

ПРАКТИЧЕСКИЕ ЗАНЯТИЯ (модуль по гематологии)

Практическое занятие 1

АНЕМИИ

Актуальность проблемы '.

В основе развития анемичных состояний лежат различные патологични процессы. В большинстве случаев анемии являются вторичными и их следует рассматривать в контексте основного заболевания. В ряде случаев анемический синдром является ведущим в клинической картине и обуславливает прогноз заболевания, в других случаях анемия выражена умеренно. Помимо общих для всех анемий симптомов, каждая форма имеет свои специфические признаки (дефицит железа при железодефицитных анемиях, геморрагический синдром и инфекционные осложнения при апластической анемии и др.). Поэтому своевременная диагностика анемий, выявление заболеваний, вызвавших их, вопросы лечения и профилактики имеют важное значение.

Учебные цели:

- научить студентов грамотно собрать анамнез у пациентов с детализацией жалоб, распознавать основные симптомы и синдромы при анемиях;
- ознакомить студентов с методами исследования, которые применяются для диагностики анемий, показаниями к их использованию, диагностической ценностью каждого из них;
- научить студентов самостоятельно трактовать результаты общего анализа крови при различных вариантах анемий;
- научить студентов правильно выбирать схему лечения и поддерживающую терапию при анемиях.

Задания для самостоятельной работы при подготовке к занятию:

1. Изучить определения основных видов анемий - железодефицитной анемии (ЖДА), В12-дефицитной анемии (ДА), апластической анемии (АА), постгеморрагической анемии, гемолитических анемий (ГА).
2. Изучить этиологию, патогенез основных видов анемий. Освоить современные представления об этиологии и патогенезе ЖДА, В12 (фолиево) - ДА, АА, постгеморрагической и ГА.
3. Изучить клиническую картину основных видов анемий. Усвоить основные синдромы и признаки, присущие анемиям, - анемичный, сидеропенический, геморрагический, фуникулярный миелоз и др.
4. Изучить методы лабораторного обследования больных анемией. Необходимо уметь назначать соответствующие для диагностирования определенных видов анемий методы лабораторного обследования больного и интерпретировать полученные результаты.

5. Научиться проводить дифференциальный диагноз. Усвоить основные диагностические критерии ЖДА, В-12 (фолиево)-ДА, АА, постгеморагической и гемолитических анемий. Надо уметь провести дифференциальный диагноз между отдельными видами анемий (ЖДА и анемией хронического заболевания; АА с острым лейкозом, В-12 ДА с острой формой идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП), метастазами опухоли в костный мозг и т.д.).

6. Усвоить принципы лечения основных видов анемий, препараты, применяемые для этого. Уметь выписать рецепты.

Студент должен уметь:

1. Собрать анамнез у больных ЖДА, В12 (фолиево)-ДА, АА и гемолитической анемии. Провести физикальное обследование больного анемией. Провести необходимое лабораторное и инструментальное обследования больного анемией, состоящий из следующих этапов:

- Выявить дефицит железа, витамина В12 или фолиевой кислоты;
- Выяснить причину, которая привела к этому, уметь интерпретировать полученные данные.

2. Провести дифференциальную диагностику между основными видами анемий, назначать лечение, проводить вторичную профилактику, осуществить неотложную помощь при анемической коме, профузных кровотечениях и т.д.

Перечень основных навыков, которые студент должен усвоить:

1. Сбор анамнеза и физикальное обследование пациентов с различными формами анемий.
2. Интерпретацию анализа крови при анемиях.
3. Знать особенности обмена железа в организме человека, синтеза гемоглобина.
4. Знать причинные факторы, приводящие к развитию ЖДА, В12 и (фолиево)-ДА, АА, гемолитических анемий.
5. Знать лабораторные методы исследования при гемолизе.
6. Знать препараты, назначаемые для лечения основных видов анемий и уметь выписать рецепты.
7. Уметь осуществлять переливание крови, тромбоцитарной массы, плазмы.

1.1. Содержание темы

Анемия - патологический процесс, характеризующийся уменьшением показателей количества эритроцитов и концентрации гемоглобина в единице объема крови и развитием гипоксии тканей организма. Нормальный считают уровень гемоглобина у мужчин (130 - 164) г / л, у женщин - (120 - 145) г / л, количество эритроцитов у мужчин (4 - 5) 10^{12} / л, у женщин- (3,7 - 4,7) 10^{12} / л. Нижняя граница нормативного показателя гемоглобина у беременных, по данным ВОЗ, составляет 110 г/л.

1.1.1. Классификация анемий

Номенклатура анемий по МКБ-10
[ВОЗ, 1992]

Нозологическая форма анемии или синдром:	Код МКБ-10
Железодефицитная анемия	Д 50
В12-дефицитная анемия	Д 51
Фолиеводефицитная анемия	Д 52
Дефицит Г-6-ФДГ	Д 55
Талассемии	Д 56
Серповидно-клеточная анемия	Д 57
Наследственный микросфероцитоз	Д 58
Наследственный эллиптоцитоз	Д 58.1
Наследственный стоматоцитоз	Д 58.8
Гемоглобинопатии другие	Д 58.2
Иммунные гемолитические анемии	Д 59.0, Д 59.1
Пароксизмальна ночная гемоглобинурия	Д 59.6
Парциальная красноклеточная аплазия	Д 60
Апластическая анемия	Д 61
Анемия при острых лейкозах и хроническом миелолейкозе	Д 63
Анемия при лимфопролиферативных заболеваниях	Д 63.0
Анемия при злокачественных солидных опухолях	Д 63.9
Анемия при ХПН	

Классификация анемий по этиологии и патогенезу [Л.И. Идельсон, 1979]

1. Анемии, обусловленные кровопотерей.
 1. Острая постгеморрагическая анемия.
 2. Хроническая постгеморрагическая анемия.
- II. Анемии, обусловленные нарушением кроветворения.
 1. Анемии, обусловленные нарушением образования гемоглобина:
 - а) анемии, обусловленные дефицитом железа;
 - б) анемии, обусловленные перераспределением железа (при инфекции и воспалении);
 - в) анемии, обусловленные нарушением синтеза или утилизации порфиринов;
 - г) анемии, обусловленные нарушением синтеза гема и глобина.
 2. Анемии, обусловленные нарушением синтеза ДНК или РНК (мегалобластные анемии).
 3. Анемии, обусловленные нарушением процесса деления эритроцитов (дизритропоетические).

4. Анемии, обусловленные угнетением пролиферации клеток костного мозга.
5. Анемии, обусловленные замещением кроветворения в костном мозге опухолевым процессом.
6. Анемии, обусловленные нарушением продукции эритропоэтина или появлением ингибиторов к нему:
 - а) анемии, обусловленные снижением потребности в кислороде (гипотиреоз, голодание, эндокринная патология);
 - б) анемии, обусловленные повышенным разрушением эритропоэтина (красноклеточная аплазия).

III. Анемии, связанные с повышенным разрушением эритроцитов.

1. Наследственные гемолитические анемии:

- а) обусловленные нарушением структуры мембраны эритроцитов;
- б) обусловленные нарушением активности ферментов эритроцитов;
- в) обусловленные нарушением структуры или синтеза гемоглобина (талассемия, серповидно-клеточная анемия).

2. Приобретенные гемолитические анемии:

- а) обусловленные действием антител (иммунные);
- б) обусловленные изменением структуры мембраны эритроцитов в результате соматической мутации (болезнь Маркиафавы-Микели);
- в) обусловленные механическим повреждением мембраны эритроцитов (маршевая гемоглобинурия, при протезировании клапанов сердца, гемангиомах, ДВС-синдроме и др.);
- г) обусловленные химическим повреждением эритроцитов;
- д) обусловленные дефицитом витаминов (Е, В12, фолатов);
- е) обусловленные разрушением эритроцитов паразитами (малярия, токсоплазмоз).

Во время исследования крови оценивают уровни гематокрита, гемоглобина, количественные и морфологические изменения форменных элементов крови.

Величина гематокрита (Hc) дает представление о соотношении объема плазмы и форменных элементов (в основном эритроцитов), полученное после центрифугирования крови. Средний объем эритроцитов (MCV) определяют с помощью автоматического счетчика или вычисляются по формуле:

$$MCV = \frac{\text{Гематокрит (\%)} \times 10}{\text{количество эритроцитов (в млн)}}$$

Единицей измерения являются фемтолитры или кубические микрометры (мкм^3).

Среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (MCH) отображает абсолютное содержание гемоглобина в одном эритроците в пикограммах (пг) и вычисляется по формуле:

$$MCH = \frac{Hb \text{ (г/100 мл)} \times 10}{\text{количество эритроцитов (в млн.)}}$$

Цветовой показатель (ЦП) отражает среднее содержание гемоглобина в эритроците и определяется по формуле:

$$\text{ЦП} = \frac{\text{НЬ (г/л)} \times 3}{\text{первые три цифры числа эритроцитов}}$$

Классификация анемий по цветовому показателю

Цветовой показатель	Виды анемий
Гипохромия эритроцитов (ЦП < 0,86)	ЖДА, талассемия
Нормохромия эритроцитов (ЦП в пределах 0,86 - 1,05)	Гемолитические, апластическая, парциальная красноклеточная аплазия, анемии при хронических заболеваниях
Гиперхромия эритроцитов (ЦП > 1,06)	В12-дефицитная, фолиеводефицитная

Классификация анемий по размерам эритроцитов

Средний объем эритроцитов	Виды анемий
Макроцитарная (MCV > 100)	В12-дефицитная, фолиеводефицитная
Нормоцитарная (MCV в пределах 81-94)	Гемолитические, апластическая, парциальная красноклеточная аплазия, анемии при хронических заболеваниях
Микроцитарная (MCV < 80)	ЖДА, талассемия

Показатели анализа периферической крови у здоровых лиц

Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	7,8 (4,4 – 10,3)
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$ (м, жен)	5,21 (4,52 - 5,96) 4,6 (4,1 – 5,1)
Гемоглобин, г/л (м, жен)	157(135 - 165) 138 (120 - 150)
Цветовой показатель	0,86 – 1,05
MCV (Средний объем эритроцитов, фл/эрит.)	88,0 (80,0 – 96,1)
MCH (Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг/эрит.)	30,4 (27,5 – 33,2)
MCHC (Средний концентрация гемоглобина в эритроците, %)	34,4 (33,4 - 35,5)
Гематокрит	0,46 (0,42 – 0,50) 0,4 (0,36 – 0,45)
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	150,0 – 400,0 (при подсчете в микроскопе)
Количество ретикулоцитов	0,2 – 1,2% или 2 – 12 промилей

Лейкоцитограмма здоровых лиц

Тип лейкоцитов	%	Абсолютное кол-во
Палочкоядерные нейтрофилы	1 - 6	0,05 – 0,5

Сегментоядерные нейтрофилы	40 - 72	2,2 – 6,3
Эозинофилы	1 - 6	0,05 – 0,5
Базофилы	0 – 1	0 – 0,05
Лимфоциты	18 - 40	0,8 – 3,6
Моноциты	2 -8	0,09 – 0,72

Лечение и обследование больного с анемией начинается с подробного выяснения анамнестических данных и тщательного обследования. Некоторые аспекты анамнеза и особенностей обследования, представляющих особый интерес для врачей, представлены ниже.

1.1.2. Сбор анамнеза, обследование, основные клинические симптомы при анемиях

СЕМЕЙНЫЙ АНАМНЕЗ

- Анемии могут быть наследственными и передаваться по аутосомно-доминантному, аутосомно-рецессивному типу, либо сцеплены с полом. В таких случаях семейный анамнез может оказаться решающим в постановке диагноза и должен содержать информацию о заболеваниях всех родственников (родителей, дедушек, бабушек, братьев и сестер, детей, племянников).
- Прием многих лекарственных препаратов часто вызывает развитие анемии, либо других соматических нарушений, сопровождающихся изменениями в составе крови. Поэтому при сборе анамнеза необходимо проводить выяснение возможных случаев намеренного или случайного приема лекарственных препаратов или химических агентов.
- Частым симптомом анемий является лихорадка; ее появление обусловлено либо интоксикацией, либо инфекцией.
- Некоторые виды анемий сопровождаются потерей пациентами массы тела.
- Усталость, недомогание, слабость, апатия — общие неспецифические симптомы,— чаще всего обусловлены анемией и лихорадкой, которые развиваются на фоне патологии крови.

ОБСЛЕДОВАНИЕ

- Особое внимание при обследовании больных с анемиями необходимо обратить на:

Кожа: бледность, покраснение, цианоз, желтуха, наличие высыпаний, петехий, экхимозов, телеангиэктазий, язв, гнойничковых поражений, их локализация и распространенность.

Глаза: иктеричность или голубизна склер, плетора, кровоизлияния в сетчатку, состояние сосудов сетчатки (извилистость, расширение).

Рот: изъязвления слизистой, «лакированный» язык, гипертрофия десен, состояние зубов.

Лимфатические узлы: увеличение лимфатических узлов у взрослых в норме может наблюдаться в паховой области, а у детей — в области шеи. Увеличение

лимфатических узлов других областей, либо значительное увеличение лимфоузлов указанных областей может быть признаком гематологического заболевания.

Грудную клетку: болезненность ребер, грудины.

Печень: увеличение, болезненность при пальпации.

Селезенку: увеличение.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АНЕМИИ

Симптомы анемии зависят от пяти основных факторов:

- Степени снижения кислород-насыщающей способности крови.
- Степени изменения общего объема крови.
- Времени, при котором развиваются факторы 1 и 2.
- Проявлений основного заболевания, которое приводит к развитию анемии.
- Способности сердечно-сосудистой и дыхательной систем компенсировать анемию.
- Решающим фактором в развитии симптомов является изменение активности тканевых ферментов, а не величины Hb.

РЕСПИРАТОРНЫЕ И ЦИРКУЛЯТОРНЫЕ СИМПТОМЫ

Интенсивность респираторных симптомов зависит от быстроты развития анемии:

- при быстром развитии анемии (острая постгеморрагическая анемия) выражены:
одышка, тахикардия, бледность, головокружение; резкая слабость возникает даже при небольшой физической нагрузке;
- при хронической, постепенно развивающейся анемии, наблюдается только умеренная одышка.

КАРДИАЛЬНЫЕ СИМПТОМЫ

- Практически для всех видов анемий характерен шум в сердце, обычно систолического характера, умеренной интенсивности, который выслушивается в области легочной артерии. При тяжелой анемии шумы могут определяться в области митрального и трехстворчатого клапанов. Эти шумы легко дифференцируются от шумов, возникающих при органических поражениях сердца.
- При анемиях часто наблюдается ритм галопа пресистолического и протодиастолического типов.
- Электрокардиографические изменения: депрессия интервала ST с U-образной деформацией ST сегмента, уплощение и инверсия T-волн, изменения в продолжительности электрической систолы (интервал QT), нарушения предсердно-желудочковой проводимости. При тяжелых анемиях может наблюдаться фибрилляция предсердий, исчезающая после трансфузии эритроцитарной массы.

НЕРВНАЯ СИСТЕМА

- Характерными симптомами тяжелой анемии являются: головная боль, головокружение, слабость, снижение умственной концентрации, сонливость, беспокойство и мышечная слабость.
- Некоторые из этих симптомов являются следствием гипоксии мозга.
- Парестезии характерны для В12-дефицитной анемии и обычно связаны с наличием других симптомов периферической нейропатии.

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНАЯ СИСТЕМА

- Симптомы со стороны органов желудочно-кишечного тракта являются очень частыми у больных анемией. Некоторые из них появляются вследствие заболеваний, вызывающих развитие анемии (язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, опухоль желудка).
- Глосситы и атрофия сосочков языка характерны как для мегалобластной, так и железодефицитной анемий (ЖДА).
- Болезненность, изъязвления слизистых, некротические изменения слизистой рта и носоглотки появляются при апластической анемии
- Дисфагия является характерным симптомом ЖДА.

МОЧЕПОЛОВАЯ СИСТЕМА

- При тяжелой анемии может наблюдаться легкая протеинурия.
- Микроскопическая гематурия проявляется при гетерозиготно-наследуемом серповидноклеточном синдроме; изостенурия характерна как для гомозиготного, так и гетерозиготного наследования гена серповидности Hb.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

- При тяжелой анемии могут наблюдаться метаболические нарушения и лихорадка.
- При тяжелой анемии может наблюдаться повышение температуры тела. Особенно характерна субфебрильная температура (до 38 гр С) для эпизодов острого гемолиза.

1.1.3. Патогенез, клиника, диагностика и лечение отдельных видов анемий

Острая постгеморрагическая анемия

Острая постгеморрагическая анемия характеризуется быстрой потерей гемоглобина и эритроцитов в крови и появляется в результате кровотечений.

В основе анемии лежит уменьшение массы циркулирующих эритроцитов, приводящее к нарушению оксигенации тканей организма.

Патогенез:

- Гиповолемия – сопровождается стимуляцией симпатико-адреналовой системы.
- Развиваются перераспределительные реакции на уровне капиллярной сети, вследствие чего возникают явления внутрисосудистой агрегации форменных элементов крови.

- Нарушение капиллярного кровотока приводит к развитию гипоксии тканей и органов, наполнению недоокисленных и патологических продуктов обмена веществ и интоксикации.
- Уменьшение венозного возврата ведет к уменьшению сердечного выброса.
- Наступает декомпенсация микроциркуляции, обусловленная сочетанием сосудистого спазма с агрегацией эритроцитов, что создает условия для образования тромбов.
- С момента образования признаков агрегации эритроцитов шок становится необратимым.

Клинико-лабораторные данные:

- Через 1-2 суток после кровопотери ведущими клиническими проявлениями являются гемодинамические расстройства.
- Непосредственно после кровопотери происходит компенсаторное поступление крови, депонированной в мышцах, печени, селезенке, в кровеносное русло, то есть наступает рефлекторная сосудистая фаза компенсации кровопотери.
- Анемию выявляют обычно через 1-2 дня, когда возникает гидремическая фаза компенсации, которая длится несколько дней.
- Через 4-5 дней после кровопотери развивается *ретикулоцитарный криз*, что свидетельствует о костномозговой стадии компенсации кровопотери, которая характеризуется: ретикулоцитозом, лейкоцитозом ($12 - 20 - 30 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитозом ($400 - 700 - 1000000 \times 10^9/\text{л}$).

Лечение острой постгеморрагической анемии:

- восполнение ОЦК в организме;
- воздействие на физико-химические свойства крови с целью улучшения капиллярного кровообращения;
- поддержание онкотического давления плазмы;
- предупреждение явлений внутрисосудистой агрегации и микротромботизации;
- оказание дезагрегационного действия с целью включения в активный кровоток депонированной крови и ресеквстрации эритроцитов;
- сохранение водно-электролитного и кислотно-щелочного равновесия;
- дезинтоксикация;
- эффективна терапия ЭПО в дозе 100-150 МЕ/кг 3 раза в неделю. При исходно низком эндогенном уровне ЭПО и при наличии тяжелой анемии наблюдается более выраженный эффект введения ЭПО;
- для пополнения запасов потерянного железа необходимо введение железосодержащих препаратов.

При кровопотере до **15 мл/кг** массы тела рекомендовано применять гемокорректоры или альбумин в дозе 12 – 15 мл/кг в сочетании с солевыми растворами в дозе 8 – 10 мл/кг.

При кровопотере **16 – 25 мл/кг** крови необходимо переливание плазмозамещающих растворов в сочетании с эритроцитарной массой в соотношении 2:1.

При кровопотере **30 – 35 мл/кг** соотношение эритроцитарной массы и растворов составляет 1:1, а при более значительной потере крови – 2:1.

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

Дефицит железа является следствием отрицательного баланса железа в организме в течение длительного периода.

Различают три стадии развития дефицита железа:

1. Предлатентный дефицит железа или уменьшение запасов железа.
2. Латентный дефицит железа характеризуется истощением железа в депо, но концентрация Hb периферической крови остается выше нижней границы нормы.
3. Железодефицитная анемия развивается при падении концентрации Hb ниже физиологических величин.

Причины развития ЖДА:

Железо относится к жизненно необходимым элементам, содержится во всех клетках организма (целлюлярное железо) и играет важную роль в биохимических реакциях. Как компонент гемоглобина железо участвует в транспортировке кислорода, является кофактором гемм-содержащих (каталаза, цитохром С) и негемовых ферментов (альдолаза, НАД-Н-дегидрогеназа).

Железо, содержащееся в организме, условно можно разделить на функциональное (в составе гемоглобина, миоглобина, ферментов и коферментов), транспортное (трансферин, мобилферин), депонированное (ферритин, гемосидерин) и железо, которое образует свободный пул. Из железа, которое содержится в организме (3-4,5 мг), только 1 мг участвует в обмене с внешней средой: выделяется с испражнениями, теряется при выпадении волос, деструкции клеток.

Суточная потребность в железе взрослого человека в состоянии физиологического равновесия составляет (1 - 1,5) мг, у женщин во время менструаций - (2,5 - 3,3) мг. При этом для нужд кроветворения достаточное количество железа, которое высвобождается при физиологическом распаде эритроцитов. Абсорбция железа из пищевых продуктов «строго лимитирована»: с (8 - 14) мг, которые поступают в организм, всасывается от (0,5 - 1) мг до (2 - 2,5) мг. Поэтому преобладание потерь железа над его поступлением в организм приводит к железодефицитной анемии. Всасывание железа, в основном, осуществляется в верхних отделах тонкого кишечника с помощью белка трансферрина. Желудок, подвздошная и толстая кишки в этом процессе принимают участие в меньшей степени. В случае достаточных запасов железа в организме феритиновая фракция железа энтероцитов теряется при сдвигивании эпителия слизистой оболочки.

Основные этиологические факторы развития железодефицитной анемии

I. Заболевания пищеварительного тракта, сопровождающиеся хроническими кровопотерями: геморрой и трещины прямой кишки, эрозивные гастриты,

дуодениты, неспецифический язвенный колит, глистные инвазии, дивертикулезы кишечника, грыжа диафрагмального отдела пищевода и т.д..

II. Заболевания пищеварительного тракта с нарушением всасывания железа: анентеральные состояния (резекции), амилоидоз кишечника, хронические энтериты, синдром мальабсорбции, инфицирование *H. Bacter*.

III Заболевания мочеполовой системы, осложненные микро- и макрогематурией: почечная форма геморрагического васкулита, хронический гломеруло- и пиелонефрит, полипоз мочевого пузыря, туберкулез почек, болезнь Берже, мочекаменная болезнь, фибромиома, рак тела и шейки матки, мочевого пузыря, почки, мено- и метроррагии при дисфункции яичников, длительные (более 5 дней) и обильные месячные и тому подобное.

IV. Заболевания эндокринной системы: микседема, хроническая недостаточность надпочечников, гипопункция гипофиза и т.д.

V. Заболевания сердечно-сосудистой системы: гипертоническая болезнь с частыми носовыми кровотечениями, внепеченочная портальная гипертензия, расслаивающая аневризма аорты, атеросклероз мезентериальных сосудов.

VI. Заболевания органов дыхания: легочный гемосидероз, рак легкого и бронхов, бронхоэктатическая болезнь, туберкулез, гнойные заболевания легких.

VII. Заболевания системы крови: гемобластозы, гипопластические анемии, осложненные кровотечениями, болезнь Маркиафавы-Микели, тромбоцитопении, геморрагические диатезы, гемофилии, коагулопатии.

VIII. Заболевания, сопровождающиеся перераспределением железа: септические состояния, туберкулез, острые инфекции, саркоидоз, хронический остеомиелит, хронические микозы, апостематозный нефрит, острый пиелонефрит, карбункул почки, гнойные заболевания, ревматоидный артрит, инфекционный миокардит, злокачественные опухоли.

XI. Повышенная потребность в железе: беременность, лактация, не контролируемое донорство, частые воспаления.

XII. Неполноценное питание.

XIII. Внутрисосудистый гемолиз с гемоглобинурией

XIV. Комбинированные причины.

Особенности клинической картины:

Дебют заболевания может быть связан как с гипоксическими, так и с сидеропеническими жалобами, которые были описаны выше. Последние могут проявляться пристрастием к мелу (двухвалентное железо заменяется в биохимических энергетических цепях кальцием), лимонам (потребность в аскорбиновой кислоте повышается для повышения всасывания железа). После насыщения организма железом указанные особенности вкуса исчезают. Мышечная слабость может проявиться слабостью как скелетных мышц («тяжелые» ноги), так и гладкой мускулатуры (слабость мышц органов малого таза, дисфагии с затруднением глотания). При сидеропении имеет место иммунодефицит неспецифического иммунитета (снижен фагоцитоз), клеточного (противовирусный, противогрибковый). Поэтому при железодефицитной анемии могут активизироваться бактериальные, вирусные

инфекции, грибковые поражения кожи наряду с ее трофическими расстройствами.

Диагностика:

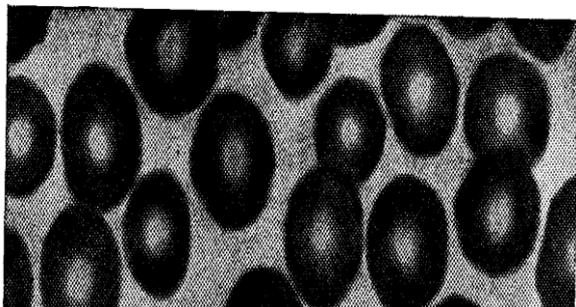
Соотношение показателя содержания железа в сыворотке и общей железосвязывающей способности сыворотки крови характеризует насыщение трансферрина (норма 16 - 50%). При железодефицитной анемии данный показатель уменьшается. Содержание трансферрина в сыворотке крови здоровых лиц составляет (2 - 4) г / л, показатель увеличивается при железодефицитной анемии.

Депонирование железа осуществляется белками ферритином и гемосидерином. Ферритиновая форма хранения железа обеспечивает его депонирование, реутилизацию, а также в незначительной степени - циркуляцию. Из нее железо способно активно мобилизоваться. В наибольших количествах ферритин содержится в макрофагах костного мозга, селезенке, печени и сидеробластах. При нарастании дефицита железа количество гранул ферритина уменьшается, вплоть до полного их исчезновения. Из ферритина железо способно очень быстро мобилизоваться для потребностей организма. При избытке железа в организме ферритин превращается в гемосидерин. Уровень ферритина в сыворотке рассматривают как показатель запасов железа в организме. Резкий рост концентрации ферритина в сыворотке крови может быть признаком гемохроматоза или посттрансфузионного гемосидероза.

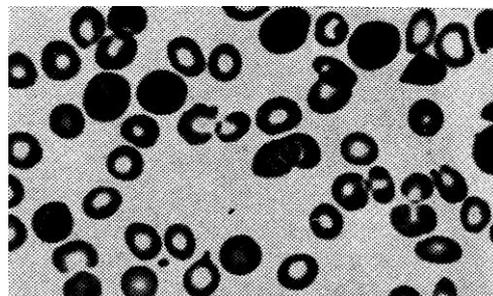
Обследование больных ЖДА

Основные методы обследований	Заболевания и патологические процессы, приводящие к ЖДА
1. Рентгенологическое исследование желудка и кишечника, гастро-, колоно-ректороманоскопия, исследование кала на скрытую кровь, введением меченых радиоактивным хромом эритроцитов.	- Варикозное расширение вен пищевода, диафрагмальная грыжа; - Язва желудка, двенадцатиперстной кишки; - Опухоли желудка, кишечника; - Дивертикулез кишечника, болезнь Крона; - Глистная инвазия; - Инфицирование ЖКТ <i>H. vacter</i> ; - Неспецифический язвенный колит.
2. Гинекологическое обследование.	- Гиперполименорея; - Дисфункциональные кровотечения; - Миома матки, злокачественные опухоли; - Эндометриоз, беременность.
3. ЛОР-обследование	- Болезнь Рандю-Ослера; - Геморрагические диатезы.
4. Нефрологическое обследование, урологическое обследование.	- Хронический гломерулонефрит, опухоль почек, мочекаменная болезнь;

	- Гемофилия; - Внутрисосудистый гемолиз с гемоглобулинурией.
5. Рентгенологическое исследование легких, анализ мокроты.	- Изолированный легочный синдероз.



Эритроциты здорового человека



Морфология эритроцитов при ЖДА

Дифференциальная диагностика

Основным признаком железодефицитной анемии является гипохромия эритроцитов со снижением ЦП менее 0,85, уменьшенным МСУ. Дифференциальную диагностику прежде проводят с другими типами гипохромных анемий - состояний, при которых имеется нарушение синтеза гемоглобина, обусловленные не дефицитом железа, а другими факторами. К этой группе относятся наследственные и приобретенные анемии, связанные с нарушением синтеза порфиринов и гема.

