцитов; гипосегментация ядер и гипогрануляция цитоплазмы гранулоцитов; появление в крови крупных тромбоцитов и фрагментов мегакариоцитов, мегалобластоз и аномалии ядер эритроидных предшественников, в частности межъядерные мосты, гипосегментация ядер мегакариоцитов и т. д.

Этиология. Окончательные причины МДС до конца не ясны. Среди потенциальных факторов фигурируют: радиация, цитостатики и другие мутагены. В этом убеждает наличие в клинике вторичных, связанных с предшествующим интенсивным цитостатическим и радиационным лечением, опухолей различных локализаций, множественной миеломы и лимфом. На это же указывают выявленные недавно многочисленные неслучайные повреждения хромосом в кроветворных элементах у больных с МДС, часть из которых тесно свя-

зана с воздействием на генетический аппарат клеток отмеченных выше факторов и имеет прогностическое значение.

Патогенез. Патологический процесс при МДС начинается на уровне клеток-предшественниц гранулоцитопоза, эритропоза, мегакариоцитопоза и В-лимфопоза. В начале заболевания в гемопоэзе больного возникает одна патологически измененная стволовая клетка, которая утрачивает частично свою способность дифференцироваться до конечных форм, но сохраняет при этом реальные возможности для самовоспроизводства и, следовательно, для формирования и поддержания вновь возникшего патологического клеточного клона. Пролиферативная активность образуемых этими клетками кроветворных элементов довольно высока. Вместе с тем большинство из них не достигают зрелых форм из-за резко увеличенного апоптоза, что хорошо объясняет развивающуюся у больных би- и трицитопению на фоне богатого клеточными элементами костного мозга. Важнейшим достижением в этой области явилось сделанное недавно открытие гомозиготной делеции с гаплонедостаточностью гена рибосомного белка RPS14 при 5q-синдроме. Этот белок является ключевым в созревании 18S рибосомной РНК. В случае его недостаточности в первую очередь страдает эритроидный росток кроветворения. В основе феномена лежит активация p53 и отсюда апоптоза, который может успешно корректироваться леналидомидом. Проведенные исследования показывают, что аналогичные молекулярные события могут иметь место и при других вариантах МДС, а также при ряде врожденных анемий и цитопений, в частности при анемии Даймонда – Блекфана (дефицит белка RPS19) и синдроме Швахмана – Даймонда.

При более тяжелых и прогностически неблагоприятных субвариантах МДС, каковыми являются РАИБ I и РАИБ II, в костном мозге и в крови нарастает процент бластных элементов, что, в свою очередь, резко отражается на эффективности гемопоэза в целом. На заключительном этапе трансформации МДС в острый лейкоз нормальный гемопоэз сходит на нет, а набравший силу лейкозный клон становится неуправляемым, что в клиническом плане проявляет себя формированием трудно поддающегося терапии острого нелимфобластного лейкоза.

Клиническая картина. Жалобы больных с МДС малоспецифичны. Как правило, они связаны с анемией разной степени выраженности, которая имеет тенденцию к прогрессированию, несмотря на активно проводимую терапию витамином В₁₂ и / или фолиевой кислотой, большими дозами витамина В₆, препаратами железа и т. д. У других больных на первый план выступают различного рода инфекции, которые из-за недостаточной функциональной активности нейтрофилов и моноцитов принимают затяжной характер и часто рецидивируют. Среди инфекционных осложнений для МДС характерны пневмонии, сепсис и плохо разрешающиеся абсцессы различных локализаций. Последние протекают как с лихорадкой, так и без нее, обнаруживая себя нередко в клинике только общей слабостью. Что касается возбудителей инфекционных осложнений, то ими могут быть собственная бактериальная флора больного (*Escherichia coli*, *Pseudomonas pyocyanea*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*), грибы (*Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*) или туберкулезная палочка. В то же время, несмотря на очевидный дефицит при МДС в системе Т-клеток, такие характерные для Т-дефицита возбудители, как *Pneumocystis carinii*, цитомегаловирус, *Cryptococcus neoformans* и *Cryptosporidium*, для этих больных не являются патогенными. Немаловажно и то, что, несмотря на выраженную тромбоцитопению, проявления геморрагического диатеза у больных минимальны.

Объективное обследование больных может выявить бледность кожных покровов и слизистых, на фоне которой нередко обнаруживается легкая иктеричность кожи и склер. Если присутствуют геморрагии, они носят петехиальный характер. Однако при критическом снижении содержания тромбоцитов до 10 % 10⁶/л могут появиться массивные кровотечения различных локализаций, требующие повторных трансфузий тромбоконцентрата. Увеличе-

ние лимфоузлов, селезенки и печени, за исключением больных с миелопролиферативными подвариантами МДС, не характерно. Точно так же отличием миелопролиферативных подвариантов МДС может быть наличие очагов экстрамедуллярного кроветворения в коже и в серозных оболочках.

Лабораторная диагностика. Анализ крови и костного мозга больных с МДС выявляет отмеченные выше черты дисплазии эритроидных, гранулоцитарных и мегакариоцитарных элементов. У больных РАИБ I и РАИБ II может быть зарегистрировано появление бластных элементов в крови и увеличение их в костном мозге. У половины больных могут быть выявлены отмеченные выше неслучайные изменения хромосом. Кроме того, для больных с РСА характерно повышенное содержание в костном мозге кольцевидных сидеробластов (> 15 %).

Диагноз субвариантов МДС с увеличенным содержанием в крови или костном мозге бластных элементов (РАИБ I и РАИБ II) для врача не сложен. В то же время отсутствие такого важного диагностического признака при РА и РСА вынуждает активно использовать данные цитогенетического анализа, которые могут выявить неслучайные изменения хромосом, или же идти по пути бесперспективной при МДС пробной терапии большими дозами витаминов В₆, В₁₂ и фолиевой кислоты с последующим подключением преднизолона.

Пример формулировки диагноза:

Миелодиспластический синдром с конкретизацией подтипа – РА, РСА, РАИБ I, РАИБ II и др.

Дифференциальный диагноз. Поскольку ведущим клиническим симптомом у больных с МДС является анемия, дифференциальный диагноз проводится с другими видами анемий, в первую очередь с макроцитарными и сидеробластными. В отличие от В₁₂– и фолиеводефицитных анемий, при РА в клетках крови и костного мозга могут быть представлены упомянутые выше черты дисплазии не только в эритроидном, но в гранулоцитарном и мегакариоцитарном ростках. У некоторых больных с РА, в частности при 5q-синдроме, может быть увеличено количество тромбоцитов, что мегалобластным анемиям не свойственно. Уровень В₁₂ и фолиевой кислоты у большинства больных с МДС не снижен, а даже повышен. У части больных с РА цитогенетическое исследование костного мозга может выявить различные неслучайные изменения хромосом (-5/5q-, -7/7q- и т. д.), которые при мегалобластных анемиях отсутствуют (табл. 5.4). Наконец, все попытки лечить РА витаминами В₁₂ и фолиевой кислотой эффекта не дают.

При постановке диагноза РСА следует учитывать, не было ли у таких больных в прошлом какого-либо контакта со свинцом, не лечились ли они также противотуберкулезными, противосудорожными и некоторыми другими лекарственными препаратами. Назначение витамина В₆ в больших дозах никакого эффекта не дает, а цитогенетическое исследование клеток костного мозга может обнаружить такие неслучайные повреждения хромосом, как трисомия 8, делеция 11q, транслокация t(3;3) и др.

Таблица 5.4

Основные нарушения хромосом в кроветворных элементах больных с миелодиспластическими синдромами

Вид поломки	Нарушения хромосом	
	Сбалансированные	Несбалансированные
Транслокации	t(1;3)(p36;q21); t(3;12)(q26;p13); t(3;21)(q26;q22); t(5;12)(q33;p13); t(6;9)(p23;q34); t(8;21)(q22;q22); t(9;11)(p22;q23); t(9;22)(q34;q11); t(2;11)(p21;q23); t(11;17)(q23;q25); t(11;21)(q24;q11); t(10;12)(q24;p13)	der(17)t(5;17)(p11;p11); der(7)t(1;7)(q10;p10); der(11)t(11;11)(p15;q13); der(19)t(11;19)(q13;p13); der(Y)t(Y;1)(q12;q21); dic(5;17)(q11;p11)
Инверсии	inv(3)(p36q21); inv(3)(q21q26) inv(16)(p13q22)	
Изохромосомы	i(7q); i(14)(q10); i(17)(q10); i(21)(q10); i(X)(p10); i(X)(q13)	
Делеции		del(3)(q21); del(4)(q25); <u>del(5)(q11q31);</u> <u>del(5)(q11;q33); del(5)(q12q33-34); del(5)(q13);</u> <u>del(5)(q13q22-23); del(5)(q13q31-35);</u> <u>del(5)(q14)(q32-34);</u> <u>del(5)(q15); del(5)(q15q31); del(5)(q15q33);</u> <u>del(5)(q15q35); del(5)(q22); del(5)(q22q33);</u> <u>del(5)(q22q35); del(5)(q23q32); del(5)(q23q32);</u> <u>del(5)(q31); del(5)(q31q33);</u> <u>del(5)(q31q35); del(6)(q13); del(6)(q21);</u> <u>del(6)(q23); del(7)(p11); del(7)(q11q22);</u> <u>del(7)(q21); del(7)(q21q34); del(7)(q22q34);</u> <u>del(7)(q22q36); del(7)(q31); del(7)(q31q36);</u> <u>del(7)(q32); del(8)(q22); del(9)(q11q22);</u> <u>del(9)(q13q22); del(11)(q13q23); del(11)(q22);</u> <u>del(12)(p11); del(12)(p11p12); del(12)(p11p13);</u> <u>del(12)(p12); del(12)(p12p13); del(13)(q12q14);</u> <u>del(13)(q12q21-22); del(15)(q21); del(16)(q22);</u> <u>del(17)(q12); del(18)(q21-22);</u> <u>del(20)(q11-13); del(20)(q11q13); del(20)(q12q13);</u> <u>del(20)(q13q13); del(21)(q21); del(22)(q11)</u>

Примечание. Подчеркнуты чаще встречающиеся поломки хромосом.

В отличие от рассмотренных выше рефрактерных анемий, не сопровождающихся увеличением в костном мозге и крови бластных элементов, случаи РАИБ I и РАИБ II дифференцировать легче. Для этого не обязательно, хотя с прогностической целью и желательно, проводить трудоемкие цитогенетические исследования, а достаточно тщательно проанализировать кровь и костный мозг на содержание бластных элементов, увеличения которых более 5 % при других видах анемий не бывает. С другой стороны, умеренное увеличение и длительное персистирование бластов при РАИБ I и РАИБ II позволяет исключить острые лейкозы и бластные кризы хронических лейкозов, при которых содержание бластов в анализируемом материале превышает разграничительную границу в 20 %, а для клиники харак-

терны быстрая депрессия кроветворения, геморрагические осложнения и появление очагов экстрamedулярного кроветворения.

Лечение МДС представляет трудную задачу. При редко трансформирующихся в острый лейкоз РА и РСА показана заместительная терапия эритроцитарной массой, дополняемая периодическим введением десферала или эксиджада. При неэффективности одних гемотрансфузий могут быть рекомендованы эритропоэтин и циклоспорин-А (при РА), дакоген, а при РАИБ – малые дозы мелфалана или цитозара. При 5q-синдроме, обусловленном мутацией гена RSP14 и связанной с ней активацией апоптоза, показан леналидомид. К недостаткам терапии 5q-синдрома леналидомидом относят возможность трансформации в острый лейкоз из-за активации p53, которая имеет место у 5 – 7 % этих больных. В то же время гормональная терапия глюкокортикоидами и андрогенами при МДС мало полезна.

Важным подходом к лечению МДС представляется ремоделирование хроматина, преследующее цель репрессии в геноме нежелательных генов и, наоборот, активации обратимо репрессированных. Как известно, наша ДНК существует в сложной конфигурации с гистонами, которые обеспечивают необходимую упаковку ДНК и, отсюда, ее активность. Кроме того, часть генов ингибируется в результате физиологического импринтинга. Например, такой эпигенетический или надгеномный механизм генной регуляции нормально зарезервирован для инактивации одной из X-хромосом генома женщин и, естественно, встречается в условиях патологии. В основе феномена лежат два молекулярных механизма: а) метилирование ДНК и б) ацетилирование гистонов.

У больных с МДС феномен гиперметилирования ДНК и замалчивания генов представлен достаточно широко. Данное обстоятельство стимулировало исследователей для разработки ингибирующей гены «эпигенетической терапии» онкологических заболеваний, в том числе МДС. Из лекарственных препаратов речь идет о 5-азациитидине (вайдазе) и 5-аза-2S-дезоксцитидине (дакогене), которые специфически тормозят метилирование ДНК цитозина путем инактивирующего связывания с ДНК-метилтрансферазами. Использование азациитидина в клинике началось два десятилетия назад. Как оказалось, для достижения ощутимого клинического эффекта при МДС достаточно низких его доз. При этом положительные эффекты терапии были зарегистрированы у 60 % леченых больных, в том числе полные ремиссии – у 7 %, частичные ремиссии – у 16 % и клинико-гематологические улучшения – у 37 %, что достоверно выше ($p < 0,001$), чем в контроле. Важно и то, что эффект терапии азациитидином сохранялся до 15 мес. Он сопровождался существенным улучшением качества жизни больных, а также отчетливой отсрочкой времени трансформации МДС в острый лейкоз. Поскольку побочные эффекты такой терапии, главным образом миелосупрессия, были умеренными, данное обстоятельство открыло дорогу для использования азациитидина при лечении МДС. Еще более обнадеживающие результаты дали клинические испытания 5-аза-2S-дезоксцитидина или дакогена. В частности, положительные эффекты терапии были зарегистрированы у половины леченых пациентов, а полные ремиссии, включая цитогенетические, имели место у 20 % леченых.

Время трансформации МДС в ОМЛ у больных невысокого риска увеличилось со 189 до 354 дней, а в группе высокого риска – с 79 дней до 260 ($p < 0,03$ и $< 0,01$ соответственно). Связан ли этот положительный эффект азациитидина и дакогена с гипометилированием цитозина или их общим цитотоксическим действием, пока неясно. Между тем у леченных дакогеном больных с МДС была зарегистрирована отмеченная выше потеря метилирования гена опухолевой супрессии p53. Отсюда появилось естественное желание исследователей попробовать при лечении МДС комбинации различных лекарственных подходов, в частности дакогена с вальпроевой кислотой (известным ингибитором деацетилирования гистонов) или с ATRA. Что дадут такие комбинации, покажет ближайшее будущее.

В случае неэффективности консервативной терапии и при наличии выраженной зависимости от заместительной терапии компонентами крови у имеющих HLA-совместимого донора молодых больных показана аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. При этом (на этапе поиска донора и подготовки к трансплантации) может быть с успехом использована сдерживающая МДС-терапия дакогеном. В качестве альтернативного подхода для ведения прогностически неблагоприятных вариантов МДС, особенно у молодых больных, может быть использована высокодозная химиотерапия, которую (при наличии HLA-совместимого донора) следует проводить в комплексе с аллогенной трансплантацией гемопоэтических клеток и вливанием донорских лимфоцитов.

Прогноз. Прогноз заболевания зависит от возраста больных, варианта МДС и характера выявленных в момент постановки диагноза хромосомных изменений. Естественно, он лучше у больных с РА и РСА, особенно с 5q-делецией, но при отсутствии в кариотипе повреждений хромосом 3-й и 7-й пар и некоторых других. С другой стороны, с относительно благоприятным течением МДС ассоциируется делеция части длинного плеча в локусе 11q23, что, по-видимому, каким-то образом связано с ослаблением апоптоза в патологических клеточных элементах.

5.10. ЛЕЙКОЗЫ

Лейкозы – сборная группа заболеваний крови опухолевой природы, при которых патологический процесс начинается на уровне клеток-предшественников гемопоэза, имеет место разной степени выраженности дефект пролиферации и дифференцировки кроветворных элементов и отсюда разная степень выраженности и костномозговой недостаточности, и прогрессии заболевания. Они встречаются довольно часто (7 – 8 случаев на 100 тыс. населения) и, несмотря на достигнутые успехи в терапии, имеют плохой прогноз. По характеру нарушения дифференцировки кроветворных элементов и темпам развития костномозговой недостаточности все многообразие лейкозов может быть подразделено на две большие группы – острые и хронические.

Классификация лейкозов:

II. Острые лейкозы:

а) лимфобластные: L1, L2 и L3 морфологические и О-, пре-В-, В-, пре-Т- и Т-иммуноцитохимические подварианты;

б) нелимфобластные:

- миелобластный без созревания (M1);
- миелобластный с созреванием (M2);
- промиелоцитарный (M3);
- миеломоноцитарный (M4);
- монобластный (M5);
- эритролейкемия (M6);
- мегакариобластный (M7);
- недифференцируемый лейкоз.

II. Хронические лейкозы:

а) миелоидные:

- хронический миелолейкоз;
- первичный миелофиброз;
- эссенциальная тромбоцитемия;
- истинная полицитемия (болезнь Вакеза);

б) лимфоидные:

- хронический лимфолейкоз;
- макроглобулинемия Вальденстрема;
- миеломная болезнь.

5.10.1. Острый лейкоз

Определение. Острый лейкоз (ОЛ) представляет собой сборную группу тяжелых заболеваний крови опухолевой природы, при которых патологический процесс начинается на уровне клеток-предшественников гемопоэза, утрачивающих свою способность созревать до зрелых форм, что приводит к несостоятельности гемопоэза и накоплению в костном мозге и крови незрелых бластных форм.

Острые лейкозы встречаются повсеместно. Их особенно много в Скандинавских странах, Израиле, США, меньше в Японии и Африке. Соотношение больных мужского и женского пола 3: 2. Максимум заболеваемости острым лимфобластным лейкозом наблюдается в возрасте 2 – 4 лет, в то время как пик заболеваемости острым нелимфобластным лейкозом увеличивается к зрелому возрасту.

По всем классификациям группа острых лейкозов может быть подразделена на:

- а) острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ);
- б) острые нелимфобластные лейкозы (ОНЛЛ).

В свою очередь, ОЛЛ подразделяются на три цитологических (L1 – L3) и несколько иммуноцитохимических подвариантов.

Подгруппу ОНЛЛ формируют: острый миелобластный лейкоз без созревания (M1); острый миелобластный лейкоз с созреванием (M2); острый промиелоцитарный лейкоз (M3); острый миеломоноцитарный лейкоз (M4); острый монобластный лейкоз (M5), эритролейкемия (M6) и острый мегакариобластный лейкоз (M7). Основанием для подразделения являются данные цитохимических и/или иммуноцитохимических исследований.

Этиология острых лимфобластных и острых нелимфобластных лейкозов неодинакова. В частности, при ОЛЛ доказана роль вирусов Эпштейна – Барр и HTLV-I. В то же время при ОНЛЛ этиологически значимыми считаются: радиация, предшествующая цитостатическая терапия, контакт с потенциальными мутагенами, в первую очередь с продуктами переработки нефти, наследственная предрасположенность, например при болезни Дауна, и некоторые другие. В последнее время появились данные о возможности закладки лейкозных клонов и отсюда возникновения острых лейкозов (как ОЛЛ, так и ОНЛЛ) на этапе внутриутробного развития плода. При этом создается впечатление, что важную провоцирующую роль в этом процессе может играть воздействие на беременную женщину таких неблагоприятных факторов окружающей среды, как алкоголь, курение, выхлопные газы и различного рода бытовые излучения.

Патогенез. Патологический процесс начинается на уровне клеток-предшественников гемопоэза, который для разных видов лейкозий может быть различным. Так, при остром промиелоцитарном лейкозе допускается лейкоэмическая трансформация только клеток-предшественников гранулоцитарного ростка. В то же время при субварианте M4 оказываются заинтересованными клетки-предшественники, общие для миелоидной, эритроидной, мегакариоцитарной и В-лимфоидной линий кроветворения.

В основе заболевания лежит изменение ДНК, сопровождающееся изменением определенных хромосомных локусов с расположенными здесь важными генами (онкогенами), например MYC- или ABL. Кроме того, в результате генетических изменений на клеточной мембране лейкозных клеток появляется ряд рецепторов для приема сигнала интерлейкинов и ростовых факторов, которые обеспечивают им бесспорные преимущества в росте перед нормальными клеточными элементами. В частности, такие клетки и их потомки могут стать более независимыми от регулирующих систем организма, что открывает им прямой путь, с одной стороны, для создания дополнительных плацдармов кроветворения в несвойственных для гемопоэза местах, с другой – для эффективного подавления нормального кроветворения. Дополнительным фактором, способствующим утверждению и прогрессии в гемопоэзе лейкозного клона, может быть повреждение стромы, в поддержке которой особенно нуждается нормальный гемопоэз. В силу того, что лейкозный клон, за редким исключением (M2- и M4-субварианты ОНЛЛ), не способен продуцировать зрелые гранулоциты, эритроциты и тромбоциты, у таких больных развиваются гранулоцитопения, тромбоцитопения и анемия разной степени выраженности. Одновременно могут формироваться очаги экстрамедуллярного кроветворения в селезенке, печени и других внутренних органах, в коже, слизистых, тимусе, лимфатических узлах, в мягких тканях, костях и даже в ЦНС.

Эпидемиология острых нелимфобластных лейкозов (ОНЛЛ). В 2005 г. в США было зарегистрировано 11 960 случаев ОНЛЛ, $\frac{3}{4}$ из которых были у взрослых. Средний возраст больных 60 лет, а частота встречаемости нарастает после 40 лет. Соотношение мужчин и женщин приблизительно одинаково. К факторам риска относят: а) предшествующую терапию алкилирующими препаратами, что ассоциируется с появлением в кариотипе клеток делеций хромосом 5-й и 7-й пар; б) использование в лечении блокаторов топоизомер-

раз, например этопозид, которое ассоциируется с повреждением гена MLL в локусе 11q23; в) все виды облучения; г) неблагоприятные факторы окружающей среды (табачный дым, бензин); д) врожденные генетические дефекты (синдром Дауна, анемия Фанкони, атаксия телеангиэктазия).

Клиническая картина острых лейкозов разнообразна. В одних случаях заболевание может начаться остро с прострации, высокой лихорадки, кровотечения, болей в суставах и костях, в других – заявить о себе резкой слабостью, бледностью кожных покровов и слизистых, склонностью к инфекциям, повышенной кровоточивостью, появлением очагов экстрамедуллярного кроветворения в деснах, коже и т. д.

При объективном исследовании в одних наблюдениях никакой патологии не обнаруживается, в других она может быть множественной. Так, для ОЛЛ характерно увеличение размеров миндалин, лимфатических желез, селезенки. Часто увеличиваются размеры печени и почек, хотя степень лейкозной инфильтрации этих органов не коррелирует с нарушением функции. У больных с моноцитарными вариантами острого лейкоза могут быть лейкозные инфильтраты в коже, в деснах и других тканях. Встречаются кровотечения любой локализации. Особенно они выражены при остром промиелоцитарном лейкозе, который нередко осложняется присоединением синдрома ДВС. Наряду с этим нередко тромбозы, другие тромбоэмболические осложнения, в том числе у больных с тромбоцитопениями. Типичны локальные инфекции, например паратонзиллярный и параректальный абсцессы. В легких, помимо пневмонии, могут развиваться лейкемические инфильтраты и выпоты в плевру. В желудочно-кишечном тракте также встречаются лейкозные инфильтраты, нередко кровотечения, инфекции и перфорации с развитием перитонита. Нередко присоединяется отвращение к пище, потеря веса, атрофия мышц. Ряд больных беспокоят сильные боли в суставах и костях, симулирующие ревматизм.

В момент постановки диагноза острого лейкоза неврологические симптомы не столь характерны. Однако в течение болезни может развиваться инфильтрация периферических нервных стволов, корешков спинного мозга, парезы черепно-мозговых нервов. В случае внутричерепного кровоизлияния или присоединения лептоменингита могут быть головная боль, рвота, нарушение зрения, отек соска зрительного нерва и ригидность затылка. Из-за лейкемической инфильтрации арахноидальной оболочки у больных острым лимфобластным лейкозом, реже при ОНЛЛ, может присоединиться лейкемический менингит или нейрорлейкемия. В случае же лейкемической инфильтрации гипоталамуса может иметь место чрезмерное переизбыток, ожирение и ненормальности в поведении. Наконец, у ряда больных нарушается секреция антидиуретического гормона и развивается настоящий несахарный диабет.

