

# Геморрагические диатезы

**Мотивация:** Важное место расстройств гемостаза в общей патологии человека определяется не только высокой частотой, разнообразием и потенциально очень высокой опасностью геморрагических заболеваний и синдромов, но еще и тем, что эти процессы являются существенным звеном патогенеза чрезвычайно большого числа других болезней. Это демонстрирует общемедицинское значение проблем патологии гемостаза, в связи с чем умение ориентироваться в этих проблемах необходимо врачам всех клинических специальностей.

## Конкретные задачи:

Студент должен знать:

- определение геморрагических диатезов.
- понятие о гемостазе
- современные представления о классификации геморрагических диатезов
- типы кровоточивости и их основные характеристики
- основные клинико-лабораторные характеристики гемофилии
- основные диагностические критерии болезни Верльгофа
- клиническая характеристика основных форм геморрагического васкулита
- методы верификации диагноза
- лечение геморрагических диатезов.

## Студент должен уметь:

- методически правильно собрать жалобы и анамнез
- провести физикальное исследование больного
- сформулировать предварительный диагноз и обосновать его на основании клинических данных
- составить план обследования больного
- правильно оценить результаты исследований
- сформулировать клинический диагноз больного ХГ

## Задания для самоподготовки:

- Понятие о гемостазе
- Схема свертывания крови
- Типы кровоточивости.

## Вопросы для самоподготовки:

- определение понятия гемостаза
- типы кровоточивости
- классификация геморрагических диатезов
- основные жалобы и варианты клинических проявлений при гемофилии
- основные жалобы и клинические проявления при тромбоцитопении
- основные жалобы и варианты клинических проявлений при геморрагическом васкулите
- план обследования больного при геморрагическом синдроме.
- основные принципы лечения при геморрагических диатезах (гемофилии, болезни Верльгофа и геморрагическом васкулите).

## **ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ**

**Существуют плазменные, тканевые и клеточные факторы свертывания.**

Плазменные факторы свертывания крови:

- 1.фибриноген.
- 2.протромбин
- 3.тканевый тромбопластин (изъят из перечня, т.к. это тканевой фактор).
- 4.ионы кальция
- 5.проакцелерин
- 6.акцелерин (объединен с проакцелерином в один фактор)
- 7.проконвертин
- 8.антигемофильный фактор А, фактор Виллебранда как белок-носитель фактора .
- 9.антигемофильный фактор В (фактор Кристмаса)
- 10.фактор Стюарта-Прауэр
- 11.антигемофильный фактор С
- 12.фактор Хагемана
- 13.фибринстабилизирующий фактор
- 14.фактор Фитцджеральда-Фложе
- 15.фактор Флетчера

Фазы свертывания крови:

- 1.Образование протромбиназы (внешний и внутренний путь).
- 2.Превращение протромбина в тромбин.
- 3.Превращение фибриногена в фибрин с образованием первичного красного сгустка, затем образование окончательного тромба.

Антикоагулянтная система – этой системой обеспечивается жидкое состояние крови (антитромбин III и гепарин синтезируются в организме).

Фибринолитическая система крови – обеспечивает лизис фибрина в кровяном русле (плазминоген, плазмин, активаторы форменных элементов крови).

Нарушения в любом из этих звеньев могут привести к геморрагическому диатезу.

**Геморрагический диатез** - состояние повышенной кровоточивости - объединяет группу заболеваний по их ведущему симптому.

Основными причинами повышенной кровоточивости являются: нарушения в системе свертывания крови, снижение количества или нарушение функции тромбоцитов, повреждение сосудистой стенки и сочетание перечисленных факторов.

### **Классификация.**

- 1.Геморрагические диатезы, обусловленные нарушением плазменного звена гемостаза (врожденные и приобретенные коагулопатии).
- 2.Геморрагические диатезы, обусловленные нарушением мегакариоцитарно-тромбоцитарной системы (аутоиммунная тромбоцитопения, тромбастения).
- 3.Геморрагические диатезы, обусловленные нарушением сосудистой системы (геморрагический васкулит, болезнь Рандю-Ослера).
- 4.Геморрагические диатезы, обусловленные сочетанными нарушениями (болезнь Виллебранда).

### **Типы кровоточивости:**

Тип и тяжесть кровоточивости, установленные во время обследования, существенно облегчают диагностический поиск.

I. **гематомный** с болезненными напряженными кровоизлияниями как в мягкие ткани, так и в суставы — типичен для гемофилии А и В;

II. **петехиально-пятнистый (синячковый)** — характерен для тромбоцитопений, тромбоцитопатий и некоторых нарушений свертываемости крови (исключительно редких)— гипо- и дисфибриногенемий, наследственного дефицита факторов X и II, иногда VII;

III. **смешанный синячково-гематомный** — характеризуется сочетанием петехиально-пятнистой кровоточивости с появлением отдельных больших гематом (забрюшинных, в стенке кишечника и т. д.) при отсутствии поражении суставов и костей (отличие от гематомного типа) либо с единичными геморрагиями в суставы: синяки могут быть обширными и болезненными. Такой тип кровоточивости наблюдается при тяжелом дефиците факторов протромбинового комплекса и фактора XIII, болезни Виллебранда, ДВС-синдроме, передозировке антикоагулянтов и тромболитиков, при появлении в крови иммунных ингибиторов факторов VIII или IX;

IV. **васкулитно-пурпурный тип** характеризуется геморрагиями в виде симметричной мелкоочечной сыпи, возможно присоединение нефрита и кишечных кровотечений; наблюдается при инфекционных и иммунных васкулитах.

V. **ангиоматозный тип** наблюдается при телеангиэктазах, болезни Рандю-Ослера, ангиомах, артериовенозных шунтах, характеризуется упорными строго локализованными и привязанными к локальной сосудистой патологии геморрагиями.

### **Гемофилии.**

Гемофилии -группа заболеваний, при которых дефицит факторов свертывания крови (чаще VIII или IX) приводит к развитию характерного геморрагического синдрома: кровотечениям, кровоизлияниям в мягкие ткани, суставы, ЦНС.

Классифицируют гемофилии по дефициту антигемофильных глобулинов.

Гемофилия – врожденная коагулопатия, характеризующаяся дефицитом факторов VIII (гемофилия А); IX (гемофилия В, болезнь Кристмаса); XI фактора (гемофилия С).

**Этиопатогенез.** Частота гемофилии составляет 1 случай на 50000 новорожденных. Гемофилия А - наиболее часто встречающаяся форма наследственной коагулопатии. Гемофилия А – у 1:5000-10000 новорожденных мальчиков, гемофилия В – у 1:30000. Из всех гемофилий гемофилия А встречается в 80% , гемофилия В - 19% и гемофилия С - в 1% случаев. Причиной ее развития является дефицит VIII фактора. Он содержится в плазме крови или фиксирован на тромбоцитах. Ген гемофилии А связан с X-хромосомой, наследуется по рецессивному типу. Все дочери больного гемофилией – носители гена, все сыновья здоровы. У женщин-кондукторов этого вида гемофилии половина сыновей могут быть больными гемофилией. Женщина может быть больна при наличии больного оотца и матери-носителя гена. Наследственный генез при гемофилии установлен в 70-90% случаев, возможны спонтанные мутации.

**Клиническая картина.** Повышенная кровоточивость появляется уже с первых месяцев жизни ребенка. Это могут быть подкожные кровоподтеки, обусловленные ушибами, порезами, различными вмешательствами. Могут возникать глубокие кровоизлияния, кровотечения при выпадении молочных зубов. Ведущим в клинической картине являются кровоизлияния в крупные суставы, обильные кровотечения при травмах. За гемартрозами следуют вторичные воспалительные изменения в суставах, возникают контрактуры и анкилозы. Наиболее часто поражаются коленные и голеностопные суставы. Опасны массивные межмышечные, субфасциальные, забрюшинные гематомы, гематурия.

Выраженность кровоточивости зависит от степени дефицита VIII фактора. В норме его содержание составляет от 50 до 200%. При снижении от 20 до 50% наблюдается только тенденция к повышенной кровоточивости при крупных травмах, при уровне от 5 до 20% - возникает геморрагический синдром при травмах и оперативных вмешательствах; при снижении количества VIII фактора от 0 до 5% возникают массивные кровотечения, спонтанные кровоизлияния, в том числе в суставы.

При полном отсутствии фактора развивается тяжелая форма гемофилии, проявляющаяся массивными кровотечениями, развитием гемартрозов.

Диагноз подтверждается выявлением гена гемофилии методом ПЦР.

### **Гемофилия В. (болезнь Кристмаса)**

**Этиопатогенез.** Гемофилия В. (болезнь Кристмаса), обусловлена дефицитом плазменного компонента тромбопластина - IX фактора. Так же как и гемофилия А, гемофилия В наследуется по рецессивному типу, ген гемофилии сцеплен с X-хромосомой.

**Клиника.** По своим клиническим проявлениям этот вид гемофилии не отличим от гемофилии А.

### **Гемофилия С**

**Этиопатогенез.** Гемофилия С развивается при дефиците XI фактора - плазменного предшественника тромбопластина. Наследуется аутосомно, поэтому болеют лица обоего пола.

**Клиника.** Различают латентную и выраженную форму проявления дефицита XI фактора. При латентной форме кровоточивость проявляется при травмах и хирургических вмешательствах. При выраженных формах болезни может быть умеренная спонтанная кровоточивость, легкое появление синяков, носовые кровотечения и обильные кровотечения при травмах и хирургических вмешательствах, изредка - подкожные и мышечные гематомы.

### **Диагностика гемофилий:**

Обнаружение антигена фактора с помощью гомологичных антител-ингибиторов, определение гена гемофилии методом ПЦР.

### **Лечение гемофилий:**

- Заместительная терапия - адекватное замещение недостающего фактора свёртывания в целях профилактики или купирования кровотечений.

При кровотечениях главным принципом является раннее начало трансфузионной терапии.

К средствам заместительной терапии относятся:

- ✓ Свежезамороженная плазма (СЗП), содержащая и фактор VIII и IX (содержит 250 ед в 250 мл), криопреципитат, концентрат человеческого фактора УШ и ГХ.
- ✓ Современные антигемофильные концентраты для профилактики и лечения кровотечений: концентраты фактора УШ (иммунат, гемофил М, Коэйт-Дви) и

концентраты фактора ГХ (иммунин, аймафикс Д, октанин).антиингибиторные комплексы (Фейба Тим 4 иммуно).

- Местная гемостатическая терапия:
- Генная терапия гемофилии (векторная технология переноса генов) - показана возможность терапии дефицита фактора VIII у экспериментальных животных.
- Контроль уровня Hb- своевременное лечение анемии (постгеморрагической).

### **Профилактика**

Планирование семьи – определение носительства (фенотипически -по уровню фактора в крови; генотипически - изучение гена фактора VIII в молекулярно-генетических лабораториях).  
Пренатальная диагностика.

## ТРОМБОЦИТОПЕНИИ.

Причины тромбоцитопении:

1. Аутоиммунная тромбоцитопения.
2. При заболеваниях печени, системных заболеваниях, СПИДе, сепсисе.
3. Заболевания крови (апластические анемии, мегалобластические, гемобластозы).
4. Медикаментозные (миелотоксические или иммунные).
5. Наследственные.

### **Идиопатическая аутоиммунная тромбоцитопения (болезнь Верльгофа)**

**Этиопатогенез.** Основной причиной кровоточивости при этом виде геморрагического диатеза является тромбоцитопения. Причина повышенного разрушения тромбоцитов при этом заболевании - образование антитромбоцитарных АТ, относящихся к Ig G. Способствуют развитию заболевания вирусные инфекции, прием лекарственных препаратов (сульфаниламиды, бутадиион, хинин, допегит и др). Продолжительность жизни тромбоцитов укорочена до нескольких часов вместо 7-10 дней. Функция мегакариоцитарной системы усиливается, что обуславливает более интенсивное тромбоцитобразование.

**Клиническая картина.** Клиническая картина заболевания проявляется при уровне тромбоцитов ниже  $50 \cdot 10^9$  /л. Течение заболевания хроническое, рецидивирующее, но может быть и острое. Первые проявления, как правило, не связаны с каким-либо предшествующим заболеванием. Появляются пятнисто-петехиальные синячковые кровоизлияния, кровотечения из слизистых оболочек. У некоторых больных выявляются увеличенная селезенка. Выделяют гетероиммунную (гаптенную) тромбоцитопению. При этой форме заболевания вирусная инфекция или отдельные лекарственные вещества играют роль гаптена, связанного с тромбоцитом. Образующиеся АТ обуславливают разрушение тромбоцитов и появление повышенной кровоточивости. Клинические проявления следуют за перенесенной вирусной инфекцией или повторным применением лекарств.

**Диагностика.** При исследовании крови обращает на себя внимание резкое снижение количества тромбоцитов, менее  $50 \cdot 10^9$ /л. Могут быть обнаружены морфологические изменения в тромбоцитах: увеличение их размеров, появление малозернистых «голубых» клеток. В тромбоцитах и мегакариоцитах снижено содержание гликогена, уменьшена активность ЛДГ, повышена активность кислой фосфатазы. Количество мегакариоцитов в костном мозге увеличено. Диагноз подтверждается выявлением антитромбоцитарных антител. Уровень гемоглобина и количества эритроцитов определяется размером кровопотери.

**Лечение.** В лечении аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры используют лекарственные препараты, направленные на подавление антителообразования: стероидные гормоны, цитостатики, спленэктомия. Начинать лечение следует с назначения стероидных гормонов. Начальная суточная доза преднизолона должна составлять 1.0 мг/кг веса. Продолжительность применения стероидов определяется их эффективностью. При достижении положительно эффекта доза гормонов медленно снижается вплоть до полной отмены. Следует иметь ввиду, что у некоторых больных стероиды оказываются не эффективными, тогда применяют метипред, спленэктомия. Одним из показаний для удаления селезенки является нарастающая анемия вследствие продолжающегося кровотечения и неэффективность стероидов. Обычно удаление селезенки обуславливает увеличение количества тромбоцитов и прекращение кровоточивости. Цитостатики – имуран, винкристин, циклофосфан - могут быть использованы в лечении аутоиммунной тромбоцитопении при неэффективности стероидов и спленэктомии. Для уменьшения степени развившегося малокровия показано вливание отмытых эритроцитов. По данным

З.С.Баркагана (1985), при всех разновидностях аутоиммунной тромбоцитопении вливание тромбоцитов не показано, так как возможно усугубление тромбоцитолита.

При кровотечениях используются меры по местному и общему гемостазу.

**Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна-Геноха).** Заболевание впервые описано Шенлейном в 1837 г. и Генохом в 1868 г. Поражение почек при этом заболевании описано Джонсоном в 1852 г.

**Этиопатогенез.** Сущностью патологического процесса является множественный микротромбоваскулит, поражающий сосуды кожи и внутренних органов. Заболевание чаще встречается в детском и юношеском возрасте. По своей природе оно относится к иммунокомплексным, в частности обусловлено повреждающим действием низкомолекулярных ИК. Низкомолекулярные комплексы и активируемый ими комплемент вызывает микротромбоваскулиты с фибриноидным некрозом, периваскулярным отеком, блокадой микроциркуляции, геморрагиями и глубокими дистрофическими изменениями. Непосредственной причиной накопления и развития повреждающего действия может быть перенесенная вирусная или бактериальная инфекция, прививки, некоторые медикаментозные препараты, паразитарные инвазии и даже холод.

**Клиническая картина.** По клиническому течению различают:

- **кожную или простую форму** - purpura simplex
- **суставную форму** - purpura reumatica
- **абдоминальную форму** - purpura abdominalis
- **почечную форму** - purpura renalis
- **быстротекущая форма** - purpura fulminans

Может быть сочетание различных форм

Поражение кожи характеризуется мелкоточечными симметрично расположенными петехиями, преимущественно на нижних конечностях, ягодицах. Высыпания монотипны, сначала имеющие отчетливую воспалительную основу, в тяжелых случаях - осложняются центральными некрозами, которые в последствие покрывающиеся корочками, надолго оставляя пигментацию. Не сопровождаются зудом. В тяжелых случаях петехии осложняются некрозами. Чаще интенсивная сыпь держится 4-5 дней, затем постепенно стихает и исчезает вовсе после которой, может оставаться небольшая пигментация. Как правило, кожная форма заканчивается полным выздоровлением. Поражение суставов проявляется резкой болезненностью, припухлостью, нарушением их функции. Местом поражения суставов является синовиальная оболочка. Поражение суставов полностью обратимы.