Лечение:

- выявление и устранение причины развития ЖДА;
- коррекция дефицита железа, путем назначения железосодержащих препаратов для внутреннего употребления;
- при тяжелой анемии или необходимости быстрого поднятия показателей красной крови (перед или после родов) на фоне терапии препаратами железа назначают эритропоэтин 2 тыс ед п/к 2 раза в неделю до 2 мес.

Принципы лечения препаратами железа:

- Пищевое железо не корригирует дефицит железа.
- Предпочтение препаратам с содержанием двухвалентного железа.
- Избегать прием пищевых веществ, которые уменьшают всасывание железа (препараты кальция, творог, молоко, танин в чае).
- Нецелесообразно одновременное назначение витаминов группы В и фолиевой кислоты, если нет сочетанной анемии.
- Не рекомендуют назначать с едой, антацидами.
- Лечение в течение 12 месяцев после нормализации содержания Нв в поддерживающих дозах для пополнения запасов железа;
- Парентерально препараты железа назначают при нарушении всасывания при патологии кишечника, обострении язвенной болезни,

непереносимости препаратов железа внутрь, необходимости быстрого насыщения организма железом.

Основные современные препараты железа (Гайдукова С.М., 2001)

Название препарата	Состав препарата	Форма и общее содержание железа	Количество элементарного железа в таблетке
Ранферон-12	Фумарат железа, аскорбиновая кислота, фолиева кислота, цианокобаламин, сульфат цинка, цитрат амонийного железа, фолиевая кислота, вит В12	Капс, 300 мг Эликс., 5 мл 200 мг	100 мг 41 мг
Сорбифер-дурулес	Сульфат железа, аскорбиновая кислота	Табл., 320 мг	100 мг
Ферроплект	Сульфат железа, аскорбиновая кислота	Табл., 50 мг	10 мг
Ферроплекс	Сульфат железа, аскорбиновая кислота	Табл., 50 мг	20 %
Тардиферон-ретард	Сульфат железа, аскорбиновая кислота, мукопротеоза	Драже, 256,3 мг	80 мг
Гино-тардиферон	Сульфат железа, аскорбиновая кислота, мукопротеоза, фолиевая кислота	Драже, 256,3 мг	80 мг
Макрофер	Глюконат железа, фолиевая кислота	Шипучие табл, 625 мг	12 %
Фенюльс	Сульфат железа, аскорбиновая кислота, никотинамид, витамины группы В	Капс.	45 мг
Актиферин	Сульфат железа, D, L-серин Сульфат железа, D, L-серин, глюкоза, фруктоза, калия сорбат	Капс.0,1138 5 г Краплі, 1 мл – 0,0472 г	0,0345 г 0,0098 г
Тотема	Глюконат железа, марганца, меди	Ампулы с раствором для питья	50 мг
Глобирон	Фумарат железа, фолиевая кислота, цианокобаламин, пиридоксин, докузат натрия	Капс.,300 мг	100 мг

- Профилактическое назначение препаратов железа проводится: всем женщинам, у которых в течение многих лет менструации продолжаются более 5 дней; беременным с явным или скрытым дефицитом железа препараты железа необходимо принимать в течение всего периода беременности, а также после родов и в период лактации; постоянным донорам после сдачи крови необходимо назначать препараты железа в течение 2 недель. Удобны средства железа, содержащие 30 - 40 мг элементарного железа, например, Фенюльс. Для профилактики дефицита железа у доноров необходимо ограничить сдачу крови женщинам до 1 - 2 раз в год, мужчинам - до 2 - 3 раз.

Типичный анализ крови при ЖДА

Нв - 80 г / л;

Количество эритроцитов - $3,5 \times 10^{12}$ / л;

Цветовой показатель - 0,7;

Тромбоциты - 250×10^9 / л;

Лейкоциты - $4,7 \times 10^9$ / л;

эозинофилы - 2,5%;

базофилы - 0,5%;

палочкоядерные - 2%;

сегментоядерные - 65%;

лимфоциты - 24%;

моноциты - 6%;

СОЭ - 22 мм / час.

Особенности красной крови: анизциты, гипохромия и микроцитоз эритроцитов.

Образцы клинических диагнозов

1. Железодефицитная постгеморагическая анемия, фибромиома матки, метроррагии.
2. Железодефицитная анемия, ранний хлороз.

В12- (ФОЛИЕВО)-ДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

В12- (фолиево)-дефицитные анемии - группа анемий, при которых наблюдается нарушение синтеза ДНК и РНК, что приводит к нарушению кроветворения, появлению в костном мозге мегалобластов, к разрушению эритрокариоцитов в костном мозге, неэффективности кроветворения с укороченной продолжительностью жизни не только эритроцитов, но и других ядродержащих клеток (гемолиз и цитолиз гранулоцитов, тромбоцитов), снижению количества эритроцитов и в меньшей степени гемоглобина, лейкопении, нейтропении, тромбоцитопении, а также к изменениям некоторых органов и систем (нервной системы, системы пищеварения).

Классификация В12-(фолиево)- дефицитных анемий

[А.И. Воробьев, 1985]

В12- дефицитные анемии

I. Экзогенный дефицит витамина В12 (дефицит витамина в продуктах питания – молоко, яйца, печень).

II. Дефицит витамина В12 вследствие эндогенных факторов.

1.Нарушение секреции внутреннего фактора Кастла (больные после резекции желудка, гастрит типа А).

2. Поражение тонкой кишки (нарушение всасывания комплекса витамина В12 - внутренний фактор).

3. Конкурентное поглощение большого количества витамина В12 в кишечнике: целиакия, синдром «слепой петли», множественный дивертикулез, тонкой кишки, дифиллоботриоз.

III. Наследственные формы В12 (фолиево)-дефицитной анемии (обнаруживают в детстве):

1. Наследственное нарушение секреции внутреннего фактора Кастла.

2.Синдром Имерслунд-Гресбека.

3. Наследственный дефицит транскобаламина II.

Фолиево - дефицитные анемии

1. Экзогенный дефицит фолиевой кислоты.

1.Дефицит вследствие недостаточного питания (малое употребление зелени).

2. Повышенная потребность организма (беременность – запасов фолиевой кислоты в организме при прекращении ее усвоения на 4 мес, вит. В12 –на 4 года).

II. Дефицит фолиевой кислоты вследствие эндогенных факторов.

1. Лица, перенесшие резекцию тонкой кишки.

2. Спру.

3. Целиакия.

4. Синдром «слепой петли», энтериты.

5. Лица долго принимающие фенобарбитал, дифенилгидантоин, химиопрепараты.

6. Больные алкоголизмом

III. Наследственное нарушение транспорта фолиевой кислоты через слизистую тонкой кишки.

Клиника:

- Начало постепенное.
- Поражение ЖКТ и неврологические нарушения.
- Кожные покровы лимонно-желтого цвета, иктеричность склер.
- Повышение температуры при отсутствии инфекции.
- Потеря вкусовых ощущений. Снижение аппетита, чувство жжения языка, слизистой оболочки рта и прямой кишки, «лакированный» с

участками воспаления язык, парестезии, слабость, шаткая походка, нарушение тактильной и температурной чувствительности.

Лабораторные признаки:

- Макроцитарная анемия, гиперхромная.
- В эритроцитах тельца Жолли, кольца Кебота.
- Лейкопения, тромбоцитопения.
- КМ: эритроидная гиперплазия с характерными мегалобластическими изменениями.
- Сыворотка крови: повышение концентрации билирубина, железа, ферритина.

НАИБОЛЕЕ ИНФОРМАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ, КОТОРЫЕ ПРИВОДЯТ К В12-ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

Патологические процессы и заболевания, которые приводят к В12-дефицитной анемии	Основные методы исследования
Опухоль желудка	Рентгенологическое исследование желудка, гастрофиброскопия, биопсия желудка.
Гастрэктомия, синдром «слепой кишки», дивертикулы тонкой кишки.	Наличие в анамнезе операций и резекций желудка, резекции тонкой кишки, рентгенологические исследования желудка
Глистная инвазия	Гельментозное исследование
Спру	Исследование нейтрального жира в кале
Хронические гепатиты, циррозы печени	Функциональные исследования печени, биопсия печени.
Болезнь Аддисона-Бирмера	Исследование желудочного сока, гастрофиброскопия, неврологическое исследования

Лечение:

- Парентеральное введение витамина В₁₂ или гидрооксикобаламина в дозах, обеспечивающих удовлетворение дневной потребности и удвоение запасов депо.
- Схемы введения витамина В₁₂:

- 1000 мг вит В₁₂ в/м ежедневно в течение 2-х недель, затем 1 раз в неделю до нормализации Ht, после чего переходят на введение 1 раз в месяц в течение всей жизни.
- оксикобаламин 500- 1000 мкг через день или ежедневно.
- При наличии неврологической симптоматики необходимо введение препарата в дозе 1000 мкг каждые 2 недели в течение 6 месяцев.

Типичный анализ крови при В12 (фолиево)-дефицитной анемии

Гемоглобин- 60 г / л;

Количество эритроцитов - $1,2 \times 10^{12}$ / л;

Цветовой показатель - 1,5;

Макроцитоз эритроцитов, мегалоциты, встречаются эритроциты с тельцами Жолли и кольцами Кебота (остатки вовремя не созревших ядер клеток).

Тромбоциты – 80×10^9 / л;

Ретикулоциты – 2%;

Лейкоциты - $2,4 \times 10^9$ / л;

палочкоядерные - 5%;

сегментоядерные - 45%;

эозинофилы - 1%;

лимфоциты - 25%;

моноциты - 2%;

Гиперсегментация ядер нейтрофилов (в результате замедления их созревания).

Образцы клинических диагнозов

1. Мегалобластная (В12-дефицитна) анемия, целиакия.

2. В12-дефицитна агастральная анемия, рецидив.

(ГИПО) -АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

Апластическая анемия характеризуется глубоким угнетением костномозгового кроветворения и панцитопенией, обуславливающей основные проявления заболевания. Наиболее часто встречается у лиц старше 60 лет.

По этиологическому фактору выделяют:

1. Приобретенные формы (воздействие химических и физических агентов, лекарственных препаратов, токсинов, вирусов).
2. Идиопатические формы.
3. Наследственные формы (анемия Фанкони, наследственный дефицит гормонов поджелудочной железы, наследственный дискератоз)

Клинико-лабораторные данные:

- выраженная бледность кожных покровов, изъязвления на слизистой рта, носоглотки;

- анемия нормохромная или слегка макроцитарная, умеренный анизоцитоз и пойкилоцитоз, количество ретикулоцитов снижено, концентрация Нв может быть ниже 70 г/л, лейкоцитопения, тромбопения;
- КМ: гипоклеточность с относительным лимфоцитозом при классическом типе приобретенной апластической анемии.
- Время кровотечения умеренно удлинено.
- Концентрация сывороточного железа повышена.
- Иммунные нарушения: ауто-антитела к клеткам крови и костного мозга, ауто- и аллосенсибилизации у 35 % больных, угнетение фагоцитарной реакции нейтрофилов, снижение содержания CD4⁺ и повышение уровня CD8⁺ лимфоцитов.

Лечение:

- Гемокомпонентная терапия
- Трансплантация КМ
- Иммуносупрессивная терапия
- Антилимфоцитарный глобулин
- Циклоспорин
- Гемопоэтические ростковые факторы
- Анаболические и глюкокортикоидные гормоны

Типичный анализ крови при гипопластической анемии

Нв 40 г / л;

Количество эритроцитов $1,2 \times 10^{12}$ / л;

Цветовой показатель 1,0;

Ретикулоциты 0,1 %;

Тромбоциты - 40×10^9 / л;

Лейкоциты - $1,4 \times 10^9$ / л;

палочкоядерные - 1%;

сегментоядерные - 30,5%;

лимфоциты - 62%;

моноциты - 6,5%;

СОЭ - 35 мм/час

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ОСНОВНЫХ АНЕМИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Анемия	ЦП	Количество ретикулоцитов	Содержание сывороточного железа	Количество тромбоцитов	Количество лейкоцитов	Костный мозг
Железодефицитная	<1	Норма	Снижено	Норма	Норма	Умеренная гиперплазия эритроцитарного ростка
Анемии, связанные с нарушением синтеза гема	<1	Норма	Увеличено	Норма	Норма	Умеренная гиперплазия эритроцитарного ростка, увеличение

						сидеробластов
Гемолитические анемии	>1; при таласемии <1	Увеличено	Норма или умеренно увеличено	Норма или снижено	Может быть увеличено при кризах	Выраженная гиперплазия эритроцитарного ростка
В12 (фолиево) - дефицитная анемия	>1	Снижено	Норма или умеренно увеличено	Умеренно снижено	Умеренно снижено	Мегалобластное кроветворение
Апластическая анемия	1	Снижено	Норма или умеренно увеличено	Резко снижено	Резко снижено	Угнетение всех ростков костного мозга
Постгеморрагическая анемия	1	Увеличено	Норма или умеренно снижено	Умеренно повышено	Умеренно повышено	Умеренная гиперплазия эритроцитарного и мегакариоцитарного ростков

ПРИМЕРЫ АНАЛИЗА КРОВИ ПРИ РАЗНЫХ АНЕМИЯХ С ЦИТОПЕНИЕЙ

ПОКАЗАТЕЛИ	АПЛАСТ. АНЕМИЯ	АПЛ. СТ. ОСТР.Л-ЗА	В-12ДЕФ. АНЕМИЯ
ЭРИТРОЦИТЫ	1.5 X 10 Т/л	2.6 X10 Т/л	2.2 X10 Т/л
ГЕМОГЛОБИН	50 г/л	80 г/л	80 г/л
ЛЕЙКОЦИТЫ	1.5 X 10 Г/л	3.0 X 10 Г/л	3.2 X 10 Г/л
ТРОМБОЦИТЫ	30 X 10 Г/л	110 X 10 Г/л	110 X 10 Г/л
РЕТИКУЛОЦИТЫ	0	0	1.4 %
ЮНЫЕ НЕЙТРОФ.	0	0	1.2%
ПАЛОЧКОЯДЕРН.	0	0	6 %
СЕГМЕНТОЯДЕРН.	20 % (СНИЖЕНО)	30 % (СНИЖЕНО)	56 %
ЛИМФОЦИТЫ	78 % (ПОВЫШЕНО)	70 % (ПОВЫШЕНО)	32 %
МОНОЦИТЫ	0	0	6 %
КОСТНЫЙ МОЗГ	МАЛОКЛЕТОЧНЫЙ, ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ ЛИМФОЦИТОЗ	ГИПЕРКЛЕТОЧНЫЙ, ПРЕОБЛАДАНИЕ. БЛАСТНЫХ КЛЕТОК	МЕГАЛОБЛАСТИЧЕСКИЙ ТИП КРОВЕТВОРЕНИЯ.

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

1. ВРОЖДЕННЫЕ ИЛИ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ СФЕРОЦИТОЗ

(внутриклеточный гемолиз)

Наследственный сфероцитоз (НС) (болезнь Минковского-Шоффара) — генетическое заболевание, сопровождающееся внутриклеточным (в макрофагах селезенки и печени) гемолизом различной интенсивности, снижением

осмотической резистентности эритроцитов, сфероцитозом, спленомегалией и желтухой.

Этиология

- Аутосомно-доминантное наследование.
- Повышенная деструкция эритроцитов является результатом дефицита или патологии одного, либо нескольких белков мембраны эритроцитов.

Патофизиология

- При дефиците спектрина происходит потеря липидов в мембране эритроцитов.
- Активный транспорт натрия из эритроцитов компенсаторно повышается, но относительный избыток Na⁺ внутри клеток приводит к повышенному накоплению в них воды и изменению формы эритроцитов (становятся округлыми – сфероцитами).
- Уменьшение площади эритроцита и уплотнение цитоплазмы способствуют нарушению способности к деформации (эластичности мембраны) эритроцитов при прохождении клеток через селезеночные синусы. При каждом прохождении клеток через селезенку эритроциты подвергаются воздействию ряда неблагоприятных факторов; в частности, так называемому «улавливающему эффекту», при котором происходит потеря части мембраны эритроцита, края мембраны эритроцита соединяются, эритроцит вновь поступает в кровяное русло.
- Утрата части оболочки и поверхности клетки приводит к постепенному уменьшению эритроцита. При достижении определенных изменений в структуре оболочки эритроцитов они поглощаются макрофагами селезенки.

Клиническая картина

- Для НС характерна клиническая триада:
- желтуха,
- спленомегалия,
- анемия различной степени выраженности.
- Симптомы и клинические проявления НС очень вариабельны и зависят от тяжести и возраста, при котором они впервые появились.
- В отдельных случаях НС анемия может отсутствовать, вследствие компенсаторного повышения продукции эритроцитов в КМ после массовой клеточной деструкции.
- Анемия обычно умеренная.
- Желтуха наиболее выражена у новорожденных.
- Характерно, что желтуха является перемежающейся и связана с недомоганием, воздействием холода, эмоциональным стрессом, беременностью, вирусной инфекцией. При отсутствии провоцирующих факторов желтуха у больных может не наблюдаться.
- У 75-80 % больных наблюдается значительное увеличение размеров селезенки.

- Размеры печени и ее функция обычно часто нарушены.
- Изменения морфологии клеток могут быть незначительными; уровень билирубина и количество ретикулоцитов повышены.

Осложнения

- Апластические кризы вследствие парвовирусной инфекции вызывают транзиторную ретикулоцитопению и падение Ht.
- Усиление гемолиза отмечается при инфекции, однако гемолиз редко бывает тяжелым.
- Желчнокаменная болезнь развивается приблизительно у 50 % больных.
- Рецидивирующие дерматиты и изъязвления кожи наблюдаются у некоторых больных после спленэктомии.
- Повышение запасов железа развивается в результате частых трансфузий и иногда вызывает тяжелые осложнения.
- Если заболевание имеет клинические проявления с детского возраста, то наблюдаются деформации скелета: башенный квадратный череп, высокое небо, укорочение мизинцев.

Лабораторные изменения

- Степень анемии варьирует в зависимости от тяжести заболевания. Полностью компенсированная анемия наблюдается у 25 % больных.
- Кровь: МСН и МСV, цветовой показатель могут быть нормальными, повышенными или сниженными. МСНС повышен приблизительно у 50 % больных.
- Выраженный ретикулоцитоз наблюдается практически у всех больных.
- Количество лейкоцитов и тромбоцитов нормальное, повышается после спленэктомии.
- В мазках крови отдельные эритроциты выглядят как микросфероциты — эритроциты меньших, чем в норме, размеров без центрального просветления, гиперхромные, как результат клеточной дегидратации.
- Повышенная деструкция эритроцитов при НС приводит к увеличению концентраций сывороточной ЛДГ, непрямого билирубина, снижению содержания сывороточного гаптоглобина и повышению концентрации уробилиногена в моче.
- Снижение осмотической резистентности эритроцитов: эритроциты при НС быстро гемолизируются в гипотоническом растворе хлорида натрия. Этот лабораторный признак характерен для лиц с интактной селезенкой.

Дифференциальный диагноз

- При иммунном гемолизе и присутствии нестабильного Hb в эритроцитах в мазках крови могут присутствовать сфероциты. Сфероцитоз появляется также у больных с увеличенной селезенкой. Однако при НС сфероциты являются однородными и обуславливают повышение показателя МСНС.

- Наследственный сфероцитоз следует исключать у лиц со случайно обнаруженной спленомегалией и при желчнокаменной болезни в молодом возрасте.
- Диагноз НС может быть замаскирован у больных с обструктивной желтухой, при которой эритроциты, вследствие накопления холестерина и фосфолипидов, могут вновь приобретать нормальную морфологию.
- Дефицит железа у больных НС также может способствовать нормализации формы и осмотической резистентности эритроцитов, но продолжительность жизни эритроцитов остается сниженной.
- Синдром Жильбера может быть исключен при исследовании формы эритроцитов и их осмотической резистентности.

Течение, терапия, прогноз

- Вследствие повышенного разрушения эритроцитов в терапию необходимо включать фолиевую кислоту.
- Больным с апластическими кризисами или тяжелым гемолизом показаны трансфузии эритроцитарной массы.
- Спленэктомия обычно корригирует анемию, но у некоторых больных продолжительность жизни эритроцитов остается укороченной. При тяжелом течении НС спленэктомия только частично уменьшает гемолиз.
- Спленэктомия не показана больным с асимптоматическим течением заболевания. Операция обычно проводится у лиц с наличием гемолитической анемии, требующей частых трансфузий или желчнокаменной болезни.
- При наличии сопутствующих заболеваний, особенно дефицита пируваткиназы, спленэктомия может оказаться неэффективной.
- Спленэктомия обычно проводится после 6-ти летнего возраста вследствие высокой частоты развития инфекционных осложнений у детей младшего возраста.

ДЕФИЦИТ ГЛЮКОЗО-6-ФОСФАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ (*внутрисосудистый гемолиз*)

- Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г-6-ФДГ) катализирует начальный этап в пентозофосфатном пути гликолиза.
- Главной функцией пентозофосфатного пути является превращение никотинамид аденин динуклеотид фосфата (НАДФ) в НАДФН.
- Для превращения окисленного глутатиона в редуцированную форму необходим НАДФН. Редуцированный глутатион выполняет функцию детоксикации перекиси водорода в органические перекиси.

Патогенез гемолиза эритроцитов

- Принципиальный базис разрушения эритроцитов, дефицитных по Г-6-ФДГ, до настоящего времени полностью неясен и, возможно, имеет различия при разных гемолитических синдромах.

- Дефицитные по Г-6-ФДГ клетки ограничены в своей способности генерировать НАДФН и затем образовывать редуцированную форму глутатиона, которая необходима для уменьшения содержания перекиси водорода и свободных радикалов, возникающих при функционировании клетки.
- Кислородный «взрыв», возникающий вследствие избытка перекиси водорода и других форм активированного кислорода, ведет к денатурации белка, который прикрепляется к мембране эритроцита (тельца Гейнца) и способствует изменению как формы, так и структуры мембраны эритроцита.
- При прохождении эритроцитов через печень и селезенку тельца Гейнца вместе с частью клеточной мембраны «отщипываются» макрофагами.

Клиническая картина

Клиническая манифестация наследственного дефицита фермента эритроцитов складывается из:

- эпизодов гемолиза после воздействия оксидантов или инфекции
- хронической гемолитической анемии (наследственная несфероцитарная анемия)
- острого гемолиза после употребления бобов («фавизм»)
- метгемоглобинопатии
- желтухи новорожденных

Лабораторная картина

- Эритроциты при ферментном дефиците имеют нормальную морфологию при отсутствии гемолиза.
- Тельца Гейнца появляются в ранней стадии лекарственно-индуцированного гемолиза у больных с дефицитом Г-6-ФДГ.
- Сфероцитоз и фрагментация эритроцитов наблюдаются при тяжелом течении заболевания.
- При гемолизе всегда наблюдается повышение концентрации сывороточного билирубина, снижение уровня гаптоглобина, повышение активности сывороточной ЛДГ.
- Лейкопения наблюдается у больных со спленомегалией.

Диагноз

- Основан на обнаружении дефицита ферментов.
- Рекомендовано исследовать активность Г-6-ФДГ и пируваткиназы, затем применить изопропаноловый тест для выявления нестабильного Нв.
- Скрининговые тесты для выявления дефицита Г-6-ФДГ более предпочтительны для гомозиготных по Г-6-ФДГ мужчин.
- Диагноз может быть затруднен во время гемолитического криза при дефиците Г-6-ФДГ А(-) вследствие того, что молодые эритроциты имеют более высокий уровень Г-6-ФДГ.

- Полезным для диагностики заболевания является обследование членов семьи больного.
- Необходимо проводить повторное обследование больного после уменьшения степени гемолиза.
- Присутствие базофильной пунктации предполагает свинцовое отравление или дефицит пириимидин-5'-нуклеотидазы.

Лечение

- Лицам с дефицитом Г-6-ФДГ необходимо запретить прием «оксидантных» лекарственных препаратов (сульфаниламиды, противомаларийные препараты, сульфоны, анальгетики, химические вещества, нитрофураны).
- Трансфузии эритроцитарной массы назначаются только в случаях тяжелого дефицита фермента (фавизм).
- Необходимы мероприятия, направленные на улучшение диуреза при гемоглобинурии.
- Обменные трансфузии крови показаны новорожденным.
- Спленэктомия проводится только по строгим показаниям:
 - тяжелое течение заболевания с функциональными нарушениями;
 - если необходима холецистэктомия, одновременно должна быть проведена спленэктомия.
- Глюкокортикоиды не показаны.
- Показано назначение фолиевой кислоты, препаратов железа только при наличии дефицита железа.

Термин *серповидноклеточная болезнь* применяется для обозначения патологического процесса, при котором наблюдается развитие анемии, обусловленной носительством Hb, изменяющего структуру в условиях гипоксии.

Биохимическая основа

- Серповидная мутация — замещение тимина на аденин в 6 кодоне β-гена (GAG—GTG), вследствие чего закодированный валин замещается глутамином в 6 позиции Р-цепи.
- Это небольшое изменение в структуре ответственно за глубокие нарушения молекулярной стабильности и растворимости. Тенденция деоксигенизированного HbS подвергаться поляризации лежит в основе многочисленных проявлений серповидноклеточного синдрома.
- Резкое уменьшение растворимости HbS в условиях гипоксии приводит к деформации эритроцитов, повышению вязкости крови, сосудистому стазу и, в конечном счете, тканевому повреждению, внутрисосудистому гемолизу, ДВС-синдрому.

2. ПРИОБРЕТЕННАЯ АУТОИММУННАЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ (АИГА)

(с тепловыми аутоантителами)

При АИГА укорочение срока жизни эритроцитов является результатом воздействия ауто-АТ, которые реагируют с аутологичными эритроцитами. Аутоиммунная гемолитическая анемия может быть классифицирована как вторичная, при наличии причин, вызывающих образование ауто-АТ, либо как первичная или идиопатическая (не установленной причины).

Этиология и патогенез

Классификация аутоиммунной гемолитической анемии

1. На основе серологических характеристик (по типу вовлеченных аутоантител):

А. Тип с тепловыми АТ, которые максимально активны при 37°C. В. Тип с холодowymi АТ, активность которых возрастает при температурах ниже 37°C. С. Смешанные формы: наличие тепловых и холодowych АТ.

2. На основе присутствия или отсутствия вызывающих или сопутствующих нарушений:

А. Первичная или идиопатическая АИГА.

В. Вторичная АИГА, связанная с:

- лимфопролиферативными заболеваниями
- инфекциями
- ревматическими заболеваниями, особенно СКВ
- неопластическими процессами (опухоль яичников).
- хроническими воспалительными заболеваниями (язвенный колит).
- приемом лекарственных препаратов.
- При первичной АИГА АТ часто являются специфичными для одного мембранного белка эритроцитов. Извращенный иммунный ответ появляется к аутоантигену или сходному иммуногену, при этом не наблюдается генерализованного дефекта в иммунной системе.
- При вторичных АИГА ауто-АТ появляются вследствие наличия иммунорегуляторного дефекта.
- Эритроциты некоторых практически здоровых лиц могут быть окружены тепловыми ауто-АТ, как у больных АИГА. Такие АТ встречаются у здоровых доноров с частотой 1:10000.
- Деструкция окруженных АТ эритроцитов происходит преимущественно в селезенке, где макрофаги поглощают и полностью разрушают их; либо происходит частичное разрушение мембраны, в результате чего в периферическую кровь выходят эритроциты-сфероциты.
- Макрофаги имеют на своей поверхности рецепторы к Fc-IgG и C3-компоненту комплемента. Эти иммуноглобулины и белки комплемента могут действовать на поверхности клетки кооперативно, как опсонины, и вызывать присоединение эритроцитов к макрофагу (рис.1).
- Большая часть иммуноглобулинов или C3b-повышают захватывание эритроцитов макрофагами в печени.
- Прямой лизис эритроцитов нехарактерен для тепловых АТ, возможно, вследствие взаимодействия с комплементом различными механизмами.
- Эритроциты могут быть разрушены моноцитами или лимфоцитами путем прямого цитотоксического воздействия без фагоцитоза.