Лабораторная диагностика. В анализе крови может быть анемия и гранулоцитопения разной степени выраженности. Количество тромбоцитов у одних больных может быть низким, у других нормальным, а при некоторых цитогенетических субвариантах даже увеличено. Характерным признаком острого лейкоза является увеличение числа лейкоцитов и содержания бластов выше 20 %, хотя это встречается далеко не у всех больных. Окончательный диагноз ставится по результатам исследования пунктата костного мозга, который в большинстве наблюдений богат клеточными элементами и содержит более 20 % бластных форм на фоне суженного или омоложенного гранулоцитопоэза, эритропоэза и мегакариоцитопоэза (см. цв. вкл., рис. 5.16).

Верификацию типов и подтипов острого лейкоза производят с помощью цитохимических, иммуноцитохимических и цитогенетических маркеров. Из цитохимических методик наиболее употребимы реакции бластов на миелопероксидазу и липиды (миелоидные варианты), α -нафтилэстеразу с погашением флюоридом натрия (моноцитоподобные варианты), а также на полисахариды при ОЛЛ (PAS-реакция) (см. цв. вкл., рис. 5.17).

Иммунологическое типирование бластных элементов осуществляют с помощью моноклональных антител. Для бластов миелоидной природы характерны положительные реакции с антигенами CD11, CD13, CD15 и CD33, а моноцитоидной – с антигенами CD11c и CD14. Типирование предшественниц В- и Т-клеток может быть осуществлено молекулярно-биологическими методами, основанными на определении обмена генов иммуноглобулинов (пре-В-клетки) или Т-рецептора (пре-Т-клетки).

Серьезным подспорьем в диагностике подварианта лейкоза могут быть результаты цитогенетического анализа, обнаруживающие транслокации t(15;17) при остром промиелоцитарном лейкозе, t(8;21) при миелобластном лейкозе с созреванием (M2-вариант), t(9;11) при остром миеломоноцитарном лейкозе, t(4;11) (рис. 5.18), t(1;19) или t(8;14) с вариантами при В-клеточном остром лимфобластном лейкозе (рис. 5.19) и т. д.

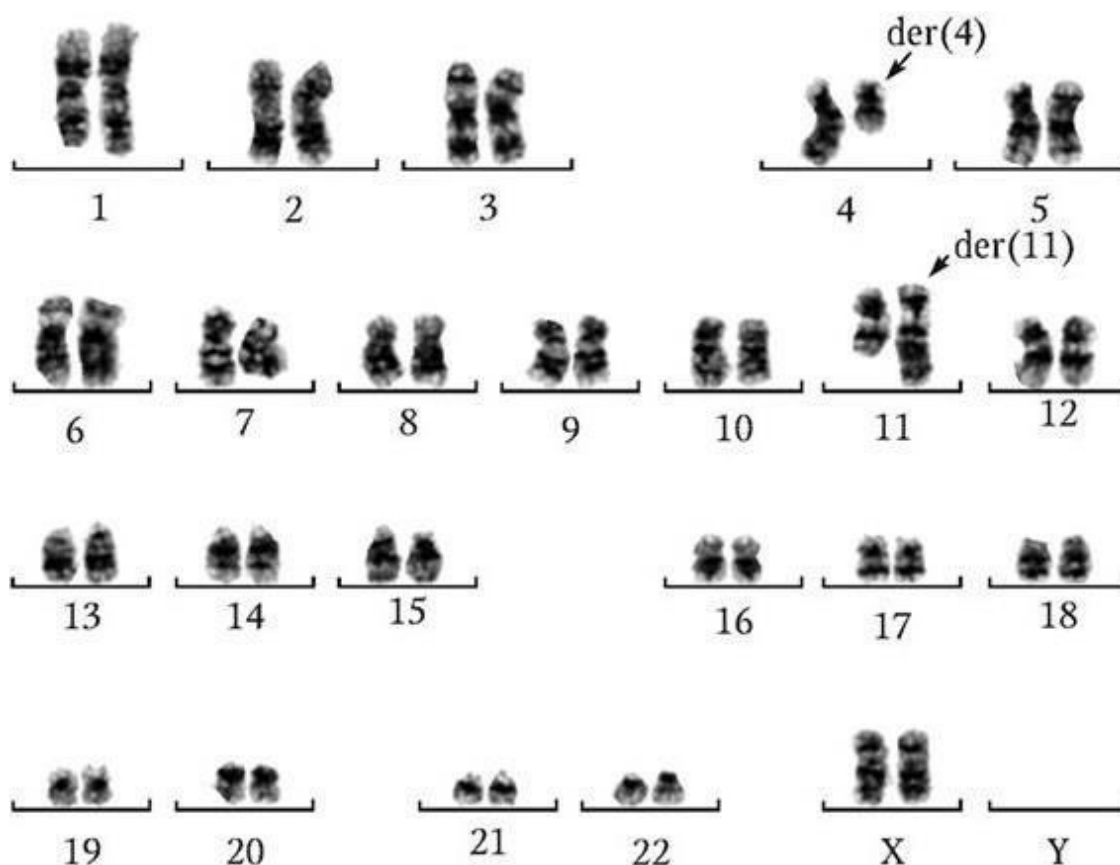


Рис. 5.18. Кариотип клетки костного мозга больной с пре-В-вариантом острого лимфобластного лейкоза, который иллюстрирует стандартную реципрокную транслокацию генетического материала между длинными плечами 4-й и 11-й хромосом, что ассоциируется со слиянием генов AF4 и MLL, расположенных в локусах 4q21 и 11q23 соответственно. 46, XX, t(4;11)(q21;q23) (представлен с разрешения Т. Л. Гиндиной)

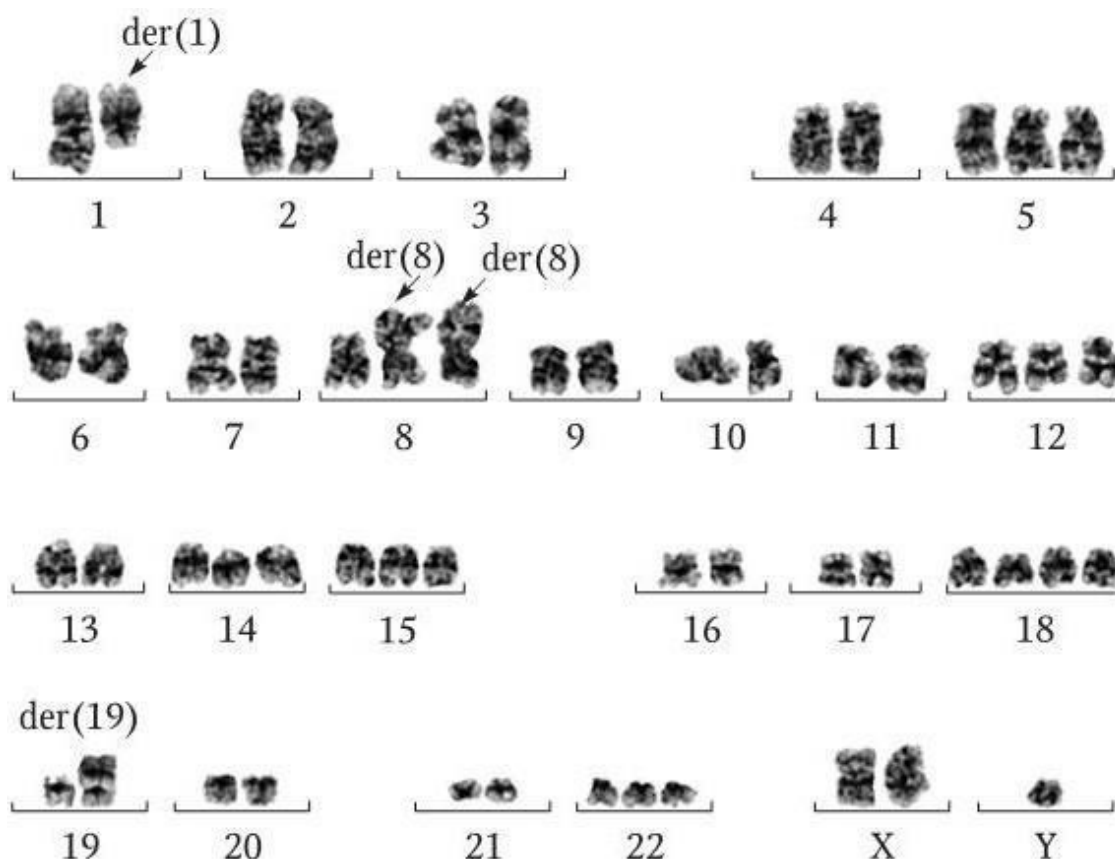


Рис. 5.19. Кариотип клетки костного мозга больного с пре-В-клеточным вариантом острого лимфобластного лейкоза, иллюстрирующий стандартную реципрокную транслокацию между 1-й и 19-й хромосомами, дополнительные хромосомы 5, 12, 14, 15, 18, 22-й и X пар, а также структурные повреждения короткого плеча двух хромосом 8-й пары за счет транслокации на них части длинного плеча 1-й хромосомы. 55, XY, +X, t(1;19)(q23;q11), +5, +der(8)t(1;8)(q23;p21) +14, +15, +22 (представлен с разрешения Т. Л. Гиндиной)

Диагноз. Окончательный диагноз острого лейкоза может быть сформулирован следующим образом:

1. Острый нелимфобластный лейкоз (M1-, M2-, M3-субвариант и т. д.).
2. Острый лимфобластный лейкоз (B-, T-, пре-B-, пре-T-субвариант и т. д.).

Дифференциальный диагноз. Поскольку острый лейкоз проявляет себя в клинике недостаточностью одного, двух или трех ростков кроветворения и увеличением в крови и/или в костном мозге содержания бластных клеток, дифференциальный диагноз проводится с апластическими анемиями, миелодисплазиями, инфекционным мононуклеозом и некоторыми видами миелопролиферативных заболеваний на стадии бластного криза.

В отличие от апластической анемии, у некоторых больных ОЛ в клинике может быть зарегистрировано увеличение размеров селезенки, печени, лимфатических желез и тимуса, что для апластической анемии малохарактерно. Главное же отличие состоит в пунктате и в трепанате костного мозга, который при ОЛ, как правило, богат клеточными элементами при явном преобладании среди них бластных форм.

В отличие от миелодиспластических синдромов, содержание бластных элементов в крови или в костном мозге больных ОЛ должно превышать диагностически значимый барьер в 20 %, что при МДС не встречается.

Наличие в крови и костном мозге у больных инфекционным мононуклеозом так называемых бластоподобных форм, трансформированных вирусом Эпштейна – Барр лимфоци-

тов, и увеличение селезенки, как правило, быстро ликвидируются и не сопровождаются тяжелой анемией, тромбоцитопенией и гранулоцитопенией. Некоторым подспорьем для постановки диагноза инфекционного мононуклеоза может быть реакция Пауля – Буннеля, направленная на выявление в крови гетерофильных антител к эритроцитам барана.

Разграничение острых лейкозов и бластных кризов хронического миелолейкоза или первичного миелофиброза строится на том, что развитию бластного криза у большинства из этих больных предшествовала хроническая стадия с характерным для нее выраженным сдвигом лейкоцитарной формулы влево, базофильно-эозинофильной ассоциацией и наличием в кроветворных клетках Ph-хромосомы. При этом следует помнить, что Ph-позитивными может быть треть больных ОЛЛ, а в пожилом возрасте их доля доходит до половины.

Лечение острых лимфобластных лейкозов начинают сразу после постановки диагноза и проводят в специализированном стационаре, предпочтительнее в специально оборудованных палатах с установками для подпора воздуха. Терапия направлена на: а) индукцию ремиссии и последующее ее удержание; б) профилактику таких осложнений, как нейroleйкемия, тяжелые инфекции, в том числе вирусные и грибковые, кровотечения и т. д.; в) использование миелотрансплантации или пересадки периферических стволовых клеток.

Для индукции ремиссии у больных ОЛЛ используют схемы пролонгированной цитостатической и гормональной терапии, предложенные Hoelzer. В зависимости от возраста больных и прогностического варианта лейкемии они включают от 4 до 8 препаратов, в том числе винкристин, преднизолон, противоопухолевые антибиотики, L-аспарагиназу, циклофосфан или циклофосфамид, цитозинарабинозид, митоксантрон и метотрексат. Для профилактики и лечения часто встречающейся при ОЛЛ нейroleйкемии используют повторное эндолумбальное введение метотрексата и облучение оболочек мозга в дозе 1800 – 2400 рад. При отсутствии эффекта прибегают к схемам высокодозной химиотерапии, например к гипер-ЦВАД.

Профилактика и лечение инфекционных осложнений при ОЛ требует от врача использования всего спектра антибиотиков. Показанием для их назначения, так же как для забора потенциально инфицированного материала, должна быть повышенная температура. В качестве наиболее вероятных очагов инфекции чаще других выступают полость рта, глотка, легкие, кожа, особенно в области промежности и ануса, места постановки внутривенных катетеров и мочевыделительный тракт. После взятия культур крови или другого потенциально инфицированного материала антибактериальная терапия у лихорадящих больных начинается немедленно. В качестве пробной может быть использована комбинация аминогликозидов, например гентамицина или амикацина, с активными в отношении *Pseudomonas* пенициллинами или цефалоспорины. Дальнейшая коррекция антибактериальной терапии должна быть сделана в соответствии с полученной информацией об инфекционном агенте и его чувствительности к антибиотикам. При отсутствии же эффекта от антибиотиков оправданно подключение к терапии противогрибковых (низорал, амфотерицин, орунгал, кансидас) или противовирусных (ацикловир) препаратов. Для подавления часто активирующейся при лейкозе пищевой флоры назначаются такие неадсорбируемые в кишечнике антибиотики, как неомицин и канамицин.

Коррекция анемии обеспечивается переливаниями эритроцитарной массы, а для профилактики кровотечений проводится переливание тромбоконцентрата.

При успешной индукции и закреплении ремиссии ее поддержание при ОЛЛ проводится не менее двух лет. Оно заключается в ежедневном назначении 6-меркаптопурина, еженедельном приеме метотрексата и в ежемесячной внутривенной инъекции винкристина, комбинированной с короткими (пятидневными) курсами кортикостероидов. В результате такой терапии полную клинико-гематологическую ремиссию удается получить у 90 – 95 % больных ОЛЛ детей и у 65 % взрослых, а пятилетняя выживаемость у детей может достигать

60 – 70 %. В случае рецидива лейкоза и купирования его при наличии донора ставится вопрос о трансплантации костного мозга или периферических стволовых клеток больного. Исключение составляют больные с прогностически неблагоприятными для ОЛЛ транслокациями t(9;22), t(4;11), t(1;19) и t(11;19), которым аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток при наличии HLA-совместимого донора должна быть предложена еще на этапе первой ремиссии. При этом индукцию ремиссии, так же как ее закрепление, у больных с Ph-положительными ОЛЛ следует проводить комбинацией высокодозной химиотерапии и блокаторов тирозинкиназ. Естественно, что на первом этапе используют иматиниб (гливек), который является блокатором тирозинкиназ первой линии. Если он плохо переносится или неэффективен, в том числе в дозах 600 – 800 мг/сут, в отсутствие в клетках прогностически неблагоприятной мутации T315I переходят на терапию блокаторами тирозинкиназ второго порядка (дазатиниб, нилотиниб и др.). Далее, поскольку прогноз Ph-положительных ОЛЛ неблагоприятен, всю перечисленную выше терапию рассматривают как естественный «мостик» к последующей аллотГСК. На удивление исследователей, аллотГСК у больных с Ph-положительными ОЛЛ оказывается чрезвычайно эффективной, что объясняется выраженным противолейкемическим действием на Ph-положительные клетки трансплантата и связанных с ним инфузий донорских лимфоцитов. С другой стороны, немаловажно и то, что у пожилых больных с Ph-положительными ОЛЛ удовлетворительный эффект (в плане продолжительности ремиссии и времени безрецидивного выживания) может быть достигнут в результате простой комбинации иматиниба с глюкокортикоидами без применения цитостатиков.

Что касается индукции ремиссии у больных ОНЛЛ, она чаще всего достигается комбинацией цитозара и противоопухолевых антибиотиков (рубомидин, идарубин и др.), 6-тиогуанина, вепезида и митоксантрона. В отличие от ОЛЛ цитостатики вводят короткими (7 – 10-дневными) циклами на фоне гемотрансфузий, переливаний тромбоконцентрата, антибактериальной и, по мере необходимости, противогрибковой и противовирусной терапии. После одного или двух курсов индуцирующей ремиссию терапии проводится ее закрепление (чаще высокодозной химиотерапией), а далее, при наличии подходящего донора, не дожидаясь рецидива, решают вопрос о возможности проведения аллотГСК. Исключение составляют больные с прогностически благоприятными транслокациями t(8;21), t(15;17), инверсией inv(16), а также мутациями генов NPM1 и СЕВРа, у которых вопрос об аллотГСК решается только после ликвидации второго рецидива. Важное место в лечении ОМЛ у пожилых, как и при МДС, занимают гипометилирующие соединения (вайдаза, дакоген), которые к тому же могут быть использованы как для подготовки больных к ТГСК, так и для сдерживания и лечения посттрансплантационных рецидивов. В последнем случае наряду с гипометилирующими препаратами эффективны инфузии донорских лимфоцитов.

Поскольку важное место в патогенезе острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ) занимает нарушение мембранных рецепторов ретиноевой кислоты, для индукции ремиссии этого вида лейкоза может быть с успехом использована терапия ретиноевой кислотой или солями мышьяка, комбинированная с антрациклиновыми антибиотиками. Важной стороной действия антрациклинов является также их предупредительное действие в отношении возможного развития синдрома ДВС, риск появления которого при ОПЛ чрезвычайно высок.

Если же ремиссию ОЛ на стандартных режимах цитостатиков почему-то получить не удастся, оправданно или наращивание доз, или подключение к терапии таких ослабляющих резистентность к цитостатикам лейкозных клеток препаратов, как верапамил, амифостин и тамоксифен.

Прогноз лейкозов, особенно ОМЛ, чрезвычайно серьезен. Прогностически неблагоприятными в плане достижения ремиссии и продолжительности жизни больных считаются больные с М1-, М6- и М7-субвариантами ОМЛ, с гиподиплоидными наборами хромосом и

со множественными изменениями хромосом, а также больные с высоким лейкоцитозом и выраженной исходной тромбоцитопенией.

5.10.2. Хронические миелопролиферативные заболевания

Хронические заболевания крови миелоидной природы характеризуются поражением клеток-предшественников гемопоэза, общих для гранулоцитов, эритроцитов и тромбоцитов, что приводит к развитию панцитопении с доминированием в популяции костного мозга одного из вовлеченных ростков кроветворения. Основными представителями группы являются: хронический миелолейкоз, первичный миелофиброз, истинная полицитемия и эссенциальная тромбоцитемия.

Хронический миелолейкоз

Определение. Хронический миелолейкоз (ХМЛ) – заболевание крови опухолевой природы, при котором патологический процесс начинается на уровне клеток-предшественников гемопоэза, общих для гранулоцитарного, эритроидного, мегакариоцитарного и В-лимфоидного ростков, с умеренным нарушением процессов пролиферации и дифференцировки кроветворных элементов. Основным проявлением ХМЛ является немотивированный нейтрофильный лейкоцитоз с увеличением в лейкоцитарной формуле менее зрелых форм нейтрофилов (до промиелоцитов и даже бластов), а также эозинофилов и базофилов. На долю хронического миелолейкоза приходится четверть всех лейкозов. Он встречается во всех возрастных группах с пиком заболеваемости в 30 – 40 лет независимо от пола больного.

Этиология и патогенез. Основным доказанным этиологическим фактором ХМЛ является радиация. В пользу этого свидетельствует учащение заболеваний среди облученных, в том числе в Хиросиме и Нагасаки, а также после рентгенотерапии, у радиологов. В то же время у многих больных ХМЛ каких-либо значимых контактов с искусственной радиацией в анамнезе установить не удается.

У 95 % больных ХМЛ лейкозные клетки содержат патологически измененную хромосому 22-й пары, которая в честь города, где было сделано открытие, была названа филадельфийской, или кратко – Ph. В настоящее время доказано, что в основе образования Ph-хромосомы лежит реципрокная, т. е. взаимная, транслокация части генетического материала длинных плеч 9-й и 22-й хромосом – t(9;22)(q34;q11) (рис. 5.20). При этом происходит повреждение онкогена ABL на 9-й хромосоме и гена BCR (breakpoint cluster region) хромосомы 22. В результате этих перестроек ДНК на измененной 22-й (Ph¹) хромосоме формируется новый ген, который кодирует новый белок. В отличие от нормального аналога, этот белок наделен повышенной, по сравнению с исходной, тирозиназной активностью, что открывает перед продуцирующей его клеткой несомненные ростовые преимущества перед нормальными клеточными элементами. Вследствие этого количество клеток-предшественников патологического клона при ХМЛ прогрессивно увеличивается (см. цв. вкл., рис. 5.21). При этом они производят огромное количество относительно зрелых и функционально активных гранулоцитов, тромбоцитов и эритроцитов, которые какое-то время полностью обеспечивают все клеточные потребности организма.

По мере прогрессирования заболевания, которое при ХМЛ наступает в течение трех и менее лет и нередко сопровождается появлением в кариотипе дополнительных к Ph изменений хромосом, исходный дифференцировочный потенциал патологических стволовых клеток снижается, что сопровождается, с одной стороны, появлением экстрамедуллярного кроветворения, с другой – недостаточной продукцией костным мозгом эритроцитов и тромбоцитов. По мере развития заболевания анализы крови и костного мозга больных суще-

ственно видоизменяются. В них закономерно нарастает доля миелоцитов, промиелоцитов, бластов и базофилов и, напротив, снижается содержание зрелых гранулоцитов, эритроцитов и тромбоцитов. Клинически это находит выражение в увеличении размеров селезенки, в развитии ее инфарктов, в появлении лихорадки и других симптомов интоксикации, в похудании, в присоединении геморрагического диатеза и болей в костях.

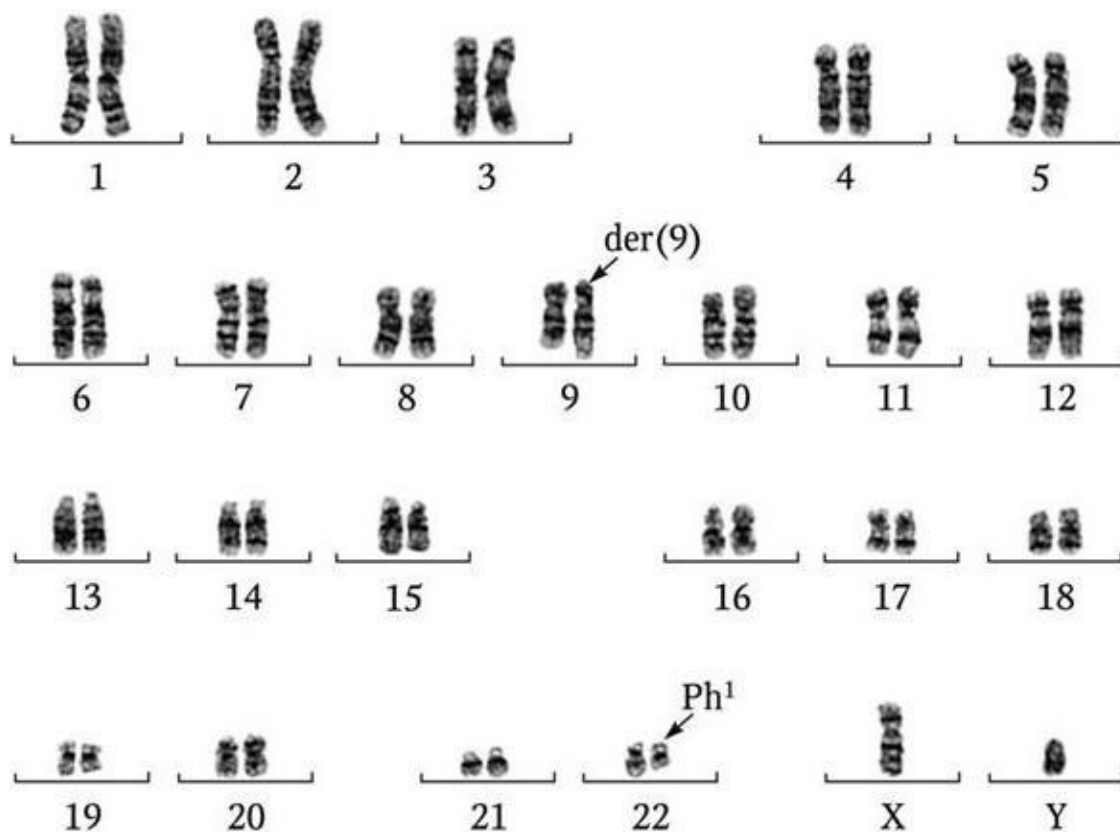


Рис. 5.20. Кариотип клетки костного мозга больного ХМЛ, иллюстрирующий реципрокную транслокацию генетического материала длинных плеч 9-й и 22-й хромосом, которая привела к образованию филадельфийской (Ph¹) хромосомы (представлен с разрешения Т. Л. Гиндиной)

Терминальная стадия заболевания чаще всего ассоциируется с нарастанием в костном мозге и/или крови содержания бластных элементов выше 20 – 30 %, что приводит к дальнейшему снижению гемоглобина, и тромбоцитов, и зрелых гранулоцитов и, естественно, к ухудшению общего статуса больного. В других случаях в терминальной стадии заболевания на первое место выходят не изменения анализов крови, а кахексия.