Абдоминальная форма васкулита проявляется кровоизлияниями в слизистую оболочку желудка, кишки, брыжейку. При этой форме возникают сильные боли в животе, симулирующие иногда картину острого живота. Может повышаться температура тела, иногда появляется рвота. В кале определяется кровь. В большинстве случаев, абдоминальные проявления кратковременны и в течении 2-3 дней проходят. Возможны и рецидивы. При их сочетании с кожными петехиальными высыпаниями диагностика не представляет большой сложности. При отсутствии кожных проявлений болезни диагностика затруднена. Следует учитывать перенесенную вирусную инфекцию, наличие высыпаний на коже, предшествовавших появлению болей в животе. Используются тесты на стойкость капилляров (пробы Нестерова и Кончаловского).

Наибольшего внимания заслуживает почечная форма, протекающая по типу острого или хронического нефрита, принимающая иногда затяжное течение с развитием в последующем ХПН. Возможен нефротический синдром. Поражения почек, как правило, возникает не сразу, а через 1- 4 недель после начала заболевания. Поражение почек опасное проявление геморрагического васкулита. При наличии геморрагического

васкулита целесообразно уделять внимание показателям состава мочи и функции почек на протяжении всего периода заболевания.

Быстротекущая или церебральная форма развивается при кровоизлиянии в оболочку головного мозга или жизненно важные области.

**Диагностика** геморрагического васкулита основывается кроме клинических проявлений на повышении уровня фактора Виллебранда (антигенный компонент VIII фактора), гиперфибриногенемии, увеличения содержания ИК, криоглобулинов и  $\alpha_2$  и  $\gamma$ -глобулинов,  $\alpha_1$  кислого гликопротеина, определении антитромбина III и гепаринорезистентности плазмы.

**Лечение.** Отменяют препараты, с применением которых может быть связано возникновение заболевания.

Основным методом лечения геморрагического васкулита является введение гепарина подкожно или внутривенно. Суточная доза может составлять от 7500 до 15000 ЕД. Введение гепарина проводится под контролем свертывания крови.

Среди новых лекарственных препаратов применяемых в терапии васкулитов являются гепариноиды.<sup>1</sup> К данной группе препаратов принадлежит сулодексид (Vessel Due F), оказывая комплексное воздействие на стенки кровеносных сосудов, на вязкость, сосудистую проницаемость, а так же на различные звенья системы гемостаза – свертываемость крови, адгезию и агрегацию тромбоцитов, фибринолиз, которые качественно и количественно отличается от обычного и низкомолекулярного гепарина. Важной особенностью Вессел Дуэ Ф является , что он не вызывает гепариновой тромбоцитопении, что позволяет его включать в терапию больных, у которых возникает это грозное осложнение гепаринотерапии. Наилучшие эффект в терапии данных состояний был получен при сочетанном использовании данного препарата с этапным плазмаферезом. При неэффективности терапии показаны стероидные гормоны в небольших дозах. При выявлении криоглобулинемии показано проведение криоплазмафереза. В острый период лечение должно проводиться в стационаре с соблюдением постельного режима.

## **Железодефицитная анемия.**

### **B12 – дефицитная анемия**

#### **Мотивация**

Железодефицитная и B12 – дефицитная анемии являются самыми распространенными анемическими синдромами и составляют более 80% всех анемий. По данным ВОЗ (1979 г.), число людей с дефицитом железа во всем мире достигает 200 млн. человек. К наиболее уязвимым в отношении развития железодефицитной анемии группам относятся дети младших возрастных групп, беременные и женщины детородного возраста. В развитых странах Европы и на территории России около 10% женщин детородного возраста страдают железодефицитной анемией, а у 30% женщин наблюдается скрытый дефицит железа. Распространенность железодефицитной анемии у детей в нашей стране и в развитых европейских странах достигает 50%.

#### **Конкретные задачи.**

Студент должен знать:

- распространение данного заболевания
  - современные представления об этиологии и патогенезе анемий;
  - современные классификации;
  - клинические проявления, осложнения и исходы;
-

- современные принципы терапии анемий; а также основные направления профилактики;
- определение прогноза больного

Студент должен уметь:

- методически правильно осуществлять опрос жалоб и сбор анамнестических сведений;
- правильно и последовательно проводить физикальное обследование больного;
- правильно обосновать предварительный клинический диагноз;
- обосновать план обследования больного;
- оценивать результаты клинических, биохимических, иммунологических исследований крови, стеральной пункции, трепанобиопсии.
- провести дифференциальную диагностику;
- на основании клинических, лабораторных, инструментальных исследований, а также проведенной дифференциальной диагностики сформулировать и обосновать развернутый окончательный клинический диагноз;
- правильно оценивать тяжесть заболевания и диагностировать его осложнения;
- назначить и обосновать лечение больных с анемиями.

#### **Задания для самоподготовки:**

Систематизировать знания, полученные на кафедрах нормальной и патологической физиологии, патологической анатомии и фармакологии, а именно:

- изучить (повторить) и схематически представить патоморфологию, этиологию и патогенез анемий.
- изучить (повторить) характеристики железосодержащих препаратов, в том числе: показания, противопоказания, механизмы действия.

#### **Рекомендуемая литература по теме занятия:**

1 Основная - Алмазов В.А., Рябов С.И. Внутренние болезни./ Учебник для студентов медицинских институтов./ – СПб. – 2001.; Окорочков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. Конспекты лекций по теме «Анемии»

2. Дополнительная - Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону, М., 2005, том 6. Руководство по медицине. Мегс Manuel / Под ред. R. Berkov: Пер. с англ. В 2 т. – М.: Мир, 1997, Т. 1.; Журналы «Consilium-medicum» за 2000-2005 гг.; www.consilium-medicum.com.

#### **Задания для самоподготовки**

- Составить схему известных данных о патогенезе железодефицитной и В12 – дефицитной анемии.
- Тактика лечения больных с анемиями.

Вопросы для самоподготовки.

- Определение понятия железодефицитной и В12 – дефицитной анемии.
- Классификация железодефицитной и В12 – дефицитной анемии.
- Основные жалобы и клинические проявления при анемиях.
- Патогенез железодефицитной и В12 – дефицитной анемии..
- Дифференциальный диагноз железодефицитной и В12 – дефицитной анемии.
- Клиническая картина железодефицитной и В12 – дефицитной анемии..
- Диагностика
- Принципы лечения железодефицитной и В12 – дефицитной анемии.
- Прогноз больного.

#### **7.1 Введение**

частота и распространенность анемий.

Распространенность Железодефицитная и В12 – дефицитная анемии являются самыми распространенными анемическими синдромами и составляют более 80% всех анемий. По данным ВОЗ (1979 г.), число людей с дефицитом железа во всем мире достигает 200 млн. человек. К наиболее уязвимым в отношении развития железодефицитной анемии группам относятся дети младших возрастных групп, беременные и женщины

детородного возраста. В развитых странах Европы и на территории России около 10% женщин детородного возраста страдают железодефицитной анемией, а у 30% женщин наблюдается скрытый дефицит железа. Распространенность железодефицитной анемии у детей в нашей стране и в развитых европейских странах достигает 50%.

Определение. **АНЕМИЯ** – СОСТОЯНИЕ, ПРИ КОТОРОМ НАБЛЮДАЕТСЯ СНИЖЕНИЕ ГЕМОГЛОБИНА И/ИЛИ СНИЖЕНИЕ ЭРИТРОЦИТОВ.

119–90 Г/Л - ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ  
89- 70 Г/Л - СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ  
<70 Г/Л - ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

НОРМОХРОМНАЯ АНЕМИЯ - ЦП 0.85 – 1.05  
ГИПОХРОМНАЯ АНЕМИЯ - ЦП МЕНЕЕ 0.8  
ГИПЕРХРОМНАЯ АНЕМИЯ - ЦП БОЛЕЕ 1.05

ЦП = (НВ Г/Л X 0.03) : ЭР.

### **АНЕМИИ**

1. ВСЛЕДСТВИЕ НАРУШЕНИЯ КРОВООБРАЗОВАНИЯ (УМЕНЬШЕНИЕ ПРОДУКЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ)

- ЖДА
- В12
- ФОЛИЕВОДЕФИЦИТНАЯ
- АПЛАСТИЧЕСКАЯ

2. ВСЛЕДСТВИЕ ПОВЫШЕННОГО КРОВОРАЗРУШЕНИЯ - ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ (ВРОЖДЕННЫЕ И ПРИОБРЕТЕННЫЕ)

3. АНЕМИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ДРУГИХ ОРГАНОВ - АНЕМИИ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ, ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК, ПЕЧЕНИ, ЭНДОКРИННАЯ ПАТОЛОГИЯ, ИНФЕКЦИИ.

### **СИМПТОМЫ ПРИ АНЕМИИ**

1. СЛАБОСТЬ, ВЯЛОСТЬ, УТОМЛЯЕМОСТЬ, СНИЖЕНИЕ РУДОСПОСОБНОСТИ.
2. ОДЫШКА, ТАХИКАРДИЯ, КАРДИАЛГИЯ, СИСТОЛИЧЕСКИЙ ШУМ
3. ГОЛОВОКРУЖЕНИЕ, ОБМОРОКИ, ПОТЕМНЕНИЕ В ГЛАЗАХ
4. БЛЕДНОСТЬ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ
5. ЛОМКОСТЬ НОГТЕЙ, ВЫПАДЕНИЕ ВОЛОС, СУХОСТЬ КОЖИ
6. СНИЖЕНИЕ АППЕТИТА.
7. УМЕРЕННЫЕ ОТЕКИ

### **ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ АНЕМИИ:**

- КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗВЕРНУТЫЙ АНАЛИЗ КРОВИ С ПОДСЧЕТОМ ТРОМБОЦИТОВ, РЕТИКУЛОЦИТОВ, ЦВЕТНОГО ПОКАЗАТЕЛЯ, ЛЕЙКОЦИТАРНОЙ ФОРМУЛОЙ.
- СРЕДНИЙ ОБЪЕМ ЭРИТРОЦИТА, РАЗМЕРЫ (МАКРОЦИТОЗ, МИКРОЦИТОЗ, АНИЗОЦИТОЗ)
- ФОРМА ЭРИТРОЦИТОВ (ВОЗМОЖЕН ПОЙКИЛОЦИТОЗ)
- ГИПО- ИЛИ ГИПЕРХРОМИЯ
- ОПРЕДЕЛЕНИЕ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЖЕЛЕЗА, ФЕРРИТИНА, ТРАНСФЕРРИНА, ЖССС, В12, ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ.
- ПРИ НЕОБХОДИМОСТИ СТЕРНАЛЬНАЯ ПУНКЦИЯ

### **Метаболизм железа и дефицит железа**

#### **Эритропоэз**

Клетки крови развиваются из стволовых клеток, расположенных в костном мозге, и дифференцирующихся в лимфоциты, тромбоциты, гранулоциты и эритроциты. Их производство контролирует механизм обратной связи, и до тех пор, пока уже образованные клетки не созреют или не выйдут из костного мозга в кровотоки, новые клетки не развиваются, чтобы их заменить (Danielson и Wirkstrom, 1991). Эритропоэтин (ЭПО), вырабатываемый почками гормон, играет важную роль на этапе развития будущих эритроцитов. ЭПО, возможно, взаимодействует со специфическими рецепторами на поверхности эритроидных стволовых клеток и стимулирует их превращение в проэрипоэты, самую раннюю стадию развития эритроцитов, которые могут быть обнаружены при исследовании костного мозга. На следующем этапе, ЭПО стимулирует непрерывное развитие красных кровяных клеток путем усиления синтеза гемоглобина. Образовавшиеся ретикулоциты остаются в костном мозге около трех дней перед тем, как попасть в кровяное русло, где они

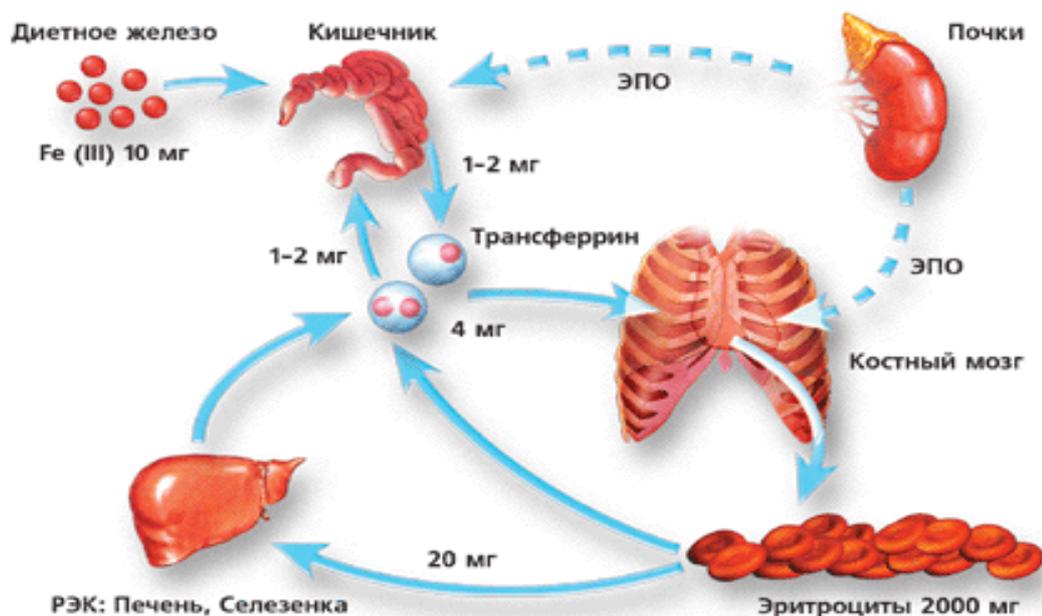
приблизительно через 24 часа теряют свое ядро, митохондрии, рибосомы и приобретают хорошо знакомую двояковогнутую форму эритроцитов.

## 1.2 Метаболизм железа.

### 1.2.1. Обмен железа.

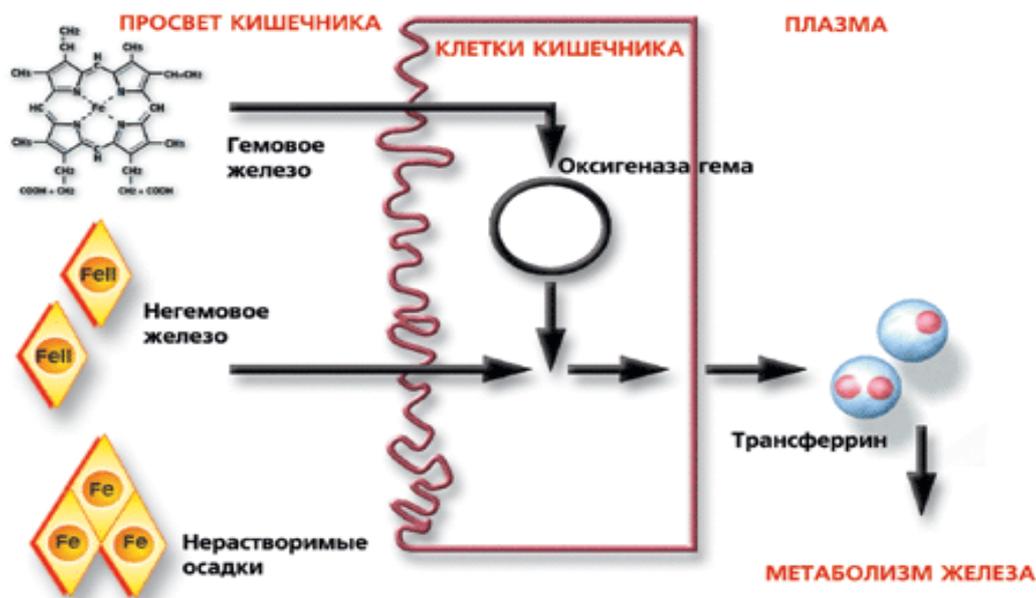
У взрослого здорового человека в среднем содержится около 3-4 г железа.