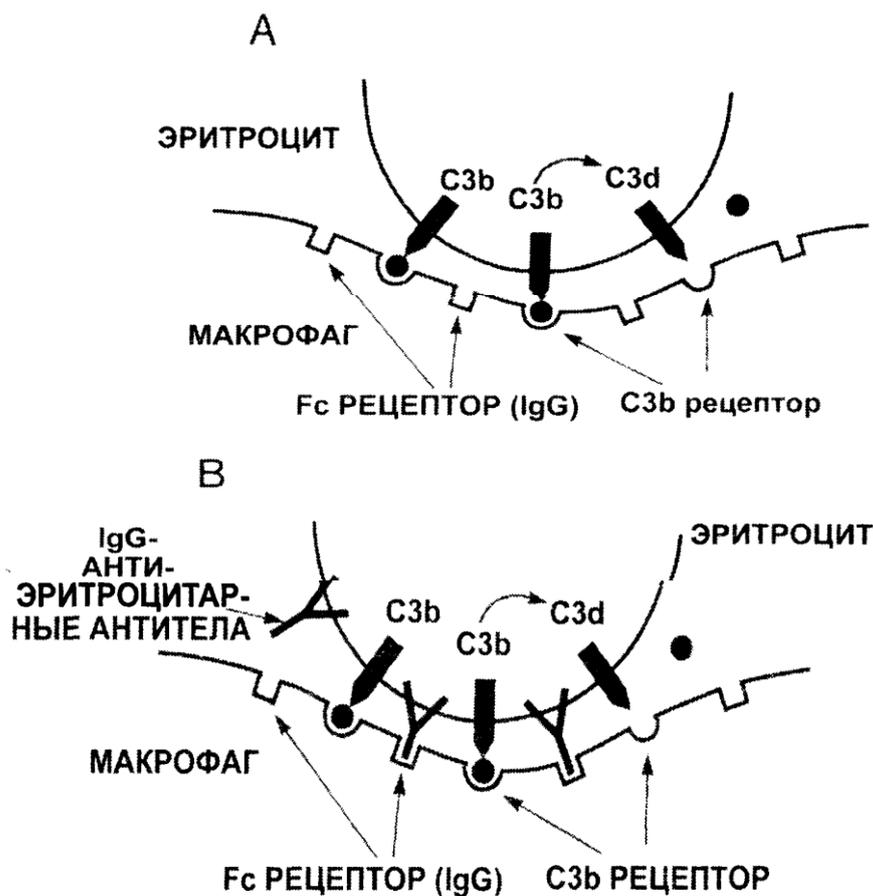


Рис. 1. Механизм аутогемолиза эритроцитов макрофагами.

А: эритроцитарные C3b-молекулы взаимодействуют со специфическими C3b-рецепторами на поверхности фагоцитирующих клеток. Если фагоцитоз не произошел, молекула C расщепляется на C3d и C3c. Клетки, окруженные C3d не способны взаимодействовать с C3b-рецепторами макрофага, вследствие чего фагоцит теряет связь с эритроцитом;

В: фагоцитирующие клетки имеют рецепторы к Fc-порции IgG, и IgG3. Фагоцитоз может быть инициирован IgG, но кооперация с C3b-компонентом комплемента значительно усиливает фагоцитоз.

Клиническая картина

- Начало и течение АИГА с тепловыми ауто-АТ отличается большим разнообразием: гемолитический процесс может быть очень слабым, либо жизнеугрожающим.
- На первый план выступают симптомы анемии, хотя у этих больных может наблюдаться и желтуха.
- Симптомы обычно мало выражены в начале заболевания, но может наблюдаться быстро прогрессирующая анемия. Наиболее часто больные предъявляют жалобы на слабость, головокружение, озноб.
- При умеренной анемии осмотр больных обычно не выявляет патологии со стороны различных систем организма.
- Спленомегалия встречается в 80-85% случаев, увеличение печени регистрируется у 45-50% больных.

- Аутоиммунная гемолитическая анемия может быть или впервые обнаружена в период беременности. При своевременно начатом лечении состояние матери и плода не нарушается.
- У трети больных наблюдается лимфаденопатия, у 20% отмечается желтуха.

Лабораторные методы исследования

№	Лабораторные методы	Методы наиболее информативны при :
1	ОАК с подсчетом ретикулоцитов	Всех формах
2	Морфологическое исследование эритроцитов	Всех формах
3	Билирубин в сыворотке крови	Всех формах
4	Гемоглобин и гемосидерин моче	Всех формах
5	Уровень свободного гемоглобина в сыворотке крови	Всех формах
6	Осмотическая резистентность эритроцитов	Болезнь Минковского-Шоффара
7	Исследование ферментов в эритроцитах	Ферментопатии
8	Электрофорез гемоглобина	Гемоглобинопатии
9	Сахарозная болезнь Хартмана, кислотный тест Хема	Болезнь Маркиафава-Микели
10	Проба Кумбса	АИГА

Лабораторные изменения.

- Анемия является обычно умеренной, в редких случаях — жизнеугрожающей.
- **Кровь:** характерны полихроматофилия и сфероцитоз.
- В тяжелых случаях в мазках крови встречаются ядросодержащие эритроциты, редко можно обнаружить эритрофагоцитоз моноцитами.
- При сохраненной функции КМ наблюдается ретикулоцитоз, однако в каждом третьем случае может быть ретикулоцитопения.
- У большинства больных отмечается умеренная нейтрофилия и нормальное количество тромбоцитов, но иногда можно обнаружить нейтрофилию и тромбоцитопению.
- Синдром Эванса является редким осложнением, при котором наблюдается иммуно-опосредованная деструкция эритроцитов и тромбоцитов.

- **Костный мозг.** эритроидная гиперплазия, однако АИГА при первичном лимфопролиферативном заболевании сопровождается угнетением гемопоэза КМ вследствие лимфоидной инфильтрации.
- Часто наблюдается гипербилирубинемия за счет увеличения концентрации непрямого билирубина. Содержание общего билирубина не превышает 50 мкмоль/л.
- Уровень гаптоглобина низкий, активность ЛДГ повышена.
- Отмечается увеличение концентрации уробилиногена, но гемоглобинурия не характерна.

Серологические признаки

- Диагноз АИГА основан на обнаружении присоединенных к эритроциту иммуноглобулинов и (или) компонентов комплемента.
- Они обычно определяются прямым антиглобулиновым тестом (ПАТ, проба Кумбса), при котором кроличья антисыворотка против человеческого иммуноглобулина или комплемента добавляется к суспензии отмытых эритроцитов. Агглютинация эритроцитов означает присутствие на поверхности IgG или комплемента.
- Прямой антиглобулиновый тест можно проводить с широким спектром реагентов, включая АТ как против комплемента, так и иммуноглобулина. Если ПАТ положителен, следующее тестирование проводится для установления природы АТ или компонентов комплемента.
- Эритроциты могут быть окружены:
 - одним IgG,
 - IgG + комплементом,
 - комплементом (СЗ-АТ),
 - редко определяется анти-IgA и анти-IgM-АТ.
- Ауто-АТ находятся в динамическом равновесии между эритроцитами и плазмой.
- связанные АТ могут быть установлены непрямым антиглобулиновым тестом, при котором плазма больного инкубируется с нормальными эритроцитами донора, которые затем тестируются после добавления антиглобулиновой сыворотки;
- положительный непрямой антиглобулиновый тест с негативным ПАТ не является диагностическим критерием аутоиммунного заболевания, а только выявляет алло-АТ, образовавшиеся после трансфузий или беременности;
- при АИГА редко наблюдается отрицательный ПАТ, обычно в случае содержания небольшого количества ауто-АТ. В данной ситуации эти ауто-АТ могут быть установлены более чувствительными методами, такими как иммуноферментный или радиоиммунный.
- Взаимосвязь между количеством присоединенных АТ и степенью гемолиза различна:
 - субклассы IgG1, IgG3 более активно вызывают гемолиз, чем субклассы IgG2 и IgG4, как за счет более повышенной аффинности Fc-рецепторов макрофагов к этим субклассам, так и вследствие фиксации комплемента.

Дифференциальная диагностика

- Сфероцитоз может наблюдаться при других, кроме АИГА, заболеваниях: наследственном микросфероцитозе, синдроме Зиве, кластридиальном сепсисе. Однако при этих заболеваниях ПАТ является отрицательным.
- Пароксизмальная ночная гемоглобинурия и микроангиопатическая гемолитическая анемия: сфероцитоз при этих заболеваниях обычно минимальный, ПАТ отрицателен.
- При наличии положительного ПАТ серологические исследования должны быть направлены на установление типа ауто-АТ: тепловые или холодовые.
- У больных, ранее получавших гемотрансфузии, алло-АТ против донорских эритроцитов могут быть установлены с помощью ПАТ.
- У больных после трансплантации органов может развиваться клиника АИГА, особенно в тех случаях, когда орган от донора с группой крови 0(1) трансплантирован к реципиенту с группой А(II), возможно, вследствие присутствия В-лимфоцитов в трансплантированном органе и образования алло-АТ против эритроцитов реципиента.

Лечение.

- У больных с минимальной степенью гемолиза и положительным ПАТ терапия не проводится, однако этих больных необходимо наблюдать для ранней диагностики обострения процесса.
- Анемия при АИГА развивается медленно, поэтому эти больные не нуждаются в трансфузиях эритроцитов, однако при быстром гемолизе или при наличии сопутствующей патологии (болезни сердца) трансфузии могут спасти жизнь больному.
- Эритроциты донора разрушаются быстрее, чем эритроциты реципиента, но помогают больному перенести тяжелую гипоксию. Можно переливать только индивидуально подобранную по непрямой пробе Кумбса отмытую эритроцитарную взвесь или размороженные эритроциты.
- Глюкокортикостероиды быстро снижают или останавливают гемолиз у 2/3 больных:
 - у 20 % наступает полная ремиссия;
 - у 10 % пациентов наблюдается либо незначительное улучшение, либо отсутствие эффекта от проводимого лечения;
 - лучшие результаты наблюдаются у больных с первичной приобретенной гемолитической анемией и вторичной по отношению к СКВ гемолитической анемии.
- Начинать лечение необходимо с применения преднизолона в дозе 60-100 мг/сутки.
- Для тяжелых больных показано внутривенное введение метилпреднизолона в дозе 300 мг/сутки.
- После стабилизации Ht дозу преднизолона снижают до 15-20 мг/сутки и терапию продолжают в течение 2-3 месяцев с постепенной отменой препарата.
- У больных, которым нельзя назначать преднизолон (приблизительно 1/3 пациентов), спленэктомия является следующим этапом терапии.
- После спленэктомии уменьшается деструкция эритроцитов, однако гемолиз может продолжаться.

- Приблизительно у 2/3 больных после спленэктомии достигается полная или частичная ремиссия, но очень часто наблюдаются рецидивы заболевания. При необходимости дальнейшего приема ГК их можно назначать в низких дозах.
- Спленэктомия повышает риск пневмококкового сепсиса (у детей более чаще, чем у взрослых), поэтому перед операцией показано введение пневмококковой вакцины. У детей после спленэктомии с профилактической целью назначаются антибиотики.
- При неэффективности ГК и спленэктомии больные могут получать цитостатические препараты. *Циклофосфан* (эндоксан) (60 мг/м²) или *азатиоприн* (80 мг/м²). Лечение обычно проводится в комбинации с преднизолоном 40 мг/м² ежедневно. Доза преднизолона обычно снижается к нулю или к очень небольшому количеству в течение 3-х месяцев, тогда как иммуносупрессивные препараты назначаются на срок не менее 6 месяцев перед началом медленного снижения дозы.
- Быстрое снижение дозы цитостатических препаратов приводит к возникновению периода гипериммунного ответа организма больного.
- Хороший терапевтический эффект показывает плазмаферез.
- Получен положительный терапевтический эффект после введения высоких доз внутривенного иммуноглобулина (400 мг/кг) ежедневно в течение 5-ти дней.

Течение и прогноз.

- Идиопатическая АИГА с тепловыми ауто-АТ характеризуется ремиссиями и обострениями.
- 10-ти летняя выживаемость отмечается у 70 % больных.
- Осложнения: венозный тромбоз, легочные эмболии, инфаркт селезенки — обчно развиваются во время обострения гемолиза.
- При вторичной АИГА с тепловыми ауто-АТ прогноз связан с основным заболеванием.
- Смертность у детей обычно ниже, чем у взрослых и составляет 10-30 %.
- При АИГА, вызванной инфекцией, наблюдается хорошая терапевтическая эффективность ГК.

Дифференциально-диагностические признаки врожденной и приобретенной гемолитической анемии

Клинические синдромы заболевания	Гемолитическая анемия	
	Врожденная	Приобретенная
Начало болезни	В раннем детском возрасте	В более зрелом возрасте
Семейно-наследственный характер болезни	Часто	Отсутствует
Длительность заболевания	Десятки лет	От нескольких недель до нескольких лет
Течение болезни	Хронические с длительными	Циклический - с тяжелыми гемолитическими кризами

	ремиссиями	
Желтуха	Значительно выражена	Незначительная
Аномалии развития	Часто наблюдается	Отсутствуют
Трофические язвы икр	Часто наблюдается	Отсутствуют
Анемия	Умеренно выражена	Как правило, тяжелой степени
Осмотическая резистентность эритроцитов	Резко снижена (0.6-0.7)	Незначительно снижена (0.52 — 0.56)
Размер эритроцитов	Микроцитоз	Норма или макроцитоз
Проба Кумбса	Отрицательная	Положительная

ОСНОВНЫЕ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ НАСЛЕДСТВЕННОГО МИКРОСФЕРОЦИТОЗА И НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Заболевание	Наследственность	Содержание билирубина	Увеличение печени	Увеличение селезенки	Осмотическая резистентность эритроцитов	Содержание ретикулоцитов	Содержание сывороточного железа
Наследственный сфероцитоз	Есть	Умеренно повышен	Всегда	Постоянно	Снижение	Увеличение	Умеренно увеличено
Хронический гепатит	Отсутствует	Увеличенный прямой	Всегда	Не постоянно	Норма	Норма	Норма
Доброкачественная железodefицитная анемия	Есть	Умеренно увеличенный прямой	Иногда умерено	Отсутствует	Норма	Норма	Норма
Постгеморагическая железodefицитная анемия	Отсутствует	Норма	Отсутствует	Отсутствует	Норма	Норма	Снижено

ОСНОВНЫЕ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО- ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ АУТОИММУННОЙ И ДРУГИХ ГЕМОЛИТИЧЕСКИХ АНЕМИЙ

Анемия	Провокационные факторы	Наследственность	Морфология эритроцитов	Осмотическая резистентность эритроцитов	Проба Кумбса	Гемосидеринурия
Аутоиммунная гемолитическая анемия	Вирусные инфекции, холод	Отсутствует	Микросфероцитоз, иногда макроцитоз	Снижена	Положительная	Может быть
Наследственный микросфероцитоз	Инфекции	Есть	Постоянно микросфероцитоз	Снижена	Отрицательная	Отсутствует
Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы	Некоторые лекарства	Есть	Макропланоцитоз, тельца Гейнца	Повышена	Отрицательная	Часто
Болезнь Маркиафавы-Микели	Инфекции, гемотранфузия, препараты железа	Отсутствует	Без особенностей	Есть две популяции эритроцитов - со сниженной и повышенной	Отрицательная	Постоянно
Таласемия	Отсутствуют	Есть	Мишенеподобный	Может быть повышена	Отрицательная	Отсутствует

Тесты выходного уровня знаний

1. Больной, 37 лет, ликвидатор чернобыльской аварии, жалуется на общую слабость, наличие единичных синяков на коже. В крови: Эр. - $2,5 \times 10^{12}$ / л, рег. - 0,1%, ЦП - 1,0, Л. - $2,2 \times 10^9$ / л, Тр. - 10×10^9 / л. В костном мозге определяются явления гипоплазии. Какой наиболее вероятный диагноз?

- A. Гипопластическая анемия.
- B. Острый лейкоз.
- C. Хроническая лучевая болезнь.
- D. Агранулоцитоз.
- E. В12 - дефицитная анемия.

2. У мужчины, 52 лет, болеет эрозивным гастритом, прогрессирует общая слабость, сердцебиение, головокружение. Объективно: бледность и сухость кожи и слизистых оболочек, аиигулярный стоматит. Пульс - 104/мин. Тоны сердца приглушены, систолический шум у верхушки и основания сердца. АД - 130/75 мм. рт. ст. Печень и селезенка не пальпируются. В крови выраженная гипохромная анемия. Который патогенетический фактор может быть важнейшим в развитии анемии в данном случае?

- A. Дефицит витамина В12.
- B. Кровопотеря.
- C. Интоксикация.
- D. Гемолиз эритроцитов.
- E. Дефицит фолиевой кислоты.

3. Больной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки жалуется на общую слабость, одышку при незначительной нагрузке, желание есть мел. Объективно: больной бледен, выявляются трофические изменения кожи. Анализ крови: Эр. - $3,3 \times 10^{12}$ / л; НЬ - 90 г / л; ЦП - 0,75; рет. - 2%; железо крови - 5,6 мкмоль / л. Какое осложнение развилось у больного?

- A. Гемолитическая анемия.
- B. Железодефицитная анемия.
- C. Эритремия.
- D. Апластическая анемия.
- E. В12 - фолиеводефицитная анемия.

4. Больной, 35 лет, в течение 10 лет работал на мебельной фабрике. Во время работы использовал ксилол. С подозрением на хроническую интоксикацию, больной был госпитализирован. Установлен анемический синдром, а в крови панцитопения. Какая форма анемии характерна для данной интоксикации?

- A. Нарушение синтеза РНК и ДНК клеток.
- B. Железодефицитная.
- C. Гемолитическая.
- D. Апластическая.
- E. Пиридоксиндефицитна.

5. Мужчина, 65 лет, после обследования установлен диагноз В12 -дефицитной анемии, назначено лечение. Через неделю был взят контрольный анализ крови. Что будет ранним критерием эффективности проводимой терапии?

- A. Увеличение количества лейкоцитов.
- B. Повышение уровня гемоглобина.
- C. Снижение ЦП крови.
- D. Нормобластическое кроветворение.
- E. Увеличение количества ретикулоцитов.

6. Женщина 26 лет предъявляет жалобы на общую слабость, повышенную ломкость ногтей, выпадение волос. Объективно: пульс - 94/мин.; АД - 100/70 мм. рт. ст. Кожа бледная. В крови: НЬ - 90 г / л; Ер. - $3,5 \times 10^{12}$ / л; ЦП - 0,7;

СОЭ - 20 мм / час. Уровень сывороточного железа - 8,7 мкмоль / л. Каково назначение надо сделать больному?

- A. Переливание цельной крови.
- B. Препараты железа парентерально.
- C. Переливание эритроцитарной массы.
- D. Препараты железа внутрь.
- E. Витамин В12 в / м.

7. Женщина 60 лет жалуется на общую слабость, ощущение тяжести в эпигастральном участке, «отрыжку» после еды. Объективно: температура тела 36,6 ° С; ЧДД - 20/мин.; пульс - 96/хв.; АД - 115/70 мм. рт. ст. Кожа и видимые слизистые оболочки бледные. Анализ крови: Эр. - $2,0 \times 10^{12}$ / л; НЬ - 100 г / л; ЦП - 1,5; СОЭ- 28 мм / час. Выявлены антитела к париетальних клеток желудка. Которая наиболее предпочтительна тактика лечения анемического синдрома у больной?

- A. Назначить препараты железа внутрь.
- B. Назначить препараты соляной кислоты.
- C. Назначить витамин В12.
- D. Назначить препараты железа парентерально.
- E. Назначить переливание эритроцитарной массы.

8. У женщины 35 лет возникло подозрение на апластическую анемию. С диагностической целью назначили пункцию костного мозга. Какие изменения в пунктате костного мозга ожидается обнаружить?

- A. Абсолютный лимфоцитоз.
- B. Замещение костномозговых элементов фиброзной тканью.
- C. Преобладание мегалобластов.
- D. Наличие бластных клеток.
- E. Замещение костномозговых элементов жировой тканью.

9. В гематологическое отделение госпитализировали женщину, 24 лет, с жалобам на боль в пояснице, в правом подреберье, резкую слабость. Неделю назад переболела гриппом. Объективно: кожа и слизистые оболочки бледные и желтушные, печень на 1 см выступает из-под реберной дуги, чувствительная. В крови: Эр. - 2×10^{12} / л; НЬ - 64 г / л; ЦП - 0,9; Л. - 12×10^9 / л; рет. - 8%. Билирубин - 38 мкмоль / л; преимущественно за счет непрямого. Прямая проба Кумбса - положительная. Какой предварительный диагноз?

- A. Болезнь Маркиафавы-Микели.
- B. Приобретенная аутоиммунная гемолитическая анемия.
- C. Врожденная гемолитическая анемия.
- D. Болезнь Аддисона-Бирмера.
- E. Гипопластическая анемия.

10. Мужчина, 37 лет, жалуется на приступы боли в правом подреберье, которые появились 2 года назад, общую слабость. С 16 лет - периодическая иктеричность кожи. Объективно: кожа и слизистая оболочка иктеричные, язык обложен, лимфатические узлы не увеличены, живот болезненный и

напряженный в правом подреберье. Гепатоспленомегалия. В крови: Эр. - $2,4 \times 10^{12}$ / л; НЬ - 84 г / л; ЦП - 1,0; рет. - 22%; осмотическая резистентность эритроцитов снижена; микросфероцитоз; СОЭ - 22 мм / час. Билирубин не прямой - 56 мкмоль / л. Какой наиболее вероятный патогенез анемии у больного?

- A. Соматическая мутация эритроидных клеток.
- B. Нарушение активности ферментов в эритроцитах.
- C. Нарушение структуры или синтеза цепей глобина.
- D. Влияние антител на эритроциты.
- E. Генетический дефект мембраны эритроцитов.

Эталонные ответы на тестовые вопросы:

1-A, 2-B, 3-B, 4-D, 5-E, 6-D, 7-C, 8-E, 9-B, 10-E.

Практическое занятие 2

ОСТРЫЕ И ХРОНИЧЕСКИЕ ЛЕЙКЕМИИ

Актуальность проблемы:

связана с тем, что в условиях экологического иммунодефицита у населения, связанного с деятельностью человека (аварии на атомных электростанциях, подводных лодках, химические выбросы в атмосферу, водный бассейн, загрязнение почвы, физические факторы сотовых телефонов, вышек и т.д.) возрастает риск возникновения лейкозогенных хромосомных мутаций, активации онкогенов, что может привести к лейкомиям. Если в первые годы после аварии на ЧАЭС у взрослых имело место увеличение заболеваемости острыми лейкомиями, хроническим миелоцитарным лейкозом, то в последние годы наблюдается рост и распространенность заболеваемости сублейкемическим миелозом (незначительные изменения в крови с выраженной спленогепатомегалией), лимфомами и плазмоцитомой. У детей наиболее распространен острый лимфобластный лейкоз. Тем не менее, своевременная диагностика и лечение, особенно последнего, в значительном числе случаев позволяет достигнуть длительной ремиссии и даже излечения пациента.

Учебные цели:

- научить студентов грамотно собирать анамнез у пациентов с разными формами лейкозий;
- ознакомить студентов с методами диагностики лейкозий, показаниями для их использования, методикой проведения;
- научить студентов самостоятельно трактовать результаты общего анализа крови и миелограммы;
- научить студентов правильно назначать необходимую схему лечения при разных лейкозиях;
- ознакомить студентов с основными положениями гемотрансфузионной терапии.

Студент должен уметь:

1. Собрать анамнез у больных острым и хроническим лейкозом.
2. Провести физикальное обследование больных лейкозией, выделить основные синдромы заболевания.

3. Уметь оценить общий анализ крови и миелограмму в норме, при острых и хронических лейкозах, исходя из ниже представленной схемы кроветворения, дополнительные методы исследования, необходимые для установления диагноза.
4. Уметь провести дифференциальную диагностику разных вариантов лейкозов между собой и с состояниями с подобными гематологическими показателями, не являющимися патологией кроветворной системы.
5. Знать медикаментозные препараты (цитостатики и симптоматические средства), которые назначаются для лечения больных с острым и хроническим лейкозом.
6. Уметь осуществлять переливание компонентов крови.

2.1. СОДЕРЖАНИЕ ТЕМЫ

2.1.1. ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

Острый лейкоз - это злокачественное заболевание системы крови, характеризующееся поражением костного мозга морфологически незрелыми, бластными клетками.

В основе клинических проявлений острых лейкозов лежит анемический, гиперпластический, геморрагический, иммунодефицитный, язвенно-некротический синдромы.

Этиология

Существующие на сегодня теории возникновения лейкозов свидетельствуют о полиэтиологичности их происхождения.

Известно, что на фоне генетических нарушений, таких как болезнь Дауна, анемия Фанкони, синдромы Блума, Клайнфельтера, Вискотта-Олдрича, наблюдается повышенная заболеваемость ОЛ. Эпидемиологическими исследованиями установлено возникновение семейной ОЛ у однояйцевых близнецов. Однако генетические нарушения рассматриваются как основа для лейкозов, развивающиеся под воздействием химических и физических факторов, облучения или вируса.

Причиной ОЛ может быть неконтролируемое воздействие ионизирующей радиации, что подтверждается ростом заболеваемости среди населения после атомной бомбардировки японских городов Хиросимы и Нагасаки. На загрязненных территориях вследствие испытания ядерного оружия, в промышленности и медицине, где используется атомная энергетика, появились случаи «радиационных лейкозов» с характерными для них хромосомными абберациями, а также

разложения вторичных лейкозиев после применения лучевой терапии при лечении болезни Ходжкина, спондилитов и тому подобное.

Еспериментальные и клинические исследования доказывают, что ОЛ может вызвать длительное неконтролируемое использование бутадииона, левомидетина, цитостатических препаратов, а также контакт с хлорсодержащими красками, метилетилкетонем, бензолом, пестицидами.

Вирусная теория происхождения лейкозиев у птиц и грызунов доказана выделением вируса Гросса мышей и вируса Рауса кур, которые способны инициировать опухолевый процесс не только в их носителей, но и у обезьян, и трансформировать гемопоэтические клетки человека в культуре ткани. Научно подтверждено роль вируса в возникновении Т-клеточной лейкозиев и лимфомы Беркитта у человека, при нарушении иммунитета и, особенно, функции противоопухолевого надзора.

Классификация острых лейкозиев

традиционно основана на морфологических и иммунофенотипических характеристиках. В 1976 г. гематологами Франции, США, Великобритании разработана классификация острых лейкозиев, получившая название Франко-Американо-Британской классификации (FAB) и основана на морфологических и цитохимических признаках клеток. По этой классификации лейкозиев делятся на 2 группы:

- Лимфобластные лейкозиев;
- Миелобластные лейкозиев.

Диагноз острый лейкозиев устанавливают, когда более 30% клеток костного мозга является бластными клетками.

Цитохимические оценка бластных клеток при разных вариантах острой лейкозиев имеет характерные признаки. Реакция на миелопероксидазу и липиды (с Суданом черным В) отрицательная. PAS-реакция в лимфобластах положительная. При миелобластной лейкозиев реакция на миелопероксидазу и липиды положительные.

Согласно классификации FAB, определяют 8 вариантов острый миелобластный лейкозиев, которые включают: три типа - M1, M2, M3, с преимущественно гранулоцитарным дифференцированием, два типа - M4, M5, имеющие моноцитарных предшественников, тип M6 с высоким содержанием эритробластов, тип M7 - мегакариобластный вариант, описана форма острой миелобластного лейкоза с минимальной миелоидной дифференциацией - тип M0, он требует применения иммунологических методов исследования. В клетках типа

МО определяют негативную реакцию при окрашивании на миелопероксидазу, но на поверхности бластных клеток экспрессируются миелоидные антигены.

Цитогенетика острых лейкоemий.

При острой лейкоemии происходят цитогенетические аномалии. Цитогенетический анализ информативен для субклассификации острых лейкоemий. Тщательный анализ позволил идентифицировать несколько генов, которые играют интегральную роль в лейкоemогенезе. И хотя еще довольно мало известно о функции этих онкогенов, предполагают, что они участвуют в контроле за клеточным пролиферацией и дифференцировкой. Структурные изменения хромосом могут привести к активации онкогенов и нарушения клеточного регулирования и, соответственно, к злокачественной трансформации.