Исходя из этих данных, в течении ХМЛ принято выделять три стадии:

I стадия – хроническая, или доброкачественная, когда в крови регистрируется относительно небольшой нейтрофильный лейкоцитоз с умеренным омоложением лейкоцитарной формулы крови и отсутствием у больного выраженной анемии, тромбоцитопении, базофилии и спленомегалии;

II стадия – переходная, или стадия акселерации, когда у больного имеет место быстрое увеличение количества лейкоцитов и размеров селезенки, нарастает анемия, присоединяются боли в костях, симптомы интоксикации, а в костном мозге и в крови увеличивается содержание промиелоцитов, бластных элементов и базофилов;

III стадия – бластный криз, когда содержание бластов в костном мозге и в крови, как и при остром лейкозе, превышает разграничивающий их 30-процентный барьер.

Клиническая картина. Как правило, хронический миелолейкоз начинается исподволь. В некоторых случаях он обнаруживает себя только анализом крови на фоне полного соматического благополучия. Другие больные жалуются на слабость, недомогание, потерю веса, анорексию, повышенную потливость по ночам или имеют симптомы, обусловленные увеличением селезенки (раннее насыщение во время еды, боли или наличие опухолевой массы в левой верхней половине живота). Менее характерны тромбозы и кровотечения, связанные с дисфункцией гранулоцитов и тромбоцитов. Еще реже встречаются такие проявления лейкостаза или высокого тромбоцитоза, как сосудистые тромбозы, цереброваскулярные нарушения, инфаркты, тромбозы вен, приапизм, нарушения зрения, дыхательная недостаточность.

На этапе прогрессии заболевания (стадии акселерации и бластного криза) в клинике может появиться необъяснимая лихорадка, значительное похудание, боли в суставах и в костях, кровотечения, тромбозы, инфекции, прогрессирующее увеличение селезенки, очаги экстрамедуллярного кроветворения в лимфоузлах, в коже и других локализациях.

Диагноз. Мысль о хроническом миелолейкозе обычно возникает у врача при обнаружении в крови больного немотивированного нейтрофильного лейкоцитоза с выраженным сдвигом лейкоцитарной формулы влево до миелоцитов, промиелоцитов и даже бластов, которые часто ассоциируют с нарастанием в крови содержания эозинофилов и базофилов. Важным диагностическим подспорьем может быть найденное у больного при пальпации или во время ультразвукового исследования значимое увеличение размеров селезенки. Подтверждается диагноз результатами исследования пунктата костного мозга, который при ХМЛ богат клеточными элементами и где на фоне умеренно омоложенного гранулоцитарного ростка может быть увеличено содержание эозинофилов, реже базофилов, и гиполобулярных мегакариоцитов. Обязательными диагностическими тестами являются: а) снижение щелочной фосфатазы в нейтрофилах ниже 20 ед.; б) обнаружение в клетках костного мозга или крови Ph-хромосомы; в) молекулярно-биологическое определение в интерфазных клетках химерной ABL/BCR ДНК и кодируемого ею p210-протеина. В случае негативных цитогенетических и даже молекулярно-биологических проб, которые имеют место соответственно у 7 и 3 % больных ХМЛ, может помочь выявление ABL/BCR-гена методом флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH).

Пример формулировки диагноза:

Хронический миелолейкоз (Ph-позитивный или Ph-негативный).

Хроническая стадия или стадия акселерации; анемия, тромбоцитопения и т. д.

Дифференциальный диагноз доброкачественных стадий ХМЛ проводится с реакциями костного мозга на инфекцию и опухоли, а также с первичным миелофиброзом, а бластного криза – с острыми лейкозами. При лейкомоидных реакциях различного генеза лейкоцитозы выше $50 \times 10^9/\text{л}$ встречаются редко. При этом щелочная фосфатаза в нейтрофилах не снижается, как при ХМЛ, а повышается. В реактивных клетках не определяется Ph-хромосома и соответственно отсутствует отмеченная выше ABL-BCR химерная ДНК. При наличии нейтрофильного лейкоцитоза в отсутствие Ph-хромосомы необходимо также исключить возможность вовлечения в перестройки гена FGFR1, расположенного в локусе 8p11 (8p11-синдром).

В то же время при первичном миелофиброзе (ПМФ), несмотря на лейкоцитоз и такой же выраженный сдвиг влево нейтрофильных лейкоцитов, как при ХМЛ, костный мозг беден клеточными элементами, а в трепанатах костного мозга имеет место выраженный фиброз. Щелочная фосфатаза в нейтрофилах больных идиопатическим миелофиброзом увеличена, а цитогенетические исследования никакой Ph-хромосомы не выявляют. Наконец, клиниче-

ское течение миелофиброза отличается относительной доброкачественностью, а в клинике ведущее место имеет спленомегалия.

На стадии бластного криза хронический миелолейкоз следует отличать от острого лейкоза. Поставить правильный диагноз помогает: а) наличие у большинства таких больных в анамнезе хронической стадии заболевания; б) обнаружение в кроветворных элементах и сохранение на фоне терапии типичной Ph-хромосомы и/или в) ее молекулярного эквивалента ABL-BCR. Наибольшие трудности возникают при разграничении бластного криза (БК) ХМЛ от Ph-позитивных ОЛЛ. При этом обращают внимание, что при молекулярном исследовании у 95 % больных Ph-позитивными ОЛЛ имеет место продукция протеина p190, в то время как при БК ХМЛ доминирует продукция p210, хотя бывают и исключения из этого правила.

Лечение. Учитывая прогрессирующий характер ХМЛ, лечение начинают сразу после постановки диагноза. На первом этапе при наличии лейкоцитоза оправданно назначение гидроксимочевины, которая обеспечивает торможение синтеза ДНК в активно размножающихся клетках-предшественниках патологического гемопоэза. Вместе с тем препаратами выбора должны быть блокаторы тирозинкиназ (БТК), и первый из них – иматиниба мезилат (гливек) (рис. 5.22).

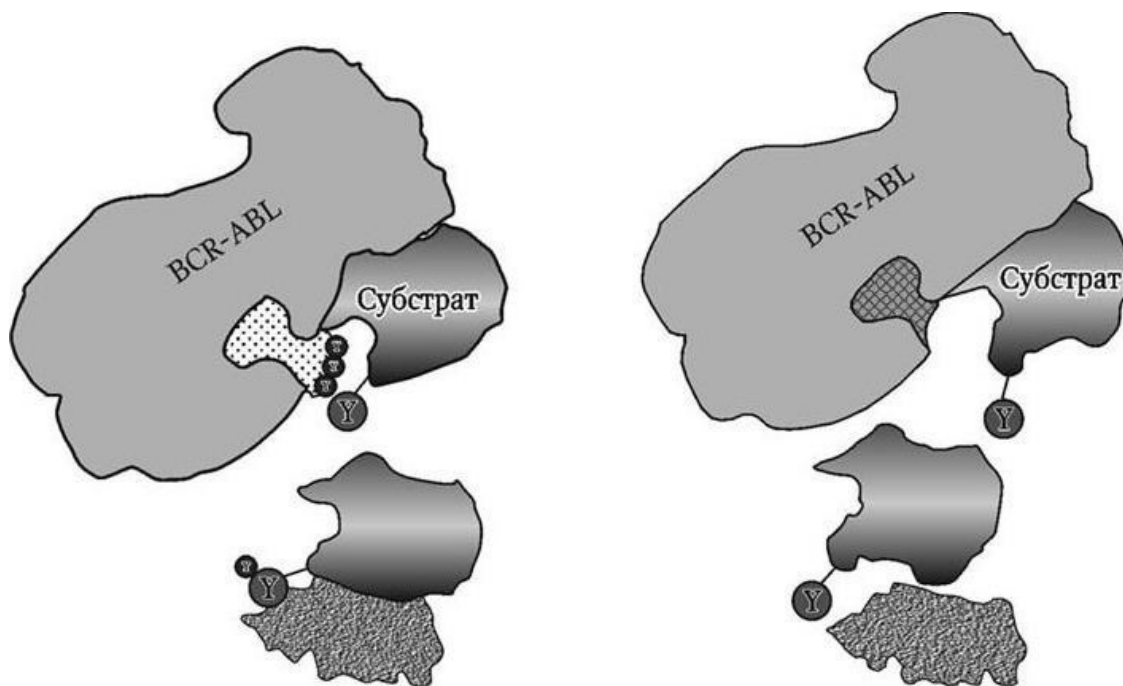


Рис. 5.22. Молекулярный механизм действия иматиниба (гливека), связанный с блокированием процесса фосфорилирования тирозина и выключения основных сигнальных путей действия в клетке патологического гена BCR-ABL

Терапевтическая доза иматиниба не должна быть менее 400 мг/сут. В случае нормальной переносимости препарата и чувствительности к нему лечение иматинибом продолжают до года и более. Эффект терапии оценивают по нормализации картины крови, уменьшению размеров селезенки (если она была увеличена), а главное – по уменьшению (или исчезновению) Ph-позитивных клеток из крови и костного мозга. Для этого цитогенетические исследования в обязательном порядке проводят на 3, 6 и 12-м месяце терапии иматинибом. Кроме того, в качестве мониторинга эффективности терапии и диагностики остаточной болезни используют серийные (ежемесячные, а по мере необходимости и чаще) исследования уровня транскрипции ABL-BCR. Если уровень ABL-BCR транскрипта начинает нарастать, дозу

иматиниба увеличивают до 600 – 800 мг/сут и одновременно определяют мутационный статус гена ABL-BCR, а также уровень экспрессии гена EVI1, который повышен у трети из этих больных.

На сегодняшний день описано около 100 точечных мутаций гена ABL-BCR. Как показали проведенные исследования, подавляющее большинство этих мутаций (до 90 %) чувствительны к блокаторам тирозинкиназ и в случае резистентности к обычным дозам иматиниба могут быть нивелированы или наращиванием дозы иматиниба до 600 – 800 мг/сут, или подключением к терапии ХМЛ блокаторов тирозинкиназ второй и третьей линий (дазатиниб, нилотиниб, бозутиниб и др.). В то же время по-настоящему резистентными не только к иматинибу, но к дазатинибу и нилотинибу являются клеточные клоны с такими точечными мутациями в ABL-BCR-домене, как T351I и F317L. В этом случае оправданно использование в клинике специально разработанного для этих целей понатиниба, крайне желательна аллоТГСК. Кроме того, аллоТГСК показана больным с высокой экспрессией в лейкозных клетках гена EVI1, которая является важным молекулярно-биологическим маркером резистентности клеток и к химиотерапии, и к блокаторам тирозинкиназ.

В фазе акселерации для достижения эффекта помимо повышенных (до 600 – 800 мг/сут) доз иматиниба приходится использовать интерферон, который в ряде случаев помогает преодолеть наметившуюся резистентность, а также противоопухолевые антибиотики, цитозинарабинозид и блокаторы топоизомераз (этопозид и вепезид).

На этапе бластного криза, в зависимости от его лимфоидного или миелоидного варианта, отдают предпочтение, соответственно, или винкристину с преднизолоном и рубомицином, или цитозару с рубомицином. Из вспомогательных препаратов, кроме заместительной и антибактериальной терапии, оправданно назначение аллопуринола, который позволяет выделить из организма излишки образующейся из пуринов мочевой кислоты.

Несмотря на революционизирующую роль БТК в лечении ХМЛ, аллоТГСК находит активное применение при лечении больных ХМЛ. Почему? Во-первых, часть больных ХМЛ переносят БТК очень плохо или становятся толерантными к ним. Во-вторых, из-за необходимости длительной поддерживающей терапии ремиссии многие страны не могут предоставить больным полное финансовое обеспечение этого лечения (2500 долларов в месяц). При этом наилучшие результаты аллоТГСК достигаются при лечении больных с непродвинутыми хроническими стадиями заболевания, а наихудшие – в периоде БК ХМЛ. К сожалению, даже при трансплантации на этапе хронической стадии заболевания посттрансплантационные рецидивы имеют место у 5 – 20 % больных. Частота посттрансплантационных рецидивов у больных с фазой акселерации или БК ХМЛ гораздо выше.

Как показали исследования, антилейкемический эффект пересаженных донорских клеток и вливаемых вслед за этим донорских лимфоцитов у больных ХМЛ особенно велик. Вместе с тем существенными недостатками такого подхода могут быть индукция реакции «трансплантат против хозяина», подавление костного мозга, которые имеют место соответственно у 48 и 18 % трансплантированных больных. Если говорить об общей выживаемости трансплантированных больных, то при наличии низкого уровня (0 – 2) реакции «трансплантат против хозяина» у подавляющего большинства из них (> 80 %) она достигает 5 и более лет, что к тому же сопровождается чрезвычайно низкой вероятностью последующих рецидивов лейкоза.

Мониторинг качества лечения ХМЛ, диагностики минимальной остаточной болезни и своевременного распознавания рецидивов заболевания осуществляется морфологическими и цитогенетическими методами исследования, включая FISH, а главное – серийным молекулярно-биологическим определением уровней экспрессии ABL-BCR-транскриптов, о которых говорилось ранее.

Истинная полицитемия

Определение. Истинная полицитемия (ИП), или болезнь Вакеза, представляет собой заболевание крови опухолевой природы, которое характеризуется немотивированным и ненормальным разрастанием в костном мозге эритроидного ростка кроветворения при менее выраженной экспансии миелоидного и мегакариоцитарного компонентов. Она встречается приблизительно одинаково у мужчин и женщин старших возрастных групп (средний возраст больных 60 лет) с частотой 0,5 – 0,8 на 100 000 населения.

Этиология и патогенез. Причины возникновения истинной полицитемии до последнего времени были не ясны. Революционизирующее открытие в этой области было сделано недавно. Оно заключается в обнаружении в клетках 95 % больных точечных мутаций в генах тирозинкиназ, имеющих отношение к нормальному функционированию клеточных рецепторов, и в частности к активации сигнального пути STAT (signal transducers and activators of transcription). Одна из этих точечных мутаций происходит в гене Janus-киназы 2 (JAK2), что приводит к замене в ней валина на фенилаланин в положении 617, что кодируется как JAK2^{V617F}. Хотя она больше свойственна клеткам больных ИП, но встречается также у больных ПМФ и ЭТ (в 40 и 20 % случаев соответственно). В результате этой мутации контролируемое JAK2^{V617F}-киназой семейство белков при ABL-BCR-негативных хронических миелопролиферативных заболеваниях активно фосфорилируется (Bousquet P. [et al.], 2006; Levine R. L., Wernig G., 2006; Lippert T. [et al.], 2006; Speletas M. [et al.], 2006). В свою очередь, это способствует усилению клеточных эффектов эритропоэтина и гранулоцитарно-макрофагального фактора на клетки-предшественники эритропоэза и гранулоцитопоэза через систему JAK2^{V617F}-STAT (см. цв. вкл., рис. 5.23). Наконец, недавно было показано, что у больных ИП, так же как при ПМФ, происходит повышенная экспрессия локализованного на 19-й хромосоме гена PRV-1 или NB1, который, в свою очередь, ответственен за экспрессию антигена CD177 (Griesshammer M. [et al.], 2004). Таким образом, в проблеме понимания патогенеза Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний сделан резкий рывок. Он обусловлен выявлением ряда важных повреждений генов, связанных с прохождением информации через рецепторы цитокинов и транспортные внутриклеточные пути. Поскольку часть этих повреждений оказались общими, это дает хорошее объяснение как сходству, так и большому разнообразию реакций эритропоэза, гранулоцитопоэза и тромбоцитопоэза при ИП, ПМФ и ЭТ. Из других факторов, которые в какой-то степени могут быть ответственны за экспансию в костном мозге эритроидного ростка, заслуживает внимания неслучайное повреждение длинного плеча одной из хромосом 20-й пары, которое, правда, свойственно лишь небольшому числу больных ИП.

Патобиология. В основе ИП лежит двух- или трехкратное повышение продукции эритроцитов костным мозгом, а не простое удлинение продолжительности их жизни. Наряду с этим, при ИП имеет место гиперпродукция тромбоцитов и гранулоцитов, что прямо указывает на заинтересованность клеток-предшественниц гемопоэза в патогенезе ИП. При этом уровень эритропоэтина у больных ИП ниже нормы и не достигает нормальных границ даже после кровопусканий. Напротив, у больных с вторичным эритроцитозом уровень эритропоэтина в крови повышен, а при относительном эритроцитозе не изменен. Клоновое неопластическое происхождение ИП, как и других хронических заболеваний миелопролиферативной природы, хорошо доказано исследованием типов глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы у гетерозиготных по этому ферменту женщин-мулаток, больных ИП. Начинаясь на уровне клеток-предшественников миелопоэза, оно проявляет себя немотивированным разрастанием в костном мозге эритроидного ростка кроветворения при менее выраженной экспансии мие-

лоидного и мегакариоцитарного компонентов, а у некоторых больных и В-лимфоцитов. Объяснение повышенной продукции эритроцитов видят в повышенной чувствительности патологических эритроидных предшественников к эритропоэтину, а также к другим ростовым факторам. При этом сама структура рецептора эритропоэтина при ИП как будто не изменена. Отсюда возникло представление, подтвержденное экспериментально, что за повышенную продукцию эритроцитов при ИП может быть ответственно повышенное избыточное фосфорилирование тирозина рецепторов ростовых факторов, обусловленное различными дефектами участвующих в этом процессе ферментов, что недавно нашло блестящее подтверждение на молекулярном уровне.

В результате нерегулируемого гемопоэза в организме больного образуется большое количество эритроцитов, тромбоцитов и, реже, лейкоцитов, которые способны в полной мере выполнять свои функции. Несмотря на увеличение клеточной массы, сердечный выброс, легочные функции и кислородное насыщение крови не отличаются от нормы. Минутный объем циркулирующей крови снижается, а скорость кровотока изменяется. Это приводит к ощутимому увеличению вязкости крови, к возникновению внутрисосудистых тромбозов и связанных с ними инфарктов. В то же время у больных могут наблюдаться кровотечения после мелких травм и оперативных вмешательств. На поздних этапах в патологический процесс вовлекается селезенка, в которой, с одной стороны, обнаруживают гиперплазию, с другой – выраженный застой крови.

Клиническая картина. Начинается заболевание бессимптомно, прогрессирует медленно. В разгаре болезни могут быть жалобы на головную боль, головокружение, шум в ушах, нарушение зрения, одышку, повышенную утомляемость или слабость, кровоизлияния в кожу или слизистые, зуд кожи, усиливающийся после горячего душа и бани, ощущение тяжести в животе из-за увеличенной селезенки, раздражительность, подавленность, забывчивость и нарушение ориентировки. Со стороны желудочно-кишечного тракта может быть ощущение переполнения желудка, запоры, изжога и боли, связанные с приемом пищи. Проявлением повышенного метаболизма может быть повышенная потливость и потеря веса. Наконец, больных могут беспокоить боли в конечностях и их отечность.

Объективно лицо и слизистые красные, с легким цианотичным оттенком. Изменения цвета больше заметны на губах, щеках, кончике носа, ушах и шее. Дистальные отделы конечностей больше цианотичны. Нередки экхимозы и кровянистое отделяемое в углах глаз. Изменения со стороны сердца малохарактерны. Однако сосудистые нарушения, в том числе тромбозы вен, коронарных и мозговых сосудов, встречаются часто. У некоторых больных может повышаться артериальное давление. Частой находкой является увеличение печени и особенно селезенки.

Лабораторная диагностика. Анализ крови обнаруживает увеличение гематокрита. Количество эритроцитов может достигать $7 - 12 \% 10^{12}/л$ при меньшем подъеме количества гемоглобина. Отсюда у некоторых больных цветовой показатель может быть снижен. В мазках крови эритроциты, как правило, не изменены. Количество ретикулоцитов в крови повышается только в случае присоединения кровотечений. Осмотическая стойкость эритроцитов страдает мало. Вместе с тем имеются отчетливые признаки повышенного повреждения эритроцитов, на что указывает умеренная билирубинемия и повышенная экскреция уробилиногена. Наряду с повышением эритроцитов наблюдается умеренное увеличение содержания тромбоцитов и лейкоцитов со сдвигом лейкоцитарной формулы влево и некоторым увеличением эозинофилов и базофилов. Уровень щелочной фосфатазы в нейтрофилах высокий. Вязкость крови увеличена во много раз. Отмечается снижение ретракции кровяного сгустка, хотя время кровотечения и свертывания крови не изменены.

Из биохимических показателей заслуживают внимания увеличенная концентрация в крови мочевой кислоты, повышение гистамина, Г6ФД и гексокиназы. У нелеченых больных усилен обмен железа плазмы.

Цитогенетическое исследование обнаруживает делецию длинного плеча одной из хромосом 20-й пары. В динамике заболевания могут встретиться и другие нарушения кариотипа, которые чаще всего связаны с использованием цитостатиков.

Диагноз и дифференциальный диагноз. При наличии выраженной клиники, одновременного немотивированного увеличения в крови и эритроцитов, и тромбоцитов, и лейкоцитов и обнаружения спленомегалии диагноз истинной полицитемии не сложен. Для исключения полицитемической стадии миелофиброза он должен быть подтвержден пункцией грудины и трепанобиопсией, не обнаруживающей при ИП выраженного остеосклероза и фиброза костного мозга. Если же клиника и лабораторные данные не столь отчетливы, окончательный диагноз истинной полицитемии ставится методом исключения всех возможных причин появления у больного относительного (при потере жидкости из организма) и особенно абсолютного эритроцитоза. Как известно, причиной последнего может быть гипоксия различного генеза (курение, заболевания легких и сердца, жизнь в высокогорье и т. д.), а также немотивированная продукция эритропоэтина при поликистозе и опухолях почек, печени, матки, мозжечка и некоторых других отделов ЦНС.

Проведение дифференциального диагноза ИП и эритроцитозов начинается во время сбора анамнеза и осмотра. При этом учитывают наличие у больного рвоты, поноса, прием мочегонных препаратов, сопутствующие заболевания сердца, легких и почек и другие факторы. Если всего этого нет, вопрос об относительном и абсолютном эритроцитозе решается на основании лабораторных данных. В частности, для разграничения абсолютного и относительного эритроцитоза определяют массу циркулирующих эритроцитов. В случае высокого показателя думают об абсолютном эритроцитозе, а нормального – об относительном. Далее для определения типа эритроцитоза измеряют содержание кислорода в крови (норма – 190 мл/л). Если оно низкое, ставят диагноз гипоксического эритроцитоза. Если же оно не изменено или повышено, измеряют уровень эритропоэтина крови, который при всех видах абсолютного эритроцитоза должен быть повышен, а при истинной полицитемии, наоборот, снижен. Наконец, для исключения поликистоза почек и упомянутых выше опухолей используют ультразвуковое и рентгенологическое исследование, а при необходимости и компьютерную томографию. Основное же разграничение ИП и вторичных эритроцитозов строится на наличии у больных ИП низкого уровня эритропоэтина, «спонтанного» роста эритроидных колоний в агаре, обнаружении специфических изменений в кариотипе и, наконец, на наличии или отсутствии в клетках мутации $JAK2^{V617F}$.