Около 60 % (2,4 г) всего железа находится в гемоглобине, а примерно 30 % железа входит в состав ферритина - депо железа. Депо железа - величина непостоянная, определяемая разницей между поступившим и выделенным из организма железом. Около 9 % железа находится в миоглобине, белке, переносящем кислород в мышцах. Приблизительно 1 % железа входит в состав ферментов, таких как цитохромы, каталазы, пероксидазы и др.



Способность организма выводить железо строго ограничена. Таким образом, процесс всасывания железа является основным в поддержании гомеостаза железа.

В целом, только малая часть железа, содержащегося в продуктах, абсорбируется.



Железо всасывается как в виде гема (10 % поглощаемого железа), так и в негемовой (9 %) форме с помощью ворсинок верхней части тонкого кишечника. Сбалансированная ежедневная диета содержит около 5-10 мг железа (гемового и негемового), но всасывается лишь 1-2 мг.

**Гемовое железо** (мясные продукты) всасывается как железопорфириновый комплекс с помощью специальных рецепторов (**осигеназа гемма** - специальный фермент, стимулирует распад комплекса железа и порфирина), на его усвоение не влияют другие компоненты пищи.

**Негемовое железо** (оно содержится в основном в листовых овощах) всасывается как разновидность железа поступающего из солей железа. На процесс абсорбции в кишечнике оказывает влияние ряд факторов: концентрация солей железа, пищевые продукты, pH, лекарственные препараты. Если в пище отсутствуют компоненты, способствующие всасыванию железа (например, аскорбиновая кислота), усваивается менее, чем 7 % железа, содержащегося в таких основных овощах, как рис, кукуруза, фасоль, соя, пшеница.

**Кальций** подавляет абсорбцию как гемового, так и негемового железа..

Большая часть трехвалентного железа Fe (III) образует нерастворимые соли, например, с фитином, танином и фосфатами, присутствующими в продуктах питания, и выводится с калом.

Биодоступность трехвалентного железа из пищевых продуктов и синтетических гидроокисных комплексов железа (III) определяется скоростью высвобождения железа из них и концентрацией железосвязывающих белков, таких как трансферрин, ферритин, муцины, интегрин и мобилферрин.

Количество железа, абсорбируемого организмом, строго контролируется механизмом, детали которого еще недостаточно изучены. Были выявлены различные факторы, которые влияют на усвоение железа, например уровень гемоглобина, величина запасов железа, степень эритропоэтической активности костного мозга и концентрация связанного с трансферрином железа. В тех случаях, когда синтез гемоглобина и эритроцитов повышен, например, во время беременности, у растущих детей, или после кровопотери, уровень всасывания железа возрастает.

**В клетках слизистой оболочки тонкого кишечника**, во время процесса всасывания, закисное железо (Fe(II)) превращается в окисное железо (Fe(III)) для того, чтобы быть включенным в состав трансферрина и транспортироваться по всему организму. Комплексы железа с трансферрином связываются со специфическими рецепторами на поверхности эритробластов и поглощаются пиноцитозом, внутри клетки железо освобождается, рецептор с апотрансферрином возвращается к поверхности эритробласта и апотрансферрин отщепляется. Железо поступает в митохондрии, где включается в протопорфирин с образованием гема, который в цитоплазме соединяется с глобином в молекулу гемоглобина.

**Трансферрин** синтезируется печенью. Он отвечает за транспортировку не только всосавшегося в кишечнике железа, но и железа, поступающего из разрушенных эритроцитов для повторного использования. В физиологических условиях заняты не более, чем 30 % железосвязывающих рецепторов трансферрина плазмы. Это определяет общую железосвязывающую способность плазмы.

Железо **хранится** в организме в виде ферритина и гемосидерина. На долю **ферритина** приходится большая часть хранимого железа, которое представлено в виде гидроокиси/оксида железа, заключенной в белковую оболочку, апоферритин.

Наиболее богаты ферритином предшественники эритроцитов в костном мозге, макрофаги и ретикулоэндотелиальные клетки печени.

**Гемосидерин** рассматривают как уменьшенную форму ферритина, в которой молекулы потеряли часть их белковой оболочки и сгруппировались вместе. При избытке железа, часть его, хранимая в печени в виде гемосидерина, увеличивается.

Запасы железа расходуются и возмещаются медленно и, поэтому, недоступны для экстренного синтеза гемоглобина при компенсации последствий острого кровотечения или других видов кровопотерь (Worwood, 1982).

Когда организм насыщен железом, то есть, им "заполнены" все молекулы апоферритина и трансферрина, уровень всасывания железа в желудочно-кишечном тракте уменьшается, напротив, при сниженных запасах железа, степень его абсорбции увеличивается настолько, что поглощение становится значительно больше.

**Латентный дефицит железа:** Уменьшение запасов железа: уровень железа ферритина снижен; увеличена концентрация эритроцитарного протопорфирина; насыщение трансферрина уменьшено; уровень гемоглобина в норме.

**Железодефицитная анемия** - клиничко-гематологический синдром, характеризующийся нарушением синтеза гемоглобина из-за развивающегося вследствие различных патологических (физиологических) процессов дефицита железа и проявляющегося симптомами анемии и сидеропении.

Железодефицитная анемия является самым распространенным анемическим синдромом и составляет приблизительно 80% всех анемий. По данным ВОЗ (1979 г.), число людей с дефицитом железа во всем мире достигает 200 млн. человек. К наиболее уязвимым в отношении развития железодефицитной анемии группам относятся дети младших возрастных групп, беременные и женщины детородного возраста.

## **Классификация.**

Различают:

1. Железодефицитные анемии **постгеморрагические**. Эту группу составляют анемии, развивающиеся на почве повторных небольших кровопотерь - метроррагии, гематурия и т.д.

2. Повышенная потребности в железе (беременность, потери в период лактации, ДОНОРСТВО и др.)

3. Патология желудочно-кишечного тракта. К ним относятся анемии, возникающие после гастрэктомии, обширных резекций тонкой кишки, при различных энтеропатиях. (нарушение функции всасывания железа в наиболее активной части желудочно-кишечного тракта - проксимальном отделе 12-перстной кишки).

4. Железодефицитные анемии вторичные - при инфекционных, воспалительных или опухолевых болезнях. Анемии здесь развиваются по причине больших потерь железа при гибели клеток опухолей, распаде тканей, микро- и даже макрогеморрагий, повышения потребностей в железе в очагах воспаления.

5. Ювенильная железодефицитная анемия - анемия, развивающаяся у молодых девушек (и чрезвычайно редко у юношей). Данная форма железодефицитного малокровия связана с генетическими или фенотипическими дисгормональными явлениями.

6. Алиментарные причины.

## **Клиническая картина.**

Клинические проявления железодефицитной анемии обусловлены, с одной стороны, наличием анемического синдрома, а с другой - дефицитом железа (гипосидерозом), к которому чувствительны различные органы и ткани.

Анемический синдром проявляется хорошо известными и неспецифическими для анемии любого происхождения симптомами. Основные жалобы больных сводятся к слабости, повышенной утомляемости, головокружениям, шуму в ушах, мельканию мушек перед глазами, сердцебиениям, одышке при физической нагрузке. Выраженность проявлений анемии зависит от темпов снижения уровня гемоглобина.

Синдром гипосидероза. Клинические проявления гипосидероза связаны с тканевым дефицитом железа, необходимого для функционирования органов и тканей. Основная симптоматика гипосидероза наблюдается со стороны кожи и слизистых оболочек. Отмечается сухость кожи, нарушение целостности эпидермиса. В углах рта появляются изъязвления, трещины с воспалительным валом. Типичным клиническим проявлением гипосидероза являются ломкость и слоистость ногтей, появление поперечной исчерченности. Волосы выпадают и секутся. Некоторые больные отмечают чувство жжения языка. Возможны извращения вкуса в виде неумоемого желания есть мел, зубную пасту, пепел и т.д., а также пристрастие к некоторым запахам (ацетон, бензин).

Одним из признаков гипосидероза является затруднение глотания сухой и твердой пищи - синдром Пламмера-Винсона. У девочек, реже у взрослых женщин, возможны дизурические расстройства, иногда недержание мочи при кашле, смехе. У детей могут наблюдаться симптомы ночного энуреза. К симптомам, связанным с дефицитом железа, относится мышечная слабость, связанная не только с анемией, но и с дефицитом железосодержащих ферментов.

При осмотре больных обращает на себя внимание бледность кожи, часто с зеленоватым оттенком. Отсюда старое название данного вида анемии - хлороз (зелень). Часто у больных железодефицитной анемией отмечается отчетливая "синевая" склер (симптом голубых склер).

## **ДИАГНОСТИКА ЖДА:**

Диагностика гипохромной анемии

Наиболее характерным признаком ЖДА является гипохромная анемия, при которой отмечается более выраженное снижение гемоглобина (цветной показатель менее 0.8).

отмечается гипохромия эритроцитов, анизоцитоз, со склонностью к микроцитозу, пойкилоцитоз, ретикулоциты в норме или снижены.

2. ДИАГНОСТИКА ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОГО ХАРАКТЕРА АНЕМИИ (снижение уровня гемоглобина (ниже 110 г/л), снижение уровня эритроцитов (ниже  $4 \times 10^9$  на литр), снижение цветного показателя (ниже 0.85), количество железа в сыворотке крови (негемоглобиновое железо), в норме 12-30 мкмоль в час, определяется методом комплексования железа с бета-фенантролином, общая железосвязывающая способность сыворотки: измеряется количеством железа, которое может связать 100 мл или 1 л сыворотки крови, в норме она равняется 30 - 80 мкмоль на литр, в норме свободный сидероферрин составляет 2/3 - 3/4 абсолютной способности сыворотки связывать железо.

ЭТИ ИССЛЕДОВАНИЯ ДОЛЖНЫ ПРОВОДИТЬСЯ ДО ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТАМИ ЖЕЛЕЗА!

3. Диагностика причины ЖДА.

Основным лабораторным признаком, позволяющим заподозрить железодефицитный характер анемии, является низкий цветной показатель, отражающий содержание гемоглобина в эритроците и представляющий собой расчетную величину. Поскольку при железодефицитной анемии

нарушен синтез гемоглобина из-за недостатка “строительного материала”, а продукция эритроцитов в костном мозгу снижается незначительно, то рассчитываемый цветной показатель всегда ниже 0,85, часто 0,7 и ниже (все железодефицитные анемии являются гипохромными).

В мазке периферической крови преобладают гипохромные эритроциты, микроциты - содержание гемоглобина в них меньше, чем в эритроцитах обычного размера. Наряду с микроцитозом отмечается анизцитоз (неодинаковая величина) и пойкилоцитоз (различные формы) эритроцитов. Количество сидероцитов (эритроциты с гранулами железа) резко снижено вплоть до полного отсутствия. Содержание ретикулоцитов в пределах нормы.

Содержание железа в сыворотке крови, исследуемого до начала терапии препаратами железа снижено, часто значительно. Нормальные показатели содержания сывороточного железа составляют 13-30 мкмоль/л у мужчин и 12-25 мкмоль/л у женщин.

Наряду с определением сывороточного железа диагностическое значение имеет исследование общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), отражающей степень “голодания” сыворотки или насыщения железом трансферрина. В норме ОЖСС составляет 30-85 мкмоль/л. У больных железодефицитной анемией отмечаются повышение ОЖСС, снижение процесса насыщения трансферрина.

Вследствие того, что запасы железа при железодефицитной анемии истощены, отмечается снижение содержания в сыворотке ферритина - железосодержащего белка, отражающего наряду с гемосидерином величину запасов железа в депо. Снижение уровня ферритина в сыворотке является наиболее чувствительным и специфическим лабораторным признаком дефицита железа и подтверждает железодефицитный характер анемического синдрома. Содержание ферритина в норме составляет в среднем 15-150 мкг/л.

Оценка запасов железа может быть проведена с помощью определения содержания железа в моче после введения некоторых комплексонов, связывающих железо и выводящих его с мочой, в частности десферала, а также при окраске мазков крови и костного мозга на железо и подсчете количества сидероцитов и сидеробластов. Число этих клеток при железодефицитной анемии значительно снижено.

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ДОЛЖЕН ПРОВОДИТЬСЯ С ДРУГИМИ ГИПОХРОМНЫМИ АНЕМИЯМИ: С СИДЕРОАХРЕСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ И ТАЛАССЕМИЕЙ (насл. гемолитич. анемия), анемиями, связанными с хроническими заболеваниями**

1. Существует группа гипохромных анемий, при которых содержание железа в организме и его запасы в депо находятся в пределах нормы или даже повышены, однако в связи с нарушением включения его в молекулу гемоглобина железо не используется для синтеза гема. Такие анемии обозначаются как сидероахрестические (ахрезия - неиспользование). Выделяют следующие формы:

- наследственные (аутосомные и рецессивные, чувствительные и рефрактерные к применению пиридоксина);
- связанные с дефицитом фермента гемсинтетазы, обеспечивающего включение железа в молекулу гема;
- приобретенные формы (алкогольная интоксикация, хроническая свинцовая интоксикация, воздействие некоторых медикаментов, миелопролиферативные заболевания, кожная порфирия, идиопатические формы).

Важное диагностическое значение при сидероахрестических анемиях имеет исследование порфиринового обмена. Эти исследования должны проводиться в специализированных лабораториях у больных с неясными гипохромными анемиями при отсутствии эффекта от препаратов железа.

Лечение данного анемического синдрома определяется основными причинами. При некоторых наследственных вариантах м.б. получен эффект от назначения **пиридоксина**. Если в основе гипохромной анемии лежит хроническая свинцовая интоксикация, то показано применение препаратов, выводящих свинец (натриевая соль ЭДТА). При высоком содержании сывороточного железа и положительной десфераловой пробе необходимо назначение десферала в качестве препарата, выводящего избыток железа из организма. Трансфузии эритроцитов следует проводить по строгим показаниям (выраженная анемия с наличием тяжелой сердечной недостаточности, признаки анемической гипоксии головного мозга).

**Препараты железа категорически противопоказаны! (риск развития гемосидероза).**

2.Талассемии - связаны с нарушением синтеза гемоглобина из-за патологии его глобиновой части. Это заболевание рассматривается обычно в группе гемолитических анемий;

Наиболее часто встречается нарушение синтеза  $\beta$ -цепи ( $\beta$ -талассемия), реже -  $\alpha$ -цепи ( $\alpha$ -талассемия). Вследствие неполноценности молекулы гемоглобина при талассемии происходит нарушение использования молекулой гемоглобина железа. Поэтому концентрация железа в сыворотке крови нормальная или повышенная, а общая железосвязывающая способность сыворотки снижена. В отличие от других гипохромных анемий при талассемии наблюдаются клинико-лабораторные признаки гемолиза - повышение количества ретикулоцитов в крови, повышение уровня непрямого билирубина, увеличение селезенки. Морфологической особенностью эритроцитов является наличие большого количества мишеневидных эритроцитов. Важное значение может иметь указание на семейные случаи заболевания.

3.Частыми инфекционно-воспалительными, заболеваниями ведущими к железоперераспределительным анемиям, являются активный туберкулез различной локализации, инфекционный эндокардит, нагноительные заболевания (абсцессы брюшной полости, легких, почек, эмпиема и др.), инфекции

мочевыводящих путей, холангит. Среди неинфекционных заболеваний подобный вариант анемии может развиваться при ревматических заболеваниях, хронических гепатитах. Последние носят, как правило, умеренно гипохромный характер, содержание железа в сыворотке может быть незначительно снижено, ОЖСС обычно в пределах нормы или умеренно снижена, что отличает этот вариант анемий от ЖДА.

Таблица. Основные дифференциально-диагностические признаки гипохромных анемий				
Показатели	ЖДА	Сидероахрестические анемии	Талассемии	Железоперераспределительные анемии
Сывороточное железо	↓	↑ / N (редко)	↑ / N	N / ↓
ОЖСС	↑	↓ / N	↓	N / ↓
Сывороточный ферритин	↓	↑ / N	↑	↑
Количество ретикулоцитов	N	N / ↑	↑	N / ↑
Мишеневидность эритроцитов	может быть	может быть	часто выражена	может быть
Базофильная пунктация эритроцитов	нет	есть	есть	нет
Содержание протопорфирина в эритроцитах	↑	↓ / ↑*	↑ / N	↑ / N
Количество сидеробластов и сидероцитов	↓	↑	↑	↑
Непрямой билирубин	N	N	↑	N
Проба с десфералом	"-"	"+"	"+"	"+"
Признаки гипосидероза	есть	нет	нет	нет
Эффект от препаратов железа	есть	нет**	нет**	нет
Примечание: ↑ - выше нормы; N - норма; ↓ - ниже нормы.				
* При наследственных формах содержание протопорфирина в эритроцитах снижено, а для свинцовой интоксикации характерно повышение содержания протопорфирина, ** Препараты железа категорически противопоказаны!				