Клиника

Клинические особенности течения острых миелоидных лейкоemий

Мужчины и женщины болеют одинаково часто. Примерно у 1 / 3 больных наблюдается выраженный геморрагический синдром, у 25% больных присоединяются инфекционные осложнения. Для 50% больных монобластной лейкоemией характерны лимфаденопатия, гипертрофия десен и инфильтрация кожи бластами (Leukemia Cutis). Сплено-и гепатомегалия выявляются менее чем у 25% больных. При острой миелобластной лейкоemии инфильтрация бластами не ограничивается костным мозгом, а может наблюдаться в любых внутренних органах. Наблюдаются метаболические нарушения, обусловленные лейкоemическим процессом. Могут развиваться большие опухоли, так называемые гранулоцитарные саркомы. Чаще поражаются кожа, кости, особенно грудины, ребра, глаза, но гранулоцитарные саркомы могут локализоваться и в любых других органах.

Нарушения дыхания у больных острой миелобластной лейкоemией часто связано с инфекцией. У больных с большим количеством циркулирующих бластных клеток в крови (более 100 000 в 1 мл) могут развиваться выраженное диспноэ и гипоксемия вследствие лейкоemостазу в капиллярах легких. Анемия может приводить к дисфункции сердца. Вследствие тромбоцитопении часто развиваются геморрагии на сетчатке глаза.

Вовлечение в опухолевый процесс центральной нервной системы (ЦНС) при острой миелобластной лейкоemии почти не наблюдают. В периферической крови может быть выявлена определенная, иногда значительная, количество бластов. Абсолютное количество гранулоцитов практически всегда снижена. Часто определяют умеренную анемию, значительную тромбоцитопению. Характерно некоторое повышение уровня мочевоы кислоты в сыворотке крови, может быть повышенным уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

Клинические особенности течения острой лимфобластной лейкемии

Острый лимфобластный лейкоз среди других острых лейкемий у взрослых составляет примерно 20%. Клинические признаки (общая слабость, потеря массы тела, лихорадка, ночные потения) обычно появляются за несколько недель до установления диагноза, но они могут быть не очень выраженными. Боли в костях и суставах наблюдается чаще у детей. Инфекционные заболевания и геморрагический синдром определяют в 1 / 3 больных. Увеличение лимфатических узлов, спленомегалия и гепатомегалия встречаются чаще, чем при острой миелобластной лейкемии.

При рентгенографии органов грудной полости обнаруживают расширение средостения в 15% больных. Поражение лейкозных процессом ЦНС наблюдается в (5 - 10)% больных. Чаще всего в патологический процесс вовлекаются VI и VII пары черепных нервов. Головная боль, тошнота, рвота возникают вследствие инфильтрации твердой мозговой оболочки бластов. При этом нарушается отток спинномозговой жидкости с повышением внутричерепного давления. Количество лейкоцитов снижена в 1 / 3 больных, нормальная или умеренно повышенная у половины больных острый лимфобластный лейкоз, и лишь в 16% может наблюдаться значительный лейкоцитоз на момент установления диагноза. Степень нейтропении, анемии, тромбоцитопении варьирует. Типично умеренная анемия, уменьшение количества тромбоцитов. При острой лейкемии СОЭ обычно увеличена, но может быть и нормальной.

Стадии острых лейкемий

- I. Начальная - ранее диагностировать заболевания не удается.
- II. Развернутый период заболевания - характеризуется значительным угнетением кроветворения, высоким бластозом в костном мозге.
- III. Полная ремиссия - это состояние, при котором в пунктате костного мозга находят не более 5% бластных клеток, общее количество лимфоидных клеток составляет менее НШ 40%. Экстрамедуллярные лейкемические пролифераты отсутствуют.
- IV. Выздоровлением от острой лейкемии считают полную ремиссию в течение 5 лет (пятилетняя выживаемость без рецидивов).
- V. Рецидив - возвращение признаков острой лейкемии, который может быть костномозговых или вне костномозговым.
- VI. Терминальная стадия - понятие условное, отражает современные терапевтические возможности инкурабельных состояний опухолевой прогрессии.

Лечение острых лейкозов

Лечение острых лейкозов состоит из индукции ремиссии, консолидации (закрепления) ремиссии и поддерживающей терапии. Кроме того, проводят профилактику нейрорлейкемии на протяжении всего времени индукции ремиссии, консолидации и периода ремиссии. Для индукции ремиссии используют схемы полихимиотерапии, которые составлены по гистогенезу опухолевой клетки и фазы клеточного цикла.

Основными препаратами для острого лимфобластного лейкоза являются винкристин, Л-аспарагиназа, даунорубицином, циклофосфан, цитозар, 6-меркаптопурин, тиогуанин в различных комбинациях (протокол Ноеигег [1992], ВАМП, ЦВАМП, ЦОАП).

Профилактику нейрорлейкемии осуществляют эндолюмбально введением метотрексата в дозе 12 мг / м² (но не более 15 мг), цитозар в дозе 30 мг и дексамтазону в дозе 4 мг. Облучения головы в суммарной дозе 24 Гр проводят в течение 2,5 - 3 недель в дозе 1,5 Гр на сеанс с двух латеральных полей.

Лечение нелимфобластных (миелоидной) лейкемии

Для индукции ремиссии используют такие схемы полихимиотерапии, как «7 +3», «5 +2», ТАД -9 составляющими которых являются цитозар в средних и высоких дозах, рубомицин, идарубицин, даунорубицином, тиогуанин, амсакрин, митоксантрон. Для достижения полной ремиссии при благоприятной ответа необходимо провести от 1 до 2 курсов полихимиотерапии. Консолидацию ремиссии проводят, как правило, по тем же схемам. Количество консолидирующих курсов 3 - 4. Поддерживающую терапию назначают через 7 - 10 дней после окончания курса консолидации. Лечение в период ремиссии проводят ежемесячно, назначая полихимиотерапию курсами.

2.1.2. ХРОНИЧЕСКИЕ ЛЕЙКЕМИИ

ХРОНИЧЕСКИЕ МИЕЛОИДНЫЕ ЛЕЙКЕМИИ

В группу хронических миелопролиферативных лейкемий относятся заболевания, возникающие на уровне ранних предшественников миелопоэза, все потомки которых (гранулоцитарный ряд) происходят из опухолевой линии клона. Основными нозологическим формам лейкемий этой группы являются: хроническая миелоидная лейкемия, идиопатический миелофиброз (сублейкемический миелолейкоз, остеомиелофиброз), эритремия (истинная полицитемия), хроническая моноцитарная лейкемия, эссенциальная тромбоцитемия.

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ

Хроническая миелоидная лейкемия (ХМЛ) - это миелопролиферативное заболевание, возникающее в результате лейкемических трансформаций полипотентной стволовой клетки.

ХМЛ - единственное заболевание системы крови, при котором установлена специфическая хромосомная аномалия (филадельфийская хромосома) - транслокация 9; 22. В результате образуется причудливый ген *bcr-abl*, кодирующий специфический белок p-210 или p-190, который имеет тирозинкиназную активность. Он выявляется в 95% случаев ХМЛ и, как считается на сегодня, вместе с белком играет ведущую роль в патогенезе заболевания. Почти в 5% больных ХМЛ этот ген не определяется (так называемые Ph-отрицательные случаи). В части из этих больных наличие характерной аномалии может быть подтверждено на молекулярном уровне.

Хроническая миелоидная лейкемия является клональным миелопролиферативным заболеванием, при котором поражение терпят полипотентные стволовые клетки-предшественницы миелоидных, эритроидных, лимфоидных клеток и мегакариоцитов.

Эпидемиология

Заболеваемость ХМЛ - 1-1,5 случая на 100 тыс. населения и составляет от 7% до 15% среди всех лейкозиев взрослых. Мужчины болеют чаще женщин. Пик заболеваемости приходится на возраст 40-50 лет. Лица моложе 20 лет, болеют очень редко.

Патогенез

Заболевание проходит две фазы - доброкачественную (моноклоновую) и терминальную злокачественную (поликлоновую). По клиническому течению ХМЛ выделяются:

- Стадия хроническая: ранняя, поздняя;
- Стадия акселерации;
- Стадия терминальная (бластный криз).

Ранняя хроническая стадия ХМЛ дифференцируется чрезвычайно редко и случайно, иногда при исследовании периферической крови по другой причине, при условии внимательного отношения врача-терапевта, который обращает внимание на малейшие сдвиги в анализе крови. Поздняя хроническая стадия ХМЛ - это период развернутых клинико-гематологических проявлений. Фаза акселерации - переход в терминальную. Терминальная стадия ХМЛ (стадия бластного криза) - поликлоновая трансформация.

Клиника

Хроническая стадия является моноклоновой и характеризуется тирозинкиназной активностью, которая приводит к выраженной гиперпролиферации гранулоцитов с нарушением их созревания и активацией пролиферации мегакариоцитарную звена кроветворения. Продолжительность моноклоновой

стадии очень вариабельна и под влиянием интерферонотерапии может достигать 12-15 лет.

Фаза акселерации характеризуется образованием новых хромосомных aberrаций в стволовых клетках. Кроме транслокации 9; 22 оказываются трисомия 8, 19, изохромосома 17, вследствие чего развивается блок дифференцировки бластных клеток и рост их количества. Такие цитогенетические сдвиги свидетельствуют, что заболевание перешло в поликлоновую стадию и приобрело терминальный злокачественный характер.

Клинико-гематологическая картина

Заболевания на ранней хронической стадии выявить практически никогда не удается.

Первыми клиническими признаками *хронической стадии* ХМЛ является чувство тяжести и иногда периодическая боль в левом подреберье, потливость, недомогание, утомляемость. При объективном обследовании обращает внимание спленомегалия различной степени выраженности. Иногда увеличение селезенки выявляется только с помощью УЗИ или компьютерной томографии и в течение многих месяцев пальпаторно оно не определяется. Спленомегалию предопределяет миелоидная метаплазия в селезенке.

Для *периферической крови* в этот период заболевания характерный нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом до единичных миелоцитов и промиелоцитов. В отдельных случаях наблюдаются единичные бластные клетки, но без атипичных признаков. Содержание эритроцитов и концентрация гемоглобина длительное время остаются почти неизменными. У большинства больных количество тромбоцитов в пределах нормы, у 10-15% пациентов наблюдается тромбоцитопения, а в 20-30% случаев выявляется тромбоцитоз и гипертромбоцитоз, который может достигать $1500-2000 \cdot 10^9 / л$ и более.

Костный мозг в хронической стадии богат клеточными элементами, но морфология клеток в этот период заболевания не отличается от нормы. Однако при подсчете формулы крови оказывается омоложение гранулоцитарного ряда, часто наблюдается «базофильно-эозинофильная ассоциация» - одновременное увеличение содержания базофилов и эозинофилов.

Патологическими признаками гранулоцитов костного мозга в этот период заболевания является нарушение количества или отсутствие азурофильных и специфических гранул, снижение содержания миелопероксидазы, щелочной фосфатазы в зрелых нейтрофилах, что может использоваться при дифференциальном диагнозе с другими миелопролиферативными заболеваниями и лейкомоидной реакцией нейтрофильного типа.

В хронической стадии ХМЛ при цитогенетическом исследовании в костном мозге выявляется 85-95% Ph-положительных клеток. При гистологическом исследовании костного мозга обнаруживается почти полное вытеснение жира гранулоцитарными клетками, активизация мегакариоцитарную роста.

Астенический синдром в период хронической стадии ХМЛ обусловленный усиленным распадом клеток, а иногда сопровождается повышенным содержанием мочевой кислоты в крови (гиперурикемия) с образованием камней в почках и

печени или гистаминемией (продуцируется гранулоцитами). Если не проводится или проводится неадекватная терапия, патологический процесс прогрессирует и переходит в промежуточную *стадию акселерации*.

Эта стадия характеризуется постепенным увеличением селезенки, ростом количества лейкоцитов, повышением процента бластов, промиелоцитов и миелоцитов в лейкограмме. Цитостатические препараты, которые использовались, теряют эффективность. Изменение терапевтической тактики может на короткое время вернуть течение болезни в хроническую стадию. При цитогенетическом исследовании обнаруживается, что Ph-позитивные клетки приобретают анеуплоидные признаки (2-3 вида клонов), опухоль приобретает поликлоновый злокачественный характер, и заболевание переходит в терминальную фазу - стадию *бластного криза*.

Клинически бластный криз проявляется немотивированной лихорадкой, болями в трубчатых костях, быстрым ростом размеров селезенки (часто с инфарктами в ней) и печени, образованием лейкемидов в коже. В отдельных случаях развиваются очаги саркомного роста в лимфатических узлах. Эти проявления болезни связаны с возникновением новых мутантных субклонов, не способных к дифференциации, а лишь активно пролиферируют, вытесняя предшествующий клон нормальных клеток. В последние годы, вследствие достаточно высокой эффективности терапии, что применяется, и удлинением сроков жизни больных в терминальной стадии, участились случаи нейролейкемии, которая по признакам подобна нейролейкемии при острых лейкомиях.

В костном мозге - дальнейшая гиперплазия гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков, рост количества бластных клеток, сужение эритроидного ростка. Содержание бластных клеток и миелоцитов превышает 50% всех ядерных элементов. По морфологическим признакам бласты в стадии бластного кризиса отличаются от клеток предыдущих стадий - появляются атипичные формы с широким цитоплазмой и неправильными контурами ядра и цитоплазмы.

В периферической крови в этой стадии наблюдается нормоцитарная анемия, появление в большом количестве ядерных эритроидных клеток, нарастание лейкоцитоза, тромбоцитопения. В лейкограмме - появление более 5% бластных клеток, увеличивается количество промиелоцитов, снижается количество зрелых гранулоцитов, более 20% базофилов.

В зависимости от морфологической и цитохимической идентификации бластов определяется форма бластного криза, который влияет на тактику лечения.

В настоящее время программа лечения больных ХМЛ определяется с учетом *критериев прогноза и факторов риска*.

Как критерий прогноза используют модель Н. Каптацап (1990 г.), согласно которой пациенты разделяются на три группы риска трансформации заболевания в прогрессирующую или терминальную (бластную) стадии.

Признаки неблагоприятного прогноза: возраст 60 лет и более; бласты в периферической крови - 3% и более; бласты в костном мозге - 5% и более; базофилы в периферической крови - 7% и более или в костном мозге - 3% и более;

тромбоциты в периферической крови - 700×10^9 / л и более; спленомегалия (селезенка выступает на 10 см и более из-под реберной дуги).

I группа - низкого риска, имеет 0-1 фактор риска;

II группа - промежуточного риска, имеет два фактора риска;

III группа - высокого риска, имеет три и более факторов риска.

В зависимости от принадлежности больного в соответствующую группу риска определяется тактика лечения. Пациенты группы высокого риска подлежат трансплантации костного мозга или периферических стволовых клеток, при невозможности выполнения этих мероприятий необходима активная химиотерапия.

Диагноз и дифференциальный диагноз

Диагноз ХМЛ ставится на основании клинических (гепато- и спленомегалии) и гематологических данных. В периферической крови выявляется нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево до миелоцитов, промиелоцитов, базофильно-эозинофильная ассоциация, анемия, гипертромбоцитоз или тромбоцитопения. Цитохимические исследования клеток периферической крови и костного мозга подтверждает диагноз (снижение или отсутствие щелочной фосфатазы). Иммунофенотипирование играет определяющую роль при дифференцировании типа бластного криза ХМЛ. Наличие клеток с Ph-хромосомой, выявленных при цитогенетическом исследовании периферической крови и костного мозга, является неоспоримым аргументом в пользу ХМЛ. Заболевание следует дифференцировать с лейкоидными реакциями миелоидного типа, которые могут быть при инфекционных заболеваниях (пневмония, сепсис, туберкулез и др.), злокачественных опухолях различной локализации.

Лечение

Тактика лечения ХМЛ на сегодня имеет два направления - паллиативная терапия (миелосан, гидроксимочевина), заданием которой является контроль миелоидной гиперплазии, отсрочка развития бластного криза и одновременно уменьшение клинических проявлений заболевания с улучшением качества жизни пациента, и радикальная терапия (интерферон, алло- и ауто трансплантация костного мозга или стволовых гемопоэтических клеток, иматиниб), целью которой является полная эрадикация лейкоидного клона и достижение полного выздоровления больного.

Выбор метода лечения зависит от стадии заболевания, возраста пациента, прогностической группы, наличия гистосовместимого родственного донора.

Лечение ранней хронической стадии ХМЛ начинается сразу после установления диагноза. При наличии гистосовместимого семейного донора больному предлагается аллогенная трансплантация костного мозга, которая обеспечивает 5-летнюю выживаемость в 60-70% случаев.

При отсутствии донора курс лечения пациентов младше 50 лет, начинают гидроксимочевинной, которая влияет на пролиферирующие миелоидные клетки, из расчета 40 мг / кг в сутки и редукцией этой дозы наполовину при снижении уровня

лейкоцитов до $20,0 \cdot 10^9 / \text{л}$ и ниже. Доза препарата индивидуализируется для поддержания лейкоцитов в пределах нормы.

Интерфероны - это, в основном, препараты генно-инженерного происхождения, выпускаемые различными фармакологическими фирмами под торговыми названиями: интрон-А, роферон-А, реаферон, эберон и др. Механизм действия препаратов интерферона окончательно не изучен, но клиническая эффективность их при онкозаболеваниях связывается с:

- антипролиферативным действием вследствие угнетения ростовых генов в злокачественных клетках;
- индукцией клеточной дифференцировки;
- иммунной модуляцией путем активирования макрофагов, естественных киллеров и цитотоксических эффективных клеток;
- усилением экспрессии поверхностных антигенов клеточных мембран;
- усилением регуляторного влияния костномозгового микроокружения, поскольку интерферон восстанавливает нормальное влияние стромальных клеток на пролиферацию клеток-предшественниц миелоидного ряда и усиливает адгезию их к стромальным клеткам.

Применение интерферона позволяет достичь не только клинко-гематологической, но и цитогенетической ремиссии. При невозможности применения гидроксимочевины и интерферона назначают лечение миелосаном - Россия (бусульфан - США, милеран - Великобритания). Этот препарат при лечении хронической стадии ХМЛ используется уже более 30 лет и доказал свою достаточно высокую эффективность (до 98% клинко-гематологических ремиссий) и удобство для амбулаторного использования. Курсовая доза составляет 250-300 мг. Клинко-гематологическая ремиссия при лечении миелосаном длится в среднем 33-35 месяцев. Цитогенетической ремиссии достичь не удается.

Критерии гематологической ремиссии

- Стабилизация количества лейкоцитов периферической крови на уровне меньше $10 \cdot 10^9 / \text{л}$, и нормализация лейкоцитарной формулы - отсутствие бластов и промиелоцитов.

- Количество тромбоцитов менее $450 \cdot 10^9 / \text{л}$.

- Отсутствие всех признаков заболевания, в том числе и спленомегалии.

Цитогенетическая ремиссия:

- отсутствие ремиссии - Ph+ хромосома определяется у всех (не менее 20) метафаз;

- минимальная ремиссия - Ph-положительные метафазы наблюдаются более чем в 35%, но менее чем в 100%;

- парциальная ремиссия - Ph-положительные метафазы найдены в менее чем 35% клеток, что делятся;

- полная ремиссия - полная элиминация клеток с Ph+ хромосомой;

- большая ремиссия - полное или частичное отсутствие Ph-негативных клеток > 65%.

Монотерапия в период хронической фазы ХМЛ довольно быстро приводит к клинко-гематологической ремиссии и способствует ее поддержанию. Однако,

несмотря на оптимистичные результаты, которые достигаются при лечении хронической стадии ХМЛ, это не предотвращает прогрессирование патологического процесса и он переходит в прогрессирующую фазу заболевания.

Целью лечения фазы акселерации (прогрессирующей стадии) ХМЛ является отдаление момента перехода заболевания в стадию бластного криза. При резистентности к миелосану и гидроксимочевине применяется 6-меркаптопурин - по 100 мг ежедневно внутрь или тиогуанин - по 80 мг ежедневно внутрь. Эти препараты эффективны в сочетании с миелосаном или гидроксичевинной. В этот период заболевания эффективно лечение малыми дозами иитозара (ара-С) - по 10-15 мг/м² дважды в сутки под кожу в течение 10 дней ежемесячно, 4-6 месяцев или в течение 20 дней с перерывом в 20 дней - 2 курса. При необходимости такие курсы повторяются.

Лечение ХМЛ в стадии бластного криза принципиально отличается от терапии предыдущих стадий заболевания и рассчитано на уничтожение бластных клеток, число которых быстро растет. Как стадия течения бластного криза подобная острой лейкемии с соответствующим цитохимическим направлением, так и химиопрепараты для лечения используются идентичные.

Новая эра в лечении ХМЛ началась с изобретением и разработкой программ применения в клинической практике такого препарата, как Гливек (иматиниб, мезилат - ингибитор путей передачи сигналов). Механизм действия Гливека основывается на его сочетании с активными центрами *bcr-abl*. тирозинкиназы (белка p-210). Это нарушает процессы взаимодействия субстратов в середине клеток, содержащих белок p-210 (преимущественно Ph-положительные клетки), что приводит к гибели последних. Многоцентровые международные исследования доказали эффективность Гливека у пациентов в хронической стадии ХМЛ, резистентных к терапии интерфероном.

ИСТИННАЯ ПОЛИЦИТЕМИЯ

Истинная полицитемия (эритремия, болезнь Вакеза) - прогрессирующее миелопролиферативное заболевание, которое характеризуется, в первую очередь, увеличением массы эритроцитов, а в 2/3 больных - одновременным увеличением количества лейкоцитов и тромбоцитов.

Этиология и патогенез

Распространенность истинная полицитемией (ИП) колеблется в пределах 0,5 – 1,0 на 100 тыс. населения, с возрастом растет. Преимущественно болеют мужчины в возрасте 50 - 60 лет. Этиология заболевания неизвестна.

ИП развивается вследствие повреждения стволовой клетки-предшественницы миелопоэза, однако существует мнение, что пролиферативный процесс развивается на уровне полипотентной стволовой клетки. Это объясняет вовлечение в патологический процесс всех трех клеточных линий гемопоэза.

Классификация

В течении ИП различают три стадии [О.В. Демидова, 1969]:

I. Начальная, протекает бессимптомно, характеризуется умеренной плевоторой (сгущением крови), незначительным эритроцитозом, селезенка не увеличена.

II. Развернутых клинических проявлений (эритремическая), делится на:

- IIА стадию - отсутствует миелоидная метаплазия селезенки, наблюдается гепатоспленомегалия; в крови - эритроцитемия, тромбоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение количества базофилов; в костном мозге - тотальная гиперплазия трех ростков гемопоэза, мегакарицитоз (предшественники тромбоцитов);

- IIВ стадию - характеризуется наличием метаплазии селезенки, выражены плевора, сплено- и гепатомегалия; в анализе крови - панцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы до миелоцитов.

III. Терминальная (анемичная) стадия, характеризуется развитием вторичных миелофиброза, анемии, тромбоцитопении, лейкопения. В печени и селезенке - миелоидная метаплазия.

Клиника

Заболевание характеризуется длительным и относительно доброкачественным течением. Наблюдается красно-цианотичная окраска кожи лица, ушей, носа, шеи, дистальных отделов конечностей. У половины больных возникает зуд кожи, особенно после водных процедур. Частыми симптомами являются головная боль, общая слабость, головокружение, быстрая утомляемость, ухудшение памяти, бессонница; онемение, пощипывание и боль в кончиках пальцев, зуд кожных покровов, особенно после водных процедур (эритромелалгия), нарушение зрения. Нарушение микроциркуляции, склонность к повышению тромбообразования приводят к возникновению у таких больных ИБС, артериальной гипертензии, транзиторных нарушений мозгового кровообращения, инсультов.

У 25% больных могут наблюдаться язвенные поражения пищеварительной системы вследствие тромбозов сосудов желудка и двенадцатиперстной кишки, ишемии, нарушение трофики слизистой оболочки. Иногда могут возникать кровотечения из расширенных варикозных вен пищевода, желудка, тромбозы брыжеечных сосудов. Спленомегалию обнаруживают у 90% пациентов, реже наблюдается увеличение размеров печени.

Диагностика

Диагностика истинной полицитемии базируется на цитоморфологическом исследовании крови, костного мозга, данных дополнительных методов обследования. Заподозрить ИП можно у мужчин в случае увеличения уровня гемоглобина более 170 г/л, количества эритроцитов более $6 \times 10^{12}/л$, у женщин - соответственно 150 г/л и $5,3 \times 10^{12}/л$. Наиболее информативным является определение общего объема эритроцитов с помощью радиологического метода, при ИП у мужчин он превышает 36 мл / кг, а у женщин - 32 мл / кг.

Кроме упомянутых выше показателей у больных с истинной полицитемией обнаруживают увеличение уровня гематокрита, с прогрессией заболевания присоединяется тромбоцитоз, может наблюдаться лейкоцитоз со сдвигом

лейкоцитарной формулы влево до миелоцитов; в 5 - 8 раз возрастает вязкость крови, СОЭ резко уменьшена (0 - 2 мм / ч). Увеличение активности щелочной фосфатазы нейтрофилов (180 - 300 у.е.) является патогномичным для истинной полицитемии.

Исследование пунктата костного мозга часто мало информативно, поэтому для верификации диагноза целесообразно проводить гистологическое исследование костного мозга (трепанобиопсию), по которому определяют гиперплазию эритроцитарного или всех трех ростков миелопоэза, умеренное увеличение количества эритро- и нормобластов. Это исследование позволяет дифференцировать истинную полицитемию от миелофиброза.

В первом случае имеет место полное замещение жирового депо гиперплазированной гемопоэтической тканью, особенно мегакариоцитами, явления фиброза отсутствуют или незначительны. При миелофиброзе выявляют измененную архитектуру кости, гемопоэтическая ткань вытеснена соединительной.

В сыворотке крови у больных ИП выявляются повышенный уровень витамина В12, увеличение вязкости крови, высокий гематокрит, высокий уровень мочевой кислоты. У больных с частыми кровопусканиями может развиваться сидеропения (дефицит железа).

Для объективизации диагностики истинной полицитемии группа Polycythemia Vera Study Group (PVSG) предложила две категории симптомов:

Категория А	
А1	Увеличение общего объема эритроцитов выше 36 мл / кг у мужчин и 32 мл / кг у женщин.
А2	Нет причин для вторичного эритроцитоза.
А3	Спленомегалия.
А4	Клональная аномалия (<i>BCR-ABL</i> отрицательный).
А5	Эндогенное формирование эритроидных колоний.
Категория В	
В1	Тромбоцитоз выше $400 \times 10^9 / л.$
В2	Лейкоцитоз выше $12 \times 10^9 / л.$
В3	В костном мозге наблюдается панмиелоз с преимуществом эритроидной пролиферации, пониженный уровень эритропоэтина в сыворотке.

Диагноз ИП достоверный, если у больного есть:

А 1 + А2 + А3 или А 1 + А2 + любые 2 из 3 показателей категории В.

Недавно установлено, что у 95% заболевание характеризуется наличием клональной молекулярно-генетической аномалии - мутации киназы *JAK2*. Группа экспертов ВОЗ в 2008 году предложила новые диагностические критерии Ph – негативных хронических миелопролиферативных заболеваний, в том числе и ИП.

Большие критерии:

1. Гемоглобин более 185 г/л (мужчины), гемоглобин более 165 г/л (женщины) или увеличение объема эритроцитарной массы.
2. Выявление мутации *JAK2* или других клональных маркеров.

Малые критерии:

1. В костном мозге наблюдается панмиелоз с преобладанием эритроидной пролиферации.
2. Пониженный уровень эритропоэтина в сыворотке.
3. Эндогенное формирование эритроидных колоний.

Диагноз истинной полицитемии считают вероятным, если у больного имеются: - один большой критерий и два малых критерии;
- или 2 больших и 1 малый.

Дифференциальная диагностика

Заболевание необходимо дифференцировать с вторичными и относительным эритроцитозом.

Вторичные эритроцитозы можно разделить на физиологические, то есть такие, которые возникают вследствие компенсаторной гиперпродукции эритропоэтина, и эритроцитоз вследствие неадекватной продукции эритропоэтина. К первой группе относят: гипоксическое состояние в результате пребывания на высоте, сердечно-сосудистые заболевания, особенно врожденные пороки сердца, заболевания легких с альвеолярной гиповентиляцией у заядлых курильщиков, по метгемоглобинемии, семейные полицитемии (имеется аномальный гемоглобин с высокой афинностью к кислороду). Ко второй группе относят такие заболевания почек, как гидронефроз, кисты и гипоксию почек вследствие тромбирования почечных артерий, а также массивные фибромиомы матки, первичный рак печени на начальных стадиях и гемангиому мозжечка.