Пример формулировки диагноза:

Истинная полицитемия. Спленомегалия.

Лечение. Поскольку у большинства больных ИП протекает относительно доброкачественно, до сих пор важное место в коррекции гематологических нарушений, улучшении гемореологии и профилактике сосудистых осложнений занимают кровопускания и эритроцитозферез. С помощью кровопусканий, прежде всего, достигается разгрузка сосудистого русла от избытка крови, что быстро ощущается больным. Кроме того, повторные кровопускания способствуют развитию состояния железодефицита, который, в свою очередь, способен контролировать гемоглобинообразование и в меньшей степени эритропоэз. Вместе с тем кровопускания не оказывают существенного влияния на гранулоцитопоз и тромбоцитопоз. Тем не менее кровопускания оказывают положительное влияние на размер селезенки, пока в ней не развивается миелоидная метаплазия. В то же время они мало влияют на кожный зуд и эритромелалгию, не препятствуют появлению язв в желудке и двенадцати-

типерстной кишке, а также гиперурикемии. Поэтому все эти состояния нуждаются в циторедуктивной терапии. Основной задачей кровопусканий является снижение до нормальных цифр уровня гематокрита и гемоглобина, т. е. до 45 % и 140 – 150 г/л соответственно. Лечебные кровопускания проводят в объеме 500 мл с частотой 1 раз в 2 или 3 дня в зависимости от того, находится больной в стационаре или лечится амбулаторно. При этом плохо переносящим кровопускания пожилым больным разовая доза удаляемой крови может быть уменьшена до 350 мл, в то время как интервалы между эксфузиями делаются длиннее. Кроме того, для облегчения кровопусканий и профилактики тромботических осложнений таким больным проводят курсы дезагрегантной терапии. Обычно они начинаются перед началом кровопусканий, а завершаются через две недели после окончания этого лечения. Стандартная доза ацетилсалициловой кислоты составляет 0,2 – 0,3 г/день, хотя в группе повышенного риска она может быть увеличена до 0,5 г/сут. В дополнение к этому непосредственно перед кровопусканием рекомендуется ввести больному 400 мл реополиглюкина, а в кубитальную вену другой руки через иглу Дюфо 5000 ЕД гепарина.

В современных условиях кровопускания могут быть заменены эритроцитозферезом. Для этого у больных забирают 1000 – 1400 мл эритроконцентрата, возвращают плазму, а удаленный объем эритроцитов замещают изотоническим раствором хлорида натрия и реополиглюкином. Что касается числа таких процедур, оно зависит от исходного объема циркулирующих эритроцитов, но, как правило, не превышает две. Накопленный опыт показывает, что эритроцитозферез хорошо переносится больными, а нормализация показателей крови сохраняется в течение года. Здесь необходимо отметить, что ни кровопускания, ни эритроцитозферез не способствуют уменьшению в крови числа лейкоцитов и тромбоцитов. Поэтому их нарастание является одним из показаний к назначению цитостатиков. По завершении лечения, продолжительность которого у разных больных варьирует в больших пределах, проводят контрольные анализы крови с частотой 1 раз в 4 – 6 нед.

Препаратом выбора при наличии у больных ИП выраженного лейкоцитоза и тромбоцитоза может быть гидроксимочевина. Для индукции ремиссии этот препарат назначают в два приема натошак в дозе 30 мг/кг и лечат в течение 1 – 2 нед. По мере снижения числа тромбоцитов и лейкоцитов суточную дозу уменьшают до 15 мг/кг и лечат еще 2 – 4 нед. Последующая поддерживающая доза (в зависимости от картины крови) должна быть 0,5 – 1,0 г/сут. При этом нормализации гемоглобина и гематокрита достигают эксфузиями крови.

Широкое применение при лечении ИП находит также α -интерферон. Во-первых, α -интерферон неплохо подавляет патологическую пролиферацию и не обладает лейкозогенным действием. Во-вторых, как и гидроксимочевина, он существенно снижает продукцию тромбоцитов и лейкоцитов. Особого внимания заслуживает способность α -интерферона устранять кожный зуд, обусловленный приемом водных процедур. Обычно эффект терапии α -интерфероном наступает через 3 – 8 мес. после начала лечения, но быстро нивелируется после его отмены.

Кроме цитостатических препаратов и α -интерферона способностью снижать количество тромбоцитов у больных ИП наделен анагределид. Однако он плохо переносится и поэтому активно используется только в случае острой необходимости быстро снизить уровень тромбоцитов, например, у готовящихся к операции больных.

Важное место в лечении ИП занимает профилактика сосудистых осложнений. Для снижения риска тромбозов наиболее приемлема ацетилсалициловая кислота. Однако ее применение связано с нарастанием угрожающих кровотечений. Чтобы не допустить этих сосудистых катастроф, максимальная суточная доза ацетилсалициловой кислоты не должна превышать 40 мг. В случае развития тромбозов доза ацетилсалициловой кислоты увеличивается до 0,5 – 1,0 г/сут. Одновременно с этим назначают мини-дозы гепарина, а еще лучше – фраксипарин. Если же речь идет о тромбозах жизненно важных сосудов, приводящих к

инфаркту миокарда, ишемическому инсульту или тромбозу глубоких вен бедра, показана и тромболитическая терапия. Часто практикуемое при ИП назначение пиявок в целом малоэффективно, в то время как нередко осложняется аллергическим дерматитом.

Лечение микроциркуляторных сосудистых осложнений типа эритромелалгии, стенокардии и мигрени осуществляют ацетилсалициловой кислотой в дозе 0,3 – 0,5 г/сут, а при наличии противопоказаний к ней – и другими дезагрегантами тромбоцитов. Если эритромелалгия осложняется тромбозом мелких сосудов, используется ампутация пальца.

С другой стороны, встречающиеся после экстракции зуба кровотечения, если они не связаны с приемом ацетилсалициловой кислоты, обычно быстро останавливаются, а в прогностическом плане даже благоприятны. Крайне опасны у нелеченых больных различные оперативные вмешательства в плане возможности возникновения смертельных геморрагических или тромботических осложнений. Поэтому плановые оперативные вмешательства крайне важно проводить в периоде ремиссии, а срочные – только после тщательной подготовки больного с помощью кровопусканий и свежезамороженной плазмы. Естественно, что у таких больных должна быть своевременно отменена ацетилсалициловая кислота (обычно за 7 дней до операции), а при наличии высокого тромбоцитоза назначена терапия гидроксимочевинной в суточной дозе 2 – 3 г в комбинации с кровопусканиями или эритроцитозферезом.

У больных с гиперурикемией применяют аллопуринол в суточной дозе 300 мг – 1 г. В то же время для профилактики гиперурикемии на этапе циторедуктивной терапии достаточно давать аллопуринол в дозе 100 – 300 мг/сут.

Лечение постэритремической стадии заболевания имеет свои особенности. При повышенном количестве тромбоцитов и лейкоцитов, а также прогрессировании спленомегалии показаны гидроксимочевина и α -интерферон, причем последний из-за меньшей опасности развития острого лейкоза на этом этапе предпочтительнее. При прогрессирующем росте селезенки, наряду с гидроксимочевинной и α -интерфероном, используют и облучение. Однако эффект такой терапии не превышает 7 мес., а вероятность трансформации в острый лейкоз повышается. Лечение анемического синдрома у больных с постэритремической миелоидной метаплазией селезенки и миелофиброзом тождественно таковому при идиопатическом миелофиброзе. В случае появления гемолитического компонента анемии может быть оправданна и спленэктомия. Вместе с тем проводить спленэктомию из-за грозящих больному сосудистых осложнений следует крайне осмотрительно. Что касается лечения ОНЛЛ, возникающего у леченных цитостатиками больных ИП, оно проводится в согласии с ранее рассмотренными принципами терапии острых лейкозов.

Прогноз. Общая продолжительность жизни при ИП может достигать 10 и более лет. Основной причиной смерти выступают различные сосудистые осложнения. У 20 % больных развивается миелофиброз с вторичной костномозговой недостаточностью и выраженным экстрамедуллярным кроветворением в селезенке и печени. Неблагоприятными прогностическими факторами в отношении возможности трансформации ИП в острый лейкоз считаются необычно высокий исходный уровень гемоглобина, а также использование для коррекции гемопоэза двух и более цитостатиков, включая редко используемый радиоактивный фосфор.

Первичный миелофиброз

Определение. Первичный миелофиброз (ПМФ), или миелофиброз с миелоидной метаплазией, – это клоновое миелопролиферативное заболевание, характеризующееся хроническим течением с преимущественным разрастанием мегакариоцитарного ростка и отсюда ранним развитием миелофиброза и остеомиелосклероза костного мозга, трехростковой мие-

лоидной метаплазией селезенки и лейкоэритробластической картиной крови. Он встречается с частотой 0,4 – 0,6 на 100 000 населения. Средний возраст больных 60 лет.

Этиология и патогенез. Причины ПМФ до конца не ясны. Среди возможных этиологических факторов рассматриваются неблагоприятные факторы внешней среды, включая радиацию, другие потенциальные мутагены, а также генетические особенности пациентов. Под влиянием этих или каких-то других, пока неизвестных, факторов в клетках-предшественниках гемопоэза части больных ПМФ возникают точечные мутации в генах тирозинкиназ, имеющих отношение к нормальному функционированию клеточных рецепторов, и в частности к активации сигнального пути STAT. Одна из этих точечных мутаций происходит в гене Janus-киназы 2 (JAK2), что приводит к замене в ней валина на фенилаланин в положении 617, что кодируется как JAK2^{V617F}. Она больше свойственна клеткам больных ИП, но встречается также у 40 % больных ПМФ. В итоге контролируемое JAK2^{V617F}-киназой семейство белков при ABL-BCR-негативных хронических миелопролиферативных заболеваниях активно фосфорилируется (Bousquet E. [et al.], 2006; Levine R. L., Wernig G., 2006; Lippert E. [et al.], 2006; Speletas M. [et al.], 2006). В свою очередь, это способствует усилению клеточных эффектов эритропоэтина и гранулоцитарно-макрофагального фактора на клетки-предшественники эритропоэза и гранулоцитопоэза через систему JAK2^{V617F}-STAT (см. цв. вкл., рис. 5.23). При других открытых недавно точечных мутациях, свойственных ПМФ и ЭТ, но не ИП, происходит замена нуклеотида в 515-й позиции гена тирозинкиназы рецептора тромбопоэтина c-MPL (W515L и W515K), что при действии на рецептор тромбопоэтина чревато чрезмерной активацией сигнального пути STAT (Lasho T. L. [et al.], 2006; Moliterno A. R. [et al.], 2006; Pardanani A. D. [et al.], 2006) со всеми вытекающими клеточными и клиническими проявлениями. Немаловажно и то, что у некоторых больных ПМФ точечные мутации MPL^{W515L/K} и JAK2^{V617F} представлены в клетках одновременно (Lasho T. L. [et al.], 2006). Наконец, недавно было показано, что у больных ПМФ, так же как при ИП, происходит повышенная экспрессия локализованного на 19-й хромосоме гена PRV-1 или NB1, ответственного за экспрессию антигена CD177 (Griesshammer M. [et al.], 2004).

Из этих данных видно, что в последние годы молекулярные биологи, изучавшие Ph-негативные миелопролиферативные заболевания, сделали резкий рывок вперед. В частности, они выявили ряд важных повреждений генов, связанных с прохождением информации через рецепторы цитокинов и транспортные внутриклеточные пути. Поскольку часть этих повреждений оказались общими, это дает хорошее объяснение как сходству, так и большому разнообразию реакций эритропоэза, гранулоцитопоэза и тромбоцитопоэза при ИП, ПМФ и ЭТ.

Как и при ИП, патологический процесс при ПМФ начинается в одной клетке-предшественнике миелопоэза, которая имеет возможность для самовоспроизводства и избирательной дифференцировки в мегакариоцитопоэз. В результате у таких больных наряду с тромбоцитами наблюдается увеличение содержания и лейкоцитов, и, реже, эритроцитов.

Несмотря на лейкозную природу, образующиеся при ИМФ мегакариоциты и тромбоциты не утрачивают своей способности к синтезу тромбоцитарного ростового фактора. Последний же резко активизирует рост фибробластов, а также продукцию ими большого количества ретикулиновых и коллагеновых волокон, которые и формируют миелофиброз (см. цв. вкл., рис. 5.24). Таким образом, по отношению к первичному дефекту стволовых клеток миелофиброз вторичен. Вместе с тем, сужая плацдарм костномозгового кроветворения, он создает реальную основу для формирования очагов экстрамедуллярного кроветворения, в частности в селезенке, печени и реже в лимфоузлах. Прогрессивное увеличение размеров селезенки способствует анемизации больных. В то же время активный гемопоэз в печени

может привести к портальной гипертензии, расширению вен пищевода и к печеночной недостаточности.

Клиническая картина. Первичный миелофиброз чаще всего выявляется случайно после непреднамеренно сделанного анализа крови или случайного обнаружения немотивированно увеличенной селезенки. Основные же жалобы на слабость, утомляемость и дискомфорт в животе появляются позднее с присоединением анемии, повышенного распада излишне производимых лейкозных клеток и нарастающим увеличением размеров селезенки.

Кроме того, могут наблюдаться похудание, отсутствие аппетита, периодические боли в животе, связанные с инфарктами селезенки и периспленитом, бледность кожных покровов и слизистых, увеличение печени. Реже встречаются артралгии, боли в костях, непереносимость жары, лихорадка, кровотечения из слизистых желудочно-кишечного тракта, отеки и асцит.

Лабораторная диагностика. В начале заболевания уровень гемоглобина крови может быть не изменен или даже повышен. Позднее развивается анемия разной степени выраженности. Характерен выраженный пойкилоцитоз, полихромазия, наличие в крови повышенного количества ретикулоцитов, каплевидных пойкилоцитов и нормобластов (см. цв. вкл., рис. 5.25). Со стороны белой крови регистрируется немотивированный лейкоцитоз с выраженным сдвигом лейкоцитарной формулы влево, как при хроническом миелолейкозе. Чрезвычайно характерна тромбоцитемия, хотя у некоторых больных может быть и тромбоцитопения. Из результатов биохимических анализов заслуживает внимания высокий уровень мочевого кислоты и лактатдегидрогеназы. Пунктат костного мозга получить трудно, а в трепанате выявляются обширные поля фиброза и остеосклероза.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Мысль о ПМФ должна возникать у врача при наличии у пожилых больных немотивированно увеличенной, плотной селезенки, что сопровождается выраженной лейкоэритробластической реакцией крови и увеличением в ней тромбоцитов. Подтверждают диагноз отмеченные выше данные трепанобиопсии, верифицирующие миелофиброз и остеосклероз. В отличие от хронического миелолейкоза, при ПМФ уровень щелочной фосфатазы в нейтрофилах повышен, а при цитогенетическом исследовании клеток крови или костного мозга не выявляется Ph-хромосома. Наконец, при молекулярном исследовании могут быть обнаружены мутации JAK2^{V617F} и/или MPL^{W515L/K}, которые клеткам больных ХМЛ не свойственны.

Пример формулировки диагноза:

Первичный миелофиброз. Спленомегалия. Гепатомегалия. Анемия.

Лечение. Оптимальные способы лечения ПМФ еще не разработаны. При наличии клинических проявлений показана терапия гидроксимочевинной, алкилирующими соединениями и/или интерфероном. Стандартно использованные химиотерапевтические режимы включают уменьшенные дозы миелосана (2 – 4 мг/день), 6-тиогуанина (20 – 40 мг/день) и комбинации хлорбутина (15 мг/день) с преднизолоном (30 мг/день), которые, как правило, проводятся прерывистыми трех- и четырехнедельными курсами. С одной стороны, такая терапия может способствовать отчетливому уменьшению размеров селезенки и выраженности фиброза костного мозга, с другой – снижению в крови лейкоэритробластоза и феномена каплевидности эритроцитов. Особенно полезным агентом при лечении ИМФ считается гидроксимочевина (0,5 – 1 г/сут), которая не только смягчает выраженность лейкоцитоза и тромбоцитоза, но и уменьшает мегакариоцитарные нарушения. Однако в ходе лечения гидроксимочевинной число тромбоцитов желательно не уменьшать ниже 100 % 10^9 /л, а число лейкоцитов – ниже 3 % 10^9 /л.

Другим направлением в лечении ПМФ является терапия α -интерфероном, который обычно назначается в дозе 3 млн МЕ 3 – 6 раз в неделю. При достижении эффекта больных или переводят на поддерживающую терапию уменьшенными дозами препарата, или используют более редкое его введение. Накопленный опыт показывает несомненную эффективность такой терапии в отношении тромбоцитоза и лейкоцитоза, но не коррекции анемии, патогенез которой при ПМФ сложен. Среди возможных патогенетических механизмов анемии фигурируют: а) неэффективный эритропоэз; б) гемодилюция; в) дефицит железа; г) дефицит фолиевой кислоты. Если анемия обусловлена неэффективным эритропоэзом, показаны андрогены, в частности оксиметалон по 200 мг/сут, флюоксиместерон по 30 мг/сут или тестостерон энантат по 600 мг внутримышечно 1 раз в неделю и рекормон. Противопоказаниями к назначению андрогенов являются перенесенный гепатит и изменение показателей функциональных проб печени.

Принимается во внимание также нежелательный для женщин вирилизующий эффект андрогенов. Если анемия обусловлена дефицитом железа, назначают препараты железа (сорбифер, фенюльс, мальтофер). Если она носит макроцитарный характер, назначают фолиевую кислоту. В то же время гемодилюционная анемия в терапии не нуждается.

Принципиально новые возможности для лечения ПМФ появились с разработкой и внедрением в клиническую практику ингибиторов мутировавшего гена JAK2, в частности руксидитиниба, с помощью которого (пусть и на время) удастся устранить присущие ПМФ спленомегалию и гепатомегалию. Хотя этот эффект временный, но в комбинации с набирающей силы при лечении ПМФ аллоТГСК препарат позволяет получить обнадеживающие результаты при этом наиболее неблагоприятном варианте Ph-негативного хронического миелопролиферативного заболевания.

Прогноз. Несмотря на проводимую терапию, большинство больных умирают в течение 3 – 5 лет, в то время как некоторые живут 10 лет и более. Трансформация в острый нелимфобластный лейкоз случается у 10 – 20 % больных. Прогностически неблагоприятными факторами считаются: пожилой возраст, наличие в кариотипе клеток с измененными хромосомами, низкий уровень гемоглобина и тромбоцитов.

Эссенциальная тромбоцитемия

Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) – самое редкое заболевание из группы миелопролиферативного синдрома. Оно встречается приблизительно одинаково у мужчин и женщин с частотой 0,1 на 100 тыс. населения. Для ЭТ, прежде всего, характерен тромбоцитоз с увеличением числа тромбоцитов до $600 \times 10^9/\text{л}$ и выше, повышенная клеточность костного мозга с пролиферацией всех ростков кроветворения, но с преимущественной гиперплазией нередко атипичных мегакариоцитов. Уровень щелочной фосфатазы в нейтрофилах при ЭТ нормальный или повышен. Отсутствует Ph-хромосома и BCR-обмен. Для ЭТ также малохарактерны выраженная спленомегалия и миелофиброз. Заболевание впервые описано в 1934 г. Эпштейном и Бёде. Средняя медиана заболеваемости 50 – 60 лет. Семейные случаи не встречались.

Этиология и патогенез. Причины тромбоцитемии до конца не ясны. Как при других Ph-негативных хронических миелопролиферативных заболеваниях, в основе патогенеза у части больных ЭТ (20 %) лежат точечные мутации в генах тирозинкиназ, имеющих отношение к нормальному функционированию клеточных рецепторов, и в частности к активации сигнального пути STAT. Одна из этих точечных мутаций происходит в гене Janus-киназы 2 (JAK2), что приводит к замене в ней валина на фенилаланин в положении 617 и кодируется как JAK2^{V617F}. В итоге контролируемое JAK2^{V617F} семейство белков при ABL-BCR-

негативных хронических миелопролиферативных заболеваниях активно фосфорилируется (Bousquet E. [et al.], 2006; Levine R. L., Wernig G., 2006; Lippert E. [et al.], 2006; Speletas M. [et al.], 2006). В свою очередь, это способствует усилению клеточных эффектов эритропоэтина и гранулоцитарно-макрофагального фактора на клетки-предшественники эритропоэза и гранулоцитопоэза через систему $JAK2V617F$ -STAT. При других открытых недавно точечных мутациях, свойственных ПМФ и ЭТ, происходит замена нуклеотида в 515-позиции гена тирозинкиназы рецептора тромбопоэтина с-MPL (W515L и W515K), что при действии на рецептор тромбопоэтина чревато чрезмерной активацией сигнального пути STAT (Lasho T. L. [et al.], 2006; Moliterno A. R. [et al.], 2006; Pardanani A. D. [et al.], 2006) со всеми вытекающими клеточными и клиническими проявлениями.

Патологический процесс начинается на уровне клеток-предшественников гемопоэза, общих для мегакариоцитарного, гранулоцитарного, эритроидного и В-лимфоидного ростков. Поскольку у трети больных тромбоцитемией имеет место повреждение длинного плеча хромосомы 21, часть отмеченных выше феноменов связывали с нею. Обнаруживая себя в клинике экспансией мегакариоцитарного ростка и резким увеличением в крови количества тромбоцитов, это заболевание, с одной стороны, приводит к множественным тромбозам вен, с другой – к спонтанным кровотечениям. Отсюда широко распространенное название болезни: «геморрагическая тромбоцитемия». Объяснение этого необычного сочетания тромботических и геморрагических проявлений видится в существенном дефекте мембран, органелл и ферментов продуцируемых при этом заболевании тромбоцитов.

Клиническая картина. Обычно эссенциальная тромбоцитемия встречается у больных старше 60 лет. Она проявляет себя кровоизлияниями в кожу и слизистые, носовыми, желудочно-кишечными и урогенитальными кровотечениями. В то же время кровоизлияния в суставы и ретроперитонеальное пространство редки. При тромбоцитемии описаны многочисленные, в том числе с летальным исходом, тромбозы артерий и вен. Встречаются эмболии легочных сосудов, закупорка почечных, печеночных и селезеночных вен, тромбоз портальной вены. Как правило, тромбозы артериальной системы касаются микрососудистого звена. С ними могут быть связаны такие неврологические симптомы, как головная боль, головокружение, парестезии, парезы, изменения зрения и судороги. Описано также поражение коронарных, подключичных, почечных и брыжеечных артерий. Когда вовлекаются коронарные артерии, возникает ишемия и инфаркты миокарда даже у лиц без сопутствующих факторов риска.

Специального упоминания заслуживает синдром эритромелалгии, который проявляет себя тремором, болями и жжением в конечностях, особенно в области ладоней и подошв. Другие важные признаки синдрома – местный жар, повышенная пигментация и неравномерная краснота кожи. У некоторых больных с эссенциальной тромбоцитемией могут развиваться некрозы пальцев, распространенность которых не коррелирует с уровнем тромбоцитоза. В то же время язвенные поражения кожи лучше заживают на фоне лечения дезагрегантами.

При объективном обследовании у 30 – 40 % больных ЭТ обнаруживают увеличение селезенки, а у 16 – 20 % – печени. В части наблюдений заболевание заканчивается типичным бластным кризом или острым мегакариоцитарным лейкозом.

Лабораторная диагностика. Содержание тромбоцитов в крови может достигать $10 \times 10^{12}/л$ (см. цв. вкл., рис. 5.26). Анемия обычно умеренная (гемоглобин в пределах 90 – 120 г/л). Внешний вид эритроцитов не изменен. В крови нередко представлены нормобласты. Количество лейкоцитов увеличено до $10 - 20 \times 10^9/л$, может быть сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Уровень щелочной фосфатазы нейтрофилов у 70 % больных нормален и только у 10 % низкий. Четверть таких больных обнаруживает повышенное содержание в крови лактатдегидрогеназы, витамина B_{12} и мочевой кислоты. Костный мозг богат клеточ-

ными элементами и содержит увеличенное число патологических мегакариоцитов. Цитогенетическое исследование, как правило, патологии не выявляет. Однако у части больных может быть обнаружена анеуплоидия и делеция части длинного плеча хромосомы 21. Наибольшие изменения выявляются в структуре и функции тромбоцитов. Как правило, в них имеет место дезинтеграция микротрубочек, отсутствуют гранулы, образуются псевдоподии.