### Лечение.

Существует 3 этапа лечения железодефицитной анемии.

**Первый этап - купирующая терапия** от 20 до 30 дней, восполняющая уровень гемоглобина и периферические запасы железа;

**второй - терапия, восстанавливающая тканевые запасы;**

**третий - противорецидивное лечение.**

В проведении купирующей терапии имеются два пути - пероральное и парентеральное введение железа.

В подавляющем большинстве случаев препараты железа следует назначать внутрь. Основные железосодержащие препараты представлены в виде сульфата железа, глюконата, хлорида, fumarата железа, глицинсульфата, причем наибольшей степенью абсорбции обладают препараты сульфата железа, а наименьшей глицинсульфата.

Препараты для перорального лечения железодефицитной анемии: гемостимулин, конферон, тардиферон, фенюльс, феррамид, ферро-град-500, ферроградумент, феррофолик-500, феррокаль, ферроцерон, фесовит, фефол, фефолвит и некоторые другие. Все они выпускаются в капсулах или в виде таблеток и драже. Их оптимальная для "среднего человека" суточная доза колеблется от 2 до 12 таблеток. Фенюльс, ферро-фолик-500, фесовит, фефолвит имеют в своем составе аскорбиновую кислоту. Со всеми остальными препаратами необходимо принимать аскорбиновую кислоту (0,35-0,5 г), которая значительно усиливает всасывание железа из желудочно-кишечного тракта.

Для парентерального введения имеются: венофер, фербитол (2мл в/м 1 раз), ферлецит (5мл в/в или 2 мл в/м 1 раз). У ряда больных они вызывают тошноту, рвоту, металлический вкус во рту, запоры, реже поносы, нередко возникают аллергические реакции в виде крапивницы, лихорадки, анафилактического шока, инфильтраты при в/м введении, развитием гемосидероза.

Парентерально препараты железа могут применяться при следующих клинических ситуациях:

-нарушение всасывания при патологии кишечника (энтериты, синдром недостаточности всасывания, резекция тонкого кишечника, резекция желудка по Бильрот II с включением двенадцатиперстной кишки);  
-обострение язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки;  
-непереносимость ПЖ для приема внутрь, не позволяющая продолжать лечение;  
-необходимость более быстрого насыщения организма железом, например, у больных ЖДА, которым предстоят оперативные вмешательства (миома матки, геморрой и др.).

#### **Выбор железосодержащего препарата для приема внутрь**

- Количество двухвалентного железа**
- Наличие в препарате веществ, улучшающих всасывание железа**
- Переносимость препарата**

При **выборе конкретного препарата и оптимального режима дозирования** необходимо иметь в виду, что адекватный прирост показателя гемоглобина при наличии ЖДА может быть обеспечен поступлением в организм от 30 до 100 мг двухвалентного железа. Учитывая, что при развитии ЖДА всасывание железа увеличивается по сравнению с нормой и составляет 2530% (при нормальных запасах железа всего 37%), необходимо назначать от 100 до 300 мг двухвалентного железа в сутки. Применение более высоких доз не имеет смысла, поскольку всасывание железа при этом не увеличивается. Таким образом, минимальная эффективная доза составляет 100 мг, максимальная 300 мг двухвалентного железа в сутки. Индивидуальные колебания в количестве необходимого железа обусловлены степенью дефицита железа в организме, истощения запасов, скоростью эритропоэза, всасываемостью, переносимостью и некоторыми другими факторами.

ПЖ следует принимать во время еды. В то же время всасывание железа лучше при приеме лекарственных препаратов перед едой.

**Предпочтительнее препараты, содержащие аскорбиновую кислоту (Сорбифер Дурулес).** Не рекомендуется запивать препараты железа чаем, так как танин образует с железом плохо растворимые комплексы. Не следует одновременно с препаратами железа принимать препараты кальция, тетрациклиновые и фторхинолоновые антибиотики.

#### **3. Оценка эффективности назначенного препарата**

- Количество ретикулоцитов через 7–10 дней после назначения препарата**
- Величина и темпы прироста гемоглобина каждую неделю**

### **В<sub>12</sub> - ДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ.**

В<sub>12</sub>-дефицитная анемия относится к группе мегалобластных анемий.

Мегалобластные анемии - группы заболеваний, характеризующихся ослаблением синтеза ДНК, в результате чего нарушается деление всех быстропролиферирующих клеток (гемопоэтических клеток, клеток кожи, клеток ЖКТ, слизистых оболочек). Кроветворные клетки относятся к наиболее быстро размножающимся элементам, поэтому анемия, а также нередко нейтропения и тромбоцитопения выходят на первый план в клинике. Основной причиной мегалобластной анемии является дефицит цианкобаламина или фолиевой кислоты.

**Анемия Аддисона – Бирмера (пернициозная) - В12-дефицитная анемия** – анемия, обусловленная дефицитом вит. В12, независимо от причины, характеризующаяся появлением в косном мозге мегалобластов, внутрикостномозговым разрушением эритрокариоцитов, гиперхромией, тромбоцитопенией и нейтропенией, атрофическими изменениями слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, изменениями нервной системы в виде фуникулярного миелоза.

Чаще этой анемией болеют лица старше 40-50 лет.

#### ***Этиология и патогенез.***

Роль цианкобаламина и фолиевой кислоты в развитии мегалобластной анемии связана с их участием в широком спектре обменных процессов и обменных реакций в организме. Фолиевая кислота в форме 5,10-метилентетрагидрофолата участвует в метилировании дезоксиуридина, необходимого для синтеза тимидина, при этом образуется 5-метилтетрагидрофолат.

Цианокобаламин является кофактором метилтрансферазной каталитической реакции, осуществляющей ресинтез метионина и одновременно регенерацию 5-метилтетрагидрофолата в тетрагидрофолат и 5,10-метилентетрагидрофолат.

При недостаточности фолатов и (или) цианкобаламина нарушается процесс включения уридина в ДНК развивающихся гемопоэтических клеток и образования тимидина, что обуславливает фрагментацию ДНК (блокирование ее синтеза и нарушение клеточного деления). При этом возникает мегалобластоз, происходит накопление больших форм лейкоцитов и тромбоцитов, их раннее внутрикостномозговое разрушение и укорочение жизни циркулирующих клеток крови. В результате гемопоз оказывается неэффективным, развивается анемия, сочетающаяся с тромбоцитопенией и лейкопенией.

Кроме того, цианкобаламин является коферментом в реакции превращения метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА. Эта реакция необходима для метаболизма миелина в нервной системе, в связи с чем при дефиците цианкобаламина наряду с мегалобластной анемией отмечается поражение нервной системы, в то время как при недостаточности фолатов наблюдается только развитие мегалобластной анемии.

Цианкобаламин содержится в пищевых продуктах животного происхождения - печени, почках, яйцах, молоке. Запасы его в организме взрослого человека (главным образом в печени) велики - около 5 мг, и если учесть, что суточная потеря витамина составляет 5 мкг, то полное истощение запасов при отсутствии поступления (нарушение всасывания, при вегетарианской диете) наступает только через 1000 дней. Цианкобаламин в желудке связывается (на фоне кислой реакции среды) с внутренним фактором - гликопротеином, продуцируемым париетальными клетками желудка, или другими связывающими белками - R-факторами, присутствующими в слюне и желудочном соке. Эти комплексы предохраняют цианкобаламин от разрушения при транспорте по ЖКТ. В тонкой кишке при щелочном значении pH под влиянием протеиназ панкреатического сока цианкобаламин отщепляется от R-протеинов и соединяется с внутренним фактором. В подвздошной кишке комплекс внутреннего фактора с цианкобаламином связывается со специфическими рецепторами на поверхности эпителиальных клеток, освобождение цианкобаламина из клеток кишечного эпителия и транспорт к тканям происходит с помощью особых белков плазмы крови - транскобаламинов 1,2,3, причем транспорт цианкобаламина к гемопоэтическим клеткам осуществляется преимущественно транскобаламином 2.

Фолиевая кислота содержится в зеленых листьях растений, фруктах, печени, почках. Запасы фолатов составляют 5-10 мг, минимальная потребность - 50 мкг в день. Мегалобластная анемия может развиваться через 4 месяца полного отсутствия поступления фолатов с пищей.

Различные этиологические факторы могут вызывать дефицит цианкобаламина или фолиевой кислоты (реже комбинированную недостаточность обоих) и развитие мегалобластной анемии.

**Дефицит цианкобаламина могут обусловить следующие причины:**

- низкое содержание в рационе
  - вегетарианство
- низкая абсорбция
- дефицит внутреннего фактора
  - пернициозная анемия
  - гастрэктомия
  - повреждение эпителия желудка химическими веществами
  - инфильтративные изменения желудка (лимфома или карцинома)
  - болезнь Крона
  - целиакия
  - резекция подвздошной кишки
  - атрофические процессы в желудке и кишке
- повышенная утилизация витамина B<sub>12</sub> бактериями при их избыточном росте
  - состояние после наложения желудочно-кишечного анастомоза
  - дивертикулы тощей кишки
  - кишечный стаз или обструкция, обусловленная стриктурами
- глистная инвазия
  - лентец широкий (*Diphyllobotrium latum*)
- патология абсорбирующего участка
  - туберкулез подвздошной кишки
  - лимфома тонкой кишки
  - спру
  - регионарный энтерит
- другие причины
  - врожденное отсутствие транскобаламина 2 (редко)
  - злоупотребление закисью азота (инактивирует витамин B<sub>12</sub> окисляя кобальт).
  - нарушение всасывания, обусловленное применением неомицина, колхицина

Причинами дефицита фолатов могут быть:

#### **1. Недостаточное поступление**

- скудный рацион
- алкоголизм
- нервно-психическая анорексия
- парентеральное питание
- несбалансированное питание у пожилых

#### **2. Нарушение всасывания**

- мальабсорбция
- изменения слизистой оболочки кишечника
- целиакия и спру
- болезнь Крона
- регионарный илеит

- лимфома кишечника
  - уменьшение реабсорбирующей поверхности после резекции тощей кишки
  - прием антиконвульсантов
- 3. Увеличение потребности**
- беременность
  - гемолитическая анемия
  - эксфолиативный дерматит и псориаз
- 4. Нарушение утилизации**
- алкоголизм
  - антагонисты фолатов: триметоприм и метотрексат
  - врожденные нарушения метаболизма фолатов

**Клиническая картина:** анемия развивается относительно медленно и может быть малосимптомной. Клинические признаки анемии неспецифичны: слабость, быстрая утомляемость, одышка, головокружение, сердцебиение. Больные бледны, субиктеричны. Есть признаки глоссита - с участками воспаления и атрофии сосочков, лакированный язык, может быть увеличение селезенки и печени. Желудочная секреция резко снижена. При фиброгастроскопии выявляется атрофия слизистой оболочки желудка, которая подтверждается и гистологически. Наблюдаются и симптомы поражения нервной системы (фуникулярный миелоз), которые не всегда коррелируют с выраженностью анемии. В основе неврологических проявлений лежит демиелинизация нервных волокон. Отмечаются дистальные парестезии, периферическая полиневропатия, расстройства чувствительности, повышение сухожильных рефлексов. Таким образом для В<sub>12</sub>-дефицитной анемии характерна триада:

- поражение крови
- поражение ЖКТ
- поражение нервной системы

**Анемический синдром.**

Слабость, одышка, тахикардия при небольшой ФН, мелькание темных пятен перед глазами. Характерно постепенное развитие поскольку запасы вит. В<sub>12</sub> велики. По причине внутрикосного разрушения клеток возможно желтушное окрашивание кожи, умеренное увеличение печени и селезенки, повышение непрямого билирубина, иногда лихорадка.

**Поражение желудочно-кишечного тракта.**

Может быть глоссит (описан Гунтером), когда слизистая языка розовая, сосочки сглажены, язык полированный, сопровождается болями, жжением, пощипыванием. Атрофический гастрит может быть не только причиной, но и следствием болезни. Часто отрыжка, тяжесть в эпигастрии.

**Нарушение функций нервной системы – фуникулярный миелоз.**

Вследствие поражения боковых и задних столбов спинного мозга и повреждения аксонов (периферические невриты). Чаще симптоматика со стороны н/конечностей: мышечная слабость, ползание мурашек, ватные ноги, шаткость и неуверенность походки (потеря проприоцептивной чувствительности). Поражение чаще симметричное. Редко поражаются верхние конечности, нарушается обоняние и слух, психические изменения, функции тазовых органов.

**Диагностика:**

1. Клинический анализ крови
  - снижение количества эритроцитов
  - снижение гемоглобина
  - повышение цветного показателя (выше 1.05)
  - макроцитоз (относится к группе макроцитарных анемий)
  - базофильная пунктация эритроцитов, наличие в них телец Жолл и колец Кебота
  - появление ортохромных мегалобластов
  - снижение ретикулоцитов
  - лейкопения
  - тромбоцитопения
  - снижение моноцитов
  - анэозинфилия
2. В окрашенных мазках - типичная картина: наряду с характерными овальными макроцитами встречаются эритроциты нормального размера, микроциты и шизоциты - пойкило- и анизоцитоз.
3. Уровень билирубина в сыворотке повышен за счет непрямой фракции
4. Обязательна пункция костного мозга так как такая картина на периферии может быть при лейкозе, гемолитической анемии, апластических и гипопластических состояниях (однако, необходимо отметить,

что гиперхромия характерна именно для В<sub>12</sub>-дефицитной анемии). Костный мозг клеточный, число ядросодержащих эритроидных элементов увеличено в 2-3 раза против нормы, однако эритропоэз неэффективный, о чем свидетельствует снижение числа ретикулоцитов и эритроцитов на периферии и укорочение их продолжительности жизни (в норме эритроцит живет 120-140 дней). Находят типичные мегалобласты - главный критерий постановки диагноза В<sub>12</sub>-дефицитная анемия. Это клетки с "ядерно-цитоплазматической диссоциацией" (при зрелой гемоглобинизированной цитоплазме нежное, сетчатого строения ядро с нуклеолами); также обнаруживаются клетки гранулоцитарного ряда большого размера и гигантские мегакарициты.

### **Лечение.**

- диета: ограничить жиры, так как они являются тормозом для кроветворения в костном мозге. Повысить содержание белков в пище, а также витаминов и минеральных веществ
- витамин В<sub>12</sub> в виде цианкобаламина и оксикобаламина. Эти препараты отличаются по усвояемости. Цианкобаламин усваивается быстро. Оксикобаламин - более медленно.

Принципы терапии:

- насытить организм витамином
- поддерживающая терапия
- предупреждение возможного развития анемии

Чаще пользуются цианкобаламином в дозах 200-300 микрограмм (гамм). Данная доза применяется если нет осложнений (фуникулярный миелоз, кома). Сейчас применяют 500 микрограмм ежедневно. Вводят 1-2 раза в день. При наличии осложнений 1000 микрограмм. Через 10 дней доза уменьшается. Инъекции продолжаются 10 дней. Затем, в течение 3 месяцев еженедельно вводят 300 микрограмм. После этого, в течение 6 месяцев делается 1 инъекция в 2 недели.

Если причиной анемии явилось нарушение выработки внутреннего фактора, то назначают глюкокортикоиды.

Если причиной анемии явилась глистная инвазия, то дают фенасал.

До постановки диагноз (периферическая кровь, стерильная пункция) нельзя вводить витамин В <sub>12</sub> , так как сразу отреагирует периферическая кровь и костный мозг и диагностика будет трудна.
---

### **Критерии оценки эффективности терапии:**

- резкий ретикулоцитоз через 5-6 инъекций, если его нет то имеется ошибка диагностики
- полное восстановление показателей крови происходит через 1.5 - 2 месяца, а ликвидация неврологических нарушений в течение полугода

Диагноз фолиеводефицитной анемии подтверждается определением содержания фолиевой кислоты в сыворотке крови и эритроцитах при использовании микробиологических методов. Лечение осуществляется препаратами фолиевой кислоты в дозе 5-10 мг/сут. Профилактика фолиеводефицитной анемии должна проводиться у беременных женщин, имеющих риск развития этого дефицита в дозе не более 5 мг в сутки.