К относительным эритроцитозам принадлежат эритроцитозы, которые возникают вследствие уменьшения ОЦК и вторичного сгущения крови с относительным преобладанием количества эритроцитов в единице объема крови - при обезвоживании организма, перераспределении плазмы крови, при ожогах, нейрососудистых реакциях.

Чтобы, исключить относительный, реактивный характер эритроцитоза и подтвердить диагноз истинной полицитемии, определяют –

общую массу эритроцитов, уровень эритропоэтина, способность гемопоэтических предшественников к образованию эритропоэтин-независимых эритроидных колоний *in vitro*, проводят цитогенетический анализ клеток костного мозга, осуществляют ультразвунографию селезенки, тестируют экспрессию гена *PRVI*. Специфическим признаком миелопролиферативных заболеваний является мутация киназы *JAK2*, которую все шире используют в качестве маркера опухолевых заболеваний миелоидной ткани.

Дифференциально-диагностического признака ИП (эритемии) и симптоматических эритроцитозов

№	Признаки	Эритремия	Эритроцитоз абсолютный	Эритроцитоз относительный
1.	Количество эритроцитов	Значительно увеличено	Умеренно увеличено	Умеренно увеличено
2.	Гемоглобин	То же	То же	То же

3.	Гематокрит	То же	То же	То же
4.	Количество тромбоцитов	Умеренно увеличено	То же	Норма
5.	Количество лейкоцитов	То же	То же	Норма
6.	Масса циркулирующих эритроцитов	Значительно увеличена	Норма или незначительно увеличена	Уменьшение
7.	Костный мозг	Гиперплазия трех ростков кроветворения	Норма или реактивное увеличение эритропоэза	Норма
8.	Селезенка	Увеличена	Не увеличена	Не увеличена
9.	Зуд кожи	Часто	Отсутствует	Отсутствует
10.	Эволюция эритроцитоза	Прогрессирует без лечения	Исчезает после устранения причины	Исчезает после устранения причины

Лечение

Наиболее широко для лечения истинной полицитемии применяют кровопускания на фоне терапии антикоагулянтами: перед проведением кровопускания больному подкожно в переднюю брюшную стенку вводят 5000 ЕД гепарина. Если возникает угроза тромбообразования, в последующие после кровопускания дни можно продолжать принятие антикоагулянтов прямого действия в половинных дозах. Обязательным является проведение гемодилюции солевыми растворами или низкомолекулярными декстранами (реополиглюкин, реосорбилакт, рефортан), улучшающих микроциркуляцию.

С целью профилактики тромбообразования назначают дезагреганты: трентал, дипиридамола (курантил), тиклид, аспирин и т.д.

Цитостатическую терапию применяют у больных с выраженной пролиферацией тромбоцитарного или всех трех ростков гемопоэза, прогрессирующим увеличением селезенки или печени. В лечении истинной полицитемии используют миелосан, который назначают при гипертромбоцитозе и прогрессирующей спленомегалии в дозе (2 - 6) мг в сутки продолжительностью не более 4 - 6 недели. Короткий период применения объясняется выраженным миелосупрессивным влиянием препарата. Гидроксимочевина - цитостатик, который влияет на пролиферативные клоны клеток, назначают в дозе (1 - 1,5) г в сутки. Препарат дает краткосрочный эффект, поэтому параллельно проводят кровопускание.

Больным с гиперурикемией показан аллопуринол. Пациентам, которым часто проводят кровопускания, допускается назначение препаратов железа, поскольку у них часто развивается сидеропения. Разрабатываются ингибиторы JAK2-тирозинкиназы.

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ

Хроническая лимфоидная лейкемия (ХЛЛ) - зрелоклеточная опухоль с поражением иммунокомпетентной системы, при которой происходит злокачественная пролиферация малых, морфологически зрелых лимфоцитов с тенденцией к их накоплению в костном мозге, периферической крови и лимфоидных органах.

В 95% случаев морфологическим субстратом опухоли являются зрелые В-, в 5% - Т-лимфоциты. Лейкемические клетки происходят из одного предшественника и представляют собой моноклоновую пролиферацию. Кариологические данные доказывают не только клональность и мутационную природу хронического лимфолейкоза, но и появление субклонов по мере развития *процесса*, о чем можно судить по эволюции хромосомных изменений в отдельных случаях.

Хроническая лимфоидная лейкемия является распространенным видом лейкемии (30% всех случаев). Подавляющее большинство больных - лица в возрасте более 50 лет, болеют преимущественно мужчины. Распространенность заболевания составляет 3,9 и 2 на 100 тыс. мужчин и женщин соответственно.

Хроническую лимфоидную лейкемией классифицируют по стадиям по системам используя изменения в анализе периферической крови и клинические проявления.

Клиническая классификация хронической лимфоидной лейкемии

[K. Rai и J-L. Binet , 1981]

Стадии	Группа риска	Медиана выживаемости
<i>По K. Rai:</i>		
0 Лимфоцитоз в периферической крови и костном мозге	Низкий	14,5 лет
1 Лимфоцитоз и лимфаденопатия 2 Лимфоцитоз, сплено-, или гепатомегалия	Промежуточный	7,5 лет
3 Лимфоцитоз, анемия $< 110 \times 10^9$ /л 4 Лимфоцитоз, тромбоцитопения $< 110 \times 10^9$ /л	Высокий риск	2,5 года
<i>По J-L. Binet:</i>		
A Увеличение л/узлов менее 3 областей	Низкий риск	14 лет
B Увеличение л/узлов более 3 областей	Промежуточный	5 лет
C Анемия $< 110 \times 10^9$ /л, тромбоцитопения $< 100 \times 10^9$ /л	Высокий	2,5 года

Клиническая картина

У 25% больных заболевание протекает бессимптомно и проявляется случайно при осмотре или лабораторных исследованиях – в анализе крови выявляется абсолютный лимфоцитоз, увеличение лимфатических узлов. В случае развития клинических проявлений больные могут жаловаться на общее недомогание, быструю утомляемость, частые рецидивирующие инфекции и гемолитические осложнения. Увеличение лимфатических узлов определяют у 80% больных. При пальпации они подвижные, безболезненные, тестообразной консистенции, часто достигают больших размеров. С прогрессией заболевания наблюдаются снижение массы тела, анемия, геморрагические осложнения (петехии, экхимозы), клеточная инфильтрация легких, сердца, почек, увеличение лимфатических узлов пищеварительного тракта, брюшной полости, средостения. У большинства больных обнаруживают увеличенную селезенку, у некоторых развивается значительная гепатоспленомегалия.

При Т-клеточной хронической лимфоидной лейкемии могут наблюдаться разнообразные неспецифические высыпания на коже (опоясывающий лишай, эритема и др.), опухолевидные разрастания. Этот вариант болезни характеризуется значительной спленомегалией, иногда гепатомегалией, поражением кожи, изредка увеличиваются периферические, чаще - висцеральные лимфатические узлы. Заболевание быстро прогрессирует, возможно развитие бластного криза.

Диагностика

Диагностика хронической лимфоидной лейкемии базируется на проявлении у больного лейкоцитоза, абсолютного лимфоцитоза в периферической крови и костномозговом пунктате, увеличении лимфатических узлов.

Международной рабочей сессией предложены следующие

критерии установления диагноза ХЛЛ:

1. Устойчивый абсолютный лимфоцитоз в периферической крови больше 10^9 /л.
2. Относительное количество лимфоцитов в аспирате костного мозга более 30%.
3. Моноклональная популяция опухолевых лимфоцитов.

Во время приготовления мазка периферической крови лимфоциты у больных хронической лимфоидной лейкемией имеют тенденцию к разрушению, при этом приобретают специфический вид - это так называемые тени разрушенных клеток Боткина-Гумпрехта. Обнаружение этого феномена является патогномоничным для хронической лимфоидной лейкемии. Повышенная чувствительность больных к инфекционным заболеваниям обусловлена развитием у них гипогаммаглобулинемии, функциональных дефектов лимфоцитов.

Часто наблюдаются гранулоцитопения, анемия и тромбоцитопения, которые вызывают нарушение нормального кроветворения в костном мозге вследствие инфильтрации аномальными лимфоцитами.

У 95-98% больных хроническим лимфолейкозом имеет место В-клеточный фенотип опухолевых клеток: CD19+, CD5+, CD23+, но CD 20 и особенно CD22 (характерные для зрелых лимфоцитов) слабо экспрессируются. Основной характеристикой этой опухоли является коэкспрессия CD5 и CD19 на одних и тех же клетках. Кроме того, опухолевые клетки экспрессируют антиген активации CD23.

Т-клеточные варианты хронической лимфоидной лейкемии в основном характеризуются фенотипом CD4 +, CD8-, реже CD4 +, CD + и очень редко – CD4-, CD8 +.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику хронической лимфоидной лейкемии следует проводить прежде всего с заболеваниями, которые сопровождаются лимфаденопатией и лимфоцитозом - инфекционным мононуклеозом, туберкулезом, инфекционным лимфоцитозом. Все эти заболевания имеют характерную клиническую симптоматику, в их развитии не наблюдается значительный лейкоцитоз, отсутствуют изменения в костном мозге.

Лечение

Специфическое лечение назначают в случае развития у больных частых инфекционных осложнений, при значительной лимфаденопатии, спленомегалии, тромбоцитопении. Больные, у которых диагностирована хроническая лимфоидная лейкемия с бедной клинической симптоматикой или ее отсутствием, могут наблюдаться амбулаторно. Им не проводят курсы химиотерапии несколько лет, поскольку установлено, что лечение в фазе бессимптомного течения не дает улучшения выживания по сравнению с лечением на более поздних этапах, когда уже имеются выраженные клинические признаки. Однако гемолитическая анемия и иммунная тромбоцитопения требуют немедленного специфического лечения, независимо от наличия других симптомов.

Основные направления современной терапии

В настоящее время основными направлениями терапии ХЛЛ является:

1. Цитостатическая терапия:

- Монотерапия цитостатиками (алкилирующими препаратами и аналогами пурина – лейкеран, циклофосфан, флударабин);

- Полихимиотерапия (схемы COP, COPP – преднизолон, винкристин, циклофосфан, доксирубицин).

2. Иммунотерапия:

- Моноклональные антитела (МКАТ);

- Интерфероны.

3. Иммуно-химиотерапия:

- МКАТ с цитостатиками.

4. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

- Аллогенная.

5. Лучевая терапия.

Монохимиотерапия показана при выраженном лейкоцитозе, тогда как при значительном увеличении лимфатических узлов более эффективна полихимиотерапия. Применение флударабина позволяет достичь полной или частичной ремиссии в (70 - 90)% больных.

Стимуляцию апоптоза опухолевых клеток вызывает 2 - хлордиоксиаденозин (Кладрибин) в дозе 0,1 мг / кг в сутки в течение 7 дней ежемесячно, внутривенно.

При отсутствии терапевтического эффекта от монотерапии и в случае значительного увеличения лимфатических узлов, селезенки применяют комбинированные схемы химиопрепаратов.

У больных, рефрактерных к химиотерапии, применяют лучевую терапию. При развитии иммунных осложнений – гемолитической анемии, тромбоцитопении - показана терапия кортикостероидами.

Новое направление в лечении онкологической патологии, в том числе и для ХЛЛ, это использование таргетных препаратов, к которым относятся МКАТ: ритуксимаб (Мабтера, анти-СД 20), алемтузумаб (Кампат, анти-Сд 52 антитело). Таргетные препараты непосредственно действуют на опухолевые клетки и максимально уничтожают опухоль.

Прогноз

Продолжительность жизни больных зависит от особенностей течения хронической лимфоидной лейкемии, в среднем составляет 5 - 6 лет, в отдельных случаях 10 - 20 лет. В 3% случаев наблюдается трансформация хронической лимфоидной лейкемии в агрессивную В-клеточную лимфому, в 1% - в острую лимфоидную лейкемию.

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

Миеломная болезнь (плазмоцитомы, болезнь Рустицкого-Калера) - клональное злокачественное заболевание, обусловленное пролиферацией и накоплением в костном мозге плазматических клеток, которые производят секрет в виде структурно гомогенных иммуноглобулинов или их фрагментов.

Риск развития миеломной болезни растет под влиянием радиоактивного облучения и действия биохимических факторов (бензола, органических растворителей).

Множественная миелома чаще поражает чернокожих, чем белых. Как правило, заболевание возникает *de novo* и лишь в небольшом числе случаев - после периода доброкачественной моноклональной гаммапатии.

Болеют преимущественно люди старше 40 - 50 лет. Приблизительно 15% случаев множественной миеломы приходится на возраст моложе 60 лет, еще 15% - на возраст 60 - 65 лет. Те, кому на момент установления диагноза нет и 40 лет, составляют лишь 2% больных. Эта статистика важна при планировании отдельных видов лечения, например высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых клеток. Несмотря на то, что верхняя возрастная граница для интенсивного лечения возрастает, множественной миеломой по-прежнему лечат в основном традиционной химиотерапией.

Патогенез

В патогенезе миеломной болезни значительную роль играют цитокины. Интерлейкин-6 является основным цитокином, который способствует образованию остеокластов. Остеокластактивирующий фактор, который выделяется миеломными клетками, был идентифицирован как интерлейкин-1 β и фактор некроза опухолей. Эти факторы могут способствовать развитию резистентности опухоли к лечению и приводить к деструкции костей.

Классификация

Различают варианты миеломной болезни:

- G-миелома;
- A-миелома;
- D-миелома;
- E-миелома;
- Миелома Бенс-Джонса;
- Несекретирующая и M-миелома.

G-миелому диагностируют у 50% больных, A-миелому - в 25%, болезнь Бенс-Джонса (болезнь легких цепей) встречается в (12 - 20)% больных.

Согласно *клинико-анатомической классификацией* [Н.Е. Андреева, 1998], выделяют следующие формы миеломной болезни:

- Диффузно-очаговую (у 60% больных);
- Диффузную (у 24% больных);
- Множественно - очаговую (у 15% больных);
- Редкие (склерозивиу, преимущественно висцеральную - в 1% больных).

По течению различают хроническую (развернутую) и острую (терминальной) фазы заболевания. Ее классифицируют так же по стадиям в зависимости от массы опухолевых клеток, патологического парапротеина, деструкции костей, уровня кальция, наличия анемии, нефропатии.

Клиника

К основным синдромам развернутой клинической картины миеломной болезни относят: поражение скелета, нервной системы, почек, синдром повышенной вязкости крови, геморрагический синдром, синдром нарушения гемопоэза, угнетение иммунитета.

Поражение костей связано как с очаговым опухолевым ростом плазматических клеток в виде костных опухолей, так и с выделением ими остеокластактивирующего фактора. Деструктивные процессы развиваются преимущественно в плоских костях, ребрах, позвоночнике, черепе, костях таза, проксимальных отделах трубчатых костей. Нередко возникают компрессионные переломы позвоночника, защемление нервных окончаний.

Поражение нервной системы: возможны параплегии, гемиплегии или гемипарез, полинейропатии, гиперкальцемическая энцефалопатия.

Тяжелым осложнением миеломной болезни является миеломная нефропатия, которая проявляется протеинурией, почечной недостаточностью, гематурией. Для этой патологии не характерно развитие артериальной гипертензии, ретинопатии и отеков. Почечная недостаточность приводит к смерти треть больных миеломной болезнью. Высокое содержание протеинов в сыворотке крови предопределяет повышение вязкости крови, что клинически проявляется сухостью кожи и слизистых оболочек, синдромом Рейно, изъязвлением кожи, парапротеинемической комой.

Геморрагический синдром наблюдается у 15% больных с Е-миеломой и у 30% больных с А-миеломой вследствие оседания парапротеина на мембранах тромбоцитов, образованием ими комплексов с V, VII, VIII факторами свертывания крови, периваскулярного отложения амилоида.

Вследствие нарушения гемопоэза может развиваться анемия – у (85 - 90%) больных, в костном мозге обнаруживают миеломноклеточная инфильтрация. У

больных с миеломной болезнью определяют угнетение иммунитета вследствие нарушения образования антител, уменьшения количества гранулоцитов и тому подобное.

В некоторых случаях белок Бенс-Джонса может взаимодействовать с коллагеном и откладываться в тканях богатых коллагеном - коже, сосудах, суставах, сухожилиях, мышцах (миокард, язык), в виде параамилоида. При наличии криоглобулинемии наблюдается появление на холоде высыпаний на коже, акроцианоз, онемение пальцев рук.

Диагностика

Для миеломной болезни патогномичным является плазмноклеточные инфильтрация костного мозга (более 10%) и моноклональная иммуноглобулинемия (сывороточный М-компонент или белок Бенс-Джонса в моче). В анализе крови определяют увеличение СОЭ, эритроциты склеенные в виде монетных столбиков, появляются плазматические клетки, нормохромная нормоцитарная (иногда макроцитарная) анемия, сниженное количество ретикулоцитов.

Заподозрить миеломную болезнь можно при гиперпротеинемии больше чем 100 г / л, уменьшении альбумино-глобулинового соотношения менее чем на единицу. Патологические иммуноглобулины выявляются на иммуноэлектрофореграмме белков сыворотки крови при наличии узкой и резко ограниченной фракции (М-компонент). Во время рентгенологического исследования костей у больных миеломной болезнью обнаруживают дефекты круглой или овальной формы разной величины, остеопороз и деструкцию позвонков. При диффузной форме определяют только диффузный остеопороз.

К обязательным обследованиям больных миеломной болезнью относятся определение уровней кальция, креатинина, натрия, калия в крови, исследование функции почек (при наличии протеинурии), определение времени свертывания крови.

При иммунофенотипировании определяют экспрессию белков-антигенов рецепторов лимфоцитов клетками миеломной клона CD38, CD 49, CD 56, не определяют экспрессию CD19, в то время как нормальные плазматические клетки экспресуют антиген CD19. Считают, что именно потеря способности синтезировать антиген CD 19 может приводить к утрате способности клеток к апоптозу и накоплению миеломной массы.

Дифференциальная диагностика

Для макроглобулинемии Вальденстрема характерна пролиферация мелких лимфоцитов, М-протеин при миеломной болезни представленный чаще иммуноглобулинами А, G, а при болезни Вальденстрема – иммуноглобулином

класса М. В начальной стадии миеломную болезнь необходимо дифференцировать с заболеваниями почек, хроническими заболеваниями печени, туберкулезом, диффузными заболеваниями соединительной ткани.

В установлении диагноза помогают исследования костного мозга, биохимическое исследование крови, иммунофенотипирование клеток крови и костного мозга, обнаружение М-компонента и белка Бенс-Джонса.

Лечение

При изолированной форме миеломной болезни назначают лучевую терапию в суммарной дозе (40 - 50) Гр.

Больным, которые являются потенциальными кандидатами для аутологической (вводятся собственные стволовые клетки) назначают 4 курса химиотерапии индукции ремиссии по схеме *VAD* (винкристин, адриабластин, дексаметазон, *PAD* (бортезомиб, адриабластин, дексаметазон) с последующей трансплантацией.

Остальные пациенты получают курсовую терапию по схеме МРТ (мелфалан, преднизолон, талидомид). Курсы химиотерапии при миеломной болезни проводят при развитии анемии, увеличении уровня М-компонента, гиперпарапротеинемии, выраженной деструкции костей. Традиционным лечением было назначение мелфалана (алкерана) по 8 мг/м² в сочетании с преднизолоном (60 мг/м²) 4 дня. Циклы повторяли каждый месяц. При явлениях почечной недостаточности назначают циклофосфан по (150 - 300) мг/м² внутривенно с преднизолоном по (50 - 100) мг во внутрь 4 дня (1 раз у три недели).

Используют также курсы полихимиотерапии:

- протокол *M2* (винкристин, *BCNU*, алкеран, циклофосфамид, преднизолон) 1 - 3 циклы через пять недель;
- схема АВЦМ (адриабластин, *BCNU*, циклофосфамид, мелфалан).

Если миеломная болезнь прогрессирует, проводят терапию второй линии и назначают, например, схему ЦАВП (циклофосфамид, адриабластин, винкристин, преднизолон).

Аллогенную трансплантацию костного мозга назначают больным возрастом до 55 лет у рамках исследовательских клинических протоколов.

В качестве поддерживающей терапии и для достижения ремиссии либо стабилизации патологического процесса используют альфа-интерферон в дозе 3000000 ОД/м² 3 раза в неделю. При выраженной анемии целесообразно назначать эритропоедин. Больным миеломной болезнью с синдромом повышенной вязкости крови (общий белок сыворотки больше 120 г/л) показан плазмаферез. Процедуру проводят 2 - 3 раза в неделю в количестве 4 - 6 сеансов.

При компрессионных переломах используется длительное вытяжение, специальные корсеты, тщательная репозиция и фиксация костных обломков, при показаниях — хирургический остеосинтез. Для обеспечения постоянной нагрузки на опорные части скелета пациентам показаны занятия ЛФК. Для лечения деструктивных поражений костей используют бисфосфанаты (бонефос, бондрон, бондронат, аредиа, памиредин), которые блокируют остеокласты и предупреждают прогрессирование повреждений скелета.

Типичные анализы крови

Острый миелобластный лейкоз рецидив I:

НЬ - 90 г / л;
Количество эритроцитов - $2,7 \times 10^{12}$ / л;
Цветовой показатель - 1,0;
Тромбоциты - 13×10^9 / л;
Ретикулоциты - 0,4%
Лейкоциты - $120,0 \times 10^9$ / л;
бластные клетки - 82%;
миелоциты - 2%
сегментоядерные - 10%;
лимфоциты - 4%;
моноциты - 2%;
СОЭ - 20 мм / час.

Острый лимфобластный лейкоз I острый период:

НЬ - 70 г / л;
Количество эритроцитов - $2,0 \times 10^{12}$ / л;
Цветовой показатель - 1,0;
Тромбоциты - 70×10^9 / л;
Ретикулоциты - 0,2%
Лейкоциты - $250,0 \times 10^9$ / л;
бластные клетки - 65%
сегментоядерные - 18%
лимфоциты - 15%;
моноциты - 2%;
СОЭ - 30 мм / час.

Хронический миелолейкоз:

НЬ - 90 г / л;
Количество эритроцитов - $2,7 \times 10^{12}$ / л;
Цветовой показатель - 1,0;
Тромбоциты - 1300×10^9 / л;

Цитохимия бластных клеток:

пероксидаза в бластах –
положительная в 85% клеток,
реакция на гликоген (PAS) -
отрицательная

Цитохимия бластных клеток

пероксидаза в бластах –
отрицательная,
реакция на гликоген – положительная
у 90% бластов

Лейкоциты - $120,0 \times 10^9 / \text{л}$;
бластные клетки - 2%;
промиелоциты - 3%;
миелоциты - 8%;
юные - 12%;
палочкоядерные - 10%;
сегментоядерные - 45%;
базофилы - 6%;
эозинофилы - 8%;
лимфоциты - 4%;
моноциты - 2%;
СОЭ - 20 мм / час.

Хронический миелолейкоз, бластный криз:

НЬ - 70 г / л;
Количество эритроцитов - $2,0 \times 10^{12} / \text{л}$;
Цветовой показатель - 1,0;
Тромбоциты - $70 \times 10^9 / \text{л}$;
Лейкоциты - $250,0 \times 10^9 / \text{л}$;
бластные клетки - 15%
промиелоциты - 10%
миелоциты - 12%
юные - 15%
палочкоядерные - 10%
сегментоядерные - 18%
базофилы - 10%
эозинофилы - 6%;
лимфоциты - 2%;
моноциты - 2%;
СОЭ - 30 мм / час.

Хронический лимфолейкоз:

НЬ - 100 г / л;
Количество эритроцитов - $3,5 \times 10^{12} / \text{л}$;
Цветовой показатель - 0,9;
Тромбоциты - $220 \times 10^9 / \text{л}$;
Лейкоциты - $150,0 \times 10^9 / \text{л}$;
палочкоядерные - 1%;
сегментоядерные - 8%;
лимфоциты - 88%;
моноциты - 3%;
Клетки Боткина - Гумпрехта - 10 на 100 лейкоцитов;
СОЭ - 18 мм / час.

Истинная полицитемия (эритремия):

НЬ - 220 г / л;
Количество эритроцитов - $7,2 \times 10^{12}$ / л;
Цветовой показатель - 0,91;
Тромбоциты - $450,0 \times 10^9$ / л;
Лейкоциты - $12,2 \times 10^9$ / л;
юные - 2%;
палочкоядерные - 8%;
сегментоядерные - 68%;
базофилы - 0,5%;
эозинофилы - 0,5%;
лимфоциты - 15%;
моноциты - 3%;
СОЭ - 0,5 мм / час

Образцы клинических диагнозов:

1. Хронический миелолейкоз, стадия развернутых клинико-гематологических проявлений (II стадия).
2. Хронический миелолейкоз, терминальная стадия, бластный криз.
3. Хронический лимфолейкоз, начальная стадия, A (0) ст. по Rai.
4. Истинная полицитемия, II стадия, фаза А.
5. Истинная полицитемия, II стадия, фаза В, спленомегалия.
6. Истинная полицитемия, III стадия (терминальная), трансформация в острый лейкоз.

2.2. Тесты выходного уровня знаний

1. Мужчина, 63 лет, обратился с жалобами на резкую общую слабость, плохой аппетит, похудание, боли в суставах, ощущение тяжести в правом подреберье. В крови: Эр. - $3,4 \times 10^{12}$ / л; НЬ - 102 г / л; ЦП - 0,9; Тр. - 240×10^9 / л; Л. - 138×10^9 / л; бл. кл. - 1%; промц. - 2%; мц. - 13%; юные - 12%; п / я - 16%; с / я - 31%; баз. - 3%; эоз. - 8%; лф. - 9%; мон. - 9%; СОЭ - 30 мм / час. Какой предварительный диагноз?

А. Острый лейкоз.

В. Хронический миелолейкоз.

С. Лейкемоидная реакция.

Д. Эритромиелоз.

Е. Хронический лимфолейкоз.

2. Больная 52 лет, обратилась к врачу с жалобами на слабость, зуд кожи после контакта с водой, тяжесть в голове. Объективно: кожные покровы лица, шеи,

конечностей гиперемированы. АД - 180/100 мм рт.ст. Селезенка на 4 см выступает из подреберья. Какой наиболее вероятный диагноз?

- А. Дерматомиозит.
- В. Аллергический дерматит.
- С. Истинная полицитемия.
- Д. Системная склеродермия.
- Е. Гипертоническая болезнь.

3. Больная 18 лет госпитализирована в гематологическое отделение с жалобами на головную боль, общую слабость, отсутствие аппетита, повышение температуры тела до 39 ° С, появление припухлости на шее. Объективно: кожа и слизистые оболочки резко бледные, пакеты лимфатических узлов на шее по обе стороны размером до 1 см, безболезненные. Печень на 1 см отступает из подреберья, безболезненная, селезенка увеличена на 0,5 см, температура тела 38. ° С; В крови: НЬ - 98 г / л; Эр. - $2,9 \times 10^{12}$ / л; Л. - 32×10^9 / л; с / я - 28%; мон. - 2%; лф. - 39%; бл. кл. - 31%; рет. - 3%; Тр. - 120×10^9 / л; СОЭ - 36 мм / час. PAS реакция в бластных клетках положительная. Какая форма лейкоза у больной?

- А. Острый миелобластный лейкоз.
- В. Недифференцированный лейкоз.
- С. Хронического лимфолейкоза.
- Д. Хронический миелолейкоз.
- Е.. Острый лимфобластный лейкоз.

4. Больная 38 лет, обратилась к врачу в связи со слабостью, лихорадкой, прогрессирующим похуданием, головокружением. Объективно: рост - 165 см, масса тела - 40 кг, кожа сухая, резко бледная с желтым оттенком. В крови: Эр. - $1,89 \times 10^{12}$ / л; НЬ - 86 г / л; Л. - 500×10^9 / л; миелобл. - 78%; нейтрофилы - 15%; лф. - 7%. Какой наиболее вероятный диагноз?

- А. Анемия.
- В. Острый лимфобластный лейкоз.
- С. Хронический лимфоцитарный лейкоз.
- Д. Острый миелобластный лейкоз.
- Е. Лейкемоидная реакция.