Длительность кровотечения обычно не изменена и мало коррелирует с выраженностью кровотечений и уровнем тромбоцитоза. Из результатов функциональных тестов наиболее характерно нарушение агрегационной способности тромбоцитов в ответ на адреналин на фоне общей повышенной способности к агрегации, что может быть связано с обеднением тромбоцитарных мембран адренергическими и D₂-простагландиновыми рецепторами.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Поскольку тромбоцитоз свойственен и другим миелопролиферативным заболеваниям, при постановке окончательного диагноза ЭТ учитывают, что уровень гемоглобина в крови при ЭТ, в отличие от ИП, не превышает 130 г/л. В отличие от хронического миелолейкоза нет выраженной реакции лейкоцитарного ростка, отсутствует снижение щелочной фосфатазы в лейкоцитах крови, не обнаруживается Ph-хромосома и все связанные с ее образованием тонкие молекулярные перестройки генома. В отличие от первичного миелофиброза при ЭТ коллагеновый фиброз костного мозга не выражен. Если же он представлен, то не занимает более трети площади данного костномозгового канала, а в клинике не доминирует спленомегалия.

Что касается реактивных тромбоцитозов, они могут быть связаны с железодефицитом; встречаются при гранулематозе Вегенера, саркоидозе, узелковом периартрите, лимфомах, опухолях легких и толстой кишки, 5q-миелодиспластическом синдроме, бактериальных, грибковых и специфических (туберкулез) инфекциях, а также приеме таких лекарств, как винкристин, винбластин и адреналин.

В отличие от ЭТ при реактивных тромбоцитозах уровень тромбоцитов в крови редко превышает $1 \times 10^{12}/л$. Для них мало характерны тромбозы и геморрагии. Наконец, они полностью устраняются после ликвидации причины (например, железодефицита). В то же время эссенциальная тромбоцитемия требует особых терапевтических подходов.

Лечение. Основными задачами при ведении больных ЭТ является нормализация тромбоцитов и профилактика связанных с ней сосудистых осложнений. Достижение первой цели обеспечивается назначением циторедуктивных препаратов, в частности гидроксимочевины (*Hydrea*) и α -интерферона. Считается, что показанием к циторедуктивной терапии является уровень тромбоцитов более $1,5 \times 10^{12}/л$. Предпочтение гидроксимочевине отдается из-за ее хорошей переносимости и меньшей лейкозогенности, чем у других цитостатиков. Схема лечения зависит от клинико-гематологической картины. При очень высоком тромбоцитозе и наличии тромбофилических и геморрагических осложнений препарат дают в дозе 2 – 4 г/сут. При этом снижение числа тромбоцитов начинается с 3 – 5-го дня терапии. Когда эффект достигнут, дозу препарата сначала снижают до 1 г, а потом и до 0,5 г/сут. Если же тромбоцитоз умеренный, гидроксимочевина дается из расчета 15 мг/кг/сут с последующим переводом на поддерживающую дозу. В отсутствие надлежащего терапевтического эффекта к терапии может быть подключен отмеченный выше рукситинаб или, что хуже, бусульфан (миелосан) в дозе 4 мг/сут.

Другим широко используемым в терапии ЭТ препаратом является α -интерферон. Лечение начинают с 18 млн МЕ в неделю, а затем постепенно увеличивают дозы препарата до 30 – 42 млн МЕ в неделю. Наряду со снижением числа тромбоцитов, у леченных α -интерфероном больных отчетливо уменьшается риск сосудистых осложнений. Важно и то, что α -интерферон может успешно применяться для лечения ЭТ у беременных. Как правило, полная ремиссия достигается у 90 – 99 % леченных α -интерфероном больных. Из побочных эффектов α -интерферона, прежде всего, заслуживают внимания снижение массы тела и психические

расстройства, проявляющиеся депрессиями и галлюцинациями. Малоизвестным осложнением терапии ЭТ α -интерфероном является массивная, но обратимая триглицеридемия.

Принципиально новым препаратом при лечении ЭТ является анагрелид, в состав которого входит гуанозин, нарушающий образование тромбоцитов. В клинических исследованиях эффективность анагрелида в дозе 2 – 4 г/сут была отмечена у 70 % леченых больных. Из нежелательных побочных эффектов обращали внимание на головную боль, чувство пульсации в голове, отеки, диспепсию и астению. Поскольку большинство этих осложнений были связаны с вазодилатирующим и инотропным действием препарата, его применение настоятельно рекомендуется для снижения числа тромбоцитов у лиц молодого возраста, а также в случае настоящей необходимости быстрого снижения числа тромбоцитов, например перед операцией.

Лечение и профилактика сосудистых осложнений при отсутствии заболеваний желудочно-кишечного тракта осуществляются ацетилсалициловой кислотой. Лечебная доза препарата – 0,3 – 1,0 г/сут. При отсутствии эффекта ацетилсалициловой кислоты речь может идти о возможности микротромбообразования, что оправдывает подключение к терапии фраксипарина и свежзамороженной плазмы. При этом не следует забывать о желательности быстрого снижения у таких больных исходного уровня тромбоцитов с помощью гидроксимочевины и тромбоцитозфераза. В случаях сочетания эритромегалгии с синдромом Рейно оправданны такие вазодилататоры, как папаверин, эуфиллин и коринфар. Что касается острых тромбозов артерий и вен, их лечат по той же программе, но с обязательным подключением к терапии фраксипарина, свежзамороженной плазмы и реже фибринолитиков. Здесь необходимо подчеркнуть, что применять их при ЭТ нужно индивидуально и крайне осторожно, выбирая для лечения тех больных с тромбозами, у которых время кровотечения и спонтанная агрегация тромбоцитов до лечения были не изменены.

В целом прогноз у больных ЭТ относительно благоприятный, а продолжительность выживания может превышать 10 лет.

Прогностически неблагоприятными факторами являются возраст больных (старше 60 лет), степень увеличения в крови количества тромбоцитов и лейкоцитов. Основными причинами смерти являются кровотечения и тромбозы. При этом длительное относительно спокойное течение заболевания нередко приводит к формированию выраженного миелофиброза с недостаточностью костного мозга и к параллельному развитию экстрамедуллярного кроветворения в селезенке.

5.10.3. Хронические лимфопролиферативные заболевания

Определение. Хронические лимфопролиферативные заболевания представляют собой патологию клеток-предшественников В- и, реже, Т-лимфоцитов, при которой имеет место немотивированная и малорегулируемая продукция зрелых лимфоидных элементов. Основными представителями группы являются: хронический лимфолейкоз, в том числе необычно протекающий волосатоклеточный вариант, и парапротеинемические гемобластозы – миеломная болезнь, макроглобулия Вальденстрема и болезнь тяжелых цепей. Они встречаются у лиц старших возрастных групп, отличаются относительной доброкачественностью течения и редкой прогрессией в злокачественные формы.

Хронический лимфолейкоз

Определение. Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – необычное заболевание системы крови опухолевой природы, при котором в опухолевый процесс вовлекаются либо «наивные» В-лимфоциты, либо более зрелые В-клетки, что приводит к прогрессивному накопле-

нию в организме больного относительно зрелых, долго живущих лимфоцитов, наделенных дефектом иммунокомпетентности. На основании престройки генов, кодирующих тяжелые цепи иммуноглобулинов, различают 2 типа ХЛЛ: мутированный и не мутированный.

Эпидемиология ХЛЛ изучена довольно хорошо. По всем данным, это наиболее распространенный вид лейкоза в странах Европы и США, где на его долю приходится до 30 % всех лейкозов. В этих странах ежегодно регистрируется 3 – 3,5 случая на 100 тыс. населения, а среди лиц старше 70 лет эта величина превосходит 20. В итоге ежегодно в США регистрируется 100 тыс. новых больных ХЛЛ. Средний возраст больных составляет 55 лет, соотношение мужчин и женщин – 1,7: 1. При этом не стали редкостью случаи регистрации ХЛЛ у лиц моложе 35 и даже 25 лет. В противоположность этому, в Японии и Китае, других азиатских странах, так же как в Африке, ХЛЛ является редким заболеванием. Например, в Японии ежегодно регистрируется не более одного случая. Хронический лимфолейкоз чрезвычайно редко встречается также у узбеков. Он неизвестен среди бурятов, но очень свойственен лицам еврейской национальности. Важно и то, что расовые и национальные различия в частоте заболеваемости ХЛЛ проявляют себя независимо от того, где родился и проживает данный больной. Так, среди онкологических больных частота этого лейкоза среди белого населения США, по каким-то непонятым пока причинам, достигает 9 %, в то время как среди чернокожих не превышает 0,7 %.

Этиология. Этиологические факторы хронического лимфолейкоза неизвестны. Роль радиации и химических мутагенов не доказана.

Онкогенез. Важной отличительной особенностью хронического лимфолейкоза считается накопление в крови и тканях больных (костный мозг, лимфоузлы и селезенка) долгоживущих (до 20 лет) слабопролиферирующих лимфоцитов. По современным представлениям, в основе этого феномена лежит нарушение апоптоза лимфоцитов на одном из этапов неполноценной дифференцировки в лимфатическом узле. Как известно, ключевую роль в этом процессе играет специальный белок-регулятор клеточной смерти – Bcl-2, уровень которого в лейкозных лимфоцитах у 90 % обследованных больных ХЛЛ существенно увеличен. С одной стороны, это приводит к нарушению естественной гибели не прошедших дифференцировочную мутацию лимфоцитов, с другой – к их неполноценной реакции на антиген, неспособности вступать в митоз и далее трансформироваться в иммуноглобулин-секретирующие плазмочиты. Установлено, что временно непролиферирующие лейкозные лимфоциты при ХЛЛ остановлены в G0-периоде клеточного цикла, причем в условиях культуры (из-за быстрой потери содержащегося в них в избытке Bcl-2-белка) они очень быстро гибнут. По этой причине цитогенетические исследования при ХЛЛ долго не получались. С использованием же современных технологий, включая флуоресцентную *in situ* гибридизацию (FISH), стало ясно, что 15 – 20 % больных ХЛЛ имеют в кариотипе клеток трисомию 12-й хромосомы. Из других заслуживающих внимания нарушений хромосом следует отметить делецию длинного плеча хромосомы 13 (13q34), которая, по мнению разных авторов, встречается у 20 – 54 % обследованных больных. За ней следуют делеции длинных плеч хромосом 6 и 11 (6q21 и 11q22-23) и короткого плеча хромосомы 17 (17p13) с вовлечением расположенного в этом локусе важного гена P53.

Иммунофенотип лейкозных лимфоцитов довольно характерный. По данным проточной флуориметрии, эти клетки обычно экспрессируют антигены CD5, CD23, CD19, CD20, CD22, CD43, CD79a и CD11a (слабо), а также поверхностный иммуноглобулин (слабо) и, наоборот, в общей массе не экспрессируют антигены CD10, FMC7 и циклин D1. Далее тяжелые цепи иммуноглобулина могут претерпевать дифференцировочную мутацию или же сохранять «дикий» тип безо всяких изменений. Отсюда ХЛЛ антиген-нестимулированных В-лимфоцитов. При этом первый вариант лейкоза протекает тяжело, в то время как второй считается относительно доброкачественным.

Как и при других лейкозах, патологический процесс при ХЛЛ носит клоновый характер. Он начинается на уровне клеток-предшественников В- или Т-лимфопоэза (реже), которые продуцируют большое количество относительно зрелых, но долгоживущих лимфоцитов. Последние массивно инфильтрируют костный мозг, В- или Т-зависимые области лимфоузлов и селезенки, а позднее переполняют кровеносные сосуды и ткани. Будучи иммунологически инертными, эти клетки продуцируют недостаточное количество иммуноглобулинов, что увеличивает опасность инфицирования хозяина, и формирования у него опухолей различных локализаций. Напротив, эти плохо реагирующие на инфекцию и опухоли лимфоциты обнаруживают завидную способность вырабатывать антитела к собственным клеткам больного, в частности к эритроцитам и тромбоцитам, что способствует развитию анемии и тромбоцитопении. Другими причинами анемии (тромбоцитопении) могут быть: а) уменьшение плацдарма нормального кроветворения в инфильтрированном лимфоцитами костном мозге; б) повышенное разрушение эритроцитов (тромбоцитов) в увеличенной селезенке; в) кровотечения.

Клиническая картина хронического лимфолейкоза отличается большим разнообразием. В одних случаях, несмотря на выраженный лейкоцитоз и абсолютный лимфоцитоз, в течение длительного времени жалоб нет. В других возникают общие для многих лейкозов жалобы на повышенную утомляемость, слабость, потливость и субфебрилитет. В третьих имеет место системное увеличение размеров лимфоузлов, селезенки и/или печени, которое к тому же может сопровождаться присоединением анемии и/или тромбоцитопении. Для большинства больных характерна повышенная чувствительность к инфекциям, которая непосредственно не связана со степенью выраженности гипогаммаглобулинемии и лейкоцитоза. Характерна плохая переносимость укусов насекомых.

При объективном осмотре больных уже на ранних этапах заболевания может быть выявлено генерализованное увеличение лимфоузлов. Последние располагаются симметрично на шее, в подмышечных и паховых областях и имеют тенденцию к распространению на средостение и в брюшную полость. Они имеют тестоватую консистенцию, безболезненны и не спаяны друг с другом. По мере прогрессирования заболевания лимфоузлы постепенно увеличиваются в размерах. К этому присоединяются спленомегалия, гепатомегалия и поражение других внутренних органов. Кроме того, для продвинутых случаев ХЛЛ характерно наличие в клинике значимой анемии и тромбоцитопении. По сравнению с другими лейкозами такие больные ХЛЛ относительно часто обнаруживают поражение кожи, сопровождающееся кожным зудом. Сначала эти образования могут иметь вид невинных розовых папул, которые, увеличиваясь в размерах, образуют лиловые узлы. Особенно неприятно генерализованное поражение кожи, именуемое эритродермией, при котором кожа утолщается и шелушится, вызывая у больного мучительный зуд.

Лабораторная диагностика. Изменения крови при ХЛЛ довольно характерны. Они заключаются в лейкоцитозе разной степени выраженности (от 8 до 700 % 10^9 /л) и в абсолютном лимфоцитозе. Внешний вид лейкозных лимфоцитов мало отличается от нормальных. Содержание их в крови может превышать 80 – 90 %. Характерным признаком ХЛЛ считаются тени Гумпрехта, которые представляют собой измененные ядра чрезвычайно ранимых патологических лимфоцитов, разрушенных в момент приготовления мазка. Однако они могут встречаться и при других типах лимфом. У больных с продвинутыми стадиями заболевания регистрируется анемия разной степени выраженности, которая нередко сочетается с тромбоцитопенией. Часто анемия носит гемолитический характер и обнаруживает себя в крови повышенным ретикулоцитозом. Однако из-за резкого сужения в костном мозге эритроидного ростка ретикулоцитоза крови может и не быть.

Пунктат костного мозга богат клеточными элементами. Подавляющую часть их составляют лимфоциты. В то же время гранулоцитопоэз, эритропоэз и мегакариоцитопоэз

представлены слабо. Из других лабораторных параметров заслуживают внимания: выраженная гипогаммаглобулинемия, положительная проба Кумбса, нарастание в крови непрямого билирубина, мочевой кислоты и лактатдегидрогеназы.

Как было отмечено выше, главной характеристикой иммунофенотипа опухолевых элементов у подавляющего большинства больных ХЛЛ считается экспрессия в цитоплазме антигенов CD5 и CD23, хотя допускаются и отклонения от этого правила. Цитогенетическое исследование, в том числе с использованием FISH, выявляет трисомию 12, делеции 6q21, 11q22-23, 13q14, 17p13, транслокацию t(14;18) и некоторые другие нарушения хромосом (рис. 5.27). Молекулярно-биологические исследования обнаруживают высокий уровень экспрессии гена Bcl-2.

На основании перечисленных клинико-лабораторных данных в развитии ХЛЛ может быть выделено несколько стадий (К. Rai [et al.]).

Нулевая стадия, при которой в крови имеет место умеренный лейкоцитоз с абсолютным лимфоцитозом, а системного увеличения лимфоузлов нет.

I стадия – как при нулевой стадии + умеренное увеличение лимфоузлов.

II стадия – выраженный лейкоцитоз с абсолютным лимфоцитозом; выраженное увеличение лимфатических узлов, в том числе в сочетании со спленомегалией.

III стадия – как при II стадии + снижение гемоглобина < 110 г/л. *IV стадия* – как при II стадии + тромбоцитопения < 100 % 10^9 /л.

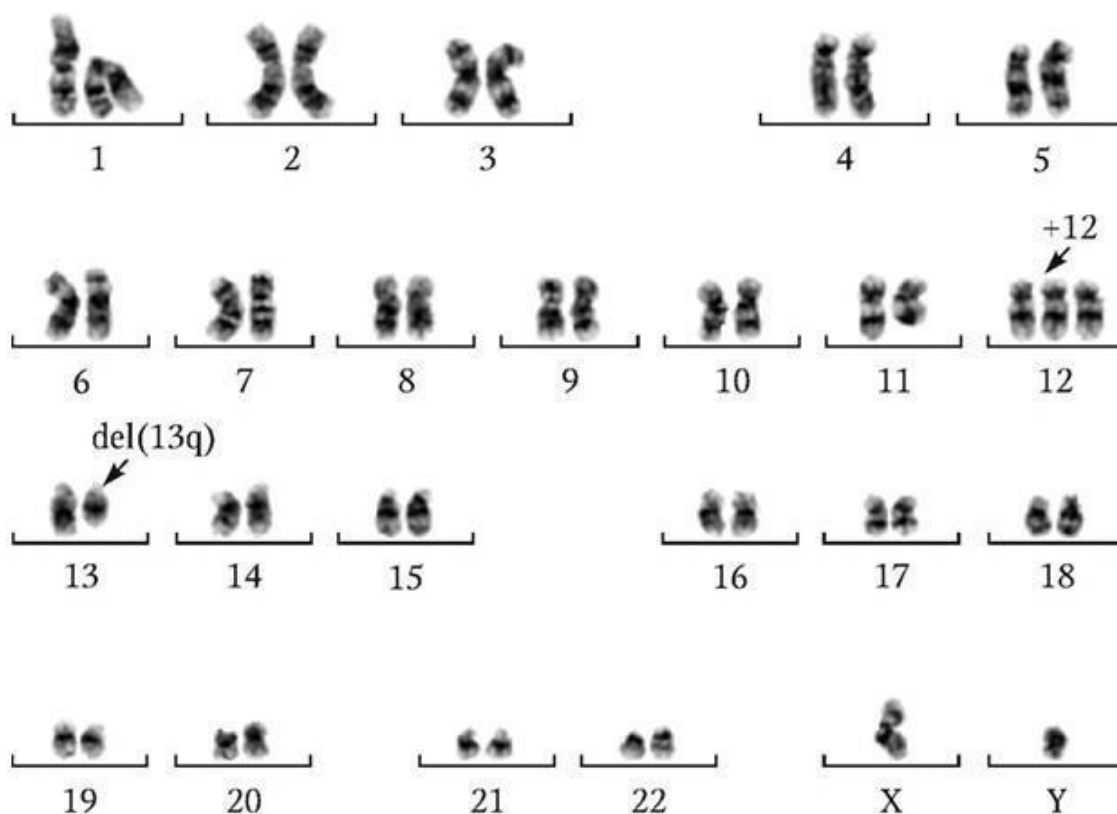


Рис. 5.27. Кариотип клетки крови больного хроническим лимфолейкозом, иллюстрирующий характерные для ХЛЛ трисомию 12 и интерстициальную делецию длинного плеча хромосомы 13. 47, XY, +12, del(13)(q12q22) (представлен с разрешения Т. Л. Гиндиной)

Диагноз ХЛЛ ставится на основании увеличенного содержания в крови лейкоцитов за счет лимфоцитов, наличия в мазках крови клеток цитолиза (тени Гумпрехта), а также характерного для ХЛЛ генерализованного увеличения размеров лимфатических желез при

возможном вовлечении в патологический процесс селезенки и/или печени. Для подтверждения диагноза может быть сделана пункция грудины и/или трепанобиопсия гребешка подвздошной кости, которые обычно обнаруживают тотальную инфильтрацию костного мозга зрелыми лимфоцитами с их иммунофенотипированием. Для уточнения стадии лейкоза определяют уровень гемоглобина и тромбоцитов крови. Оправданно также определение α -глобулинов и иммуноглобулинов крови, содержания билирубина, мочевой кислоты, лактатдегидрогеназы и т. д.

Пример формулировки диагноза:

Хронический лимфолейкоз, III стадия (по K. Rai [et al.]).

Дифференциальный диагноз проводят со зрелоклеточными лимфомами на стадии лейкемизации, а также с рядом инфекционных, особенно вирусных, заболеваний, для которых также характерно генерализованное увеличение лимфоузлов (инфекционный лимфоцитоз, цитомегаловирусная инфекция, гепатит и т. д.).

В отличие от ХЛЛ, при лимфомах увеличение лимфоузлов чаще носит не системный, а региональный характер, содержание лимфоцитов в крови и костном мозге меньше, а их метаболическая активность, наоборот, выше. В частности, на их поверхности может быть обнаружено большое количество иммуноглобулинов, которые для классического ХЛЛ не характерны. Большую помощь в разграничении ХЛЛ и других лимфопролиферативных заболеваний оказывают данные иммунофенотипирования и цитогенетического анализа лейкозных клеток. В частности, при В-клеточной пролимфоцитарной лейкемии антиген CD5 экспрессируется только у трети больных, а антиген CD23 вообще не экспрессируется. У больных на стадии лейкемизации лимфомы зоны мантии, как и при ХЛЛ, экспрессируются антигены CD5, CD19 и CD20. В то же время экспрессия антигена CD23 практически не встречается, зато имеют место экспрессии FMC7 и циклина D1. Характерной же цитогенетической поломкой в клетках лимфом зоны мантии является транслокация t(11;14)(q13;q32).

Что касается упомянутых выше инфекционных и вирусных заболеваний, для них не характерны очень высокие, свойственные ХЛЛ, лейкоцитозы. Кроме того, в отличие от ХЛЛ интоксикация выражена, лейкоцитоз преходящий, а отмеченные выше цитогенетические поломки отсутствуют.

Лечение. По современным представлениям, ХЛЛ может протекать двояко. У большинства больных он прогрессирует чрезвычайно медленно, а проводимая на ранних этапах заболевания цитостатическая терапия не только не удлиняет жизнь, а укорачивает ее. Напротив, у других больных рост лимфоузлов и связанное с этим прогрессирование заболевания происходит быстро, что не позволяет ограничиваться одним наблюдением. Как уже отмечалось выше, в основе этих различий лежат два главных момента: а) мутационный статус опухолевых элементов, а именно прошла в них дифференцировочная мутация генов тяжелых цепей иммуноглобулинов или нет; б) характер выявляемых в клетках хромосомных поломок. В частности, прогноз заболевания значительно лучше при наличии у больных клеток с признаками дифференцировочной мутации генов тяжелых цепей иммуноглобулинов и с делецией 13q14. Напротив, прогноз хуже при отсутствии в клетках признаков дифференцировочной мутации в генах тяжелых цепей иммуноглобулинов и/или наличии делеций 17p13 или 11q22-23.

Излечивающей терапии ХЛЛ кроме аллоТГСК пока нет. Что касается аллоТГСК, то из-за пожилого контингента большинства больных она не проводится. Исходя из этих соображений, в случае ожидаемого относительно благоприятного течения ХЛЛ от назначения специфической терапии в течение длительного времени воздерживаются, а при лечении анемий и тромбоцитопений иммунного характера используют только глюкокортикоиды в обычных для аутоиммунных заболеваний дозах.

Показаниями для цитостатической терапии ХЛЛ являются: 1) потеря веса, превышающая 10 % от исходного; 2) выраженная слабость; 3) лихорадка и ночные поты, не связанные с инфекцией; 4) прогрессирующая несостоятельность костного мозга; 5) не поддающиеся терапии глюкокортикоидами аутоиммунные анемии и тромбоцитопении; 6) выраженная (селезенка выступает из-под реберного края более чем на 6 см) или быстро прогрессирующая спленомегалия; 7) выраженная лимфаденопатия (более 10 см по длиннику); 8) быстрое (в течение 2 – 3 мес.) двукратное увеличение лимфоцитоза крови.