## **Острые лейкозы.**

### **Мотивация:**

В общей структуре смертности от злокачественных заболеваний доля лейкозов составляет практически 10%. При этом у мужчин злокачественные опухоли гематологической природы (лейкозы) занимают 4-е место по распространенности после злокачественных опухолей легких, предстательной железы и колоректального отдела кишечника. Острые лейкозы занимают ведущее место в структуре заболеваемости гемобластозами, составляя 1/3 от их общего числа. Начало заболевания проходит практически латентно, первые клинические симптомы появляются на определенной стадии опухолевой прогрессии. Врач должен знать о диагностических критериях острого лейкоза, методах верификации диагноза и своевременно направить больного в специализированный гематологический стационар.

### **Конкретные задачи:**

Студент должен знать:

- определение острого лейкоза
- место острых лейкозов в классификации гемобластозов
- этиологические факторы острых лейкозов
- современные представления о патогенезе (цитопатогенезе) острых лейкозов

- классификацию острых лейкозов (FAB –classification)
- основные жалобы и клинические синдромы у больного с острым лейкозом
- методы верификации и диагностические критерии острого лейкоза
- принципы и этапы лечения острых лейкозов

#### Студент должен уметь:

- методически правильно собрать жалобы и анамнез
- провести физикальное исследование больного
- сформулировать предварительный диагноз и обосновать его на основании клинических данных
- составить план обследования больного
- правильно оценить результаты исследований ( клинический анализ крови, миелограмма, цитохимические методы)
- сформулировать клинический диагноз больного ХГ

#### Задания для самоподготовки:

- Повторить схему кроветворения.
- Показатели нормального анализа крови и миелограммы..

#### Вопросы для самоподготовки:

- определение понятия гемобластозов и острого лейкоза
- этиологические факторы гемобластозов
- классификация острых лейкозов (FAB)
- основные жалобы и варианты клинических проявлений при остром лейкозе
- план обследования больного с подозрением на гемобластоз
- диагностические критерии острого лейкоза
- дифференциальный диагноз
- основные принципы и этапы лечения острого лейкоза
- прогноз

Определение.

Гемобластозы – злокачественные опухоли кроветворной ткани в результате мутации гемопоэтической клетки. **Различают гемобластозы костномозгового происхождения (острые и хронические лейкозы) и внекостномозгового происхождения (злокачественные лимфомы и неходжкинские лимфомы).**

Острый лейкоз (ОЛ) – это заболевание из группы гемобластозов, злокачественная опухоль кроветворной ткани, исходящая из костного мозга, патоморфологическим субстратом которой являются лейкозные бластные клетки, соответствующие родоначальным элементам одного из ростков кроветворения с признаками нарушенной дифференцировки клеток.

#### Этиология.

Следует подчеркнуть, что в настоящее время в качестве причины развития ОЛ рассматривается полиэтиологическая природа заболевания.

Данные эпидемиологических исследований позволяют утверждать, что в семьях лиц, больных острым лейкозом, риск заболеваемости повышается почти в 3-4 раза. Об определенном значении **генетических факторов** свидетельствует увеличение заболеваемости при некоторых генетических нарушениях и аномалиях развития (болезнь Дауна, синдром Клайнфелтера и др.). При наличии острого лейкоза у одного из монозиготных близнецов вероятность заболевания другого составляет 25%. Считается, что роль генетических факторов ограничивается формированием предрасположенности к лейкозу, а затем реализуется под воздействием лучевых, химических факторов.

Повышение мутабельности может быть вызвано наследственной нестабильностью генетического аппарата под воздействием онкогенных факторов.

В качестве возможной причины мутации кроветворной клетки рассматривается воздействие **ионизирующей радиации**. Например, доказанное увеличение числа острых лейкозов после атомного взрыва в Японии, причем частота острого лимфобластного лейкоза среди лиц, находящихся на расстоянии до 1,5 км от эпицентра взрыва почти в 45 раз больше, чем среди тех, кто находился за пределами этой зоны. Не вызывает сомнения развитие так называемых вторичных лейкозов после лучевой терапии. Обсуждение ятрогенных онкогенных факторов привело к разумному ограничению рентгенодиагностических процедур, изъятием радиоактивного фосфора, ограничению применения лучевой терапии у неонкологических больных. Ряд авторов указывает на причастность к развитию острых лейкозов некоторых **лекарственных средств** (бутадиион, левомецитин, цитостатические препараты), а также контакты с некоторыми **химическими веществами**, лаками, красками, пестицидами, бензолом.

Широко осуждается **вирусная теория**. У некоторых животных вирусная теория лейкозов доказана путем выделения вируса: вирус Гросса мышей, вирус Рауса у кур, которые способны вызвать опухолевый процесс и у обезьян и трансформировать в культуре ткани гемопоэтической клетки человека. В 1982 году был выделен ретро-вирус от больного Т-клеточным лейкозом – человеческий Т-клеточный вирус I-HTLV-I. Как и другие ретро-вирусы (HTLV-2 – волосатоклеточный лейкоз, HTLV-3 – вирус СПИД) вирус с помощью реверсивной транскриптазы способствует внедрению вирусного генома в ДНК клетки хозяина, в результате чего клетка получает новую генетическую информацию, непрерывно пролиферирует без дифференцировки (мутация). При острых лейкозах у большинства больных при цитогенетических исследованиях выявляют изменения состояния хромосомного аппарата, заключающиеся не только в изменении количества хромосом, но и в различных нарушениях целостности хромосом.

Таким образом, один из лейкозогенных агентов (вирус, ионизирующая радиация, химическое вещество), возможно, при условии наследственной нестабильности генетического аппарата, вызывает мутацию гемопоэтической клетки 1, 2 или 3 класса, родоначальницы опухолевого клона.

#### **Цитопатогенез острых лейкозов:**

По законам моноклонального роста одна мутировавшая гемопоэтическая клетка дает начало образованию опухолевого клона в костном мозге. Лейкозные опухолевые клетки обнаруживают характерные свойства: снижение колониеобразующей способности, асинхронизм процессов пролиферации и дифференцировки, при этом чаще блокада дифференцировки. Одна мутировавшая клетка дает после деления огромное количество клеток (за 3 месяца  $10^{18}$  клеток) массой 1 кг и начинаются клинические проявления. Процесс этот сложен, в основе его лежат конкурентные взаимоотношения нормальных и опухолевых клеток. Злокачественные клетки избирательно угнетают нормальные клетки, сами более активно отвечают на ростовые факторы. При такой ситуации фракция пролиферирующих нормальных клеток–предшественников постепенно истощается. По мере развития острого лейкоза клетки обретают способность расти вне органов кроветворения: в коже, почках, мозговых оболочках и т.п.

#### **Классификация.**

В 1975 г. гематологами Франции, США и Великобритании была создана **ФАБ (FAB) – классификация острых лейкозов.**

### **ОСТРЫЕ ЛИМФОБЛАСТНЫЕ ЛЕЙКОЗЫ (ОЛЛ)**

**L1** - (микрولىмфобластный вариант) характеризуется маленьким размером лимфобластов; чаще правильной формой ядра с мелкими, плохо визуализируемыми нуклеолами или без них вообще; высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. На его долю приходится не более 20 - 25%. Чаще встречается у детей.

**L2** - ОЛЛ наиболее variabelен. Чаще лимфобласты имеют большой диаметр; ядро их неправильной формы; нуклеолы отчетливые и хорошо видны в световом микроскопе; цитоплазма бледной окраски, количество ее выражено умеренно. Этот вариант наиболее часто встречается у взрослых (около 70% случаев среди всех форм ОЛЛ).

**L3** - достаточно редкий по своей частоте вариант ОЛЛ (менее 5% случаев). Лимфобласты крупные, напоминают таковые при лимфоме Беркитта; ядро их правильной формы; большая отчетливая нуклеола (одна или более); выражены базофилия и вакуолизация достаточной по количеству цитоплазмы

Цитохимически все ОЛЛ являются негативными на миелопероксидазу, судан черный (окраска на липиды), хлорацетатэстеразу и  $\alpha$ -нафтилэстеразу. Наиболее характерной является выраженная реакция на гликоген в виде концентрических скоплений вокруг ядра лимфобласта его грубых гранул {PAS реакция в глыбчатой или гранулярной форме). Положительная реакция на кислую фосфатазу при возможной отрицательной реакции на гликоген отличает Т-клеточный ОЛЛ.

В настоящее время согласно иммунологической классификации различают:

- ОЛЛ В-клеточной линии (или ни-Т-ОЛЛ);
- ОЛЛ Т-клеточной линии (или Т-ОЛЛ);
- недифференцируемый ОЛЛ (или ни-Т, ни-В-ОЛЛ).

### ***ОСТРЫЕ НЕЛИМФОБЛАСТНЫЕ ЛЕЙКОЗЫ (ОНЛЛ)***

В группе острых миелоидных лейкозов, согласно FAB-классификации, в настоящее время выделяют следующие варианты:

#### ***МО - острый миелобластный недифференцированный лейкоз.***

➤ Подавляющее большинство бластных клеток не может быть определено как миелобласты обычными морфологическими и цито-химическими методами, но при ультраструктурном исследовании в них обнаруживаются пероксидазоположительные гранулы или при иммунофенотипировании они экспрессируют хотя бы один маркер миелоидной направленности (CD33, CD13, CD14).

#### ***М1 - острый миелобластный лейкоз без созревания.***

- В бластных клетках одна и более четкая нуклеола.
- Отсутствие зернистости или наличие малого числа азурофильных гранул, палочек Ауэра
- Наличие 3% и менее промиелоцитов.

#### ***М2 - острый миелобластный лейкоз с созреванием.***

➤ Бластные клетки обычно богаты нуклеолами, содержат много азурофильных гранул и палочек Ауэра. Наличие более 3% промиелоцитов и более 10% клеток гранулоцитарного ряда с признаками созревания. Менее 20% предшественников моноцитов. Миелоциты, метамиелоциты и гранулоциты костного мозга часто с морфологическими признаками аномального созревания.

### ***М3 - острый промиелоцитарный лейкоз,***

#### ***Классический вариант М3:***

- Большинство клеток представлено аномальными промиелоцитами (более 30%).
- Характерным признаком является обильная зернистость цитоплазмы.
- Ядро может быть различного размера и формы, часто двухлопастное.
- Практически всегда присутствуют палочки Ауэра, располагающиеся пучками.
- Часто выявляется много разрушенных клеток с лежащими вокруг многочисленными гранулами и палочками Ауэра.

### ***М4 - острый миеломонобластный лейкоз.***

- Характерны признаки, свойственные М2-варианту; но в костном мозге обнаруживается более 20% промиелоцитов и моноцитов.
- Процент миелобластов и промиелоцитов всегда более 20
- Может отмечаться увеличение числа промиелоцитов и моноцитов в периферической крови.

### ***М5 - острый монобластный лейкоз.***

- Более 80% незэритроидных ядродержащих клеток представлены моноцитоподобными клетками. М5 имеет 2 подварианта:

#### ***М5а - острый монобластный лейкоз без созревания.***

- В костном мозге более 80% монобластов и менее 3% клеток с признаками дифференцировки.
- Бласты больших размеров (до 30 мкм в диаметре) с нежным ядерным хроматином, с четкой нуклеолой, широкой базофильной, нередко с псевдоподиями, цитоплазмой, в которой либо нет зернистости, либо редко выявляются азурофильные гранулы.

#### ***М5б - острый монобластный лейкоз с созреванием.***

- В костном мозге более 80% промиелоцитов.
- Ядра клеток складчатые, могут выявляться нуклеолы, серо-голубая цитоплазма с азурофильными гранулами.
- Процент моноцитов в периферической крови выше, чем в костном мозге.

### ***М6 - острый эритробластный лейкоз (эритромиелоз).***

- В костном мозге преобладают анаплазированные эритробласты и одновременно увеличивается процент миелобластов.

При диагностике необходимо ориентироваться на процент ядродержащих клеток красного ряда:

- если он больше или равен 50 и процент миелобластов больше или равен 30, то устанавливается диагноз М6;
- если процент ядродержащих клеток красного ряда не превышает 50, а процент миелобластов не превышает 30, то процентное содержание последних высчитывается без учета ядродержащих клеток красного ряда.
- В том случае, если процент миелобластов при повторном подсчете окажется более 30, то также устанавливается диагноз М6.
- Этот же диагноз устанавливается, если в периферической крови более 30% бластов, а в костном мозге - менее 30%.

### ***М7 - острый мегакариобластный лейкоз.***

- По аналогии с МО выявляется скорее с помощью электронной микроскопии (идентификация тромбоцитарной пероксидазы) и иммунологических методов (наличие тромбоцитарного гликопротеина Ib или Ib/IIIa внутри бластных. клеток и поверхностных клеточных маркеров CD41 и CD42b).
- В костном мозге более 30% мегакариобластов

2 этап. На основании международной классификации сформулировать клинический диагноз больного, составить план дальнейшего обследования.

**Клиника острых лейкозов:**

Клиническая симптоматика развернутой стадии острого лейкоза складывается из пяти основных синдромов:

1. гиперпластического
2. геморрагического
3. анемического
4. интоксикационного
5. инфекционных осложнений

Гиперпластический синдром проявляется умеренным и безболезненным увеличением лимфоузлов, печени, селезенки (30-50%) у 1/4 больных – увеличение миндалин, лимфоузлов средостения с симптомами сдавления. Появляются кожные лейкозные инфильтраты (лейкемиды) в виде красновато-синеватых бляшек. Лейкозная гиперплазия и инфильтрация костного мозга приводят к угнетению нормального кроветворения, в результате чего развиваются анемия и тромбоцитопения. Тяжелая анемия (гемоглобин ниже 60 г/л, эритроциты менее  $1,0 - 1,2 \cdot 10^{12}$ ) отмечается у 20% больных.

Глубокая тромбоцитопения (ниже  $50 \cdot 10^9$ /л) служит основной причиной одного из самых коварных клинических синдромов – геморрагического, который наблюдается у 50-60% больных. Геморрагические проявления весьма переменны: от мелкоочечных и мелкопятнистых одиночных высыпаний на коже и слизистых оболочках до обширных кровоизлияний и профузных кровотечений – носовых, маточных, желудочно-кишечных, почечных и др. Кровоизлияния очень часто сопровождаются неврологическими нарушениями, острыми расстройствами мозгового кровообращения.

Инфекционные процессы, наблюдаемые у 80-85% больных острым лейкозом, являются грозным, труднокупируемым осложнением. Наиболее многочисленна группа инфекционных осложнений бактериального происхождения (70-80%), включающая пневмонии, сепсис, гнойные процессы. Тяжелые инфекционные осложнения вирусного и грибкового генеза наблюдаются реже у 4-12 и 18-20% больных. В последнее время уменьшилась роль стафилококковой инфекции и возросло значение грамотрицательной флоры. Количество грибковых инфекций обнаруживает тенденцию к увеличению до 20%. Вирусные инфекции стали протекать тяжелее, участились случаи цитомегаловирусной инфекции, герпеса.

Клиническим проявлением локализации лейкозного процесса в оболочках и веществе головного мозга является синдром нейролейкемии. Симптоматика нейролейкоза чаще развивается постепенно и характеризуется повышением внутричерепного давления и локальной симптоматики: менингоэнцефалический синдром, псевдотуморозный, расстройства функции черепно-мозговых нервов, поражения периферических нервов.