5. Женщина 30 лет, обратилась к врачу с жалобами на боль в суставах, лихорадку, периодические кровоизлияния. К этому времени была здоровой, проживала в Чернобыле до аварии на ЧАЭС. Объективно: гепатолиенальный синдром,

лимфатические узлы не увеличены. В крови: Л. – $200 \times 10^9 / л$, большое количество гранулоцитов разной степени зрелости, миелобл. <5%, Ph – хромосома в клетках костного мозга. Какой диагноз наиболее вероятен?

- A. Миелофиброз.
- B. Злокачественная опухоль.
- C. Острый миелолейкоз.
- D. Лейкемоидная реакция.
- E. Хронический миелолейкоз.

6. Больная 49 лет, жалуется на боль и наличие опухоли в левом подреберье, общую слабость, повышенную утомляемость, похудела. Объективно: кожа и слизистые оболочки умеренно бледные, чистые, периферические лимфатические узлы не увеличены. Симптомы стерналгии и осалгии отрицательные. Пульс – 92 уд/мин, ритмичный. Печень на 4 см выступает из под края реберной дуги, безболезненная, нижний край селезенки на уровне пупка. В крови: НЬ - 90 г / л; Эр. - $3,0 \times 10^{12} / л$; ЦП - 0,9; Л. – $140 \times 10^9 / л$; промц. - 10%; мц. - 13%; ю. - 11%; п / я - 28%; с / я - 22%; эоз. - 5%; баз. - 4%; лф. - 4%; мон. - 3%; СОЭ - 38 мм / ч; Тр. – $345 \times 10^9 / л$. Какая патология наиболее вероятно обуславливает такую картину?

- A. Хронический миелолейкоз.
- B. Лейкемоидная реакция.
- C. Синдром Бадда-Киари.
- D. Цирроз печени.
- E. Хронический лимфолейкоз.

7. Больная 60 лет, жалуется на одышку. На протяжении многих лет болеет хроническим бронхитом. Объективно: выраженный диффузный цианоз. Ожирение. АД - 180/110 мм. рт. ст. В легких - рассеянные сухие хрипы. Отмечается увеличение печени и селезенки. В крови: НЬ - 180 г / л; Ер. - $5,6 \times 10^{12} / л$; Л. – $12 \times 10^9 / л$; Тр.- $480 \times 10^9 / л$; СОЭ - 2 мм / час. Какой наиболее вероятный диагноз?

- A. Синдром Пиквика, Симптоматический эритроцитоз.
- B. Истинная полицитемия. Хронический бронхит.
- C. Хронический бронхит. Симптоматический эритроцитоз.
- D. Гипертоническая болезнь. Симптоматический эритроцитоз.
- E. Хронический миелолейкоз. Хронический бронхит.

8. Мужчина 44 лет, поступил в инфекционное отделение с диагнозом фоликулярной ангины. Температура тела - $38,6^\circ C$, кожа и слизистые оболочки

обычного цвета. Пульс – 102 уд/мин, АД - 130/70 мм. рт. ст. В крови: Эр. - $2,7 \times 10^{12}$ / л; НЬ - 90 г / л; ЦП - 1,0; Л. – 38×10^9 / л; бл. кл. - 68%; п / я - 2%; с / я - 14%; ЛФ. - 14%; мон. - 2%; СОЭ - 46 мм / час. Которое заболевание возможно у пациента?

А. Хронический лимфолейкоз.

В. Острый агранулоцитоз.

С. Хронический миелолейкоз.

Д. Острый лейкоз.

Е. Лейкемоидная реакция.

9. Больной 53 лет, жалуется на общую слабость, отсутствие аппетита, похудание, лихорадка. Объективно: полилимфаденопатия, лимфатические узлы тестоватой консистенции, гепатомегалия. В крови: Эр. - $4,0 \times 10^{12}$ / л; НЬ - 110 г / л; Л. - 100×10^9 / л; баз. - 1%; УЗ. - 1%; п / я - 4%; с / я - 42%; мон. - 25%; лимф. - 50%; тени Боткина-Гумпрехта. Который диагноз наиболее вероятен в данном случае?

А. Хронический миелолейкоз.

В. Острый лейкоз.

С. Хронического лимфолейкоза.

Д. Лимфогранулематоз.

Е. Миеломная болезнь.

Эталон ответов на тестовые вопросы:

1-В 2-С 3-Е 4- D 5-Е

6-А 7-В 8 –Б 9-С

Практическое занятие 3

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЛИМФАДЕНОПАТИЙ

Актуальность проблемы:

увеличение лимфоузлов (ЛУ), вызываемое различными причинами, можно упомянуть среди наиболее частых патологических состояний, с которыми сталкивается врач общей практики, особенно у детей. На фоне алергизации населения и неадекватного иммунного ответа с одной стороны и снижения общей иммунореактивности с другой, в последнее время лимфаденопатии более часто сопровождают взаимодействие организма с любыми возбудителями (вирусная, бактериальная и др. инфекции), выявляются при развитии заболеваний с аутоиммунной патологией, опухолевой природы.

Поэтому врачу общей практики необходимо иметь представления об основных причинах развития лимфаденопатий, дифференциальной диагностике их реактивной или опухолевой природы.

Учебные цели:

- ознакомить студентов с клиническими проявлениями заболеваний кроветворной и не кроветворной системы с лимфаденопатией, методами своевременной диагностики, дифференциальным диагнозом, вопросами лечения;
- научить студентов проводить грамотный опрос пациентов с лимфаденопатией, детализацией жалоб, определять основные симптомы лимфом, метастатических, воспалительных, инфекционных процессов, заболеваний соединительной ткани, СПИДа;
- научить студентов проводить физикальное обследование пациентов с лимфаденопатией, признаками лимфоузлов злокачественной, воспалительной, реактивной природы;

Студент должен уметь:

1. Обосновать диагноз неходжкинской злокачественной лимфомы по результатам клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования.
2. Обосновать диагноз лимфогранулематоза (болезнь Ходжкина) по результатам клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, провести дифференциальную диагностику с острым лейкозом, хроническим лимфолейкозом, неходжкинскими лимфомами.

3. Провести дифференциальной диагностики для каждой нозологической единицы с лимфаденопатией, определить характерные отличительные признаки, учитывая косвенные признаки (по принципу алгоритма).
4. Оформить историю болезни и лист назначения.

3.1. СОДЕРЖАНИЕ ТЕМЫ

3.1.1. общие понятия. Причины. Основные заболевания.

Лимфоаденопатией (ЛАП) называется любое изменение лимфоузлов по размеру, консистенции или количеству. Увеличение размеров лимфатических узлов (ЛУ) – лимфаденопатия – является одним из симптомов многих заболеваний, различных по своей причине, клиническим проявлениям, методам диагностики, лечения и прогнозу.

Ситуации, при которых выявляется увеличение периферических лимфатических узлов:

- увеличение ЛУ обнаруживается самим больным, страдающим заболеванием (в настоящем или прошлом), которое проявляется лимфаденопатией;
- увеличение ЛУ обнаруживается врачом у больного, страдающего (в настоящем или прошлом) заболеванием с лимфаденопатией и обратившегося по поводу других причин (лихорадка, болевой синдром и др.);
- увеличение ЛУ обнаруживается врачом у больного, не страдавшего в прошлом заболеваниями с лимфаденопатией и обратившегося по поводу других причин.

Следует отметить, что у ребёнка старше года, не имеющего лишней массы тела, в норме могут пальпироваться подчелюстные, паховые, подмышечные лимфоузлы, они безболезненные, подвижные, размером не более 1 см. У здорового грудного ребёнка из-за недостаточно выраженной соединительнотканной капсулы лимфоузла и хорошо развитой подкожной жировой клетчатки лимфоузлы могут и не пальпироваться.

Лимфоузлы вместе с селезёнкой являются основными периферическими иммунными органами, они дренируют кровь и лимфу, отходящие от всех органов. Лимфоузлы состоят из стромальных компонентов, капсулы и клеточных компонентов, представленных антигенпрезентирующими клетками (макрофаги, фолликуллодендритические клетки) и эффекторными клетками (Т- и В-лимфоциты). Во время иммунного ответа поток крови и лимфы через лимфоузлы может увеличиться в 25 раз. Наряду с пролиферацией активированных клеток это обуславливает увеличение лимфоидной ткани при нормальном воспалительном ответе. Этим же обусловлены напряженность,

болезненность лимфоузлов при различных инфекциях. При попадании большого количества инфекционного агента в лимфоузел возможно возникновение фолликулярного некроза и гноеобразования.

Из неинфекционных причин увеличение лимфоузлов может быть обусловлено инфильтрацией активированными лимфоцитами при неинфекционных воспалительных процессах (в т. ч. противоопухолевом ответе), инфильтрацией непосредственно опухолевыми клетками (метастазы, опухоли первичной лимфоидной локализации), инфильтрацией макрофагами с метаболитными отложениями (болезни накопления).

Причины лимфаденопатий

Выделяется четыре группы причин увеличения лимфоузлов:

1. Увеличение числа доброкачественных лимфоцитов и макрофагов в процессе иммунного ответа на антиген.
2. Инфильтрация воспалительными клетками при инфекциях, когда в процесс вовлекаются лимфоузлы.
3. Пролиферация в лимфоузлах злокачественных лимфоцитов и макрофагов.
4. Инфильтрация лимфоузлов метастатическими злокачественными клетками.

Наиболее частые причины увеличения ЛУ – это острый неспецифический лимфаденит, инфекционный мононуклеоз, болезнь кошачьей царапины, токсоплазмоз, туберкулез, бруцеллез, листериоз, ВИЧ инфекция, из злокачественных заболеваний - острый лейкоз, лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы, гистиоцитоз, из болезней иммунной системы – коллагенозы, сывороточная болезнь, возможно увеличение лимфоузлов при первичных иммунодефицитных состояниях, аллергодерматозах, после некоторых прививок, при длительном приёме противосудорожных средств (дифенина).

Основные заболевания с синдромом лимфаденопатии:

Инфекции:

- Бактериальные (все пиогенные бактерии, болезнь кошачьих царапин, сифилис, туляремия)
- Микобактериальные (туберкулез, лепра)
- Грибковые (гистоплазмоз, кокцидиомикоз)
- Хламидийные (венерическая лимфогранулема)
- Паразитарные (токсоплазмоз, трипаносомоз, филяриоз)
- Вирусные (вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, корь, гепатит, ВИЧ)

Иммунопатологические заболевания

Ревматоидный артрит, системная красная волчанка, сывороточная болезнь, лекарственные реакции (фенитоин), болезнь Кастлемена (ангиофолликулярная лимфоидная гиперплазия), синусовый гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией, синдром Кавасаки, болезнь Кимура (встречаются в Азии).

Опухоли иммунокомпетентной системы

Хронические и острые миелоидные и лимфоидные лейкозы, неходжкинские лимфомы, болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз), ангиоиммуно-бластоподобная Т-клеточная лимфома, макроглобулинемия Вальденстрема, миеломная болезнь с амилоидозом, злокачественный гистиоцитоз.

Другие опухоли (метастатические)

Рак молочной железы, легкого; меланома; опухоли головы, шеи; опухоли желудочно-кишечного тракта; саркома Капоши; опухоли из зародышевых клеток.

Болезни накопления: болезнь Гоше, болезнь Ниманна–Пика.

Эндокринопатии: гипертиреоз, тиреоидит, надпочечниковая недостаточность.

Прочие: саркоидоз, амилоидоз (миелома, наследственный амилоидоз, хронические воспалительные заболевания), дерматопатический лимфаденит.

Направление диагностического поиска при лимфаденопатии определяется прежде всего клинической ситуацией, т.е. информацией, полученной при первичном осмотре больного (анамнез, физикальное исследование), данными рутинного лабораторного исследования, главным образом показателями периферической крови.

3.1.2. Дифференциальная диагностика.

При дифференциальной диагностике лимфаденопатий основными ориентирами, полученными при первичном осмотре больных, являются следующие:

- возраст больных;
- анамнестические сведения;
- характер лимфаденопатии (локализация, распространенность, размеры, консистенция, болезненность, подвижность ЛУ);
- наличие других клинических признаков (увеличение селезенки, лихорадка, кожные высыпания, суставной синдром, поражение легких и др.);
- показатели периферической крови.

Каждый из названных признаков имеет различное диагностическое значение (чувствительность, специфичность). Так, лихорадка или анемия у больного лимфаденопатией может быть проявлением не только инфекционного и опухолевого процесса, но и некоторых системных васкулитов (системная красная волчанка, болезнь Стилла и др.). В то же время выявление в периферической крови бластных клеток практически однозначно свидетельствует о наличии у больного острого лейкоза и требует лишь уточнения его морфологического варианта.

Возраст больных может быть одним из ориентиров, определяющих направление диагностического поиска, поскольку ряд заболеваний, проявляющихся лимфаденопатией, имеет определенную «возрастную привязанность». Известно, что инфекционный мононуклеоз чаще встречается в детском и юношеском возрасте, а хронический лимфолейкоз – у пожилых и стариков. В то же время возраст больного, разумеется, не может иметь решающего значения и служит лишь одним из ориентиров диагностического поиска.

Анамнестические сведения (травма конечностей, путешествия, контакт с некоторыми больными и т.д.) позволяют определить направление диагностического поиска, а в ряде случаев могут приобретать решающее значение при дифференциальной диагностике лимфаденопатий (наличие у больного заболевания, проявляющегося увеличением ЛУ, прием некоторых медикаментов).

В первую очередь важно собрать подробный анамнез (давность появления, эпидемиологический анамнез, скорость нарастания размеров ЛУ, наличие других жалоб). Так, быстрое увеличение размеров ЛУ с быстрым обратным развитием, болезненность при пальпации более характерно для инфекционных заболеваний. Длительное течение с прогрессирующим нарастанием размеров, безболезненность ЛУ чаще характерна для злокачественного заболевания. Возраст пациента во многом сужает круг подозреваемых причин. Регионарная ЛАП у лиц моложе 30 лет в 80 % случаев имеет инфекционное происхождение, у лиц старше 50 лет регионарная ЛАП в 60 % случаев имеет неопластический генез. Младший детский возраст, наличие контактов со сверстниками с проявлениями сыпи позволяет думать о заболевании краснухой, корью; школьный возраст и нахождение в лагере или интернате – об инфекционном мононуклеозе. Наличие контактов с животными часто позволяет заподозрить инфекционную природу заболевания (кошки – «болезнь кошачьей царапины» – бартонеллёз, рогатый скот – бруцеллёз, дикие животные – туляремия). Генерализованная лимфаденопатия у пациентов,

получавших препараты крови или употреблявших наркотики, подразумевает в первую очередь исключение ВИЧ-инфекции.

При первичном осмотре больного с увеличением ЛУ врач выявляет различную локализацию и распространенность лимфаденопатии. Локализация увеличенных ЛУ позволяет заподозрить определенный круг заболеваний с целью проведения дальнейшего целенаправленного исследования. Так, затылочные ЛУ обычно увеличиваются при инфекциях волосистой части головы, а околоушные ЛУ – при инфекционных конъюнктивитах. Часто выявляемое местное увеличение шейных ЛУ является следствием инфекций верхних дыхательных путей, носоглотки, инфекционного мононуклеоза, однако при этом необходимо также исключать как лимфопролиферативные опухоли (лимфогранулематоз), так и метастазы в ЛУ опухолей различной локализации (голова и шея, легкие, молочная и щитовидная железы). В то же время увеличение надключичных и предлестничных ЛУ практически никогда не бывает реактивным, а чаще связано с лимфопролиферативными опухолями (лимфогранулематоз), метастатическим опухолевым процессом (опухоли желудка, яичников, легких, молочных желез). В зависимости от распространенности следует различать следующие варианты лимфаденопатий:

- локальная лимфаденопатия – увеличение одного ЛУ в одной из областей (единичные шейные, надключичные ЛУ);
- регионарная лимфаденопатия – увеличение нескольких ЛУ одной или двух смежных областей (надключичные и подмышечные, надключичные и шейные, затылочные и подчелюстные ЛУ и т.д.);
- генерализованная лимфаденопатия – увеличение ЛУ более трех областей (шейные, надключичные, подмышечные, паховые и др.).

При всей относительности такого разделения распространенность лимфаденопатии может иметь значение при выдвижении предварительной диагностической гипотезы после первичного осмотра больного. Увеличение одного ЛУ чаще требует исключения первичного или метастатического опухолевого процесса или является реактивным в ответ на местный инфекционно-воспалительный процесс в соответствующей области (реактивный паховый лимфаденит при генитальных инфекциях, увеличение подчелюстных ЛУ при остром тонзиллите и т. д.). Регионарная лимфаденопатия с преимущественным увеличением затылочных и заднешейных ЛУ более характерна для инфекционного мононуклеоза. Генерализованная лимфаденопатия обычно выявляется при заболеваниях различной природы, в частности инфекционных (вирусные инфекции,

токсоплазмоз), системных (системная красная волчанка), лимфопролиферативных опухолях (хронический лимфолейкоз).

Наряду с распространенностью лимфаденопатии необходимо учитывать размеры и консистенции ЛУ, что не является определяющими признаками, однако может служить обоснованием при выдвижении предварительной диагностической гипотезы. Если размеры ЛУ не превышают 1 см², то скорее всего речь идет о реактивной лимфаденопатии. У больных с увеличенными ЛУ размером более 2 см² чаще следует подозревать опухолевый или гранулематозный процесс. В случаях увеличения ЛУ, не превышающего 1,5 см², и при отсутствии явных признаков инфекции необходимо дальнейшее наблюдение за больными.

Консистенция ЛУ (мягкая, плотная, эластичная), их подвижность и болезненность также могут быть диагностическими ориентирами в процессе дифференциальной диагностики. Плотные ЛУ обычно характерны для метастазов опухолей. Болезненность ЛУ при пальпации обусловлена быстрым растяжением капсулы и свидетельствует обычно о воспалительном процессе (инфекционном или реактивном), хотя при некоторых опухолевых заболеваниях (в частности, при острых лейкозах) может также определяться болезненность ЛУ.

Наличие дополнительных клинических признаков у больного лимфаденопатией является важным при определении направления диагностического поиска. В связи с этим необходимо тщательное клиническое исследование пациента с целью выявления различных дополнительных симптомов (увеличение печени, селезенки, суставной синдром, кожные высыпания, узлы, царапины, легочная симптоматика, ЛОР-осмотр и др.). Выявление увеличенной селезенки у больного лимфаденопатией более характерно для вирусных инфекций (инфекционный мононуклеоз), острого и хронического лимфолейкоза, системных заболеваний (системная красная волчанка, болезнь Стилла у взрослых).

Итак, при осмотре пациента оценивают локализацию, болезненность, консистенцию, подвижность, размеры увеличенных лимфоузлов, спаянность между собой и с кожей, изменения кожи над лимфоузлами, наличие свищей.

Можно выделить особенности клиники лимфопролиферативного синдрома воспалительного и опухолевого генеза.

При *воспалительных лимфаденопатиях* чаще встречаются регионарное увеличение лимфоузлов, нередко можно найти входные ворота инфекции. Лимфоузлы увеличены умеренно, всегда болезненны при пальпации, кожа над ними может быть гиперемированной. Лимфоузлы обычно подвижны, не

спаяны между собой, обычно плотно-эластичной консистенции, чувствительны. Иногда выявляется лимфангоит.

Лимфоузлы при *лимфомах* плотнее, со сниженной (но не отсутствующей) подвижностью, часто ассоциированы в конгломераты, практически безболезненны. *Метастатические* лимфоузлы обычно одиночные, очень плотные, с неровной поверхностью, малоподвижные, ассиметричны. Иногда кожа над ними приобретает синюшный оттенок, может быть истончена.

Необходимо тщательно осмотреть кожные покровы в зоне, откуда идёт дренаж лимфы в увеличенный лимфоузел, обратить внимание на наличие ссадин, царапин, следов укусов насекомых. При шейной ЛАП важно оценить состояние миндалин, зева, слизистой рта, зубов, наличие аденоидов. При воспалительных заболеваниях в этих анатомических областях часто реактивно увеличивается и регионарный лимфоузел, при этом увеличение лимфоузлов носит ассиметричный, односторонний характер.

Кроме того, важно пропальпировать печень, селезёнку, оценить общее состояние больного.

Выявленные в процессе физического обследования больного лимфаденопатией различные дополнительные клинические симптомы могут становиться ключевыми в процессе дифференциально-диагностического поиска. Так, наличие у молодой женщины наряду с увеличением ЛУ таких симптомов, как лихорадка, артралгии, кожные высыпания, плеврит, должно вызывать подозрение на системную красную волчанку, что и определяет направление диагностического поиска. Лимфаденопатия является одним из внесуставных проявлений у больных ревматоидным артритом и обычно не требует уточнения ее причины. Однако необходимо иметь в виду возможность развития злокачественных лимфом при ревматоидном артрите, в связи с чем в определенных ситуациях могут возникать показания для биопсии ЛУ с целью исключения лимфомы.

Алгоритм диагностического поиска при регионарной или локальной лимфаденопатии.

Трудности дифференциальной диагностики при локальной или регионарной лимфаденопатии заключаются прежде всего в умении выявлять местный воспалительный процесс инфекционного (чаще) или неинфекционного характера и ассоциировать выявленную местную патологию с увеличением ЛУ соответствующей области. Наиболее частыми местными воспалительными процессами, сопровождающимися увеличением регионарных ЛУ, на выявление которых должен быть ориентирован врач, являются следующие:

- острый тонзиллит (тонзиллофарингит),
- стоматит,
- средние отиты,
- экземы лица, конечностей,
- конъюнктивит,
- острые тромбофлебиты конечностей,
- рожистое воспаление (лицо, конечности),
- фурункулы, карбункулы,
- панариции,
- царапины, укусы,
- воспалительный процесс гениталий.

При выявлении местного воспалительного процесса у больных с увеличением регионарных ЛУ ситуация расценивается как реактивный лимфаденит. Методы цитологической и гистологической диагностики в острой фазе заболевания мало информативны из-за трудностей трактовки морфологической картины на фоне реактивной гиперплазии лимфоидной ткани.

Для окончательной верификации природы лимфаденопатии необходима динамика локального воспалительного процесса и регионарной лимфаденопатии на фоне проводимой терапии (антибиотики, хирургическое лечение). В случаях сохраняющегося увеличения ЛУ, несмотря на регрессию местного воспалительного процесса, особенно при наличии ЛУ плотной консистенции, показана биопсия ЛУ для гистологического исследования.

Среди рутинных лабораторных методов дифференциальной диагностики у больных лимфаденопатией обязательным является исследование показателей *периферической крови*. Целью данного исследования является подтверждение или исключение предполагаемого диагноза на этапе первичного осмотра больного. При оценке и трактовке выявленных изменений в периферической крови необходимо учитывать их неодинаковую специфичность. Так, стойкий абсолютный лимфоцитоз с наличием клеток Гумпрехта является патогномичным лабораторным признаком хронического лимфолейкоза, а наличие бластных клеток в крови может свидетельствовать либо о лимфобластном лейкозе, либо о лейкоемизации лимфом. Такие признаки, как нейтрофильный лейкоцитоз, лейкопения (нейтропения), тромбоцитопения, не являются специфичными, поскольку могут встречаться при более широком круге заболеваний, сопровождающихся лимфаденопатией. Лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг, повышение СОЭ характерно для острого лимфаденита инфекционного

гене́за, при лимфоцитозе, наличии атипичных мононуклеаров можно думать об инфекционном мононуклеозе.

При гнойных шейных лимфоаденитах, особенно при наличии хронического тонзиллита, важно сделать мазок из зева на флору с определением чувствительности к антибиотикам, так как флора в зеве и в лимфоузле при гнойном процессе практически всегда идентична.

Генерализованная ЛАП, особенно в сочетании со спленомегалией, почти всегда указывает на наличие у больного системного заболевания или системной инфекции и, как правило, требует проведения серологических, вирусологических и иммунологических исследований.

При подозрении на системную инфекцию (как правило, вирусной этиологии) необходим поиск возбудителя серологическими или молекулярными методами. Генерализованная лимфаденопатия часто встречается при инфекциях, вызванных ВИЧ, *Toxoplasma*, ЦМВ, ВЭБ. Определение высоких титров IgM к соответствующим возбудителям является свидетельством острой фазы соответствующей инфекции. Методом ПЦР определяются частицы ДНК искомого возбудителя в различных биологических материалах (крови, моче, слюне, соскобах). Однако надо помнить, что в связи с высокой чувствительностью метода положительные результаты ПЦР-диагностики должны рассматриваться только в контексте клиники заболевания.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) из-за своей доступности и относительной дешевизны все шире применяется в клинической практике. УЗИ – важный диагностический тест при ЛАП. По данным УЗИ можно более точно, чем при пальпации, определить размеры ЛУ, глубину залегания, их отношение к другим органам. Так, ультразвуковая картина острого лимфаденита характеризуется увеличением его размеров, шарообразной формой, значительно сниженной эхогенностью вплоть до анэхогенного изображения. Для туберкулёзного ЛА характерна нечёткость контуров, отёк окружающих мягких тканей, интранодальный кистозный некроз. Признаками, позволяющими заподозрить злокачественный процесс в ЛУ, являются нечёткость изображения области ворот ЛУ, утолщение изображения. На УЗИ можно определить состояние не только периферических, но и внутрибрюшных ЛУ.

На рентгеновском снимке грудной клетки в передней и боковой проекциях можно выявить увеличенные внутригрудные лимфоузлы. При необходимости проводится компьютерная томография соответствующих областей.

Таким образом, одной из главных задач, которых ставит перед собой врач при обнаружении увеличения лимфоузлов у пациента, является определение, является ли это состояние реактивным, вторичным по отношению к какому-либо инфекционному заболеванию или это дебют какой-либо серьезной патологии (лимфома, онкологическое заболевание, туберкулёз периферических лимфоузлов, коллагеноз и др.).

Регионарные воспалительные лимфаденопатии - *острый лимфаденит*.

При остром лимфадените увеличиваются один, реже 2-3 лимфоузла, они мягкой консистенции, чаще всего довольно болезненны, подвижны, не спаяны с кожей, при выраженном воспалении кожа над увеличенным лимфоузлом может быть гиперемированной. Надо искать входные ворота инфекции. Это могут быть инфицированные раны, фурункулы, абсцессы, мастит, панариций, больные зубы. Нередко бывают случаи уже полностью затихшего воспаления в первичном очаге. Иногда вместе с лимфаденитом определяется лимфангоит - красный тяж от входных ворот инфекции к увеличенному лимфоузлу.

Лимфаденопатия инфекционного происхождения может быть обусловлена непосредственным инфекционным поражением ЛУ с внедрением инфекционного агента гематогенным или лимфогенным путем в ткань ЛУ (туберкулез, актиномикоз, гнойные лимфадениты, вирусные инфекции) или реактивным воспалением в ответ на инфекционный очаг в данной области (подмышечный лимфаденит при панариции, паховый лимфаденит при рожистом воспалении нижней конечности или генитальной инфекции, подчелюстной лимфаденит при ротоглоточной инфекции и т. д.). Четкое разграничение этих двух форм в известной степени условно и связано с уровнем диагностического обследования (морфологический, иммунологический с использованием полимеразной цепной реакции). При одной и той же инфекции лимфаденопатия может носить как инфекционный, так и реактивный характер (первичный туберкулезный аффект, туберкулез ЛУ).

На рис.1 представлены ориентировочные признаки природы ЛУ.