«Золотым» стандартом первой линии терапии является флударабин в сочетании с циклофосфаном и ритуксимабом. Последний применяют в большей дозе, чем при лимфомах, – 500 мг/м². Альтернативным лечением может быть бензамусин с ритуксимабом. У пациентов пожилого возраста с тяжелой сопутствующей патологией может быть использован лейкеран (хлорбутин), в том числе с ритуксимабом. Наконец, в случае неэффективности и этой терапии может быть назначен алемтузумаб или кэмпас-1Н, который представляет собой лечебное антитело к антигену CD52, экспрессирующемуся в большом количестве не только на В-лимфоцитах, но и на Т-лимфоцитах и макрофагах. Однако интерес к алемтузумабу (из-за возможности развития у таких больных тяжелых инфекционных осложнений) должен быть крайне взвешенным.

В свете этих данных молодым больным ХЛЛ, а также некоторым больным с ожидаемым неблагоприятным течением лейкоза может быть предложена или трансплантация HLA-совместимого аллогенного костного мозга, или аутологичная миелотрансплантация. Наконец, в случае избирательного роста лимфатических узлов какой-то одной области, например плоточного кольца или селезенки, оправданно их облучение. Из других способов лечения у больных ХЛЛ часто приходится использовать антибактериальные, противогрибковые и противовирусные препараты, а также введение иммуноглобулина, переливание эритроцитарной массы и т. д.

Прогноз при хроническом лимфолейкозе относительно благоприятный. Прогностически неблагоприятными факторами являются: а) диффузная инфильтрация костного мозга лимфоцитами; б) быстрое удвоение (в течение года или ранее) содержания лимфоцитов в крови; в) быстрый рост узлов и селезенки; г) малая эффективность стандартной терапии хлорбутином и преднизолоном; д) выраженная тромбоцитопения и трансформация лимфолейкоза в более злокачественную форму – лимфосаркому, называемую *синдромом Рихтера*; е) пожилой возраст больных; ж) наличие в клетках делеций 17p13 или 11q22-23; з) отсутствие в клетках дифференцировочной мутации тяжелой цепи иммуноглобулина (V_H); и) экспрессия на клетках антигенов CD38 и ZAP-70. При этом средняя длительность выживания у больных с 0-й стадией по K. Rai (А-стадией по J. L. Binet) достигает 10 лет. Средняя продолжительность выживания у больных с промежуточным риском заболевания (I и II стадии по K. Rai или В-стадия по J. L. Binet) равняется 5 – 8 годам, а у больных высокого риска (III – IV стадии по K. Rai или С-стадия по J. L. Binet) – всего 2 – 3 годам.

Волосатоклеточный лейкоз

Необычным вариантом хронического лимфолейкоза является волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ). Он получил свое название по наличию в костном мозге и в крови патологических лимфоцитов с волосовоподобными цитоплазматическими выростами. Большинство случаев ВКЛ являются В-лейкемиями. Вместе с тем описаны единичные наблюдения и лейкозием Т-типа, часть из которых четко связана с наличием в лейкозных клетках вируса HLTV-II.

Эпидемиология. На долю ВКЛ приходится 2 % лейкозов взрослых. Соотношение заболевших мужчин и женщин – 5: 1. Средний возраст больных в момент постановки диагноза 55 лет.

Патобиология. Волосатые клетки представляют собой лимфоидные элементы малого или среднего размера с овальным ядром, ободком бледно-голубой цитоплазмы с выраженными цитоплазматическими выпячиваниями (см. цв. вкл., рис. 5.28). Эти клетки содержат большое количество тартрат-резистентной кислой фосфатазы. В большинстве случаев пунктат костного мозга из-за выраженного ретикулинового фиброза получить не удастся. При гистологическом исследовании он может быть диффузно инфильтрирован волосатыми клетками. Иммунофенотипирование лимфоцитов обнаруживает экспрессию антигенов CD11c, CD19, CD20, CD22, CD25, CD103, FMC7 и поверхностный иммуноглобулин. В то же время экспрессия антигена CD5 отсутствует.

Клиническая картина. У части больных ВКЛ протекает латентно и в течение длительного времени не требует проведения специальной терапии. Напротив, другие больные быстро обнаруживают в клинике стойкую панцитопению, выраженную инфильтрацию костного мозга волосатыми клетками, увеличение размеров селезенки и связанные со спленомегалией боли в животе. В клинической картине важное место занимает тяжелая, требующая гемотрансфузионной коррекции анемия. Последняя сочетается с выраженной гранулоцитопенией и тромбоцитопенией и обусловленными ими многочисленными эпизодами инфекции и геморрагического диатеза. Из других важных симптомов должны быть отмечены: а) васкулиты и периваскулиты различных локализаций; б) вовлечение в патологический процесс забрюшинной клетчатки; в) нередкое увеличение лимфатических желез.

Диагноз ВКЛ ставится на основании обнаруженной у больного спленомегалии, которая сочетается с панцитопенией разной степени выраженности, появлением в крови и особенно в костном мозге лимфоцитов с большими цитоплазматическими выростами. Последние лучше видны в трепанате костного мозга и при электронной микроскопии. Вспомогательным диагностическим тестом может быть обнаружение в этих клетках особой тартрат-резистентной формы кислой фосфатазы, рецептора интерлейкина-2 и антигенов CD103, CD11c и FMC7.

Дифференциальный диагноз проводится с классическими вариантами ХЛЛ, лимфомами селезенки. В отличие от ХЛЛ, при волосатоклеточном лейкозе на первое место в клинико-лабораторных данных выступает не лейкоцитоз и генерализованная лимфаденопатия, а спленомегалия с панцитопенией. Кроме того, ВКЛ не свойственно наличие в крови клеток цитолита Гумпрехта, а характерны отростчатые выпячивания цитоплазмы. В отличие от изолированной лимфомы селезенки при ВКЛ с самого начала имеет место инфильтрация костного мозга патологическими лимфоцитами с характерными цитоплазматическими выростами. Наконец, волосатые клетки имеют в иммунофенотипе экспрессию CD103, а не CD5 и CD23.

Лечение. Поскольку ВКЛ относится к индолентно протекающим хроническим лейкозам, многие больные в течение длительного времени могут не нуждаться в терапии. Вместе с тем современная терапия, хотя и не излечивающая, довольно эффективна. Показаниями для назначения специфической терапии являются: а) рецидивирующие серьезные инфекции; б) цитопении; в) симптоматическая спленомегалия; г) общие симптомы. При отсутствии этих симптомов терапия не показана и вполне себя оправдывает тактика «наблюдай и жди». Препаратами выбора для лечения волосатоклеточного лейкоза являются: а) блокаторы аденозиндезаминаз: 2-хлордезоксаденозин (кладрибин) или 2S-деоксиформицин (пентастатин); б) интерферон- α или реоферон (3 млн ед./м²), которые обнаруживают отчетливый клинико-лабораторный эффект у большинства больных ВКЛ. Кладрибин вводится внутривенно в течение 7 дней в дозе 0,09 – 0,1 мг/кг. Эффект терапии имеет место у всех больных, а

у 80 % после одного курса достигаются полные ремиссии. Побочные эффекты кладрибина: нейтропения, CD4-лимфоцитопения, лихорадка и инфекции. Подобно кладрибину, пентостатин вызывает полные ремиссии у 80 % больных. Он вводится внутривенно каждые две недели в дозе 4 мг/м². Побочные эффекты: лихорадка, тошнота и рвота, фотосенсибилизация и инфекции.

Эффективность интерферона-α ниже, чем пентостатина. Он вызывает полные нестойкие ремиссии только у 11 % больных. При этом в течение 16 – 24 нед. он должен вводиться ежедневно подкожно в дозе 3 млн ед., а поддерживающая терапия (3 млн ед. подкожно 3 раза в неделю) осуществляется в течение года и более. В отличие от интерферона-α и интерферона-α2b, интрон А до достижения эффекта вводится подкожно в течение полугода в дозе 2 млн ед./м² 3 раза в неделю. Побочные эффекты действия интерферонов: гриппоподобные симптомы (лихорадка и боли в мышцах), депрессия, функциональные нарушения печени и увеличение риска возникновения вторичных злокачественных заболеваний.

Из других препаратов заслуживает внимания введение ритуксимаба в дозе 375 мг/м², который (по данным разных авторов) обнаруживает эффективность у 25 – 80 % больных ВКЛ. Что касается спленэктомии, которая еще недавно (наряду с интерферонами) считалась терапией выбора ВКЛ, необходимость в ней отпала в условиях использования блокаторов дезаминаз. В качестве вспомогательной терапии используется антибактериальная и заместительная трансфузионная терапия.

Прогноз. Несмотря на положительный клинико-лабораторный эффект терапии блокаторами дезаминаз и интерферонами, прогноз заболевания (из-за сопутствующих инфекций) остается серьезным. Поэтому такие больные нуждаются не только в своевременном распознавании заболевания, но и в постоянном диспансерном наблюдении.

5.10.4. Парапротеинемические гемобластозы

Парапротеинемические гемобластозы представляют собой сборную группу опухолевых заболеваний крови В-лимфоидной природы, при которых имеет место повышенная продукция моноклоновых парапротеинов и связанный с этим синдром повышенной вязкости крови и нефропатия. В эту группу входит множественная миелома, макроглобулинемический гемобластоз (макроглобулинемия Вальденстрема) и болезнь тяжелых цепей.

Множественная миелома

Основным заболеванием группы парапротеинемических гемобластозов является множественная миелома (ММ). Она представляет собой клоновую пролиферацию клеток-предшественников В-лимфопоэза, которые производят большое количество зависимых от интерлейкина-6 плазматических клеток, способных к продукции моноклоновых глобулинов класса IgG, IgA, IgD, IgE и IgM.

Эпидемиология. Множественная миелома является самой частой опухолью костей у взрослых. В США она встречается с частотой 3 – 4 случая на 100 тыс. населения и имеет тенденцию к росту. На ее долю приходится 1 % всех опухолей и 10 % заболеваний крови опухолевой природы. Болеют ею преимущественно пожилые люди, чаще мужчины. Средний возраст больных в момент постановки диагноза равняется 62 годам. Вместе с тем часть больных с ММ (до 3 %) может быть моложе 40 лет. Достоверных сведений о возможности развития ММ у детей нет. Замечено, что у белых американцев ММ встречается в 2 раза реже, чем у афроамериканцев. Она редка также у переселенцев из азиатских регионов. При этом

создается впечатление, что риск заболевания существенно выше среди групп населения с низким социально-экономическим статусом.

Этиология. Точная причина ММ пока неясна. Наследственная природа заболевания сомнительна, хотя изредка оно встречается у членов одной и той же семьи. В последнее время стали говорить о радиации, об инфицировании вирусом герпеса 8, о работе с нефтепродуктами, хотя убедительных данных в пользу этих концепций получено мало. Увеличенный риск заболевания отмечен у рабочих сталелитейной промышленности, у контактирующих с древесной пылью, а также у фермеров и садоводов, имеющих отношение к пестицидам, в частности к ДДТ. Так, было установлено, что ДДТ имеет склонность накапливаться в экосистемах и поэтому обнаруживает токсические эффекты у многих позвоночных. Из других факторов риска ММ рассматриваются пожилой возраст и избыточный вес пациентов.

Цитогенетика. Ввиду низкой митотической активности миеломных клеток и их небольшого содержания у диагностируемых больных, использование стандартных методов цитогенетического исследования выявляло патологию хромосом лишь у 20 % больных. В то же время с помощью современного FISH-метода, дополненного одновременным подкрашиванием цитоплазматических иммуноглобулинов (FICTION), повреждения хромосом обнаруживаются у подавляющего большинства пациентов. Среди неслучайных структурных изменений кариотипа заслуживают внимания транслокации t(11;14)(q13;q32), t(14;16)(q32;q22), t(6;14)(p25;q32) и t(6;14)(p21;q32), связанные с повреждением генов тяжелых цепей иммуноглобулинов в локусе 14q32. Из других хромосомных изменений заслуживают внимания транслокации, затрагивающие locus 11q13, в котором расположен ген CCND1, кодирующий циклин D1, вовлечение в поломки локуса 4p16 с расположенным здесь рецептором фактора роста фибробластов, а также делеции 17p. Как показано с помощью иммуноцитохимии, циклин D1 выявляется у трети больных множественной миеломой. Его уровень коррелирует с наличием в клетках транслокации t(11;14)(q13;q32) и со степенью зрелости миеломных клеток. Анализ полученного материала показал, что самая распространенная перестройка локуса IgH при ММ связана с транслокацией t(11;14)(q13;q32). С помощью FISH-метода она обнаруживается у 20 % больных с ММ, в 15 % случаев MGUS и в 30 – 35 % случаев плазмноклеточных лейкозов. Эта транслокация характерна также для клеток лимфомы зоны мантии. Однако при лимфоме из клеток мантийной зоны точкой разрыва в локусе 14q32 является область VDJ (вариабельного) региона IgH, в то время как при ММ ломается switch-регион IgH. В результате реципрокной транслокации энхансеры в IgH разделяются и находятся на дериватах хромосом 11 и 14, что приводит к нарушению регуляции сразу двух протоонкогенов. Этими протоонкогенами являются CCND1 (PRAD1, Bcl) на деривате хромосомы 14, а также потенциальный онкоген Myeov (myeloma overexpressed gene) на деривате хромосомы 11. В результате этой транслокации происходит экспрессия или гиперэкспрессия D1-циклина, являющегося ключевым регулятором клеточного цикла на этапе G1-S (Зубашова Е. И., Обухова Т. Н., 2006). Интересно, что больные с транслокацией t(11;14) значительно моложе больных с другими изменениями кариотипа. У них меньше уровень моноклонового протеина (< 10 г/л) и реже развиваются экстрамедуллярные плазмоцитомы (Fonseca M. I. [et al.], 2004). В то же время средняя продолжительность выживания достоверно не отличается от остальных больных с ММ. С другой стороны, прогностически неблагоприятным при ММ считается наличие в кариотипе опухолевых элементов неслучайных нарушений хромосом 13-й пары (Fonseca M. I. [et al.], 2002), транслокации t(4;14) и делеции p53.

Иммунофенотип. Наиболее важным маркером миеломных клеток является CD138 (синдекан-1), сочетающийся с высокой экспрессией CD38 и отсутствием экспрессии CD19. В большинстве наблюдений миеломные клетки обнаруживают также высокую экспрессию

антигена CD56 (N-CAM), которая нормальным плазматическим клеткам не свойственна. В условиях прогрессирования заболевания и при рецидивах, особенно экстрамедуллярных, миеломные клетки начинают активно экспрессировать маркер CD28. В итоге в костном мозге больных с ММ могут быть два варианта плазматических клеток, различающихся по уровню экспрессии антигена CD56. Первый вариант имеет иммунофенотип $CD138^{+}$, $CD38^{+}$, $CD56^{+}$, $CD40^{+}$ и $CD19^{-}$. Второй вариант – $CD138^{+}$, $CD38^{+}$, $CD40^{+}$ и $CD19^{-}$, но $CD56^{+}$. По мере прогрессирования заболевания нарастает экспрессия антигена CD28. Экстрамедуллярные опухолевые элементы имеют фенотип $CD138^{+}$, $CD38^{+}$, $CD56^{+}$, $CD28^{+}$, $CD19^{-}$ при $CD56^{+}$. Что касается фенотипа клеток при плазмоклеточной лейкемии, он следующий: $CD20^{+}$, $CD28^{+}$, $CD56^{-}$.

Поскольку одной из главных биологических характеристик миеломных клеток является способность к непрерывному нерегулируемому синтезу того или иного класса парапротеинов и образующих их тяжелых и легких цепей, это находит отражение в увеличении в крови общего белка сыворотки и нередко в появлении низкомолекулярного, состоящего только из легких цепей, белка Бенс-Джонса в моче. У больных с ММ часто ускоряется СОЭ, развиваются амилоидоз AL-типа и нефропатия. Миеломная нефропатия может быть связана и с другими факторами, как то: а) гиперкальциемией; б) гиперурикемией; в) восходящей инфекцией мочевыводящих путей; г) прямым токсическим действием экскретируемых миеломных протеинов на тубулярном уровне; д) инфильтрацией почек плазматическими клетками и т. д. Непосредственным же следствием нефропатии может быть недостаточная продукция почками эритропоэтина и, отсюда, анемия.

Хотя представление о ММ как опухолевом заболевании В-лимфоцитов сформировалось давно, происхождение злокачественных клеток до последнего времени оставалось тайной. По современным представлениям, они возникают из клеток фолликулярных центров в результате одного или нескольких экзогенных стимулов, повреждающих их ДНК и нарушающих нормальную дифференцировку. В результате этих влияний в клетках образуются различные нарушения хромосом, отмеченные выше. Речь идет как об отдельных неслучайных повреждениях генома, так и об их сочетаниях с увеличением в клетках числа хромосом 3, 5, 7, 9, 11, 15 и 19-й пар или, наоборот, с потерями из кариотипа 8, 13, 14-й и X-хромосом. Образующиеся в лимфатических узлах патологические клетки поступают в костный мозг, где они прилипают к стромальным элементам. В результате этого стромальные элементы и сами миеломные клетки начинают продуцировать в повышенном количестве ИЛ-6, который, по последним данным, является паракринным и аутокринным фактором роста самих миеломных клеток. По мере прогрессирования заболевания к стимуляции миеломных клеток подключаются и другие цитокины (Berenson J., 2000), секретируемые стромальными и костными элементами в условиях прилипания к ним миеломных клеток. К ним относятся: гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-5 и др. Так, синтезируемый миеломными клетками ИЛ-1 α в норме не определяется. Вместе с тем он играет главную роль в процессах молекулярной адгезии, стимулируя паракринную продукцию таких молекул межклеточной, эндотелиально-лейкоцитарной и васкулярно-клеточной адгезии, как ICAM, ELAM и VCAM. Кроме того, он активирует остеокласты и продукцию ИЛ-6. Наконец, ИЛ-1 α обеспечивает диссеминацию миеломных клеток а также их контакт с клетками стромы и сосудами. Как основной компонент ИЛ-1 α входит в состав остеокласт-активирующего фактора, включающего TNF- α , TNF- α , металлопротеазы 1, 2, 9, а также паратиреоидоподобный протеин и макрофагальный 1 α -белок. В то же время другие цитокины (β -интерферон, интерлейкины 4 и 6) способны ингибировать рост миеломных клеток. Таким образом, под влиянием цитокинов, с одной стороны, происходит мощная активация остеокластов, с другой – торможение активности остеобластов и продукции остеокаль-

цина. Все это приводит к развитию остеопороза, гиперкальциемии и к повреждениям костей, сопровождающихся болями. В свою очередь, инвазия костного мозга миеломными клетками отражается на иммунологических свойствах В- и Т-лимфоцитов и макрофагов, что делает этих больных чувствительными к инфекции, прежде всего к пневмококковой и дифтерийной. Не меньшее значение в патогенезе ММ придается опухолевому ангиогенезу. Дело в том, что миеломные клетки способны синтезировать значительное количество васкулярно-эндотелиальных факторов роста (VEGF) и металлопротеиназы. Те же, взаимодействуя с рецепторами клеток стромы, стимулируют секрецию ИЛ-6 и TNF- α . С другой стороны, активирующие ангиогенез интерлейкины, кроме прямого действия на сосуды, блокируют апоптоз и таким образом стимулируют рост опухоли (Андреева Н. Е., Балакирева Т. В., 2003). Важной особенностью опухолевого клона клеток при ММ является его способность к избыточной продукции моноклональных (М) иммуноглобулинов и их свободных легких цепей. В зависимости от типа тяжелой цепи, миеломные клетки способны продуцировать моноклональные глобулины класса IgA, IgD, IgG, IgE или IgM. В свою очередь, этот избыток парапротеинов становится ответственным за формирование синдрома гипервязкости, проявлению которого способствует также агрегация фибрина и повышение тромбоцитарной функции. Продуцируемые в избытке легкие цепи иммуноглобулинов (ϵ или $\bar{\epsilon}$) могут отложиться в тканях в виде депозитов, что приводит к их повреждению. В первую очередь это относится к почкам. Объединенные легкие цепи иммуноглобулинов, появляющиеся в моче, называют белком Бенс-Джонса. Последний, в зависимости от внутренней структуры и химических свойств формирующих его легких цепей, приводит к различным повреждениям почек, вплоть до развития AL-амилоидоза. При этом наблюдаемая при ММ экспрессия $\bar{\epsilon}$ -цепей в прогностическом плане почему-то оказывается хуже, чем ϵ -цепей.

Клиническая картина заболевания отличается большим разнообразием и складывается из нескольких синдромов: а) остеодеструктивного; б) синдрома повышенной вязкости; в) нефротического; г) гематологического.

У одних больных первыми признаками заболевания могут быть часто повторяющиеся эпизоды пневмонии, инфекции респираторного тракта, придаточных пазух носа и мочевыводящих путей. Причиной такого иммунодефицита является недостаточная продукция лимфоцитами всего спектра необходимых организму иммуноглобулинов и отсюда их слабый антительный ответ на инфекцию. У других больных на первое место выходят боли в костях разной локализации, обусловленные их деструкцией. Мучителен радикулярный синдром, связанный с компрессионными переломами позвонков. Последние могут быть настолько серьезными, что приводят к обездвиживанию больного и к тяжелому нарушению функции тазовых органов. У третьих больных на первый план выходит патология почек. Речь идет о выраженной протеинурии, нарастании азотемии и анемии. При этом больные жалуются на снижение аппетита, тошноту, рвоту, запоры, полиурию и т. д. Нарастанию слабости, снижению работоспособности и появлению одышки способствует присоединение пневмонии.

Синдром гипервязкости проявляет себя головными болями, вялостью, заторможенностью, вплоть до развития парапротеинемической комы, клиническими признаками ишемии миокарда и почек. У некоторых больных в связи с увеличением кальция в крови может быть выраженная анорексия, тошнота, рвота, полиурия и полидипсия, большие проблемы со стулом, нарастающая сонливость, нарушение сознания и даже кома.

Лабораторная диагностика. Анализ крови больных с секретирующей парапротеины множественной миеломой может обнаружить умеренное снижение гемоглобина и эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, резкое увеличение СОЭ и иногда такие морфологические проявления синдрома гипервязкости, как собирание эритроцитов в «монетные столбики». В пунктате костного мозга значительная часть клеток (от 10 до 95 %) может быть представлена

клетками с эксцентрично расположенным ядром и широким ободком интенсивно базофильной цитоплазмы (плазмócитами) (см. цв. вкл., рис. 5.29).

Помимо обычных зрелых плазмócитов в пунктате больных с ММ могут встретиться двоядерные и многоядерные плазмócиты, а также более молодые формы – проплазмócиты и плазмобласты.

В биохимическом анализе крови обнаруживают увеличение содержания белка сыворотки выше 80 г/л, повышенный креатинин, гиперкальциемию и высокий уровень щелочной фосфатазы крови. Для агрессивного течения заболевания характерно увеличенное содержание в крови лактатдегидрогеназы и повышенная концентрация сывороточного α_2 -микроглобулина. Электрофорез белков сыворотки крови больных с ММ может выявить повышенную концентрацию идентично разгоняемых глобулинов, которые дают интенсивное узкое окрашивание, именуемое М-градиентом. Наконец, с помощью иммунофере́за белков сыворотки можно конкретизировать характер продуцируемого миеломными клетками протеина(ов), в том числе представительство в нем тех или иных легких и тяжелых цепей. В биоптатах кожи сравнительно рано выявляется амилоид.

В анализе мочи у многих больных множественной миеломой может быть выявлена протеинурия разной степени выраженности, а при нагревании мочи может выпасть в осадок белок Бенс-Джонса, состоящий из легких цепей иммуноглобулинов. В случае присоединения пиелонефрита может быть лейкоцитурия и бактериурия.

Рентгенологическое исследование скелета у больных множественной миеломой может выявить единичные или множественные очаги остеолиза в черепе, ребрах, лопатках, позвоночнике и подвздошных костях (рис. 5.30). Более эффективно поражение позвоночника регистрируется с помощью *ядерно-магнитного резонанса*.

Диагноз. Мысль о диагнозе множественной миеломы должна возникать у врача при наличии в клинике болей в костях, упорно рецидивирующего радикулита, которые сопровождаются резко увеличенной СОЭ, гиперпротеинемией и/или выраженной протеинурией. Окончательный диагноз ММ ставится на основании обнаружения в костном мозге 10 % и более плазматических клеток, которое сочетается или с наличием у больного повышения концентрации моноклонального белка в сыворотке крови выше 30 г/л, или с наличием моноклонального белка в моче, или с остеолитическими повреждениями.