**Картина крови развернутой стадии** острого лейкоза весьма характерна. Помимо анемии и тромбоцитопении, отмечается изменение числа лейкоцитов в довольно широких пределах: от 1 до  $100 \cdot 10^9$ /л с преобладанием форм с нормальным и лейкопеническим (38%) или сублейкемическим (44%) числом лейкоцитов. Лишь у 18% больных количество лейкоцитов превышает  $50 \cdot 10^9$ /л. У 20% больных бластные клетки в гемограмме отсутствуют. У большинства больных количество бластных форм составляет от нескольких процентов до 80-90%. Клеточный состав гемограммы часто бывает мономорфным, представлен в основном бластными клетками. Зрелые гранулоциты выявляются в виде единичных палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов. Между бластными клетками и зрелыми гранулоцитами почти нет промежуточных форм, что отражает провал в кроветворении – лейкоэмическое зияние (**hiatus leukemicus**). При

нелимфобластных острых лейкозах в гемограмме могут обнаруживаться незрелые гранулоциты: промиелоциты, миелоциты, однако их количество невелико (не более 10%).

Основное диагностическое значение имеет **исследование костного мозга**. Основу диагностики острого лейкоза составляет обнаружение в пунктате костного мозга более **30%** бластных клеток. В отличие от четких критериев острого лейкоза в миелограмме, изменения в анализах периферической крови (наличие бластных клеток, лейкоцитоз или лейкопения, анемия, тромбоцитопения) являются частой, но не абсолютно обязательной и в разной степени выраженной лабораторной находкой.

### ***Стадии острого лейкоза:***

*Первая атака заболевания* - это стадия развернутых клинических проявлений, первый острый период, охватывающий время от первых клинических симптомов, установления диагноза, начала лечения до получения эффекта от лечения. Начальная стадия при острых лейкозах не очерчена. Небольшие симптомы интоксикации – повышенная утомляемость, слабость – неопределенны, наблюдаются не у всех больных. Под влиянием терапии может развиваться ремиссия – полная и неполная

*Полной клинико-гематологической ремиссией* называется состояние, характеризующееся полной нормализацией клинической симптоматики (не менее 1 мес.), анализов крови и костного мозга с наличием в миелограмме не более 5% бластных клеток и не более 30% лимфоцитов, может быть незначительная анемия (не ниже 100 г/л), небольшая тромбоцитопения (не менее  $100 \cdot 10^9/\text{л}$ ).

*Неполная клинико-гематологическая ремиссия* – это состояние, при котором нормализуются клинические показатели и гемограмма, но в пунктате костного мозга сохраняется не более 20% бластных клеток. Вслед за ремиссией следует рецидив заболевания.

*Рецидив заболевания* обусловлен реверсией лейкозного процесса к прежним показателям в результате выхода остаточной лейкозной клеточной популяции из-под контролирующего действия цитостатической терапии. Клиника более выражена, чем в I стадии и труднее поддается терапии. В костном мозге нарастает бластоз, в периферической крови – цитопения.

В соответствии с числом ремиссий может быть несколько рецидивов. Полные клинико-гематологические ремиссии более 5 лет (4 стадия) многие авторы расценивают как выздоровление. Однако рецидивы лейкоза отмечены и после 5, 7 и даже 10 лет ремиссии. Терминальная стадия лейкоза может выделяться как завершающий этап опухолевой прогрессии при полном истощении нормального кроветворения, резистентности к цитостатической терапии.

### ***Лечение острых лейкозов.***

Основное в лечении острых лейкозов - цитостатическая терапия, направленная на максимальное уничтожение опухолевых клеток. Современный этап химиотерапии отличается применением программ, составленных в зависимости от патоморфологических форм, особенностей течения заболевания. Эти программы позволили добиться ремиссии у 80-95% детей, 60-80% взрослых.

Разработка программ цитостатической терапии согласуется с данными клеточной кинетики при острых лейкозах. Известно, что пролиферирующие клетки проходят фазы митотического цикла: фаза митоза (M) самая короткая, характеризуется образованием двух дочерних клеток, постмитотическая фаза ( $G_1$ ) отражает период стабилизации, отдыха, фаза синтеза (S) характеризуется синтезом, удвоением ДНК, премитотическая фаза ( $G_2$ ), когда клетка готова к делению.

С позиций клеточной кинетики все химиопрепараты делятся на 2 группы.

Первая группа – это химические агенты, специфически действующие на клеточный цикл. Вторая группа – вещества, действие которых проявляется независимо от цикла (циклонеспецифичные).

При проведении терапии необходимо учитывать следующие принципиальные положения:

- ✚ сочетание цитостатических препаратов оказывает большее цитостатическое действие, причем комбинировать необходимо препараты различной фазовой и циклоспецифичности с нециклоспецифическими средствами, чтобы охватить большее количество лейкозных клеток.;
- ✚ соблюдение цикличности и прерывистости в применении терапии;
- ✚ длительность, упорность, достаточная активность терапии

В комбинированной цитостатической терапии различают следующие этапы:

- ✓ индукция ремиссии
- ✓ консолидация ремиссии
- ✓ профилактика нейролейкемии
- ✓ лечение в ремиссии
- ✓ постиндукционная терапия

Индукция ремиссии заключается в проведении курсовой цитостатической терапии по эффективным программам. При условии развития ремиссии следующим этапом является консолидация (закрепление) ремиссии. Допустимо повторение индукционной терапии или проведение более агрессивных схем. Задачей лечения в период ремиссии является дальнейшая максимальная редукция бластных клеток. В этот период осуществляют непрерывную низкодозную поддерживающую терапию или периодические курсы реиндукции.

#### ЛЕЧЕНИЕ НЕЛИМФОБЛАСТНЫХ (ОСТРЫХ МИЕЛОДИНЫХ) ЛЕЙКОЗОВ:

Своевременная терапия острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) включает как химиотерапию, так и трансплантацию костного мозга.

Первичная доза лечения называется индукционной химиотерапией. Наиболее эффективными препаратами являются цитарабин (ара-С) и антрациклины (даунорубцин). Базисная программа «7+3» заключается в использовании Ара-С в дозе 100 мг/м<sup>2</sup>/сутки в течение 7 дней и даунорубцина (рубомидина) в дозе 45 мг/м<sup>2</sup>/сутки в течение 3 дней при непрерывной инфузии.

В последние 20 лет с целью повышения эффективности производились многочисленные попытки модификации основной программы терапии острых нелимфобластных лейкозов. Однако, увеличение доз, продолжительности курса, добавление препаратов других групп не привели к существенному улучшению результатов индукционной терапии.

Схема лечения «5+2» дает на 10% ремиссии меньше (цитозар 100 мг/м<sup>2</sup> 5 дней, рубомидин 60 мг/м<sup>2</sup> 2 дня).

Схема ОАП (онковин 2 мг/день в/в, цитозар 100 мг/м<sup>2</sup> 7 дней, преднизолон 100 мг внутрь 5 дней).

Схема ДАТ (схема «7+3» + тиогуанин) 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь ежедневно. Сразу после констатации полной ремиссии проводят несколько (обычно три) курсов консолидации по программе индукции или близкой к ней. Но наиболее современным подходом к проблеме постииндукционной терапии является проведение нескольких курсов терапии, интенсивность которых превышает индукционную, для этой цели используются программы терапии, включающие так называемые высокие дозы цитозара ( до 3 г/м<sup>2</sup>

каждые 12 часов). Также используют митоксантрон в комбинации с цитозин-арабинозидом.

При сохранении полной ремиссии переходят к следующему этапу – поддерживающей терапии в ремиссии: курсы «5+2» проводятся с интервалом 2,5 – 3 недели в течение 5 лет. Другой вариант терапии в ремиссию: ежемесячные введения Ара – С 200 мг/м<sup>2</sup> 5 дней в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами: 1 мес. – меркаптопурин 75 мг/м<sup>2</sup> каждые 12 часов 5 дней курса, 2 мес. – циклофосфан 1000 мг/м<sup>2</sup> 1 день курса, 3 месяц – СССНИ 75 мг/м<sup>2</sup> 1 день курса, 4 месяц – рубомицин 45 мг/м<sup>2</sup> 1,2 день курса, 5 месяц – винкристин 2 мг 1 день курса. Затем препараты меняются в отраженном порядке.

По данным многих авторов, риск рецидива после химиотерапии колеблется от 60 до 90%; а пятилетняя выживаемость после химиотерапии – от 10 до 50% больных острыми нелимфобластными лейкозами. Для лечения острого промиелоцитарного лейкоза используется ретиноевая кислота. Проведение трансплантации костного мозга (ТКМ), а особенно у молодых лиц (моложе 20 лет) дает пятилетнюю выживаемость у 70% больных. Для пациентов в возрасте 20-30 лет длительная выживаемость достигается в 30-40% случаев после ТКМ и в 20-40% случаев после химиотерапии. Для подготовки больных к ТКМ применяют высокие дозы циклофосфана или цитозара и тотальное терапевтическое облучение тела. Нормальные костномозговые клетки должны быть получены от HLA-идентичного донора-сиблинга. Для ТКМ требуется несколько игл большого диаметра для аспирации костного мозга. Донору дают общий наркоз и помещают в положение на животе. Из обеих задних подвздошных остей делают примерно 200 аспираций. Набирают примерно 1 литр костного мозга, который затем фильтруют и вводят внутривенно реципиенту. Инфузированные клетки находят дорогу в костный мозг и в течение трех-четырех недель восстанавливают кроветворение. После трансплантации костного мозга рецидивы наступают у немногих больных, а основной причиной смерти являются осложнения трансплантации: отторжение трансплантата, реакция трансплантат против хозяина, иммунодефицит.

*Химиотерапия больных острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ):*

Прогресс в развитии противолейкозной терапии особенно демонстративен при ОЛЛ. Количество полных ремиссий достигается до 90% детей, 70-80% взрослых больных.

Для лечения ОЛЛ используются различные схемы полихимиотерапии. В качестве примера одной из них может быть предложена схема лечения острого лимфобластного лейкоза, сущность которой является использование в период индукции ремиссии 5 цитостатиков, глюкокортикостероидов, профилактика нейролейкемии, высокодозная и длительная поддерживающая терапия.

*Для индукции ремиссии используются следующие программы:*

ВРП –	Винкристин 1,5 мг/м <sup>2</sup> Рубомицин 60 мг/м <sup>2</sup> Преднизолон 40 мг/м <sup>2</sup>	1 и 3-й дни 3,4,5-й дни ежедневно 8 дней.
ЛА -ВРП-	L-аспарагиназа 15000 ед/м <sup>2</sup>	1-5 8-12 15-19 22-26 дни
АЦОП (СНОР) –	Адриабластин Циклофосфан Онковин	50 мг/м <sup>2</sup> 1 день 750 мг/м <sup>2</sup> 1 день 2 мг 1 день

Преднизолон

100 мг/м<sup>2</sup> 1-5 день

*Этап консолидации ремиссии осуществляется повторением индукционных программ или интенсификации их (СНОР, РОМР, СОАР).*

СОАР –

Циклофосфан (Срh) 50 мг/м<sup>2</sup> каждые 8 часов 4 дня

Винкристин (Осv)

(Онковин)

Цитозар (Ара-С) 50 мг/м<sup>2</sup> каждые 8 часов

Преднизолон (Р) 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь каждые 4 дня

Поддерживающая терапия в ремиссии ОЛЛ – признанный и необходимый этап терапии (начинается через 7-10 дней после консолидации):

6-меркаптопурин (6-МР) 75 мг/м<sup>2</sup> внутрь ежедневно 5 дней в неделю

Метотрексат (МТХ) 20 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю на 6 день

Циклофосфан (Срh) 200 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю на 7 день

Каждые 2-3 месяца проводят курсы усиления (СОАР, РОМР, СНОР).

### ***ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОИНФЕКЦИИ:***

Профилактика нейролейкоза должна начинаться рано – в периоде индукционной терапии. Многие зарубежные гематологи предпочитают комбинированный метод, включающий облучение головы в суммарной дозе 18-24 ГР и эндолюмбальное введение метотрексата 12,5 мг/м<sup>2</sup> 4-6 раз с интервалом 3-5 дней, возможно сочетание метотрексата и цитозара (30 мг/м). Тестом, подтверждающим диагноз нейролейкемии, является исследование спинномозговой жидкости, глазного дна, ЭЭГ присоединение неврологической симптоматики, для лечения – наиболее универсальным средством является интратекальное введение метотрексата в дозе 12,5 мг/м<sup>2</sup> каждые 5 дней.

Помимо метотрексата, можно вводить и другие цитостатические препараты: цитозар (30 мг/м<sup>2</sup>) циклофосфан (80-100 мг/м<sup>2</sup>). В случае недостаточного эффекта целесообразно использовать лучевую терапию: дистанционная гамма-терапия в локальной разовой дозе 50-200 рад через 1-2 дня, курс продолжают до клинического эффекта. Лечение нейролейкоза следует продолжать до полной санации ликвора.

Симптоматическая (вспомогательная) терапия острых лейкозов: трансфузионную заместительную терапия, дезинтоксикационное лечение, иммунотерапия, лечение инфекционных осложнений.

Трансфузионная терапия предполагает заместительное лечение вливанием недостающих компонентов крови: при прогрессирующем снижении содержания гемоглобина (70 г/л и менее) показаны переливания эритроцитарной массы; трансфузии концентрата тромбоцитов показаны больным при снижении тромбоцитов ниже  $20 \cdot 10^9$ /л или при развитии геморрагического синдрома. В борьбе с геморрагическим синдромом используются ε-аминокапроновая кислота, дицинон, андроксон, плазма. Причиной геморрагического синдрома может быть не только тромбоцитопения, но и развитие ДВС-синдрома, который чаще развивается при остром промиелоцитарном лейкозе (М<sub>3</sub>). Наличие в клетках М<sub>3</sub> большого количества гранул, содержащих кислые мукополисахариды, обуславливает развитие ДВС-синдрома, клинически выражающегося в тяжелой кровоточивости. До разработки современных методов лечения М<sub>3</sub> основной причиной смерти являлись кровоизлияния в мозг. В настоящее время для купирования геморрагических осложнений при М<sub>3</sub> одновременно с химиотерапией применяется

гепарин 1,5-3,0 мг/кг м.т./сутки, большие дозы тромбоцитов (1-2 ед./10 кг м.т.) и свежезамороженная плазма.

Эффективны экстракорпоральные методы: гемосорбция, плазмоферез, плазмасорбция, пластаферез.

Иммунотерапевтическая терапия включает препараты интерферона. И лейкоцитарный интерферон, и рекомбинантный роферном - А характеризуются большим диапазоном терапевтического действия. На фоне введения роферном - А уменьшаются симптомы интоксикации, сокращаются размеры лимфоузлов, печени и селезенки, снижается количество лейкозных клеток в крови.

### ***ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ:***

Основным методом их лечения является своевременная и адекватная антибактериальная терапия. Необходимо применять антибиотики широкого спектра действия. Целесообразнее комбинировать антибиотики различных классов: пенициллин, аминогликозиды, цефалоспорины (с учетом чувствительности микрофлоры). В тех случаях, когда лихорадка продолжается более 48 часов, схему антибиотикотерапии меняют. Для восстановления иммунологической защиты применяются стимуляторы естественного иммунитета: продигозан, - глобулин, лизоцим, интерферон.

В результате появления антибиотиков нового поколения из группы пенициллинов, аминогликозидов и цефалоспоринов, а также нового антибиотика бета-лактама, эффективность лечения бактериальных инфекций заметно повысилась.

Лечение вирусных осложнений соответствует общим принципам лечения инфекций, существенной антивирусной активностью особенно в отношении герпетических вирусных инфекций обладают ацикловир (зовиракс) и видарабин.

Грибковые поражения слизистых оболочек поддаются лечению нистатином и леворином. Противогрибковым действием обладает и 5-НОК. При тяжелых грибковых генерализованных процессах с развитием сепсиса, показано лечение амфотерицином, при глубокой миелодепрессии со снижением числа гранулоцитов ниже  $0,2 \cdot 10^9/\text{л}$ , когда резко возрастает опасность инфицирования. целесообразно изоляция и полуизоляция больных в стерильных блоках, асептических палатах. С целью профилактики эндогенного инфицирования применяется стерилизация кишечника (антибиотиками, бактериофагами).

### ***ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ:***

Один из самых главных прогностических критериев является ВОЗРАСТ больного. У взрослых больных ОЛЛ критическим является возраст 30 лет. В 80-90% больных моложе 30 лет удается индуцировать ремиссию. Критический возраст для прогноза ОМЛ – 30-60 лет. Значимость пола для прогноза меньшая, чем возраста. Однако у женщин ремиссии индуцируются достоверно чаще, чем у мужчин. Неблагоприятными прогностическими факторами являются: высокая лихорадка, инфекции, кровотечения, большие экстрамедуллярные разрастания, нейролейкоз. Наличие многих неблагоприятных факторов приводит к резистентности к проводимой цитостатической терапии.