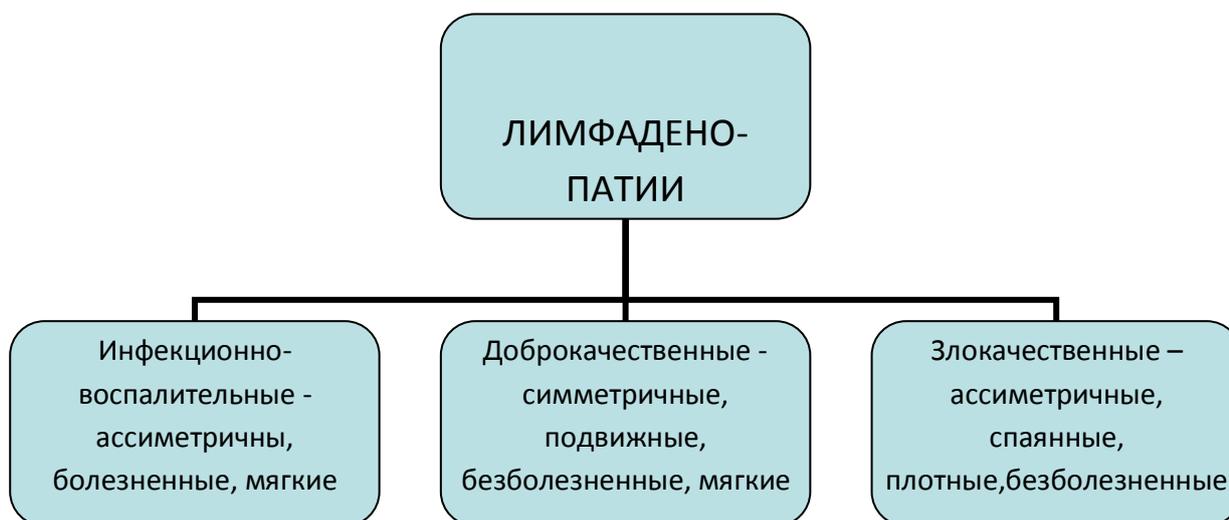


Рис. 1. Дифференциально-диагностические признаки лимфаденопатий

В табл. 1 приводятся вероятные изменения показателей периферической крови, которые могут быть выявлены у больных с наличием лимфаденопатии, и возможные заболевания.

Таблица 1. Основные изменения в периферической крови у больных лимфаденопатиями, ассоциированные с различными заболеваниями

Изменения в периферической крови	Возможные заболевания
Абсолютный лимфоцитоз	Хронический лимфолейкоз
Увеличение числа широкоплазменных лимфоцитов (мононуклеаров)	Инфекционный мононуклеоз
Абсолютная лимфопения	Лимфогранулематоз
Эозинофилия	Лекарственные лимфаденопатии, лимфогранулематоз
Увеличение бластных клеток в крови и костном мозге	Острый лимфобластный лейкоз, лейкемизация лимфом
Нейтрофильный сдвиг влево	Реактивные и инфекционные лимфадениты, лимфогранулематоз, болезнь Стилла
Анемия гемолитическая аутоиммунная	Хронический лимфолейкоз, лимфогранулематоз, нелимфогранулематозные лимфомы
Анемия железодефицитная	Метастазы рака желудка
Тромбоцитопения аутоиммунная	Лимфопролиферативные заболевания, системная красная волчанка
Лейкопения (нейтропения)	Системная красная волчанка, острый лейкоз (алейкемическая фаза)

На рис. 2 представлено диагностическое значение дополнительных клинических признаков, выявляемых при первичном осмотре больных лимфаденопатией.

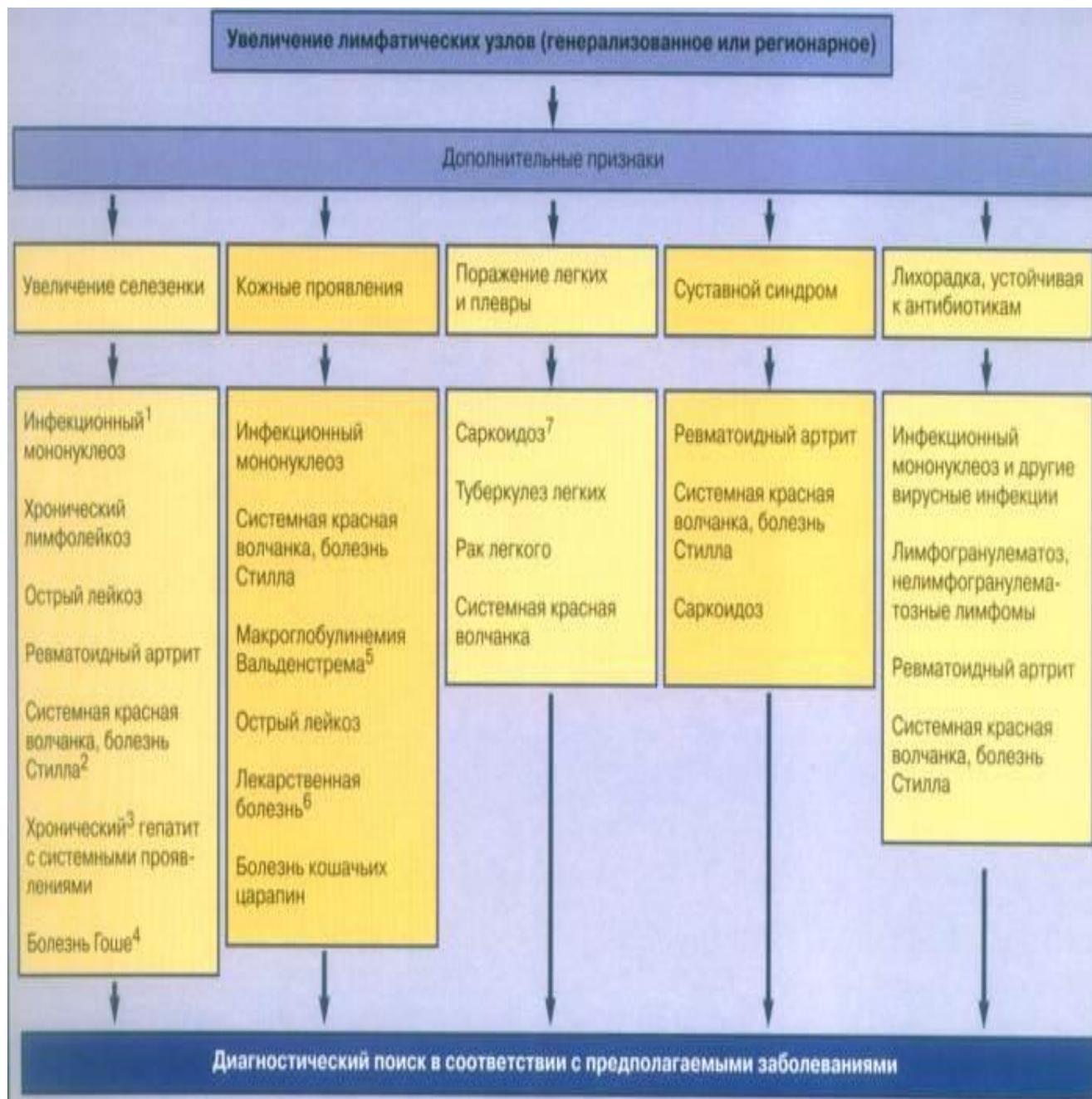


Рис. 2. Диагностическое значение дополнительных признаков у больных лимфаденопатиями

3.1.3. Отдельные заболевания, протекающие с лимфаденопатией (ЛАП).

Инфекционный мононуклеоз – вирусное заболевание, вызываемое вирусом Эпштейна–Барр. Заболевают чаще лица молодого возраста. Основными клиническими проявлениями являются увеличение размеров ЛУ, лихорадка, устойчивая к антибиотикам, кожные папулезные высыпания, увеличение селезенки, острый тонзиллит, клинико-лабораторные признаки поражения печени. Лимфаденопатия обычно носит регионарный характер с поражением *заднейшейных ЛУ, болезненных при пальпации*. Однако возможно и генерализованное увеличение ЛУ, в том числе и бронхопульмональных. Назначаемые в связи с лихорадкой антибиотики неэффективны, часто у больных отмечается гиперчувствительность к антибиотикам, особенно к аминопенициллинам. Наличие лихорадки, кожных высыпаний, а иногда желтухи (вирусный гепатит) нередко является поводом для госпитализации больных в инфекционные отделения.

Часто увеличивается селезенка, которая становится чувствительной при пальпации. Особенностью спленомегалии при инфекционном мононуклеозе является склонность к разрывам селезенки, спонтанным или при незначительных травмах, в том числе и при настойчивой грубой пальпации. В крови часто выявляется умеренный лейкоцитоз с увеличением количества лимфоцитов с широкой базофильной цитоплазмой, наличие плазматических клеток. Уровень гемоглобина и количество тромбоцитов не изменяются, за исключением редких случаев аутоиммунных цитопений. Подозрение на инфекционный мононуклеоз обычно требует выжидательной тактики, наблюдения за больным, симптоматического лечения. В острой фазе при отсутствии специальных показаний следует воздерживаться от исследования костного мозга и биопсии ЛУ. Диагноз устанавливается на основании типичных изменений гемограммы. Увеличивается число лейкоцитов (в пределах $12 - 15 \times 10^9/\text{л}$), определяется нейтропения и увеличение числа мононуклеаров. Подтверждают диагноз мононуклеоза положительные результаты реакции гетероагглютинации. Специфичной является также реакция связывания комплемента с антигеном вируса Эпштейна - Бара. Диагноз может быть верифицирован с помощью вирусологического исследования методом цепной полимеразной реакции. Выздоровление иногда затягивается, но прогноз в основном благоприятный.

Болезнь Стилла у взрослых является одним из вариантов системных заболеваний соединительной ткани, проявляющимся лихорадкой, устойчивой к антибиотикам, увеличением ЛУ и селезенки, кожными папулезными и геморрагическими высыпаниями, суставным синдромом (артралгии, реже артриты). В периферической крови характерны нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение СОЭ. Заболевание чаще всего приходится дифференцировать с

системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, вирусным гепатитом с системными проявлениями, септическим процессом. Специфических методов диагностики не существует. Гистологическое исследование ЛУ дает мало информации. Клинический эффект в виде купирования лихорадки и других симптомов может наблюдаться при назначении глюкокортикоидов.

Хронический вирусный гепатит (чаще вирусный гепатит С) может проявляться различными внепеченочными симптомами (лихорадка, лимфаденопатия, геморрагический васкулит, поражение легких, полисерозиты, синдром Шегрена). В ряде случаев внепеченочная симптоматика выступает на первый план в клинической картине и является дебютом печеночного заболевания. При подозрении на хронический вирусный гепатит обязательно лабораторное исследование на наличие всех маркеров гепатита. Для окончательной верификации целесообразно гистологическое исследование биоптатов печени.

Болезни Гоше и Ниманна–Пика относятся к так называемым болезням накопления, в основе которых лежит наследственный дефект метаболизма фосфолипидов и цереброзидов. Фагоцитирующие мононуклеары селезенки и ЛУ интенсивно пролиферируют и фагоцитируют неметаболизированные липиды. Интенсивная пролиферация макрофагальных клеток ведет к увеличению ЛУ и главным образом селезенки. Выраженная спленомегалия с цитопеническим синдромом является клиническим маркером заболевания. Поэтому выявление у больных лимфаденопатией значительного увеличения селезенки при отсутствии других причин требует исключения болезней накопления, в частности болезни Гоше. Диагностическим признаком является наличие так называемых клеток Гоше в пунктатах ЛУ, костного мозга, селезенки. Клетки имеют плотное эксцентрично расположенное ядро и светло-серую цитоплазму с концентрической исчерченностью. Возможна верификация дефицита фермента глюкоцереброзидазы, обеспечивающей утилизацию липидов в лейкоцитах периферической крови.

Макроглобулинемия Вальденстрема относится к хроническим лейкозам, основным субстратом которого являются зрелые и созревающие лимфоидные клетки. Особенностью заболевания является продукция опухолевыми лимфоидными клетками моноклонового протеина – макроглобулина, относящегося к классу IgM, вследствие чего может развиваться поражение сосудов (васкулит). Основными клиническими проявлениями заболевания наряду с лимфаденопатией являются увеличение селезенки, геморрагические кожные высыпания, наличие мочевого синдрома. В крови выявляется абсолютный лимфоцитоз, анемия (часто вследствие аутоиммунного гемолиза), значительное увеличение СОЭ. В костном мозге

лимфоидная инфильтрация. Диагноз подтверждается наличием у больного с увеличенными ЛУ и селезенки макроглобулина IgM.

Лекарственные лимфаденопатии могут возникать в результате реакции лимфогистиоцитарной системы на некоторые лекарственные препараты (фенитоин, препараты золота).

Саркоидоз – гранулематозное воспаление, клинически проявляющееся увеличением ЛУ (чаще бронхопупмональных, реже периферических), поражением легких и других органов. Особенностью больных саркоидозом является угнетение клеточного иммунитета, что манифестируется негативной реакцией на внутрикожное введение туберкулина (отрицательные туберкулиновые пробы). Морфологическим субстратом саркоидоза является саркоидная гранулема, состоящая из лимфоидных, эпителиоидных клеток, гигантских клеток Пирогова–Лангханса при отсутствии (в отличие от туберкулезной гранулемы) казеозного некроза.

Из *коллагенозов* генерализованная ЛАП характерна в первую очередь для системной красной волчанки, в меньшей степени – для системных артритов и других состояний. Для дебюта СКВ характерны такие симптомы, как полиартрит, астения, «немотивированная» лихорадка, полиморфные сыпи. В общем анализе крови отмечается лимфопения, тромбоцитопения, ускорение СОЭ. Диагностическим признаком является обнаружение высоких титров антител к нативной ДНК.

Лимфаденопатия в отдельных случаях является ранним проявлением *иммунодефицитного состояния*. Как было сказано выше, изолированная генерализованная ЛАП характерна для ранних этапов течения ВИЧ инфекции. Локальная ЛАП характерна также для таких первичных иммунодефицитных состояний, как общая переменная иммунная недостаточность, гипер-IgM-синдром, синдром Вискотта–Олдрича и др. Особого внимания в данном контексте заслуживает аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС), в основе которого лежит врожденный дефект апоптоза лимфоцитов. Следствием этого дефекта является прогрессирующая лимфопролиферация, в первую очередь проявляющаяся как шейная ЛАП, часто сопровождающаяся спленомегалией, аутоиммунной и опухолевой патологией. Однако, как показывает практика, в подавляющем большинстве случаев причиной ЛАП является инфекция.

Бубоны - это лимфоузы значительных размеров (до 3-5 см в диаметре), с нередким нагноением и распадом. Регионарное их выявление позволяет заподозрить ряд серьезных, опасных в эпидемиологическом отношении заболеваний: бубонную форму чумы, туляремию, содоку (болезнь укуса крыс), болезнь кошачьих царапин, болезнь Никола-Фавра

(венерический лимфогранулематоз). Укажем опорные симптомы этих заболеваний.

Думать о чуме следует, если больной приехал из природного очага этой болезни - Забайкалья, Закавказья, районов Каспийского и Аральского морей. Обычно бывает выраженная лихорадка, интоксикация, бубоны выявляются в паховой и бедренной областях. Контуры бубонов нечеткие, они спаяны между собой и с кожей. Уже в течение недели наступает нагноение и образование свища. Диагноз чумы подтверждается выделением возбудителя из пунктата бубона.

Предположение о *туляремии* должно возникнуть при указаниях на контакт с грызунами, при укусах кровососущих насекомых. Поражаются подмышечные и шейные лимфоузлы. Они не спаяны с кожей и между собой. Развитие бубона медленное, распад происходит к концу третьей недели. Диагноз ставится на основании пробы с тулярином и серологических исследований.

Для *содоку* характерно указание на укус крысы, развитие на месте укуса первичного аффекта, повторные периоды лихорадки, появление уртикарной сыпи. Бубон чаще всего развивается в подмышечной области. Диагноз устанавливается микроскопически - в крови и материале из первичного аффекта обнаруживаются спирохеты или стрептобациллы.

Для диагностики *болезни кошачьих царапин* важны указания на контакт с животным, наличие первичного аффекта в виде небольшой пустулы или язвочки, длительный период формирования бубона - 15-30 дней; бубон чаще в подмышечной области, течение его доброкачественное. При размягчении бубона в гное выявляются хламидии.

Для *болезни Никола-Фавра* характерны указания на случайные и беспорядочные половые связи, наличие бубона в паховой области при отсутствии первичного аффекта.

Регионарные воспалительные лимфаденопатии с первичным аффектом. При ряде инфекционных заболеваний развивается регионарный умеренно выраженный лимфаденит, и всегда можно обнаружить первичный аффект в виде участка гиперемии с инфильтрацией вокруг. В последующем на месте гиперемии образуется корочка, затем эрозия или язвочка. Регионарные лимфоузлы небольших размеров - менее 2 см в диаметре, болезненные, не нагнаиваются. Такие симптомы характерны для группы заболеваний с природной очаговостью - марсельской лихорадки, клещевого сыпного тифа Северной Азии, лихорадки цуцугамуши, везикулярного риккетсиоза, клещевого энцефалита. Заболевания эти возникают в эндемичных зонах. Окончательный диагноз ставится на основании

серологических исследований. Из заболеваний хронических инфекционных регионарное увеличение лимфоузлов с определением первичного аффекта (шанкра) характерно для первичного сифилиса.

Бруцеллез. Увеличение лимфоузлов при бруцеллезе отмечается нечасто. Они увеличиваются во многих группах, но незначительно. Некоторые из них могут быть болезненными, другие нет. Подозрение на бруцеллез должно возникнуть, если в анамнезе имеются указания на пребывание больного в эндемичных очагах, контакт с сельскохозяйственными животными. Характерны для бруцеллеза разнообразные формы поражения опорно-двигательного аппарата - артриты, синовиты, бурситы, миозиты. Часто выявляются признаки поражения нервной системы в виде невритов, радикулитов. Диагноз подтверждается с помощью внутрикожной пробы Бюрне, реакции Райта-Хедльсона, реакции связывания комплемента со специфическим диагностикумом.

Токсоплазмоз. Хронические формы этого заболевания в подавляющем большинстве случаев протекают с увеличением лимфоузлов. Узлы увеличиваются во многих группах, но весьма подозрительным на токсоплазмоз является увеличение мезентериальных лимфоузлов и развитие мезоаденита. У ряда больных поражается также миокард. Диагностика основывается на клинических данных. Положительные реакции с токсоплазмином, выявление токсоплазменных антител подтверждают диагноз косвенно, больше указывая на инфицированность.

Туберкулез. Поражаются обычно шейные лимфоузлы. Вначале они небольших размеров (1-2 см), довольно плотные и всегда болезненные. По мере прогрессирования заболевания узлы увеличиваются, становятся спаянными с кожей и размягчаются. Кожа над ними становится синюшной. Как правило, узел расплавляется, возникает холодный абсцесс, который, прорвавшись наружу, оставляет после себя свищ. В гное обнаруживаются бациллы Коха. Может быть положительной реакция Манту.

СПИД. Генерализованное увеличение лимфатических узлов является одним из ранних и постоянных признаков СПИДа. Увеличение наблюдается во всех или в большинстве групп, размеры узлов до 2-3 см в диаметре, они плотные, болезненные при пальпации, не спаяны с кожей. СПИД необходимо заподозрить, если лимфаденопатия сочетается с 2-3 серьезными (по терминологии ВОЗ) симптомами: снижением массы тела на 10% и выше, хронической диареей продолжительностью более 1 месяца, перемежающейся или постоянной лихорадкой более 1 месяца. Выявление у больного саркомы Капоши или криптококкового менингита делает диагноз СПИДа почти

несомненным. Для верификации диагноза используются реакции обнаружения противовирусных антител.

Острые вирусные инфекции

Краснуха - острое вирусное заболевание, названное так по основному симптому - появлению с первого дня болезни по всему телу красноватой бледной сыпи. Лимфаденопатия также весьма характерна для этого заболевания. Лимфатические узлы увеличиваются позади ушных раковин, сосцевидного отростка, в затылочной и шейной областях; они величиной с горошину, плотные и болезненные.

Аденовирусные заболевания. Из всех форм ОРЗ аденовирусные заболевания часто проявляются генерализованной лимфаденопатией. Увеличиваются преимущественно подчелюстные, заднешейные и затылочные узлы, они величиной с вишню, подвижные и болезненные. Наблюдаются также умеренная лихорадка, ринит, конъюнктивит, реже фарингит.

В дебюте *острого лимфобластного лейкоза* на первый план выходят такие симптомы, как лихорадка, геморрагический синдром, бледность, боли в костях, характерны изменения в анализах крови в виде анемии, тромбоцитопении, высокого лейкоцитоза или, наоборот, лейкопении, наличие бластов. Диагноз устанавливается по костно-мозговому пунктату (гиперклеточность костного мозга с бластной инфильтрацией более 30%).

Лимфогранулематоз

Клиническая картина *лимфогранулематоза* (лимфома Ходжкина) весьма многообразна. Иногда заболевание начинается с появления интоксикации, лихорадки, слабости, потливости, ночного зуда. Иногда начало болезни характеризуется увеличением какой-либо одной группы или одного лимфатического узла шейно-надключичной, подмышечной или паховой областей., плотных, безболезненных, постепенно увеличивающихся в размерах, иногда частично регрессирующих, иногда характерное увеличение лимфоузлов может происходить через несколько месяцев после их стабильного состояния. Обязательным для постановки диагноза лимфогранулематоза является обнаружение клеток Березовского–Штенберга при биопсии ЛУ.

Клиническое течение заболевания зависит от локализации первичного очага, степени вовлечения в процесс близлежащих органов и морфологического варианта заболевания. При длительном анамнезе лимфатические узлы могут достигать огромных размеров, сливаться в конгломераты. При поражении лимфатических узлов средостения может отмечаться одышка, кашель, одутловатость лица, синдром верхней полой

вены. При локализации процесса в забрюшинных и мезентериальных лимфатических узлах могут отмечаться боли в животе, отеки нижних конечностей.

Дифференциальную диагностику лимфогранулематоза проводят с лимфаденитами и лимфаденопатиями различной этиологии. Бактериальные лимфадениты возникают в ответ на инфекцию и могут наблюдаться при различных заболеваниях, таких как СПИД, туберкулез и др. Протозойные лимфадениты (при токсоплазмозе) и грибковые (при актиномикозе) встречаются относительно редко. Возможна вирусная природа лимфаденитов при инфекционном мононуклеозе, гриппе, краснухе. Лимфаденит может быть локальным, чаще в области ворот инфекции (при гриппе, ангине), или генерализованным (при сепсисе). Гистологическая структура лимфатического узла при реактивных лимфаденитах сохраняет нормальные элементы лимфатического узла.

Помимо вышеизложенного различают клиническую (CS) и патологическую (PS) стадии. Клиническая стадия устанавливается в результате подробного клинического обследования и биопсии лимфоузла (или ткани). Патологическая стадия подразумевает морфологическое подтверждение каждой локализации поражения, установленной в результате применения хирургических процедур: биопсия костного мозга, биопсия печени, лапаротомия со спленэктомией.

Для выбора тактики лечения больных лимфогранулематозом используется группа прогностических факторов, которые обозначаются терминами «благоприятные» и «неблагоприятные».

К неблагоприятным прогностическим факторам относят: наличие массивных, более 5 см в диаметре, лимфатических узлов, сливающихся в конгломераты; расширение тени средостения на рентгенограммах увеличенными лимфатическими узлами более чем на треть диаметра грудной клетки в самом широком ее месте; массивное поражение селезенки, поражение трех или более зон лимфатических узлов; ускорение СОЭ > 30 мм/ч при стадии Б и СОЭ > 50 мм/ч при стадии А. Ряд исследователей относит к неблагоприятным факторам возраст старше 40 лет, экстранодальное поражение в пределах, обозначаемых символом Е, варианты смешанно-клеточный и лимфоидное истощение. Наличие одного или нескольких из вышеперечисленных признаков служит основанием для отнесения больного в группу с неблагоприятным прогнозом. Остальные больные, так же как все больные с I патологической стадией лимфогранулематоза, относятся в группу с благоприятным прогнозом.

При *неходжкинских лимфомах* клиника определяется первичной локализацией опухоли (брюшная полость, грудная полость). Лимфома с поражением только периферических лимфоузлов встречается примерно в 12 % случаев неходжкинских лимфом. Периферические узлы в этих случаях «растут на глазах», т. е. очень быстро увеличиваются, они эластичные, ненапряжённые, характеризуются асимметричностью поражения и тенденцией к образованию конгломератов. Клинический анализ крови в начале заболевания может оказаться нормальным. Основой диагноза также является гистологическая оценка субстрата опухоли, полученная путём биопсии.

В табл. 2 представлена дифференциальная диагностика лимфопролиферативных опухолей.

Таблица 2. Дифференциальная диагностика при лимфопролиферативных опухолях

Заболевание	Возраст	Характер лимфаденопатии	Увеличение селезенки	Пер. кровь	Дополнительные признаки	Наиболее информативные методы диагностики
ХЛЛ	Пожил	Чаще генерализованный	Часто	Стойкий абсолютный лимфоцитоз	Инфекции, аутоиммунные цитопении	Исследование костного мозга, маркеры СД-5
ЛГМ	Молодой, средний	Зависит от стадии	Возможно в III стадии	Неспецифичные - нейтрофильный лейкоцитоз, лимфопения	Лихорадка - Ночные поты Кожный зуд	Гистологическое исследование ЛУ
Злокачественные лимфомы	Любой	Зависит от стадии	Возможно в III стадии	Неспецифичные - анемия, тромбоцитопения, нейтрофильный лейкоц-з.	Лихорадка, аутоиммунные цитопении, признаки компрессии	Гистологическое исследование ЛУ
Болезнь Вальденстре	Пожил	Чаще генерализов	Часто	Абсолютный, относительн.	Кожная пурпура,	Исследование костного

ма		ванный лимфоцитоз		лимфоцитоз	мочевой синдром	мозга, выявление макроглобулина IgM.
ОЛЛ	Молодой	Чаще генерализованный	Часто	Анемия, тромбоцитопения, бластные клетки	Инфекции, язвенно-некротический процесс, геморрагический синдром	Исследование костного мозга

Таблица 3. Ситуационный подход к больным с лимфаденопатиями

Ситуация	Тактика ведения
Наличие ранее диагностированного заболевания, лимфаденопатией, проявляющегося	Лечение основного заболевания, динамика лимфаденопатии
Наличие очевидной инфекции, позволяющей объяснить наличие лимфаденопатии	Лечение инфекции, динамика лимфаденопатии
Наличие ЛУ больших размеров и плотной консистенции, позволяющих предполагать опухолевый процесс	Биопсия ЛУ
Сильная обеспокоенность больного о возможности злокачественности и невозможность разубедить его в этом	Биопсия ЛУ
Отсутствие изменений в периферической крови	Наблюдение в течение 2–4 нед
Отсутствие регресса при увеличении размеров ЛУ	Биопсия ЛУ

Основные рекомендации по ведению больных лимфаденопатией:

- Выявление дополнительных признаков при первичном осмотре больных.
- Обязательное исследование периферической крови при первичном обращении больного.
- Диагностический поиск с учетом выявленных дополнительных признаков.
- Наблюдение за больными в течение 2–4 нед при «остром» увеличении ЛУ.
- Назначение антибиотиков только в случаях доказанной бактериальной инфекции.
- Нецелесообразность назначения глюкокортикоидов при неясных лимфаденопатиях.

ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Лимфопролиферативные заболевания являются наиболее обширной областью гематологии. Среди общей заболеваемости онкологической патологией они составляют 5%. По месту своего первичного возникновения они могут быть поделены на две большие группы. Если лимфопролиферативные заболевания возникают в костном мозге, то речь обычно идет о лейкозах. В том случае, если опухоли появляются вне костного мозга, в лимфоидной ткани, то они обозначаются термином «лимфома», причем такие опухоли могут локализоваться в печени, толстой кишке, головном мозге. Когда лимфома сопровождается колонизацией костного мозга опухолевыми клетками, такое явление обозначается термином «лимфома с лейкемизацией».

Классифицировать лимфопролиферативные заболевания достаточно сложно, поскольку необходимо учитывать морфологические, иммунофенотипические и молекулярногенетические признаки, характерные для каждого отдельного заболевания. Поэтому для упрощения понимания лимфопролиферативные заболевания относят к трем основным группам: В-клеточные лимфопролиферативные заболевания, Т-клеточные лимфопролиферативные заболевания, лимфогранулематоз или болезнь Ходжкина. Первые две группы, исключая В- и Т-клеточные лейкозы, входят в общую группу под названием "неходжкинские лимфомы".

Неходжкинские лимфомы составляют, в свою очередь, группу неопластических заболеваний, берущих свое начало из иммунной системы. В результате иммунологических, цитологических и молекулярных исследований удалось выделить субтипы лимфом, которые отличаются по клиническому течению, ответом на лечение и прогнозом. При этом выживаемость в случае благоприятного прогноза может быть достаточно длительной - до 10-20 лет, в случае неблагоприятного прогноза она может не достигать и года. Это может зависеть от стадии дифференцировки клеток, из которых опухоль состоит, а также характера роста вовлеченного лимфоузла (фолликулярный или диффузный).