На основании ранее описанных клинических и лабораторных данных множественная миелома может быть подразделена на три стадии. Основой для деления служат: содержание гемоглобина в крови, уровень кальция, выраженность рентгенологических изменений костей и количество продуцируемого парапротеина. В свою очередь, каждая из подстадий может быть подклассифицирована на группы АиБвзависимости от уровня креатинина сыворотки крови.

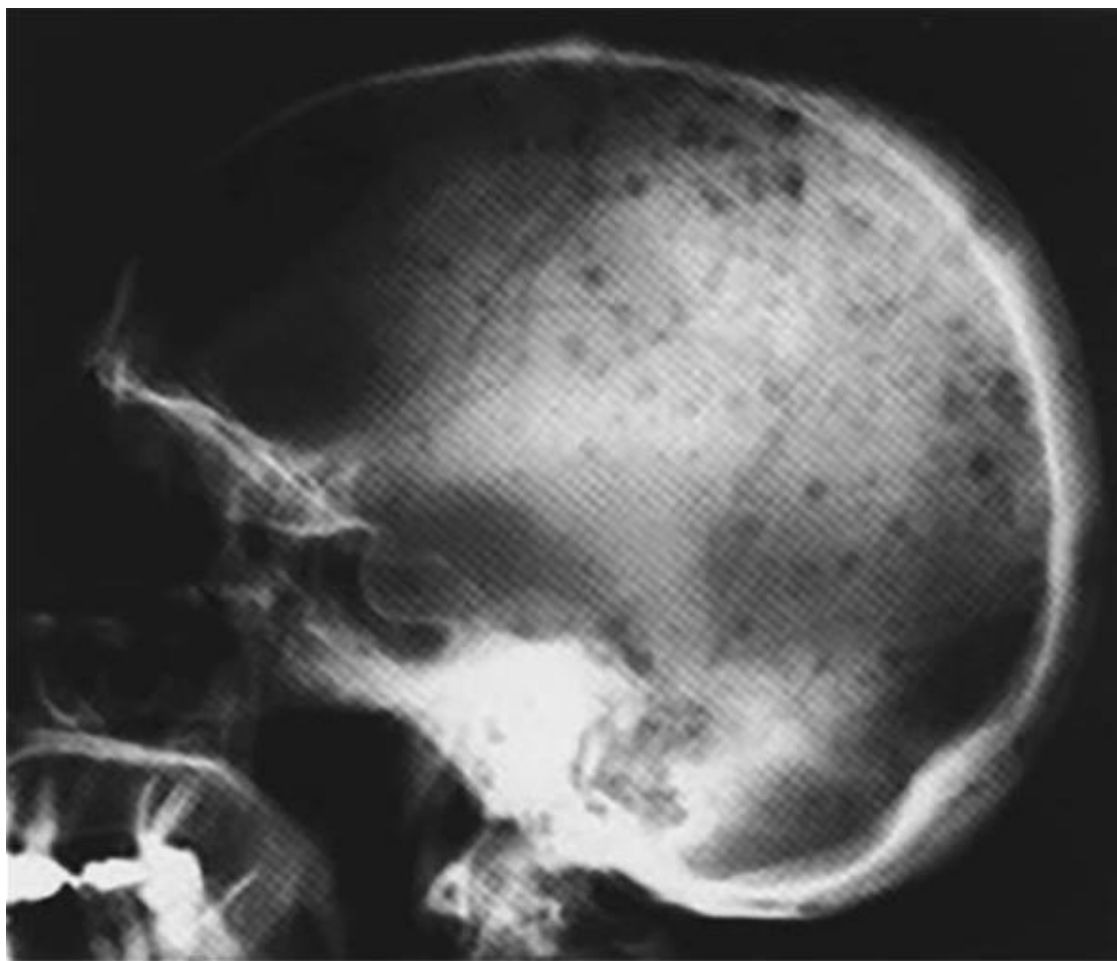


Рис. 5.30. Рентгенограмма черепа больного с ММ, иллюстрирующая многочисленные очаги деструкции

Пример формулировки диагноза:

Множественная миелома, IgG (IgA или Бенс-Джонса вариант); стадия ИБ, почечная недостаточность II, анемия.

Дифференциальный диагноз множественной миеломы проводится с доброкачественными парапротеинемиями, которые могут иметь место при некоторых системных васкулитах и опухолях различных локализаций, особенно метастазирующих в кости, например при гипернефроме. В обоих случаях решающим моментом в пользу множественной миеломы будет резкое увеличение в костном мозге содержания плазматических клеток (более 30 %), а также их омоложение, двуядерность, что для метастазирующих раков не характерно.

Прогноз. Факторами высокого риска ММ являются: а) выраженная миелодепрессия; б) быстрый (в течение недели) рост опухоли, определяемый при динамическом рентгенологическом исследовании костных деструкций или (реже) визуально и пальпаторно; в) стремительное нарастание уровней сывороточного и/или мочевого парапротеина; г) наличие мягкотканых метастазов; плазмоклеточная лейкемия; миелемия (резкий сдвиг влево в лейкоцитарной формуле и эритрокарицитоз); д) высокий индекс мечения опухолевых клеток по Ki-67 ($LI > 1,2 \%$); е) высокий процент (> 3) плазматических клеток в S-фазе клеточного цикла, определенный методом проточной цитометрии; ж) высокий уровень экспрессии в миеломных клетках рибосомных цистронов; з) $\alpha 2$ -микроглобулин > 60 мг/л; ЛДГ > 300 ед./л; и) высокие уровни ИЛ-6 и рецепторов ИЛ-6; низкий уровень ИЛ-2; к) цитогенетические аномалии, в частности делеция или утрата из кариотипа 13-й хромосомы, транс-

локации t(4;14) или t(4;16), делеция короткого плеча хромосомы 17 с утратой или мутацией антионкогена p53, гипоплоидия, множественные хромосомные аномалии; л) иммунофенотип CD20⁺, CD28⁺, CD56⁻.

Безусловно, многие из перечисленных признаков, за исключением цитогенетических нарушений и LI, имеют относительное прогностическое значение. Однако их совокупность действительно может предсказать прогноз. Исходя из этих предпосылок, по степени риска больные с ММ разделяются на 3 категории (табл. 5.5).

Таблица 5.5

Оценка степени риска ММ на основании величин индекса мечения миеломных клеток и уровня β_2 -микроглобулина

Степень риска	Показатели	
	LI	β_2 -микроглобулин
Низкая	< 1 %	< верхней границы нормы
Средняя	> 1 % или > верхней границы нормы	
Высокая	> 1 % и > верхней границы нормы	

Лечение множественной миеломы в последнее время в корне изменилось. Если раньше главное место в терапии занимали мелфалан и глюкокортикоиды, то теперь этот подход сохранился только для лечения больных старше 65 лет. В то же время у «молодых» с продвинутыми стадиями заболевания предпочтение отдается бортезомибу с глюкокортикоидами, а также таким иммуномодулирующим препаратам, как талидомид и леналидомид. Как правило, эта терапия дополняется аутоТГСК, предпочтительнее двойной. В случае же прогрессирования заболевания используют аллогенную ТГСК. Следует повторить, что, согласно рекомендациям, аутоТГСК пока применялись лишь больным моложе 65 лет. К прогностически неблагоприятным факторам при проведении ТГСК относят: пожилой возраст больных, стадию заболевания по Durie – Sulmon, уровень β_2 -микроглобулина и функцию почек. Далее у больных с локальным ростом опухоли показано также облучение. Накопленный в клиниках опыт показывает, что многие из известных ранее факторов неблагоприятного прогноза в условиях современной терапии сдали свои позиции. Так, возраст больных учитывается теперь только при планировании ТГСК. Кроме того, в условиях современной терапии удаётся также преодолеть неблагоприятное влияние на прогноз как стадии заболевания, так и нарушенной функции почек (Бессмельцев С. С., 2013). Наконец, стало ясно, что высокие результаты лечения с помощью комбинации велкейда, мелфалана и дексаметазона удается получить у пожилых больных как со стандартным, так и с высоким цитогенетическим риском заболевания.

При отсутствии клинических проявлений и лабораторных изменений (СОЭ в расчет не принимается) у больных с I стадией ММ со специфическим лечением не спешат. В этом случае оправдала себя выжидательная тактика с ежемесячным контролем показателей крови, мочи и уровней моноклоновой секреции иммуноглобулинов. Напротив, при обнаружении у больного признаков нарастания опухолевой массы (падение показателей красной крови, повышение сывороточного или мочевого протеина, развитие болевого синдрома) лечение не откладывается. Выбор метода терапии зависит от стадии болезни, факторов риска, а также страны проживания больного. Например, в США, где трансплантация костного мозга может быть предложена всем больным моложе 65 лет, использование широко зарекомендовавших себя в клинике алкилирующих соединений не показано. Предпочтение отдается программам VAD или высокодозной терапии. В то же время у больных старше 65 лет речь может идти о

стандартной химиотерапии мелфаланом с преднизолоном, ПХТ, дополненными локальным облучением очагов миеломы.

Наиболее простая схема лечения ММ комбинацией мелфалана (9 мг/м^2) и преднизолона (100 мг) была предложена 30 лет назад, а актуальность ее использования у пожилых не утрачена до сих пор. Более того, по конечным результатам она мало уступает многим вновь предлагаемым режимам (Бессмельцев С. С., Абдулкадыров К. М., 2004). Терапия мелфаланом и преднизолоном (МП) проводится 4-дневными курсами с интервалами 4 – 6 нед. и продолжается не менее года. На фоне этой терапии ослабление симптомов заболевания и отчетливое уменьшение опухолевой массы (85 %) удается получить у половины больных. Продолжительность ответа колеблется от 6 до 18 мес., медиана выживаемости составляет 30 мес., а 5-летняя выживаемость регистрируется у 19 % леченных таким образом пациентов. Существенным недостатком МП-терапии считается невозможность достижения с ее помощью полноценной ремиссии заболевания, хотя и при других режимах сделать это непросто. Поэтому терапия МП зарезервирована для ранних стадий заболевания, лечения больных старше 70 лет, а также для поддержания ремиссий, достигнутых при лечении ММ более интенсивными протоколами химиотерапии.

В качестве 1-й линии терапии у больных с ММ в возрасте до 70 лет могут быть схемы ЦВМП (CVMP) или ВЦМП, которые включают циклофосфан, винкристин, мелфалан и преднизолон. При этом у части больных (14 %) удается получить полные ремиссии, в то время как медиана выживаемости увеличивается до 42 – 44 мес. Эффективность терапии может быть еще выше, если в качестве 1-й линии терапии ММ используется М-2 протокол (мелфалан, циклофосфан, белюстин, винкристин и преднизолон) или его варианты. В этом случае частота объективного ответа варьирует от 56 до 76 %, медиана выживаемости достигает 50 мес., а 5-летняя выживаемость – 26 %. У больных старше 70 лет достаточно эффективной оказалась также схема МОССА, которая включает мелфалан, винкристин, циклофосфан, ломустин и метилпреднизолон. Ее использование позволило получить положительный эффект у 75 % больных при медиане выживаемости 32 мес.

Как и при других заболеваниях крови опухолевой природы, эффективность проводимой терапии по мере прогрессирования заболевания уменьшается. В основе этого феномена лежит хорошо установленный факт развития множественной лекарственной устойчивости, повышенная экспрессия в опухолевых элементах антиапоптотического гена BCL-2 и др. Для преодоления резистентности могут быть использованы повышенные дозы мелфалана, адриабластина, блокаторов топоизомераз (вепезид, этопозид), CCNU (белюстина), цитозара, циклофосфамида, идарубицина, а также талидомид, бортезомиб и пульс-режимы глюкокортикоидов.

Кроме того, для преодоления резистентности клеток к химиотерапии часто используется схема ВАД (VAD), которая включает винкристин, адриамицин (доксорубицин), нередко заменяемый липосомным аналогом даунозоном или доксилом, и дексаметазон. Похоже, что этот режим может быть полезен также при подготовке к трансплантации костного мозга или периферических стволовых клеток, когда использование алкилирующих соединений, в частности мелфалана, не показано.

До недавнего времени большие надежды на усиление эффекта терапии ММ возлагали на интерфероны, поскольку лечение больных по программе МП + интерферон позволило увеличить общий ответ с 42 до 68 %, полные ремиссии – с 13 до 18 %, а 5-летнюю безрецидивную выживаемость больных – с 16 до 23 %. Аналогично этому эффективность лечения ММ существенно увеличивалась при использовании интерферона в комбинации с М-2-протоколом, когда положительный ответ достигался у 80 % больных, при полной ремиссии у 30 %, и медиане выживаемости 46 мес. Немаловажно и то, что такой подход был достаточно эффективен не только у молодых, но и у пожилых пациентов. В качестве же вспомо-

гательных нецитостатических препаратов для лечения резистентных к терапии ММ могут подключаться весаноид и АТРА, циклоспорин-А, а также его новый дериват — *valspodar*.

Вместе с тем главные успехи были достигнуты в преодолении первичной и вторичной резистентности ММ к химиотерапии, а также в устранении рецидивов заболевания на талидомиде, бортозамиде, триоксиде мышьяка, тамоксифене, ИЛ-2, моноклональных лечебных антителах к гликопротеину полирезистентности Р-170, к главному ростовому фактору плазмочитов — ИЛ-6 и к CD20-антигену (ритуксимаб или мабтера).

Талидомид (в Российской Федерации не зарегистрирован) был синтезирован в Германии в 1957 г. и на первых порах использовался как седативное и снотворное средство. Однако появившиеся позднее многочисленные уродства у новорожденных детей, матери которых имели плачевный опыт использования этого препарата, приостановили его продвижение на рынок. На сегодняшний день принято считать, что талидомид блокирует ангиогенез опухолей, вызывает подавление фактора некроза опухоли- α и корригирует интерлейкины. В итоге эффективность талидомида при рефрактерных формах ММ достигает 25 – 50 %. Начальная доза препарата – 200 мг/сут. Затем каждую неделю эта доза увеличивается на 100 мг и доводится до максимально переносимой дозы в 400 – 800 мг. Состояние больных начинает улучшаться уже через 4 нед. Однако отчетливый терапевтический эффект просматривается лишь после года непрерывной терапии. Еще более результативной (74 – 86 % положительных ответов) оказалась комбинированная терапия талидомидом с дексаметазоном, циклофосфамидом, этопозидом и некоторыми другими цитостатиками. Побочные эффекты действия препарата: сонливость, запоры и нейропатия.

Другой многообещающий препарат – бортезомиб (велкейд) отличается от талидомида способностью ингибировать активность протеасом – своеобразных энзиматических комплексов, ответственных за расщепление многих белков. Вызывая деградацию белков в клетке, велкейд нарушает их функционирование, блокирует ключевые факторы роста опухолевых клеток, оказывает влияние на их апоптоз и в конечном итоге восстанавливает чувствительность миеломных клеток к основным химиотерапевтическим препаратам (мелфалану, доксорубину и др.). Клинические испытания показали, что 35 % рефрактерных к терапии и рецидивных больных дали положительные ответы на велкейд. У 10 % леченых пациентов была зарегистрирована полная или близкая к таковой ремиссия, у 17 % – частичная, у 8 % – минимальный ответ. Также у 24 % других пациентов была констатирована стабилизация опухолевого процесса. В целом же по группе медиана продолжительности ответа составила 12 мес., а медиана общей выживаемости – 16,4 мес.

Неплохие результаты лечения резистентных ММ получаются с помощью триоксида мышьяка (*trisenox*). Механизм его действия связывают с торможением деления опухолевых элементов, индукцией апоптоза и блокировкой ангиогенеза. Первые исследования были проведены у 14 больных с 3-й стадией ММ, опухолевые элементы которых имели прогностически неблагоприятные повреждения хромосомы 13-й пары. В результате положительный эффект был отмечен у трех пациентов, причем у двух в течение полугода сохранялась 25 – 50 %-ная редукция парапротеина. В другом исследовании, где триоксид мышьяка использовали в комбинации с аскорбиновой кислотой, объективный ответ был зарегистрирован у 48 % пациентов, а у 38 % была отмечена стабилизация заболевания (Anderson K. M. [et al.], 2001).

Поскольку у больных с ММ в патологический процесс часто вовлекаются Ras-онкогены, которые активируются фарнезилтрансферазой, блокада этого фермента Зарнестрой позволила добиться стабилизации процесса у 62 % больных с продвинутыми стадиями ММ (Santucci A. K. [et al.], 2003).

В заключение необходимо сказать два слова о возможности использования при лечении ММ принципов системной энзимотерапии (вобензим, вобэ-мугос Е, флогензим), кото-

рая позволяет корректировать в крови уровень таких биологически активных веществ, как ИЛ-6, растворимые рецепторы фактора некроза опухоли- α и другие, и в целом способствовать усилению эффекта противоопухолевой терапии.

Сопроводительная терапия ММ. Неотъемлемой частью лечения ММ является терапия поддержки. Она включает: а) инфузионно-детоксикационную, гемокомпонентную и противорвотную терапию; б) использование препаратов для купирования оссалгического синдрома и нормализации фосфорно-кальциевого обмена; в) антибактериальную терапию; г) использование колониестимулирующих факторов. Антибактериальная терапия инфекционных осложнений проводится по общим правилам с подбором антибиотиков под контролем результатов посевов крови, мочи, мокроты и др. Предпочтение в лечении отдается цефалоспорином III и IV поколения (фортум, максипим), карбапенемам (тиенам, меронем) и «защищенным» пенициллинам широкого спектра (тазоцин). По мере необходимости применяют ванкомицин и нетромицин. При этом антибактериальная терапия нередко сочетается с противогрибковой (низорал, дифлюкан, вифенд). Для профилактики рецидивирующих инфекций у иммунодефицитных больных используют пероральные фторхинолоны, макролиды (кларитромицин, азитромицин) и производные сульфаниламидов (септрин, бисептол). Оправданны также высокие лечебные дозы иммуноглобулина. С другой стороны, крайне нежелательно при ММ использовать такие нефротоксические препараты, как гентамицин, стрептомицин, канамицин и некоторые другие.

Лечение почечной недостаточности включает диету с ограничением количества белков до 0,5 – 1 г/кг/сут, обильное питье, ощелачивание, использование диуретиков, противозотемических препаратов (гемодез, кофитол, леспенефрил), анаболиков и энтеросорбентов. Бессолевая диета не рекомендуется. В то же время показаны повторные сеансы плазмафереза, гемосорбции, а в тяжелых случаях – и гемодиализа. Если ХПН в течение 1 – 1,5 мес. купировать не удастся, оправдан перевод таких больных на хронический гемодиализ, и даже на трансплантацию почки. Для лечения тяжелой анемии используют трансфузии эритроцитарной массы и эритропоэтин (рекормон).

Синдром повышенной вязкости, так же как кровоточивость, при высокой гиперпротеинемии и нормальном уровне тромбоцитов лечат плазмаферезом. Для ликвидации гиперкальциемии, помимо плановой цитостатической и гормональной терапии, используют гидратацию больных, форсированный диурез фуросемидом (20 – 40 мг 3 раза в день), внутривенное введение бифосфонатов и лечебную физкультуру.

Торможение остеолита осуществляют путем: а) проведения противоопухолевой терапии; б) непосредственного воздействия на остеокласты (бифосфонаты);

в) нормализации нарушенного фосфорно-кальциевого обмена (кальцитонин, миакальцик).

На сегодняшний день самыми эффективными препаратами в плане уменьшения остеолита являются бифосфонаты – аналоги пирофосфата, имеющего высокое сродство к фосфату кальция. Широко распространенными представителями группы бифосфонатов являются бонефос (клодронат), аредия (памидронат), зомета (золедронат) и бондронат (ибандронат). Главное фармакологическое действие всех бифосфонатов – ингибирование резорбции кости путем предохранения от растворения кристаллов гидроксиапатита и непосредственного снижения в пораженной кости числа и активности остеокластов. В ходе многочисленных исследований было установлено, что бифосфонаты:

- 1) обеспечивают эффективную защиту костной ткани;
- 2) быстро купируют оссалгический синдром;
- 3) задерживают появление новых очагов костной деструкции;
- 4) подавляют прогрессирование деструктивного процесса в костях скелета;
- 5) сокращают частоту патологических переломов костей;

6) быстро нормализуют содержание кальция и фосфора в сыворотке крови и уменьшают их потерю с мочой;

7) улучшают качество жизни больных.

Главным достижением современной терапии ММ явилось явное улучшение качества жизни больных, а также то, что треть из них живут дольше 5 лет. Прогноз заболевания, как правило, лучше у молодых пациентов, чем у пожилых, особенно в случаях маркирования опухолевых элементов отмеченной выше транслокацией $t(11;14)(q13;q32)$. В то же время при отсутствии эффекта от проводимой терапии и наличии признаков плохого прогноза заболевания молодым и соматически сохранным больным после соответствующей подготовки оправданна или двойная трансплантация собственного костного мозга (аутологичная), или донорского (аллогенная). В случае успешного преодоления посттрансплантационных осложнений улучшение качества жизни может наступить у большинства больных, хотя окончательно избавиться от этого заболевания удастся немногим.

5.11. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЛИМФОМЫ

Злокачественные лимфомы представляют собой гетерогенную группу опухолевых заболеваний иммунной системы внекостномозгового происхождения, субстратом которых являются В- или Т-лимфоидные элементы. Чаще всего они начинаются в таких лимфоидных органах, как лимфатические узлы, селезенка или тимус. Вместе с тем возможна любая экстранодальная локализация патологического очага, включая кожу, слизистые желудочно-кишечного тракта, внутренние органы и даже ЦНС.

Этиология и патогенез. Из этиологических факторов возникновения лимфом несомненно некоторые виды вирусов, в частности Эпштейна – Барр, вирус Т-клеточного лейкоза (HTLV-I). Частота лимфом резко увеличивается у лиц, ранее получавших иммунодепрессивную терапию, в том числе после трансплантаций почек и сердца. Важный вклад в патогенез лимфом вносят неслучайные хромосомные нарушения, затрагивающие при В-клеточных лимфомах гены тяжелых (хромосома 14) и легких (хромосомы 2 и 22) цепей иммуноглобулинов, а при Т-клеточных лимфомах – гены Т-рецептора (хромосомы 7 и 14). В результате этих повреждений хромосом в клетке происходит активация различных онкогенов, в частности C-MYC, BCL-1, BCL-2 и BCL-3, которые обеспечивают ей некоторые преимущества в росте перед нормальными лимфоидными элементами. Важную роль в патогенезе лимфом играют также продуцируемые лимфоидными клетками интерлейкины 1, 3, 5, 6, такие биологически активные вещества, как фактор некроза опухолей (TNF), трансформирующий ростовой фактор (TGF) и др. Лимфомы встречаются во всех возрастных группах и во многих странах мира, хотя Т-клеточные лимфомы более свойственны странам Азиатского региона. В России частота встречаемости лимфом находится в пределах 6 – 7 на 100 тыс. населения.

5.11.1. Неходжкинские лимфомы

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) представляют собой чрезвычайно гетерогенную группу злокачественных лимфопролиферативных заболеваний, которые различаются по биологическим свойствам опухолевых элементов, морфологическому строению, клиническим проявлениям, ответу на терапию и прогнозу.

Эпидемиология. По современным статистикам, на долю лимфом приходится 4 – 6 % от всех онкологических заболеваний, причем за последние 20 лет частота их встречаемости в экономически развитых странах удвоилась. Причина этого явления до конца не ясна. Определенный вклад внесла эпидемия СПИДа, а также активное использование в медицине различных иммунодепрессантов.

Заболевание встречается во всех возрастных группах, хотя средний возраст заболевших составляет 65 лет, а пик заболеваемости находится между 80 – 85 годами. Мужчины болеют чаще, чем женщины, приблизительно в 1,7 – 1,8 раза. Существуют также географические различия в распределении гистологических подтипов. Так, эндемический тип лимфомы Беркитта встречается преимущественно среди детей Экваториальной Африки. Насальная Т-клеточная лимфома распространена в Китае, а Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых – в Японии и странах Карибского бассейна.

Самым распространенным видом лимфом является диффузная В-крупноклеточная лимфома, за которой следует фолликулярная лимфома. Доля МАЛТ-лимфом, лимфом из мелких лимфоцитов/ХЛЛ, лимфом из клеток зоны мантии и периферической Т-клеточной лимфомы приблизительно одинакова, и они занимают третье место. Что касается остальных двадцати с лишним лимфом, они считаются большей редкостью.