По последним данным безрецидивные ремиссии более 5 лет – 30-40% у больных с ОЛЛ, 15-20% у больных ОМЛ.

Говоря о перспективах научных исследований в области лечения острых лейкозов, следует назвать такие основные проблемы как создание и изучение новых противолейкозных препаратов, в частности, обладающих дифференцирующим действием и совершенствование методов трансплантации костного мозга.

# **Хронические лейкозы (ХЛ): Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), Хронический миелолейкоз (ХМЛ).**

## **Мотивация:**

В общей структуре смертности от злокачественных заболеваний доля лейкозов составляет практически 10%. При этом у мужчин злокачественные опухоли гематологической природы (лейкозы) занимают 4-е место по распространенности после злокачественных опухолей легких, предстательной железы и колоректального отдела кишечника.

Заболеваемость хроническими лейкозами остается достаточно постоянной на протяжении последних десятилетий – ежегодно заболевает ХМЛ 1 человек из 100 000. По данным Американского общества по борьбе с лейкемией в США ежегодно регистрируется около 30 000 новых пациентов с лейкемией, из которых на долю ХМЛ приходится около 4 300. В целом, количество больных ХМЛ составляет от 15 до 20% от общего числа больных лейкозами.

## **Конкретные задачи:**

Студент должен знать:

- определение хронических лейкозов.
- этиологические факторы ХЛ
- современные представления о патогенезе ХЛ
- классификацию ХЛЛ (стадии по Рей и BINET)
- стадии ХМЛ
- основные жалобы больного и клинические симптомы ХЛ
- методы верификации диагноза ХМЛ и ХЛЛ
- диагностические критерии ХЛЛ и ХМЛ
- лечение ХЛЛ и ХМЛ.

## **Студент должен уметь:**

- методически правильно собрать жалобы и анамнез
- провести физикальное исследование больного
- сформулировать предварительный диагноз гемобластоза и обосновать его на основании клинических данных
- составить план обследования больного
- правильно оценить результаты исследований
- сформулировать клинический диагноз больного ХЛ

## **Задания для самоподготовки:**

- Повторить схему нормального кроветворения
- Составить анализ крови больного с ХМЛ и ХЛЛ..

## **Вопросы для самоподготовки:**

- определение понятия ХЛ (ХЛЛ, ХМЛ).
- стадии ХЛЛ и ХМЛ
- основные жалобы и варианты клинических проявлений при ХЛ
- план обследования больного ХЛ.
- основные синдромы при ХЛ.
- критерии диагноза ХМЛ и ХЛЛ
- дифференциальный диагноз

- основные принципы лечения при ХЛЛ и ХМЛ

### **Хронический миелолейкоз (ХМЛ).**

Хронический миелолейкоз - миелопролиферативное заболевание из группы хронических лейкозов (злокачественное заболевание гемопоэтической ткани), характеризующееся клональным распространением опухолевых патологических полипотентных стволовых клеток, которые имеют специфическую хромосомную аномалию - реципрокную транслокацию 9;22 - так называемую филадельфийскую хромосому (Ph<sup>+</sup>). Суть данной транслокации состоит в том, что часть длинного плеча 22-й хромосомы перемещается на 9-ю, а часть 9-й – на 22-ю. Данное перемещение обозначается в цитогенетике так: t(9;22). Вследствие этих перемещений 22-я хромосома значительно уменьшается в размерах и выглядит атипично. Эта хромосома и была описана как филадельфийская.

Результатом транслокации является образование химерного гена bcr-abl, которым кодируется специфический белок p210, обладающий тирозинкиназной активностью. Химерным данный ген назван потому, что состоит из генетического материала как 9-ой, так и 22-ой хромосом. Считается, что химерный ген bcr-abl и кодируемый им белок играют основную роль в патогенезе хронического миелолейкоза.

В системе гемопоэза у больных ХМЛ происходит чрезмерное неконтролируемое нарастание количества миелоидных клеток-предшественников, протекающее с вовлечением клеток миелоидного, эритроидного, мегакариоцитарного и В-лимфоидного рядов. Клональная природа ХМЛ доказана путем проведения цитогенетических (обнаружение Ph-хромосомы), молекулярно-генетических (выявление химерного гена bcr-abl) и биохимических (моноклональный тип экспрессии глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы) исследований.

**Возникновение заболевания** связано с мутацией ранней гемопоэтической клетки в результате воздействия мутагенных факторов – ионизирующей радиации, химических факторов, РНК-вирусов, лекарств.

Общепризнанным является выделение **фаз ХМЛ**: различают хроническую, прогрессирующую (accelerated) и бластную фазы ХМЛ; каждая фаза, идентифицируемая клинически, представляет собой этап в развитии лейкозного процесса

**Жалобы** больных ХМЛ в хронической фазе, как правило, ограничиваются общей слабостью, потливостью, потерей веса и, реже, субфебрильной лихорадкой. Нередко присутствует тяжесть в левом подреберье, вызванная спленомегалией. Иногда встречаются боли в костях и диспепсические явления. При физикальном осмотре может быть обнаружена гепатоспленомегалия. Однако нередко встречаются ситуации, когда заболевание выявляется случайно, например, при проведении профилактического осмотра. Такие пациенты могут не предъявлять жалоб, не обнаруживается и гепатоспленомегалия. В стадию прогрессирования развивается синдром интоксикации, спленомегалия, лимфоаденопатия, геморрагический, анемический синдромы, инфекционные осложнения.

**В клиническом анализе крови** характерен лейкоцитоз со сдвигом влево до бластных форм и наличием переходных форм клеток (метамиелоцитов, миелоцитов, промиелоцитов), тромбоцитоз, могут присутствовать умеренная анемия и незначительное увеличение СОЭ. Нейтрофильный лейкоцитоз является одним из важнейших лабораторных признаков заболевания, однако степень выраженности его сильно варьирует. В начальную хроническую стадию заболевания отмечается умеренный лейкоцитоз до  $25 \times 10^9/\text{л}$  со сдвигом влево до миелоцитов. В прогрессирующую стадию степень лейкоцитоза увеличивается от 25-30 до  $500-600 \times 10^9/\text{л}$  и более. Следует отметить, что общий пул гранулоцитов у больных ХМЛ превышает норму в 10-150 раз. В лейкоцитарной формуле появляются молодые клетки нейтрофильного ряда: метамиелоциты, миелоциты, а также промиелоциты и миелобласты. Количество

последних в хронической фазе процесса, как правило, не превышает 5%. Может наблюдаться увеличение количества эозинофильных и базофильных гранулоцитов (“эозинофильно-базофильная ассоциация”). Вначале может отмечаться тромбоцитоз и эритроцитоз, затем развивается анемия и тромбоцитопения. В миелограмме наблюдается усиление гранулоцитарного ростка с некоторым увеличением количества молодых клеток. При этом соотношение лейкоцитарных и эритроидных элементов достигает 10:1 и даже 20:1. При проведении цитохимических исследований обнаруживается значительное уменьшение активности щелочной фосфатазы нейтрофилов периферической крови, что является важным признаком ХМЛ. Как правило, совокупность перечисленных факторов и является основанием для диагностирования ХМЛ. Окончательное подтверждение диагноза ХМЛ получает после обнаружения филадельфийской (Ph) хромосомы при цитогенетическом исследовании костного мозга. Данная цитогенетическая аномалия обнаруживается более чем у 95% больных ХМЛ. Однако отсутствие Ph – хромосомы может не противоречить диагнозу ХМЛ, потому что образование химерного гена bcr-abl изредка (менее чем у 5% пациентов) происходит не вследствие обычной реципрокной транслокации 9;22, которая приводит к образованию Ph – хромосомы, а является результатом иных, комплексных перемещений генетического материала. У пациентов, у которых не обнаруживается ни Ph – хромосома, ни химерный ген bcr-abl диагноз ХМЛ не ставится.

Стадийность течения, присущая природе ХМЛ давно сделала необходимым выделение фаз заболевания. Выделяемая в последние десятилетия прогрессирующая фаза ХМЛ является клиническим отражением перехода заболевания из доброкачественно текущей моноклоновой в агрессивную поликлоновую стадию. Переход заболевания в фазу бластного криза знаменует собой дальнейшее озлокачествление опухолевого процесса.

В настоящее время общепринятыми являются следующие критерии прогрессирующей (accelerated) и бластной фаз ХМЛ (F.Guilhot, 1999).

*Прогрессирующая фаза:*

- Персистирующая или прогрессирующая спленомегалия.
- Резистентное к терапии увеличение числа лейкоцитов.
- Увеличение костномозгового фиброза.
- Дополнительные цитогенетические аномалии.
- Анемия или тромбоцитопения  $< 100 \times 10^9 / \text{л}$  не связанные с терапией.
- Выраженный тромбоцитоз.
- Персистирующая лихорадка.
- Базофилы в периферической крови  $\geq 20\%$ .
- Бласты + промиелоциты периферической крови  $\geq 30\%$ .
- Бласты периферической крови  $\geq 15\%$ .

*Бластная фаза (бластный криз):*

- Бласты периферической крови  $\geq 20\%$ .
- Бласты в костном мозге  $\geq 30\%$ .
- Экстрамедуллярные инфильтраты, состоящие из бластных клеток.

**Лечение больных хроническим миелолейкозом.** Определение терапевтической тактики происходит в зависимости от фазы заболевания.

Трансплантация аллогенного костного мозга (ТалКМ) в настоящее время является единственным методом, способным излечить больного ХМЛ. Выполнение ТалКМ должно обсуждаться у всех впервые выявленных больных ХМЛ. По мнению большинства исследователей, трансплантацию аллогенного костного мозга желательно проводить в ранней хронической фазе - в срок до 12 месяцев от момента установления диагноза.

Суть данной операции состоит в том, что пациенту подбирается совместимый по системе HLA (антигены лейкоцитов человека) донор. Как правило, это донор-родственник (чаще всего брат или сестра), однако все большее распространение получают трансплантации, выполняемые от неродственного донора. Методика выполнения трансплантаций такова. У донора забирается костный мозг или выделяются периферические стволовые клетки. Пациенту в условиях асептического бокса проводится кондиционирование (подготовка), включающее в себя сублетальные дозы цитостатических препаратов иногда в сочетании с облучением. Цель кондиционирования – эрадикация (уничтожение) патологического клона лейкозных клеток. После чего производится трансплантация, которая внешне выглядит как внутривенная инфузия донорской (в случае аллогенной трансплантации) крови.

Следует подчеркнуть, что достаточно небольшое количество пациентов может быть подвергнуто трансплантации аллогенного костного мозга. Препятствовать выполнению операции могут такие достаточно часто встречающиеся обстоятельства, как возраст больных (старше 50 лет), наличие сопутствующей патологии, отсутствие гистосовместимого донора. Это существенно сужает круг пациентов, которым выполняется ТАЛКМ (до 20-25% больных). Пятилетняя безрецидивная выживаемость составляет 50 - 60% при трансплантации от HLA-идентичного родственного донора, выполненной в хронической фазе заболевания. Однако трансплантация сопровождается высокой смертностью, связанной с лечением - 20 - 30% .

Препараты альфа-интерферона (**ИФН**) стали в настоящее время стандартной терапией для большинства пациентов, страдающих ХМЛ (роферон-А, реаферон, интрон-А, веллферон). Эти препараты более эффективны в ранней хронической фазе ХМЛ.

Механизм действия альфа-интерферонов при опухолевых заболеваниях в настоящее время окончательно не изучен, однако клинический эффект ИФН у больных с онкогематологическими заболеваниями связывают

1. с прямым антипролиферативным действием на опухолевые клетки вследствие ингибиции экспрессии онкогенов, увеличения экспрессии мембранных антигенов опухолевых клеток и рецепторов к гормонам;
2. с активированием макрофагов, природных киллеров и цитотоксических эффекторных клеток;
3. с усилением регуляторного воздействия костномозгового микроокружения: альфа-интерферон восстанавливает нормальное ингибирующее действие стромальных клеток на пролиферацию клеток-предшественников миелоидного ряда и усиливает адгезию последних к стромальным клеткам;
4. с индукцией дифференцировки гемопоэтических клеток.

ИФН способен вызывать не только клинко-гематологическую, но и цитогенетическую ремиссию заболевания. При длительном использовании препаратов альфа-интерферона для лечения больных в хронической фазе ХМЛ у 46 - 81% пациентов наблюдается полная клинко - гематологическая ремиссия, цитогенетический ответ регистрируется у 18 - 56%; причем большой цитогенетический ответ у 10 - 44% больных.

Следует подчеркнуть, что альфа-интерфероны являются терапией первой линии: лишь при невозможности лечения альфа-интерферонами проводится химиотерапия.

**Химиотерапия** традиционно продолжает занимать одно из важных мест в лечении ХМЛ. При этом, как правило, используются два препарата - гидроксимочевина (гидреа, гидроксикарбамид) и миелосан (бусульфан, милеран). Эти препараты эффективны у абсолютного большинства пациентов, не являются дорогостоящими и обеспечивают высокий уровень качества жизни на этапе терапии в хронической фазе.

Препаратом выбора следует считать гидроксимочевину, поскольку в ряде рандомизированных исследований было доказано ее преимущество над миелосаном (бусульфаном): показатель выживаемости оказался выше у пациентов, принимавших гидроксимочевину в хронической фазе ХМЛ. Гидроксимочевина (гидроксикарбамид) является противоопухолевым препаратом алкилирующего действия. Цитостатический эффект достигается за счет торможения синтеза ДНК, при этом не оказываются влияния на синтез белка и РНК. Препарат применяется в дозе 2-3 гр. в сутки (40-50 мг/кг массы тела) в период индукции клинико-гематологической ремиссии и в дальнейшем в дозе, достаточной для поддержания ремиссии (как правило - 0,5-2 гр. в сутки или 10-20 мг/кг массы тела). Для оценки эффективности гидроксимочевины достаточным считается срок в 1,5 месяца. Лечение проводится неограниченное время под контролем состава периферической крови.

Несмотря на очевидные преимущества гидроксимочевины над миелосаном (бусульфаном), последний сохраняет свое место в ряду цитостатических средств, предназначенных для лечения ХМЛ. Миелосан относится к производным дисульфоновых кислот (1,4-бис-метилсульфоновый эфир бутандиола) и действует на ранние пролиферирующие предшественники гемопоэза (преимущественно на гемопоэтические стволовые клетки) в S -фазе (фазе синтеза ДНК). Назначение миелосана оправдано у пациентов, которым не может быть проведено лечение альфа-интерферонами или гидроксимочевинной вследствие выраженных побочных эффектов или по другим причинам. Доза миелосана определяется количеством лейкоцитов: при лейкоцитозе  $100-150 \times 10^9/\text{л}$  назначается 8 мг миелосана, при  $90-100 \times 10^9/\text{л}$  6-8 мг, при  $60-80 \times 10^9/\text{л}$  - 6 мг, при  $30-50 \times 10^9/\text{л}$  - 4 мг, при  $15-20 \times 10^9/\text{л}$  - 2 мг (приведены суточные дозы). При уровне лейкоцитов ниже  $15 \times 10^9/\text{л}$  препарат назначается по 2мг 2-3 раза в неделю. При достижении ремиссии может проводиться поддерживающее лечение - прием препарата по 2-4 мг 1-3 раза в 7-10 дней. Курсовая доза обычно составляет 250-300 мг. Поддерживающее лечение обычно обеспечивает длительное сохранение клинико-гематологической ремиссии (в среднем до 3 лет). В случае увеличения числа лейкоцитов до  $50 \times 10^9/\text{л}$  возобновляется курсовое лечение. Такое лечение позволяет сохранять работоспособность пациента без клинико-лабораторных признаков прогрессирования заболевания в среднем 33 мес., а у отдельных пациентов 10 и более лет.