Этиология лимфом

К сожалению, до сих пор остается неясной. При этом в качестве факторов, провоцирующих рост этих заболеваний, рассматриваются традиционно ионизирующая радиация, химические канцерогены, неблагоприятные условия окружающей среды, некоторые химические вещества (диоксин), лучевая и химиотерапия. Таковыми могут быть наследственные заболевания, сопровождающиеся иммуносупрессией (синдромы Клайнфелтера, Чедиака-Хигаси, Вискотт-Олдрича и др.), а также аутоиммунные заболевания (синдром Шегрера, СКВ).

В ряде случаев прослеживается выраженная корреляция между воздействием вируса и опухолевым ростом. Важным этиологическим фактором является инфицирование вирусом Эпштейн-Бара. В частности, эта связь подтверждается в 95% случаев у детей, больных эндемической африканской лимфомой Беркитта, одновременно инфицированных вирусом Эпштейн-Барра. Под действием обозначенных этиологических факторов клетки иммунной системы могут подвергаться злокачественной трансформации, причем на любом этапе дифференцировки. Эти клетки размножаются и создают клон клеток как бы застывших на определенной стадии созревания.

В патогенезе этих заболеваний особую роль играют *онкогены*.

Усиление экспрессии клеточного протоонкогена *c-myc* характерно для многих В-клеточных опухолей. Представление о том, что вирусные онкогены произошли от нормальных клеточных генов, участвующих в регуляции клеточной пролиферации, способствовало идентификации многих из этих так называемых протоонкогенов. Один из них, *c-myc*, как оказалось, имеет решающее значение для перехода лимфоцитов, а возможно, и многих других клеток из состояния покоя нулевой фазы G в последующие фазы клеточного цикла. Усиление экспрессии *c-myc* - это одно из ранних событий, связанных с активацией лимфоцитов. Установлено, что между пролиферативной способностью клеточной популяции и уровнем мРНК *c-myc* существует прямая зависимость. Кроме того, считают, что прекращение экспрессии *c-myc* сопряжено с выходом из цикла и возвращением в нулевую фазу G.

Таким образом, неконтролируемая экспрессия *c-myc* будет препятствовать выходу клеток из цикла и заставит их постоянно размножаться. Именно такая ситуация наблюдается при неопластических В-лимфопрролиферативных заболеваниях, когда злокачественные клетки в результате реципрокной транслокации участков хромосом, содержащих локус *c-myc*, экспрессируют высокий уровень белка *c-myc*. Так, например, при лимфоме Беркитта (В-клеточной неоплазии), которая с высокой частотой встречается у детей в Африке и связана с инфекцией вирусом Эпштейна-Барр, в большинстве исследованных случаев ген *c-myc*, расположенный на хромосоме 8 в полосе q24, в результате реципрокной транслокации становится рядом с геном тяжелой цепи мю, расположенным на хромосоме 14 в полосе q32. Эти два гена соединяются таким образом, что их транскрипция идет в противоположном направлении, и ген *c-myc* транскрибируется с нормальных собственных промоторов, а не с промоторов гена мю-цепи. Предполагается, что после транслокации нормальные механизмы подавления активности гена *c-myc* выключаются, и в результате клетка продолжает делиться. Несколько реже происходит транслокация гена *c-myc* в участки, соседние с локусами легких

цепей каппа - (хромосома 2) и лямбда - (хромосома 22). Таким образом, нарушения регуляции активности протоонкогена c-myc сопровождается транслокацией гена c-myc в генные локусы тяжелых или легких цепей Ig.

Одно время считали, что остановка созревания клетки происходит в момент злокачественной трансформации, но сейчас известно, что опухолевые клетки можно заставить дифференцироваться и дальше с помощью ряда агентов, например, флорболмиристатацетата. Полагают, что клетки даже после злокачественной трансформации могут проходить несколько этапов дифференцировки. Установлено, что цитоплазматические мю-цепи пре-В-клеток и миеломный белок у больного плазмцитомой имеют один и тот же идиотип. Этот факт, по-видимому, свидетельствует о том, что малигнизация у данного больного произошла на стадии пре-В-клетки, потомки которой образовали миелому. Не исключено, однако, и другое объяснение: онкогенный комплекс миеломных клеток трансфецировал нормальные пре-В-клетки (вероятно, при участии вирусного вектора). Основополагающее открытие ретровирусов С-типа, встречающихся при некоторых Т-клеточных лейкозах человека, делает подобную гипотезу вполне вероятной. Эти вирусы, по-видимому, имеют такое же сродство к Т-клеткам, как и вирус Эпштейна-Барр к В-клеткам, хотя характер их взаимодействия с Т-клетками неизвестен.

Лимфоидные клетки могут стать злокачественными почти на любом этапе дифференцировки. При этом они размножаются и образуют клон клеток, как бы «замороженных» на определенной стадии созревания. Злокачественные клетки несут маркеры нормальных лимфоцитов, типичные для той стадии, на которой прекратилось дальнейшее созревание. Так, клетки хронического лимфолейкоза напоминают зрелые В-лимфоциты и экспрессируют поверхностные антигены главного локуса гистосовместимости (МНС) класса II и иммуноглобулина (Ig), которые у данного больного имеют один определенный идиотип. С помощью моноклональных антител к терминальной дезоксирибонуклеотидилтрансферазе, антигенам МНС класса II, Ig и специфическим антигенам кортикальных тимоцитов, зрелых Т-клеток, а также клеток острого лимфобластного лейкоза, не относящихся ни к Т-, ни к В-лимфоцитам, появилась возможность классифицировать лимфоидные злокачественные новообразования исходя из фенотипического соответствия опухолевых и нормальных клеток.

Иммунофенотипирование – метод, позволяющий определить антигены поверхностных мембран и цитоплазмы клеток. Термином «СД» (кластер дифференцировки) обозначают группу моноклональных антител, выявляющую одну молекулу антигена. Общее число СД превышает 160.

У больных с В-клеточной пролимфоцитарной лейкемией продемонстрирована высокая плотность экспрессии мембранных антигенов CD19, CD22 и иммуноглобулинов, тогда как при В-клеточной хронической лимфоидной лейкемии (ХЛЛ) интенсивность экспрессии В-клеточных антигенов была низкой с несоответствием презентации CD19 и CD22. Зрелые лимфоциты при В-клеточной ХЛЛ были гетерогенными по экспрессии CD5, CD23 и CD71.

Патогенез

При всех этих обстоятельствах, однако, только лишь одной транслокации хромосомного материала, вызванной нарушением регуляции экспрессии c-myc, недостаточно для злокачественной трансформации. Она лишь открывает путь неопластическому процессу. И необходимо, как минимум, наличие *еще одного* неблагоприятного фактора, который приводит к окончательному становлению автономной пролиферации клеток (опухоли).

На следующих этапах патологического процесса опухолевые клетки могут *подавлять* развитие аналогичных *нормальных клеток*, одновременно с этим вызывая иммунологическую недостаточность или *иммунодефицитное состояние*. Более того, у подобных больных могут развиваться иммунные реакции, обусловленные продукцией антител, направленных против антигенов *собственных тканей*. Это наглядно подтверждается случаями развития иммунной гемолитической анемии или иммунной тромбоцитопении у больных с лимфомами. Может также развиваться парциальная красно-клеточная аплазия, связанная с тем, что при лимфоме могут вырабатываться антитела, направленные против эритроцитарных предшественников в костном мозге, что приводит к полной гибели этих клеток. Это обстоятельство влечет за собой развитие недостаточности костномозгового кроветворения с развитием цитопении периферической крови.

Рост опухолевых узлов дезорганизует деятельность близлежащих органов, а накопление опухолевой массы постепенно приводит к кахексии.

Клиника

Клинические проявления при лимфоме не могут служить основанием для вывода о степени злокачественности опухоли. Это связано с тем, что опухоли из незрелых клеток могут давать гораздо более выраженную клиническую симптоматику и, наоборот, опухоли, состоящие из зрелых клеток, могут давать менее выраженную клиническую симптоматику. В дебюте заболевания, как правило, очень мала специфичность симптомов заболевания. У больного может не быть никаких субъективных ощущений, и обнаружение опухоли может быть выявлено случайно при осмотре. Общая

симптоматика проявляется в виде слабости, повышенной утомляемости, снижении массы тела. При этом достаточно патогномичными для развития лимфопролиферативной опухоли является триада признаков: ночные проливные поты, немотивированный кожный зуд и плохая переносимость укусов кровососущих насекомых. Иногда один или ряд симптомов из триады могут на несколько лет опережать развитие самой опухоли. Иммунодефицитное состояние провоцирует присоединение бактериальных и вирусных инфекций, которые наиболее часто вызывают развитие острой пневмонии, инфекцию мочевых путей или герпеса. В последнее время все чаще появляются сообщения о паразитарной, грибковой природе возбудителей, развитии септического процесса.

В отношении *картины крови* - отклонений почти не наблюдается. Если нет иммунного разрушения клеток, то показатели красной крови, как правило, в норме, таков же и уровень тромбоцитов. Иногда проявляется умеренный лейкоцитоз, связанный с увеличением количества зрелых лимфоцитов либо нейтрофильный сдвиг влево. Часто у таких больных наблюдается *эозинофилия*. При распространении опухоли на костный мозг в аспирате определяются клетки, морфологически схожие с клетками первичного очага лимфомы. Со временем вследствие недостаточности костномозгового кроветворения развивается цитопения периферической крови. При лейкозах анализы крови и костного мозга соответствуют его разновидности.

Диагностика

В плане диагностики исходной точкой является обнаружение немотивированного увеличения лимфатического узла и тщательное исследование морфологического субстрата опухоли. По распространению пораженных лимфатических узлов определяют стадию заболевания. При увеличении одной группы лимфатических узлов устанавливают I стадию заболевания, увеличение двух и более групп лимфоузлов по одну сторону диафрагмы - II стадия. Увеличение двух и более групп лимфоузлов по разные стороны диафрагмы - III стадия. С поражением внутренних органов связана IV стадия. Некоторые исследователи выделяют V стадию болезни, когда опухолевыми клетками поражается костный мозг. Эта стадия и носит название «лимфома с лейкемизацией». С введением в практику моноклональных антител появилась возможность классифицировать лимфоидные злокачественные новообразования, исходя из иммунологического фенотипа опухолевых клеток. В последние полтора десятилетия для диагностики лимфопролиферативных опухолей используют молекулярногенетический метод исследования

перестройки генов. Перестройка генов иммуноглобулинов является неотъемлемым и уникальным этапом в развитии В-лимфоцитов и не наблюдается в других клетках. Подобное исследование позволяет достоверно установить принадлежность опухолевых клеток к В-клеткам. Для диагностики лимфопролиферативных опухолей Т-клеточного происхождения также используется исследование реаранжировки генов, кодирующих рецепторы Т-лимфоцитов.

На сегодняшний день терапия лимфом основывается на точной верификации подварианта опухоли. Упрощенная схема диагностики лимфом, формирующая лишь «групповой» диагноз, существенно ухудшает возможности оказания помощи больному. Определение нозологического типа и стадии заболевания является основой составления программ полихимиотерапии и лучевой терапии. Используются цитостатические средства: циклофосфан, рубомицин, винкристин, преднизолон и некоторые другие препараты. Хорошие результаты дает интенсивная химиотерапия с последующей трансплантацией костного мозга, заготовленного у больного до проведения интенсивного лечения. Но такой подход целесообразен в случаях отсутствия лейкемизации. Применяется также аллогенная трансплантация костного мозга. В конечном счете, успешное лечение лимфом требует слаженной работы многих специалистов, привлечения наукоемких и ресурсоемких технологий. Основываясь на точном морфологическом диагнозе, такое лечение может продлить и сохранить жизнь больным.

Итак, алгоритм действия врача при обнаружении увеличенных лимфоузлов у пациента при отсутствии каких-либо других клинических проявлений, при нормальной температуре тела, отсутствии симптомов интоксикации – динамическое наблюдение в течение 2–4 недель. При наличии в клиническом анализе крови лейкоцитоза, палочко-ядерного сдвига назначается эмпирическая антибактериальная терапия. Если в течение этого времени сохраняются прежние размеры ЛУ или продолжается их рост, пациент направляется на хирургическое удаление ЛУ с последующим гистологическим и цитологическим исследованием биоптата, причём выбирается не самый доступный, а самый большой по размеру лимфоузел, он удаляется вместе с капсулой. Применявшаяся ранее пункционная биопсия сейчас не проводится из-за большого количества ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

Однако, несмотря на все современные методы исследования, во многих случаях причину увеличенных лимфоузлов так и не удаётся установить. Такая неуточненная ЛАП в большинстве случаев проходит спонтанно.

3.2. Тесты выходного уровня знаний:

1. Диагноз неходжкинская лимфома устанавливается на основе:
 - A. Гистологического исследования удаленной опухоли.
 - B. Анализа периферической крови.
 - C. Пункционной биопсии опухоли.
 - D. Жалоб и анамнеза.
2. Неходжкинская злокачественная лимфома — это злокачественное заболевание крови, которая развивается из:
 - A. Клеток миелоидного ряда.
 - B. Клеток лимфоидного ряда.
 - C. Клеток эритроидного ряда.
 - D. Клеток мегакариоцитарного ряда.
3. Диагноз лимфомы Ходжкина может быть установлен на основе:
 - A. Анализа жалоб пациента (лихорадка, увеличение лимфатических узлов, снижение массы тела и др.).
 - B. Пункционной биопсии увеличенного узла.
 - C. Анализа периферической крови, анализа мочи.
 - D. Гистологического исследования удаленного узла с обязательным выявлением «диагностических» клеток (Березовского-Штернберга).
4. Неходжкинская злокачественная лимфома относится к:
 - A. Солидным опухолям.
 - B. Заболеваниям системы крови.
 - C. Инфекционные заболевания.
 - D. Ревматические заболевания.
5. Лимфоузлы метастатической природы:
 - A. Мягкие, неподвижные, болезненные.
 - B. Плотные, спаянные с тканями, симметричные, болезненные.
 - C. Мягкие, подвижные, безболезненные.
 - D. Плотные, чаще единичные, спаянные с тканями, безболезненные, ассиметричные.
6. Инфекционный мононуклеоз ставится на основе:
 - A. Увеличения заднешейных лимфоузлов, ангины, мононуклеаров в периферической крови.
 - B. Биопсии лимфоузла.

- C. Обнаружения в биоптате лимфоузла В-лимфоцитов.
- D. Системного увеличения лимфоузлов, появления в периферической крови миелоцитов.

7. Диагноз множественной миеломы устанавливается на основе:

- A. Увеличения периферических лимфоузлов
- B. Выявления больше 10% плазматических клеток в костном мозге, парапротеина у крови и/или моче.
- C. Снижения уровня гемоглобина (меньше 100 г/л), высокого СОЭ, протеинемии.
- D. Выявления очагов остеолита, снижения уровня гемоглобина (меньше 100 г/л), высокого СОЭ.

8. Субстрат опухоли при неходжскинской злокачественной лимфоме:

- A. Плазматические клетки
- B. Миелоциты
- C. В-лимфоциты или Т-лимфоциты
- D. Мегакариоциты

9. Основные методы лечения острого лимфаденита:

- A. Антибактериальная терапия.
- B. Переливание компонентов крови.
- C. Наблюдение за больным без терапии.
- D. Цитостатическая терапия (химиотерапия).

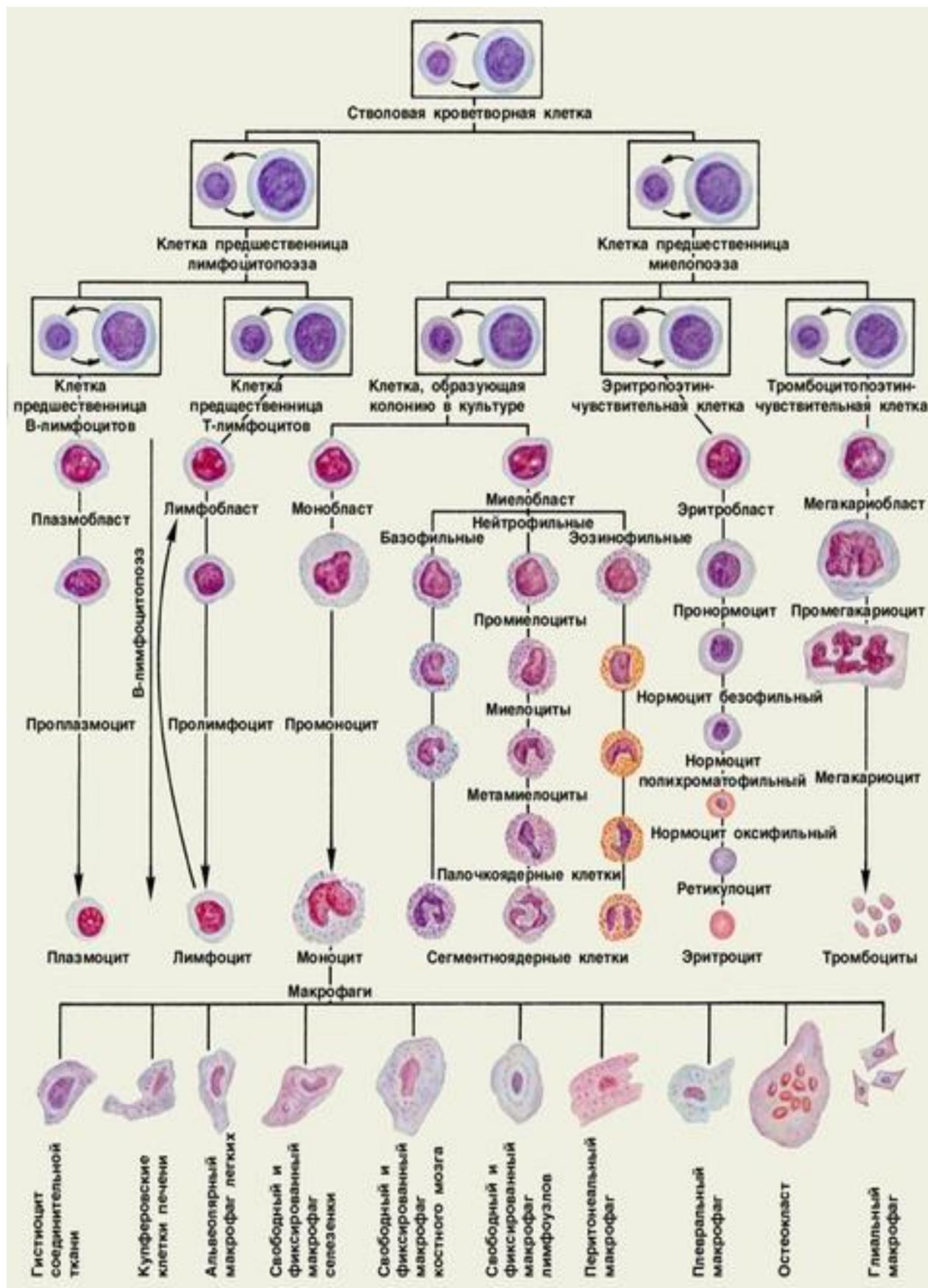
10. При остром неспецифическом лимфадените лимфоузлы:

- A. Плотные, в виде пакетов, болезненные, симметричные.
- B. Мягкие, безболезненные, подвижные.
- C. Болезненные, ассиметричные, спаяны с окружающими тканями.
- D. Болезненные, мягкие, подвижные, ассиметричные.

Эталонные ответы:

- 1-А 2-В
- 3-Д 4-В
- 5-Д 6-А
- 7-В 8-С
- 9-А 10-Д.

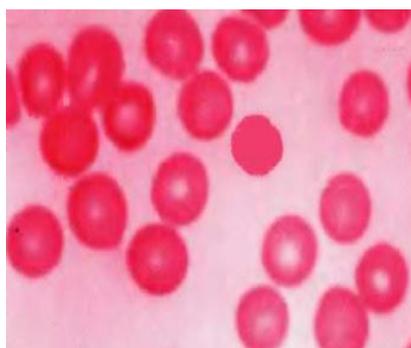
Схема кроветворения



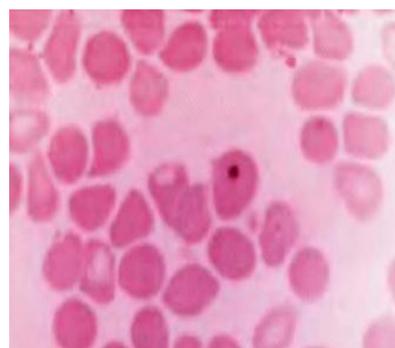
МОРФОЛОГИЯ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ АНЕМИЯХ



Гипохромия эритроцитов при ЖДА

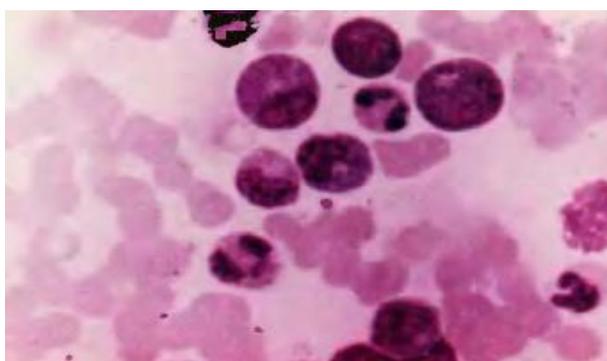


Гиперхромия эритроцитов при В12-дефиците

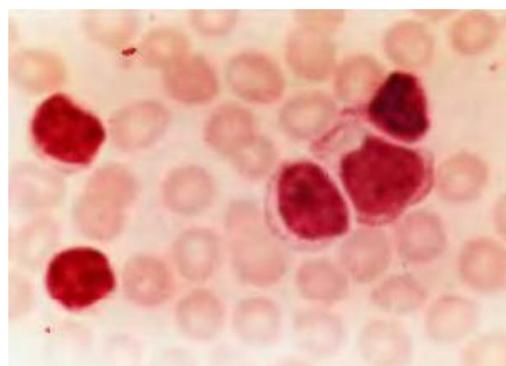


Темельце Жолли в эритроците

МОРФОЛОГИЯ КЛЕТОК ПРИ ЛЕЙКОЗАХ и др. патологии



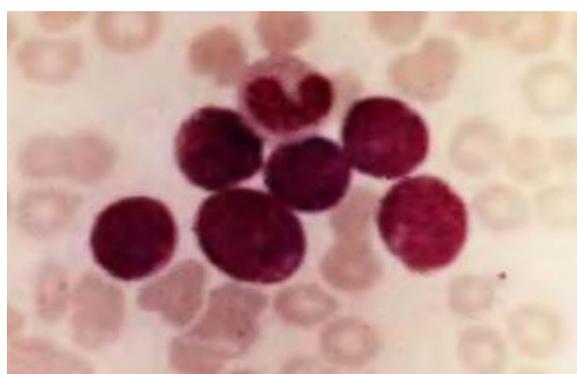
Клетки миелоидного ряда разной степени зрелости в крови при ХМЛ



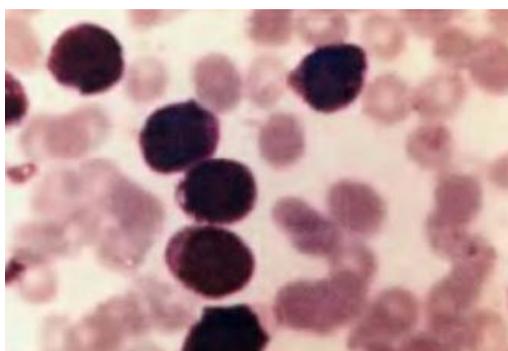
Атипичные мононуклеары в крови при инфекционном мононуклеозе



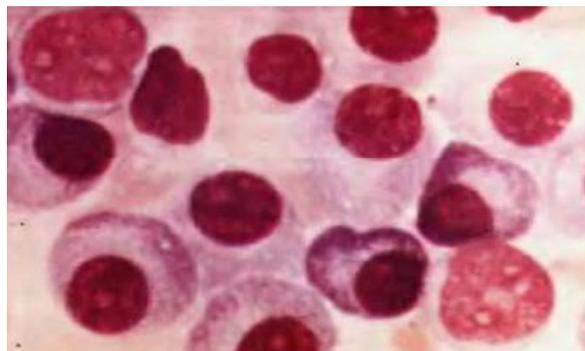
Бласты в крови при остром лейкозе



Бласты в костном мозге при остром лейкозе



Лимфоциты крови при ХЛЛ



Плазматические клетки в к/м при миеломной болезни

Использованная литература:

1. Атлас клеток крови и костного мозга / Под ред. Козинца Г.И. М.: Триада Х. - 1998. – 160 с.
2. Виговська Я.І. Геморагічні захворювання. - Медична література, Львів: ВАТ Більбус, 1999. - 240 с.
3. Видиборець С.В. Патолофізіологічні механізми формування залізодефіцитних станів та сучасні підходи до призначення оральних форм препаратів заліза для їх профілактики та лікування // Лікарська справа. - 2003. - №1. - С. 8 - 12.
4. Гайдукова С.М., Видиборець С.В., Колесник І.В. Залізодефіцитна анемія. - К.: Науковий світ, 2001. - 130 с.
5. Гематологія і трансфузіологія: Підручник / За редакцією проф. Гайдукової С.М. К.: ВПЦ „Три крапки”, 2001. - 533 с.
6. Гусева С.А., Вознюк В.П., Бальшин М.Д. Болезни системы крови. - К.: Логос, 2001. - 541 с.
7. Динова Е.А., Щербина А.Ю., Румянцев А.Г. Дифференциальная диагностика лимфоаденопатий в практике врача // Журнал «Трудный пациент». - 2007. - №2.
8. Дворецкий Л.И. Дифференциальный диагноз при анемии // Российский мед. журн. -1999. -№2. - С. 39 - 44.
9. Дворецкий Л.И. Дифференциальный диагноз при лимфаденопатиях // Журнал «Справочник поликлинического врача». - 2005. - Том 03, № 2.
10. Дифференциальная диагноз лимфогранулематоза / isramedik.ru/publ/31-1-0-370.
11. Клінічна гематологія / Під ред. проф. А.Ф. Романової.–Мед., 2006.–452 с.
12. Передерій В.Г., Клименко С.В., Карнабеда О.А. Практикум з внутрішньої медицини. Навчальний посібник для практичних занять та самостійної роботи. – К.: ПП «Друкарня Діапринт». 2009. – 200 с.
13. Руководство по гематологии: в 3 томах / Под ред. А.И. Воробйова. - М.: Ньюдиамед, 2005. - Т. 3. - 416 с.
14. Третяк Н.М. гематологія. Навчальний посібник. – К.: Зовнішня торгівля, 2005. – 240 с.

СОДЕРЖАНИЕ:

1. Практическое занятие 1.	
Анемии	
Содержание темы.....	4
Классификация анемий.....	5
Сбор анамнеза обследование, основные клинические симптомы при анемиях.....	8
1.1.3. Патогенез, клиника, диагностика и лечение отдельных видов анемий:	
Острая постгеморрагическая анемия.....	10
Железодефицитная анемия.....	12
В12 (фолиево)- дефицитная анемия.....	17
Гипо(а)пластические анемии.....	20
Гемолитические анемии.....	22
1. врожденные или наследственные.....	22
2. приобретенная аутоиммунная.....	27
1.2. Тесты выходного уровня знаний.....	35
2. Практическое занятие 2.	
Острые и хронические лейкомии	
2.1. Содержание темы.....	40
2.1.1. Острые лейкомии.....	40
2.1.2. Хронические лейкомии.....	44
Хронический миелоцитарный лейкоз.....	45
Истинная полицитемия.....	50
Хронический лимфоцитарный лейкоз.....	55
Множественная миелома.....	59
2.2. Тесты выходного уровня знаний.....	65
3. Практическое занятие 3.	
Дифференциальная диагностика лимфаденопатий	
3.1. Содержание темы.....	70
3.1.1. Общие понятия, причины. Основные заболевания.....	70
3.1.3. Отдельные заболевания, протекающие с лимфаденопатией.	
Инфекционный мононуклеоз.....	82
Болезнь Стилла.....	82
Болезни Гоше и Ниманна–Пика.....	83
Макроглобулинемия Вальденстрема.....	83
Саркоидоз.....	84
Иммунодефицитные состояния.....	84
Инфекционные заболевания.....	84
СПИД.....	86
Острые вирусные инфекции.....	87
Лимфогранулематоз.....	87
Неходжкинские лимфомы.....	89
Лимфопролиферативные заболевания.....	91
3.2. Тесты выходного уровня знаний.....	97