Этиология и факторы риска. Одной из несомненных доказанных причин лимфом являются инфекции, в частности: а) вирус иммунодефицита человека (HIV-1); б) человеческий Т-лимфотропный вирус 1-го типа (HLTV-I); в) вирус Эпштейна – Барр (EBV); г) вирус гепатита С; д) человеческий герпесвирус 8-го типа (HHV-8); е) *Helicobacter pylori*; ж) *Borrelia burgdorferi* (*B. afzelii* species); з) *Campylobacter jejuni*; и) *Chlamydia psittaci*.

На втором месте стоят такие аутоиммунные заболевания, как синдром Сьёгрена, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, полимиозит и дерматомиозит, смешанная криоглобулинемия и целиакия.

Далее идут: а) заболевания воспалительной природы (болезнь Крона); б) приобретенные (ВИЧ, использование иммунодепрессантов у трансплантированных больных и при аутоиммунных заболеваниях) и врожденные иммунодефициты (тяжелый комбинированный или вариабельный иммунодефициты, синдром Вискотта – Олдрича, атаксия, телеангиэктазия и гипогаммаглобулинемия);

в) контакты с некоторыми химическими соединениями (гербициды, органические растворители); г) чрезмерное ультрафиолетовое облучение.

Патогенез. Благодаря стремительному развитию молекулярной биологии и появлению ПЦР, флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), иммунофенотипирования, микроаррей (ДНК-чип) и других методических подходов удалось выяснить, что происхождение лимфом тесно связано с процессом созревания лимфоцитов в норме.

Современные молекулярно-генетические технологии позволяют достаточно точно охарактеризовать гены вариабельного участка иммуноглобулина В-клеточных лимфом человека и определить, на каком этапе созревания В-лимфоцитов произошли генетические поломки, приведшие к клоновому росту. Так, отсутствие в лимфомных клетках признаков соматической гипермутации свидетельствует о том, что злокачественный клон образован из клеток, не вошедших в герминомный центр. К таким заболеваниям относятся одна из наиболее агрессивно протекающих лимфом – лимфома из клеток мантийной зоны, и часть хронического лимфолейкоза/лимфомы из малых лимфоцитов, который имеет более злокачественное течение. Вторая большая группа лимфом (фолликулярная, лимфоплазмочитарная, диффузная крупноклеточная, мукозоассоциированная и лимфома Беркитта) характеризуется наличием текущих соматических мутаций в участках хромосом, кодирующих вариабельный участок иммуноглобулина, что говорит о происхождении этих лимфом из клеток герминомного центра. Наконец, в геноме злокачественных клеток третьей группы лимфом (пролимфоцитарный и частично волосатоклеточный лейкозы, лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов и миеломная болезнь) определяется фиксированная соматическая мутация, указывающая на то, что опухоли этой группы произошли из постгерминомных клеток.

Происхождение большинства В-клеточных лимфом из клеток, прошедших стадию дифференцировки в зародышевом центре, позволяет предположить, что именно там и происходит злокачественная трансформация. В темной зоне наблюдается ряд событий (пролиферация клеток, разрывы ДНК, точечные мутации, делеции, дупликации и др.), ассоциированных с повышенным риском случайной потери противоопухолевого контроля. В результате в локусе генов иммуноглобулинов образуются различные хромосомные транслокации. Например, транслокация гена С-МYC в некоторых лимфомах Беркитта и BCL-6 при диффузной крупноклеточной лимфоме.

В случае транслокаций с участием гена BCL-2 при фолликулярной лимфоме и BCL-1 при лимфоме из клеток мантийной зоны точки разрыва хромосомы находятся на конце сегмента J или D гена тяжелой цепи. Предполагается, что эти транслокации образуются в результате повторной V(D)G реаранжировки в В-клетках герминомного центра. Точечные перестройки генов, характерные для соматической гипермутации, также могут играть роль в процессе онкогенеза. Соматическая гипермутация гена BCL-6 обнаруживается не только

при различных типах неходжкинских лимфом, но в нормальных клетках герминового центра и в В-клетках памяти. Следует отметить, что в В-клетках здоровых людей часто выявляется хромосомная транслокация t(14;18)(q32;q21) с точкой разрыва ДНК в области гена BCL-2, которая характерна для фолликулярных лимфом (рис. 5.31). Типичные хромосомные поломки при неходжкинских лимфомах приведены в табл. 5.6.

Таблица 5.6

Хромосомные поломки при неходжкинских лимфомах

Гистологический тип лимфомы	Транслокация	Протоонкоген	Функции протоонкогена
Лимфоплазмочитарная лимфома	t(9;14)(p13;q32)	PAX-5	Фактор транскрипции, регулирующий В-клеточную пролиферацию и дифференцировку
Фолликулярная лимфома	t(14;18)(q32;q21) t(2;18)(p11;q21) t(18;22)(q21;q11)	BCL-2	Предотвращает апоптоз
MALT-лимфома	t(11;18)(q21;q21) t(1;14)(p22;q32)	API2/MLT	Предотвращает апоптоз
Лимфома из клеток мантийной зоны	t(11;14)(q13;q32)	BCL-1/cyclinD1	Регулятор ранних фаз клеточного цикла
Диффузная В-крупноклеточная лимфома	der(3)(q27)	BCL-6	Супрессор транскрипции, участвует в формировании и функционировании герминового центра
Лимфома Беркитта	t(8;14)(q24;q32) t(2;8)(p11;q24) t(8;22)(q24;q11)	C-MYC	Фактор транскрипции, регулирующий клеточную пролиферацию, дифференцировку и апоптоз
Анапластическая крупноклеточная лимфома	t(2;5)(p23;q35)	NPM/ALK	Передача сигналов

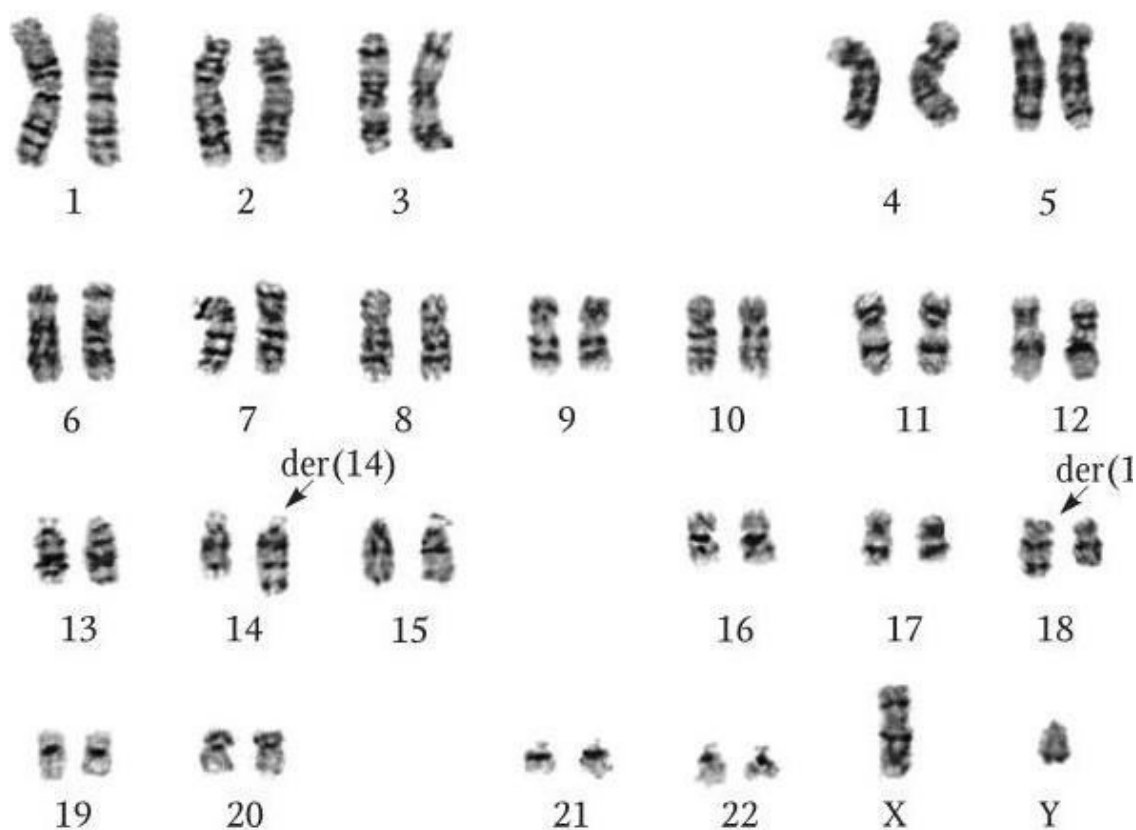


Рис. 5.31. Кариотип клетки крови (стимулированной Роквеед-антигеном) больного с фолликулярной лимфомой, иллюстрирующий типичную транслокацию генетического материала $t(14;18)(q32;q21)$, которая ассоциируется в клетке с активацией гена BCL-2 (представлен с разрешения Т. Л. Гиндиной)

Как правило, эти транслокации выявляются либо традиционными цитогенетическими методами, в частности при исследовании клеток лимфоузлов или костного мозга, стимулированных Роквеед-антигеном, либо молекулярно-генетическими методами, к которым относятся ПЦР и флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH).

Как показано неоднократно, перечисленные выше генетические поломки имеют непосредственное отношение к патогенезу НХЛ. С одной стороны, они могут приводить к активации протоонкогенов (BCL-1, BCL-2, BCL-6, C-MYC), с другой – к инактивации генов-супрессоров опухоли (P53). Например, транслокации с вовлечением гена C-MYC очень характерны для клеток больных с лимфомой Беркитта (ЛБ). Речь идет о транслокациях $t(8;14)$, $t(2;8)$ и $t(8;22)$. В зависимости от точки разрыва ДНК при $t(8;14)$, выделяют две формы ЛБ (рис. 5.32).

Эндемичная форма ЛБ характеризуется поломкой 8-й хромосомы выше гена C-MYC, а при спорадической форме и у больных ВИЧ разрыв происходит внутри этого гена в районе 1-го экзона. Две другие транслокации с участием 8-й хромосомы $t(2;8)$ и $t(8;22)$ встречаются при любой этиологии ЛБ. Предполагается, что указанные транслокации нарушают регуляцию C-MYC, хотя точные механизмы повреждения неизвестны.

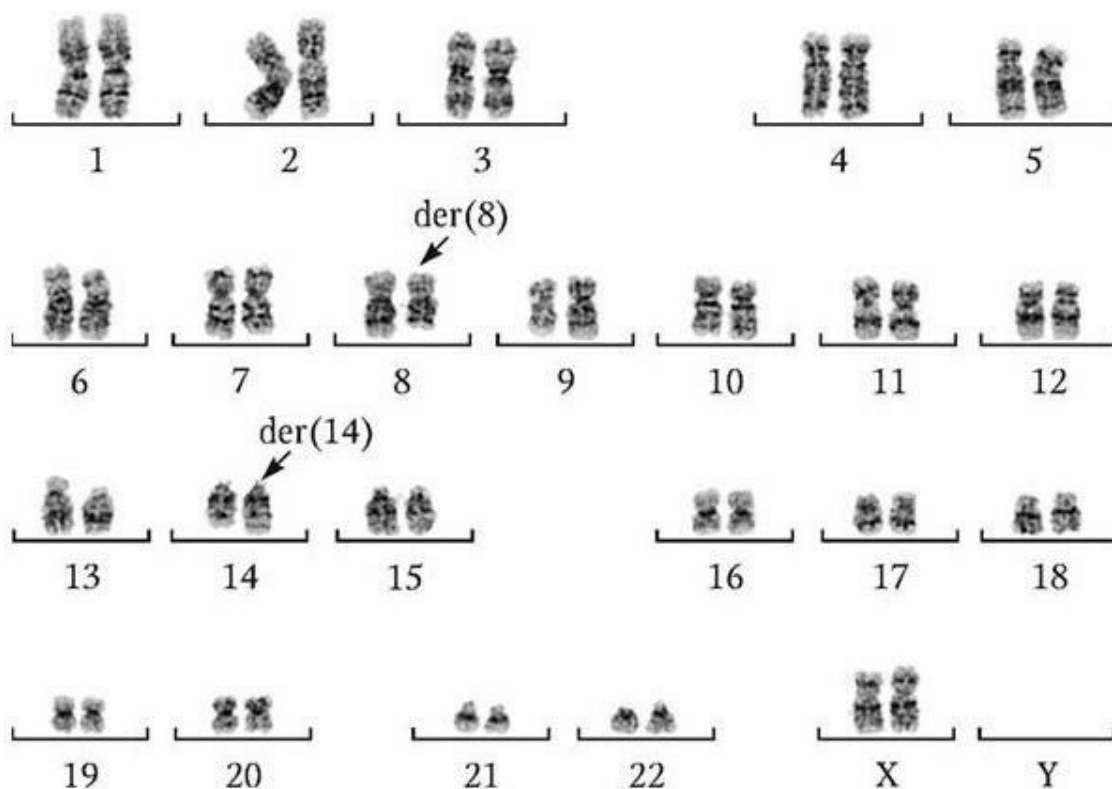


Рис. 5.32. Кариотип клетки костного мозга больной с лимфомой Беркитта, иллюстрирующий наличие стандартной реципрокной транслокации $t(8;14)(q24;q32)$, которая приводит к повреждению и слиянию генов *C-MYC* и *IgH*, расположенных соответственно в локусах 8q24 и 14q32. 46, XX, $t(8;14)(q24;q32)$ (представлен с разрешения Т. Л. Гиндиной)

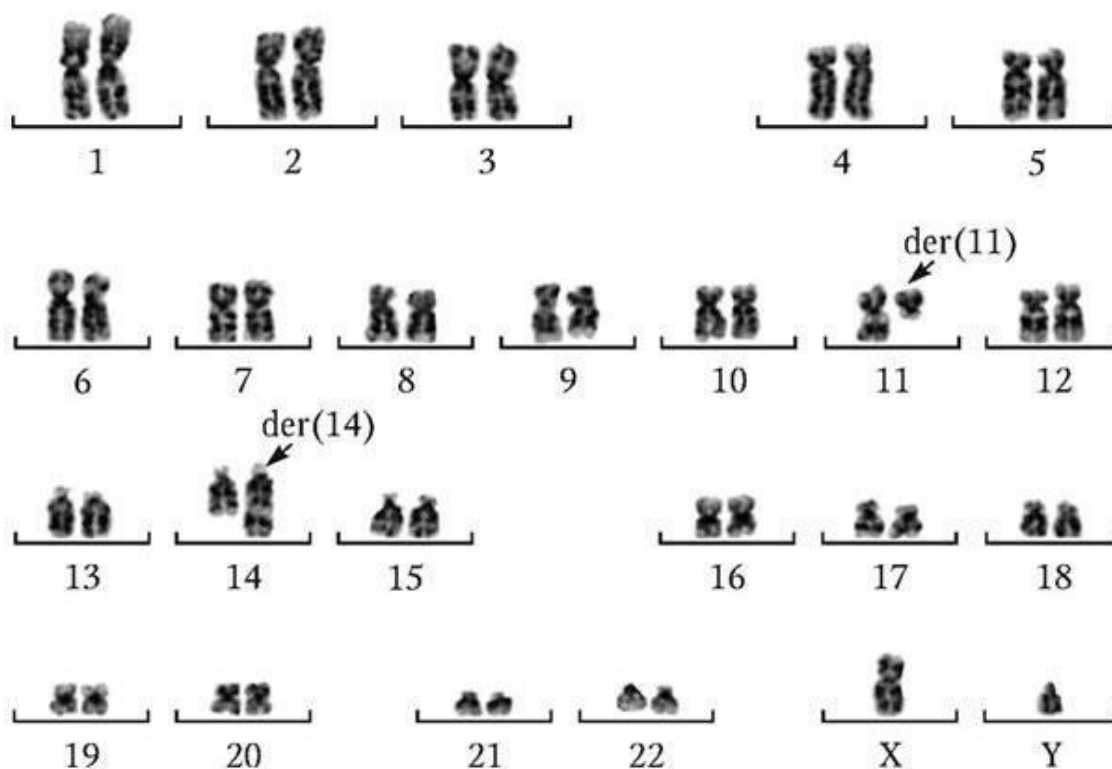


Рис. 5.33. Кариотип клетки крови (стимулированной Pokweed-антигеном) больного с лимфомой зоны мантии, иллюстрирующий реципрокную транслокацию части длинных

плеч хромосом 11 и 14, что приводит к активации гена BCL-1 и повышенной экспрессии в клетках циклина D1. 46, XY, t(11;14)(q13;q32) (представлен с разрешения Т. Л. Гиндиной)

При другой неслучайной транслокации t(11;14)(q13;q32), свойственной клеткам лимфомы зоны мантии и наблюдающейся у части больных с множественной миеломой, в патологический процесс оказываются вовлеченными гены тяжелой цепи иммуноглобулина и BCL-1 (рис. 5.33). В результате имеет место активация гена BCL-1 (синоним: циклин D1). Посредством ПЦР транслокацию t(11;14) можно определить в 30 – 55 % случаев лимфомы из клеток мантии (ЛКМ). В то же время современная модификация FISH-метода позволяет обнаружить эту генетическую поломку в 95 % ЛКМ, а также у отдельных больных множественной миеломой, В-клеточным пролимфоцитарным лейкозом и лимфомой селезенки с волосатыми клетками. При этом у части больных ЛКМ выявляются гипермутированные гены вариабельного участка тяжелой цепи иммуноглобулина, что ассоциируется с лучшим прогнозом. Циклин D1 относится к G1-циклинам и играет ключевую роль в регуляции клеточного цикла во время перехода из G1-фазы в S-фазу. В опухолевых клетках циклин D1 функционирует как онкоген и усиливает клеточную пролиферацию злокачественного клона по сравнению со здоровыми клетками. Гиперэкспрессию D1 можно обнаружить при некоторых солидных опухолях, например раке пищевода, молочной железы и мочевого пузыря.

Также при фолликулярных лимфомах, имеющих транслокацию t(14;18), происходит повышенная транскрипция BCL-2. Этот белок вместе с BAX образует высокомолекулярный гетеродимерный комплекс, регулирующий клеточную гибель путем апоптоза. При преобладании белка BAX клетка гибнет, а при избытке BCL-2, как это происходит при НХЛ, клетки живут дольше. В долгоживущих клетках увеличивается риск повторных генетических поломок, которые могут привести к злокачественной трансформации. Рearанжировки BCL-2 встречаются в 70 – 90 % фолликулярных лимфом и в 20 % диффузных В-крупноклеточных лимфом (ДККЛ). Считается, что наличие экспрессии BCL-2 при ДККЛ свидетельствует о происхождении этой лимфомы из фолликулярной лимфомы. Как правило, гиперэкспрессия BCL-2 ассоциируется с худшей безрецидивной выживаемостью, так как эти клетки обладают большей резистентностью к цитостатикам, что доказано в опытах на клеточных линиях *in vitro*. Кроме диагностического и прогностического значения, BCL-2 является объектом для создания новых лекарств целевого действия. Так, например, антисенсные олигонуклеотиды к BCL-2 используют для лечения фолликулярных лимфом. Морфологическая трансформация при фолликулярной лимфоме сопровождается точечной соматической мутацией в гене BCL-2. Предполагается, что в результате идущей соматической гипермутации опухолевая клеточная популяция становится гетерогенной, а мутированный вариант клеток имеет пролиферативное преимущество перед остальными клетками, что и обеспечивает жизнь новому злокачественному клеточному клону.

При ДККЛ патогенетически значимым выступает ген BCL-6, который вовлекается в перестройки в результате транслокации локуса 3q27. При этом различные перестройки гена BCL-6 имеют место в 50 % ДККЛ и в 60 % фолликулярных лимфом, причем в последнем случае эта транслокация свидетельствует о переходе болезни в более агрессивную стадию. Имеются несомненные доказательства, что мутация в гене BCL-6 происходит во время прохождения клеткой зародышевого центра. Эта же поломка встречается при лимфоплазмочитарной лимфоме, MALT-лимфоме, лимфоме Беркитта, у части больных волосатоклеточным лейкозом и у 30 % больных CD30⁺ – анапластической крупноклеточной лимфомой. Механизм участия гена BCL-6 в лимфогенезе до сих пор остается неясным. В качестве гипотезы предполагают, что постоянная гиперэкспрессия BCL-6 препятствует дальнейшей дифференцировке клеток зародышевого центра.

Гиперэкспрессия гена PAX-5 происходит в результате транслокации t(9;14)(p13;q32) у половины больных с нодальными лимфоузлами лимфомами, исключая макроглобулинемию Вальденстрема.

Для экстранодальных В-клеточных лимфом маргинальной зоны, ассоциированных со слизистыми оболочками (MALT-лимфомы), характерна транслокация t(11;18)(q21;q21). В результате этой хромосомной перестройки образуется химерный транскрипт гена-ингибитора, контролирующего апоптоз белка API2 (его ген локализован на 11-й хромосоме) с MLT-геном 18-й хромосомы, функция которого пока неизвестна. Результатом этого слияния может быть наблюдаемое при MALT-лимфоме подавление апоптоза, способствующее преимущественному выживанию клеток MALT-лимфомы через запуск антигеннезависимой пролиферации.

Молекулярная генетика Т-клеточных лимфом изучена гораздо меньше, чем В-клеточных. Причина этого – большая гетерогенность и меньшая встречаемость. Исключение составляет анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ). Эта лимфома распознается по характерной морфологии и наличию CD30-антигена. Для АККЛ типична транслокация t(2;5), которая встречается в 20 – 60 % наблюдений. Эта поломка хромосом приводит к появлению нового слитного гена NPM (нуклеофосмин)/ALK (анапластическая лимфомная киназа). NPM-белок слитного гена является промотором активности ALK, в то время как ALK-ген кодирует новую тирозинкиназу. В норме ALK-белок не встречается. С диагностической точки зрения лучшим методом обнаружения поломки является РТ-ПЦР, которая позволяет выявить транскрипт у 40 – 70 % первичных больных АККЛ. Среди всех ALK-позитивных лимфом на лимфомы с t(2;5) приходится 70 – 80 %. Кроме того, при этих лимфомах встречаются транслокации t(1;2), t(2;3) и t(2;17), а также инверсия inv(2) с частотой 10 – 20 %, 2 – 5 %, 1 – 5 % и 2 – 5 % соответственно.

Инактивация гена-супрессора опухоли P53. Ген супрессии опухоли P53 – это наиболее часто встречающийся мутированный ген при самых различных опухолях. Он находится на коротком плече хромосомы 17 в локусе 17p13 и кодирует ядерный фосфопротеин с весом 53 кДа, который вовлечен в регуляцию транскрипции, клеточную гибель и регуляцию клеточного цикла в точке G1S. Обычно речь идет о точечных мутациях, которые приводят к продукции нефункционирующего белка. Мутантный P53 обнаруживается у 30 % больных с лимфомами высокой степени злокачественности. В то же время у больных с индолентными лимфомами он почти не встречается, а его появление ассоциируется с трансформацией в более злокачественную форму. Наиболее часто мутантный P53 наблюдается при лимфоме Беркитта (40 %), множественной миеломе (5 – 10 %), болезни Ходжкина (20 – 30 %) и при Т-клеточных лимфомах (10 %). Итогом всех этих изменений ДНК при лимфомах может быть: а) усиление пролиферации клеток; б) торможение дифференцировки; в) проявление антиапоптотической активности. Однако чтобы клетка стала злокачественной, наличия транслокации недостаточно. В частности, транслокация с вовлечением BCL-2 обнаруживается в моноклеарных клетках периферической крови 16 – 45 % здоровых людей, но только единицы из них в последующем заболевают фолликулярной лимфомой. Из этого следует, что для развития лимфомы необходимы дополнительные генетические или эпигенетические факторы. В связи с этим уместно напомнить, что при ФЛ важную роль в пролиферации лимфомных клеток играет стромальное микроокружение. При лимфоме же из клеток зоны мантии при вовлечении в транслокацию протоонкогена BCL-1 дополнительную роль в онкогенезе играет BCL-2. Последний в норме гиперэкспрессирован во всех «наивных» В-клетках, находящихся в мантийной зоне в фазе G0 клеточного цикла. Связано это с тем, что эти клетки должны оставаться живыми до встречи с антигеном.

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.