Следует учитывать тот факт, что миелосан действует на уровне ранних клеток-предшественников гемопоэза, поэтому эффект препарата является отсроченным и в полной мере наблюдается лишь через 3-4 недели от начала терапии. Достаточно типичен подъем лейкоцитов через 10-12 дней после начала применения миелосана с последующим падением их числа. При передозировке миелосана возможны аплазии кроветворения иногда необратимого характера, поэтому необходимо соблюдение особой осторожности при его назначении. К побочным эффектам, возникающим вследствие применения миелосана относится аменорея, наступающая из-за угнетения эндокринной функции яичников, пневмофиброз, причиной появления которого является повреждение альвеолярного эпителия, а также гиперпигментация кожных покровов, которая, возможно, является следствием гипокортицизма.

Появление резистентности к миелосану или гидроксимочевине следует рассматривать как один из признаков прогрессирования лейкозного процесса и сигнал к изменению терапевтического подхода.

Лечение больных, не чувствительных к препаратам альфа-интерферона и гидроксимочевине является весьма сложной задачей. Стандартная химиотерапия малоэффективна в прогрессирующей фазе, а программная полихимиотерапия сопряжена с большим числом осложнений, особенно у больных пожилого возраста с большой давностью заболевания. Поэтому интерес представляет использование малых доз цитозин-арабинозида (Ara-C), как резервного метода лечения у пациентов в хронической фазе ХМЛ, резистентных к терапии альфа-интерферонами и гидроксимочевинной (как в

качестве средства монотерапии, так и в сочетании с этими препаратами), а также у тех больных в прогрессирующей фазе заболевания, у которых невозможно или нецелесообразно проведение полихимиотерапии.

Ara-C вводится в дозе 10 - 15 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки подкожно в течение 10 дней ежемесячно на протяжении 4 - 6 месяцев или же в течение 20 дней (как правило, 2 курса с 20-дневным перерывом, в дальнейшем 20-дневные курсы повторяются по показаниям). При отсутствии полного эффекта, но хорошей переносимости лечения введение Ara-C может быть продлено до 40-60 дней. Терапия Ara-C у больных в хронической фазе прекращается при достижении стабильного клинико-гематологического ответа. В прогрессирующей фазе ХМЛ терапия малыми дозами Ara-C продолжается до тех пор, пока она позволяет сдерживать дальнейшее прогрессирование лейкозного процесса.

При наступлении бластного криза ХМЛ терапевтическая тактика вырабатывается после определения иммуноцитохимического варианта бластного криза. Актуальным остается положение о том, что лечение бластного криза ХМЛ проводится по программам, применяемым при лечении острых лейкозов.

Программы полихимиотерапии часто включают в себя противоопухолевые антибиотики из группы антрациклинов (рубомидин, доксорубин, эпирубин, идарубин). Кроме того, почти все программы включают в себя цитозин-арабинозид, который в настоящее время присутствует в виде двух равноценных форм (цитозар или алексан). Наиболее часто используются традиционные комбинации антрациклиновых антибиотиков и цитозин-арабинозида, такие как "5+2". Эта программа включает в себя рубомидин 50 мг/м<sup>2</sup> первые два дня и цитозин-арабинозид 150 мг/м<sup>2</sup> дважды в день в течение пяти дней. При недостаточной эффективности этой схемы лечения может быть применена комбинация "7+3", аналогичная предыдущей по набору препаратов и дозам, однако антрациклиновые антибиотики вводятся 3, а цитозин-арабинозид - 7 дней. Если удастся определить иммунологический или цитохимический фенотип бластных элементов (что не всегда возможно в прогрессирующей фазе из-за небольшого количества бластных клеток) и выявляется лимфоидная их направленность, оптимальными являются комбинации препаратов, содержащие винкристин и преднизолон, такие как восьмидневный курс ВРП (VRP): винкристин 2 мг в дни 1-й и 8-й, доксорубин 30 мг/м<sup>2</sup> (или другой препарат из группы антрациклинов в соответствующей дозе) 3-й - 5-й день, преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> перорально ежедневно 8 дней. Эффективность программы можно повысить удлинением ее до 2-х недель, то есть после 8-го дня продолжается прием преднизолона и в 14-й день винкристин вводится третий раз. Антрациклины на второй неделе курса не применяются.

У пациентов молодого возраста с коротким анамнезом и отсутствием тяжелой сопутствующей патологии возможно применение более интенсивных программ, таких как цитозин-арабинозид в больших дозах у больных с миелоидными и недифференцированными вариантами бластного криза, и высокодозных комбинаций винкристина с кортикостероидами и антибиотиками антрациклинового ряда у пациентов с лимфобластными вариантами.

Интервал между курсами полихимиотерапии как правило составляет 2 недели и зависит от скорости восстановления после неизбежного периода постцитостатической цитопении. Уменьшение интервалов между курсами повышает вероятность достижения второй хронической фазы ХМЛ. К сожалению, это происходит достаточно редко и даже если вторая хроническая фаза достигнута, ее продолжительность обычно невелика. Поэтому проведение полихимиотерапии зачастую преследует цель сдерживания прогрессирования лейкозного процесса.

В целом, переход заболевания в фазу бластного криза сочетается с крайне низкими показателями выживаемости, как правило не превышающими 6 мес у больных с миелоидными и недифференцированными вариантами и 1 года у пациентов с лимфоидными вариантами криза.

## Хронические лейкозы лимфоидной природы

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – злокачественное опухолевое заболевание лимфатической ткани с обязательным поражением костного мозга, при котором субстрат опухоли представлен зрелыми лимфоцитами.

По современным представлениям ХЛЛ рассматривается как разновидность неходжкинской лимфомы низкой степени злокачественности с поражением костного мозга (лимфома из малых лимфоцитов). ХЛЛ преимущественно встречается у лиц пожилого и среднего возраста, чаще у мужчин. Описана наследственно-семейная предрасположенность к возникновению ХЛЛ; достаточно часто заболевание встречается у евреев. Поскольку у больных ХЛЛ поражается лимфатическая система, играющая важную роль в иммунных реакциях организма, для этого заболевания характерны нарушения иммунитета, которые проявляются в склонности к заболеваниям инфекционной природы (бактериальной, вирусной и грибковой этиологии) и в предрасположенности к аутоиммунным осложнениям, самыми частыми из которых являются аутоиммунная гемолитическая анемия и аутоиммунная тромбоцитопения. Кроме того, у этих пациентов нередко обнаруживается «вторая опухоль», т.е. возникающие на фоне ХЛЛ злокачественные новообразования (как правило, рак желудка, кишечника, легких). Это происходит вследствие снижения противоопухолевого иммунитета.

с

Клинические и лабораторные признаки ХЛЛ зависят от стадии заболевания и особенностей клинического течения. Существует следующая классификация стадий ХЛЛ (**Rai, 1975**):

- 0 – только лимфоцитоз в периферической крови и/или костном мозге (более  $15 \cdot 10^9/\text{л}$ )
- I - лимфоцитоз и увеличение лимфоузлов
- II – лимфоцитоз и увеличение размеров печени и/или селезенки (увеличение размеров лимфоузлов может отсутствовать)
- III - лимфоцитоз в периферической крови и/или костном мозге и анемия (гемоглобин менее 100 г/л)
- IV - лимфоцитоз в периферической крови и/или костном мозге и тромбоцитопения (число тромбоцитов менее  $100 \cdot 10^9/\text{л}$ ).

### Классификация по BINET:

Стадия А – лимфоцитоз без анемии и тромбоцитопении, лимфоаденопатия менее чем 3-х регионов (соответствует 0,1,2 стадии по Рей).

Стадия В – лимфоцитоз без анемии и тромбоцитопении, лимфоаденопатия более чем 3-х регионов (соответствует 1,2 стадии по Рей).

Стадия С – лимфоцитоз с анемией и тромбоцитопенией, лимфоаденопатия (соответствует 3-4 стадии по Рей).

**По рекомендациям международной группы по ХЛЛ** рекомендовано применять объединенную классификацию по Рей и BINET: А(0), А(1), А(2), В(1), В(2), С(3), С(4).

Кроме того, ХЛЛ может быть разделен по особенностям клинического течения на следующие формы:

- с преобладающим поражением костного мозга

- с преобладающим поражением лимфатических узлов
- с преобладающим поражением селезенки
- с выраженными аутоиммунными осложнениями (анемия, тромбоцитопения).

Жалобы пациентов в начальных (0, I) стадиях ХЛЛ могут ограничиваться повышенной слабостью, иногда – потливостью, а у большинства вообще отсутствуют и больные в течение длительного времени (часто – несколько лет) чувствуют себя хорошо. В дальнейшем появляются жалобы на боли и тяжесть в левом подреберье (это связано с ростом селезенки) и пациент может самостоятельно заметить рост лимфоузлов. Прогрессирование заболевания связывается с возникновением и усилением общих симптомов (слабость, потливость, похудание, повышение температуры). В дальнейшем возможно возникновение желтухи (иногда в сочетании с появлением темной мочи и болей в пояснице) и высыпаний на коже геморрагического характера (иногда появляются кровотечения различной локализации). Эти симптомы связаны с развитием гемолитической анемии и тромбоцитопении. Часты инфекционные осложнения.

При осмотре может быть обнаружена бледность кожных покровов и видимых слизистых, иногда имеется легкая иктеричность. Может отмечаться увеличение периферических лимфатических узлов всех групп (поражаются подмышечные, паховые, подчелюстные, шейные и др.) разной степени выраженности – от незначительного (около 1 см в диаметре) до возникновения конгломератов значительного (5-10 см в диаметре) размера. Консистенция лимфоузлов мягко-эластическая, они подвижны. Как правило, выявляется увеличение селезенки и/или печени. Однако следует отметить, что в стадии 0 не обнаруживаются никаких клинических признаков заболевания.

В анализе периферической крови обнаруживается лейкоцитоз разной степени выраженности, сопровождающийся абсолютным лимфоцитозом. В начальную стадию выявляется умеренный лейкоцитоз до  $20-40 \times 10^9/\text{л}$ , абсолютный лимфоцитоз более  $10 \times 10^9/\text{л}$  (40-50%), тени Боткина-Гумпрехта. На стадии прогрессирования число лейкоцитов колеблется от  $10-15$  до  $600 \cdot 10^9/\text{л}$  и более. При этом в лейкоцитарной формуле преобладают зрелые лимфоциты (как правило, 60-95%). Иногда присутствуют единичные молодые клетки лимфоидного ряда – лимфобласты и пролимфоциты. Число гранулоцитов резко снижено. Может отмечаться нормохромная анемия и тромбоцитопения, у таких пациентов обычно присутствует увеличение числа ретикулоцитов, поскольку анемия чаще всего является гемолитической.

В миелограмме также отмечается значительное увеличение числа элементов лимфоидного ряда в основном за счет зрелых лимфоцитов. Количество молодых форм невелико. Другие ростки костного мозга (гранулоцитарный, эритроидный) как правило сужены, за исключением формы ХЛЛ с гемолитическими осложнениями при которой также увеличивается количество эритроидных клеток-предшественников. На стадии бластного криза выявляется увеличение бластных клеток более 30%. В трепанобиоптате костного мозга выявляется инфильтрация (заполнение) костномозговых лакун зрелыми лимфоцитами. Объем гемопоэтической ткани увеличен, жировой ткани – уменьшен.

Для верификации диагноза любого лимфопролиферативного заболевания (ХЛЛ, неходжкинские лимфомы, лимфогрануломатоз) обязательно выполнение биопсии лимфоузла с последующим гистологическим исследованием. У больных ХЛЛ обнаруживается диффузная инфильтрация лимфоузла зрелыми лимфоцитами, рисунок лимфоузла стерт (нет четких границ между фолликулами и синусами).

Дальнейшее обследование призвано уточнить объем опухолевого поражения у больного ХЛЛ. Показано рентгеновское исследование органов грудной клетки,

ультразвуковое исследование органов брюшной полости и компьютерная томография для выявления гиперплазии лимфоидной ткани средостения и брюшной полости.

Поскольку ХЛЛ является опухолью иммунокомпетентных клеток, важное значение имеют иммунологические методы исследования. Абсолютное большинство (до 95%) пациентов страдает В-клеточным ХЛЛ, то есть лимфоциты несут иммунологические маркеры зрелых В-клеток (CD19,CD20,CD23). На клеточной мембране содержится очень небольшое количество иммуноглобулинов. Лишь у небольшого числа больных ХЛЛ (около 5%) лимфоциты несут иммунологические маркеры зрелых Т-клеток (CD3,CD4,CD8). Т-клеточный ХЛЛ имеет ярко выраженные клиничко-гематологические особенности: быструю опухолевую прогрессию, частые и выраженные аутоиммунные осложнения и резистентность к проводимой терапии.

*Лечение ХЛЛ* проводится в зависимости от фазы заболевания. В 0 стадии значительное число пациентов не получают специального лечения; проводится лишь постоянное гематологическое наблюдение. Зачастую больные осматриваются гематологом лишь 2-4 раза в год. Прогрессирование заболевания (рост лейкоцитоза, увеличение лимфатических узлов и селезенки) требует применения цитостатических препаратов. Наиболее часто используется хлорбутин (хлорамбуцил), относящийся к алкилирующим агентам, блокирующим синтез ДНК в опухолевых клетках. Препарат обладает избирательным действием на лимфоидную опухолевую ткань. Суточная доза колеблется от 2 до 10 мг. Лечение может сочетаться с назначением глюкокортикостероидов (преднизолон). Препарат применяется 4-6 недель, при этом курсовая доза колеблется от 80 до 600 мг в зависимости от исходных клиничко-гематологических показателей (выраженности лейкоцитоза, размеров лимфоузлов и селезенки) и выраженности положительной динамики на фоне терапии. После проведения курса лечения и достижения ремиссии заболевания (уменьшение числа лейкоцитов, размеров лимфоидных органов) осуществляется переход на поддерживающую терапию хлорбутином в дозе 2-6 мг в неделю. Прогрессирование заболевания на фоне лечения хлорбутином (слабость, похудание, потливость, субфебрилитет, рост лимфоузлов и селезенки, рост числа лейкоцитов) является показанием к проведению курсов полихимиотерапии. Наиболее часто проводится лечение по программе ЦОП (СОР), куда входит введение циклофосфана ( $400 \text{ мг/м}^2$  1-5 дни) винкристина (2 мг в первый день однократно) и преднизолон ( $60 \text{ мг/м}^2$  внутрь 1-5 дни). Проведение такого лечения, как и любой программы полихимиотерапии требует выполнения комплекса мероприятий сопроводительной терапии (инфузионной гемокомпонентной и антибактериальной) при наличии показаний. Программа СОР повторяется каждые 3 недели, всего проводится 6-8 циклов. При неэффективности такого лечения и наличии признаков прогрессирования заболевания, описанных выше, проводится лечение по программе СНОР с использованием циклофосфана ( $750 \text{ мг/м}^2$  в 1-й день) винкристина (2 мг в первый день однократно), преднизолон ( $60 \text{ мг/м}^2$  внутрь 1-5 дни) и адриабластин ( $50 \text{ мг/м}^2$  в 1-й день). Также проводится 6-8 циклов лечения с интервалом 3 недели. Дальнейшее прогрессирование лейкозного процесса требует проведения сложных многокомпонентных программ полихимиотерапии.

В качестве вспомогательной терапии в последнее время применяются препараты альфа-интерферона. Как правило, они назначаются в интервалах между курсами полихимиотерапии. Обычной является доза 3 млн МЕ 3-4 раза в неделю, иногда ежедневно.

В последнее время для лечения злокачественно протекающих форм ХЛЛ, используется флюдарабин (флюдара) - цитостатический препарат из группы пуриновых аналогов. Вводится в дозе  $25 \text{ мг/м}^2$  3 дня подряд. Интервалы между курсами составляют 1 месяц. Кроме того, для лечения вариантов ХЛЛ, при которых лимфоциты экспрессируют антигены CD20 может применяться принципиально новый

лекарственный препарат ритуксимаб (мабтера). Это первый в мире препарат, представляющий собой моноклональные антитела, обладающие способностью специфически связываться с трансмембранным антигеном CD20 и индуцировать антителозависимую цитотоксичность. Препарат относится к средствам иммунотерапии и применяется в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> раз в три недели. Может использоваться в качестве монотерапии и в комбинации (путем чередования) с программой СНОР.

В гематологической практике встречаются *редкие и атипичные формы ХЛЛ*. К ним относятся: волосатоклеточный лейкоз, болезнь Сезари, «пролимфоцитарный» ХЛЛ и некоторые другие.