Дроздова М.В.

Заболевания крови

Книга содержит подробную информацию о причинах, механизмах развития заболеваний системы крови. Большое внимание уделено органам кроветворения, строению и функциям клеток крови, а также приведены показатели форменных элементов крови в норме и при патологии.

Широко освещены вопросы диагностики и лечения основных заболеваний крови: анемии, гемобластоза, гемофилии и т. д. Доступно изложены методы реабилитации больных после химиотерапии и трансплантации костного мозга.

Данная книга поможет Вам ознакомиться с различными вопросами гематологии.

-
  - Часть I. Гематология. Общая часть
    - Глава 1. Кроветворение
    -
    - Стволовые клетки
    - Полипотентные клетки-предшественницы
    - Унипотентные клетки – предшественницы миелопоэза
    - Морфологически распознаваемые клетки
    - Регуляция кроветворения
    - Функции клеток крови
    - Глава 2. Костный мозг
    -
    - Клеточный состав костного мозга
    - Глава 3. Моноциты и макрофаги
    - Глава 4. Эозинофилы
    -
    - Строение
    - Ферменты
    - Происхождение и развитие эозинофилов
    - Кинетика эозинофилов
    - Функциональные особенности эозинофилов
    - Глава 5. Лимфоциты
    -
    - Т-лимфоциты
    - В-лимфоциты
    - Ни Т– ни В-лимфоидные клетки
    - Глава 6. Эритроциты
    -
    - Обмен железа
    - Глава 7. Система гемостаза
    -
    - Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз
    - Система свертывания крови
    - Фибринолитическая (плазминовая) система
  - Часть II. Частная гематология
    - Глава 1. Анемии
    -
    - Острая постгеморрагическая анемия
    - Железодефицитные анемии

- Анемии, обусловленные нарушением синтеза либо утилизацией порфиринов
- Анемия, связанная со свинцовым отравлением
- Мегалобластные анемии
- Гемолитические анемии
- Талассемии
- Анемии, обусловленные нарушением структуры цепей глобина
- Анемии, обусловленные носительством аномальных стабильных гемоглобинов
- Анемии, характеризующиеся носительством патологически нестабильных гемоглобинов
- Приобретенные гемолитические анемии
- Порфирии
- Глава 2. Гемобластозы
-
- Закономерности опухолевой прогрессии
- Принципы разделения злокачественных и доброкачественных опухолей системы крови
- Причины гемобластозов
- Классификация лейкозов
- Предлейкоз
- Внекостномозговые поражения
- Отдельные формы лейкозов
- Лечение острых лейкозов
- Миелопролиферативные опухоли
- Лимфопролиферативные опухоли
- Парапротеинемические гемобластозы
- Нелейкемические гемобластозы
- Глава 3. Патология системы гемостаза
- Основные методы диагностики нарушений системы гемостаза и их клиническое значение
- Тесты, характеризующие состояние тромбоцитарно-сосудистого гемостаза
- Методы исследования коагуляционного гемостаза
- Методы исследования внутреннего механизма свертывания
- Методы исследования внешнего механизма свертывания
- Тромбоцитопении
- Тромбоцитопатии
- Лечение тромбоцитопатий
- Нарушения коагуляционного гемостаза
- Дефицит фактора XI (РТА-недостаточность, гемофилия С)
- Дефицит фактора XII (дефект Хагемана)
- Дефицит плазменных компонентов калликреин-кининовой системы
- Дефицит фактора VII (наследственная гипопроконвертинемия)
- Наследственный дефицит фактора X (болезнь Стюарта-Прауэра)
- Дефицит фактора V
- Дефицит фактора II
- Дефицит фактора I и дисфибриногенемия
- Дефицит фактора XIII
- Приобретенные геморрагические коагулопатии
- Дефицит К-витаминзависимых факторов
- Геморрагическая болезнь новорожденных
- Энтеропатии и кишечный дисбактериоз
- Механическая желтуха
- Геморрагический синдром, обусловленный антикоагулянтами непрямого действия
- Геморрагический синдром, обусловленный гепарином
- Нарушения гемостаза при лечении препаратами фибринолитического и дефибринирующего действия

- Коагулопатии, связанные с действием антител факторами свертывания крови либо возникающие под влиянием патологических антикоагулянтов
- ДВС-синдром
- Гематогенные тромбофилии
- Тромбофилии, связанные с дефицитом антитромбина III
- Тромбофилии, характеризующиеся дефицитом либо аномалиями факторов свертывания
- Тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Верльгофа)
- Наследственная геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Рандю – Ослера)
- Гемангиомы
- Синдром Казабаха – Меррита
- Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна – Геноха)
- Неврогенные формы кровоточивости
- Глава 4. Лимфогранулематоз
-
- Патологическая анатомия
- Гистологическая классификация лимфогранулематоза
- Глава 5. Цитостатическая болезнь
- Глава 6. Лучевая болезнь
- Острая лучевая болезнь
- Хроническая лучевая болезнь
- Глава 7. Лейкопении и агранулоцитозы

Глава 1. Кроветворение

Кроветворение – сложный процесс, включающий в себя много стадий клеточных дифференцировок, итогом которых является выход в кровеносное русло таких форменных элементов, как лейкоциты, эритроциты и тромбоциты. Основная функция эритроцитов заключается в транспорте кислорода, углекислого газа, белков, углеводов, аминокислот, гормонов, ферментов, микроэлементов в органы и ткани. Они принимают участие в процессе остановки кровотечения, в формировании иммунитета, тем самым осуществляя защитную функцию.

Лейкоциты вырабатывают антитела, которые разрушают вредные антигены, попавшие в организм человека, тем самым принимая участие в иммунных реакциях.

Наиболее значимой функцией тромбоцитов является обеспечение остановки кровотечения путем образования тромбоцитарной пробки.

Количество эритроцитов в крови взрослого человека составляет примерно 25 × 1012/л, количество лейкоцитов – 3 × 109/л, тромбоцитов – 15 × 109/л. Объем форменных элементов крови составляет около 40% от всего объема крови, а остальные 60% приходятся на плазму, т. е. на жидкую часть крови. При отсутствии патологии продолжительность жизни эритроцитов в системном кровотоке составляет около 100–120 дней. Длительность циркуляции нейтрофила в кровеносном русле выражается временем полувыведения радиоактивной метки и составляет в среднем от 4 до 10 ч. По прошествии указанного временного промежутка нейтрофил поступает в ткани организма, где продолжительность его жизни также исчисляется несколькими часами. Период полувыведения радиоактивной метки моноцита составляет примерно 72 ч. После этого данный форменный элемент крови переходит в ткани. Там моноцит имеет возможность превратиться в фиксированный либо в блуждающий макрофаг, сохраняющий способность к делению. Указанное свойство является отличительной особенностью моноцитов: зрелые гранулоциты не способны к делению. Продолжительность жизни тканевого макрофага остается невыясненной. Длительность пребывания эозинофилов в кровотоке составляет около 5 ч, после чего они, так же как и вышеуказанные форменные элементы крови, мигрируют в ткани. Продолжительность нахождения в кровеносном русле таких форменных элементов, как базофилы, не установлена. Лимфоциты являются неоднородной группой кровяных клеток: они подразделяются на Т-лимфоциты и В-лимфоциты. При этом продолжительность жизни различных лимфоцитов неодинакова: одни клетки живут часы, другие – несколько лет. Длительность циркуляции в крови тромбоцитов – 8–9 дней.

Различные форменные элементы крови могут различаться по степени своей зрелости. В различных условиях из органов, принимающих участие в процессе кроветворения, могут выходить как вполне зрелые, так и только еще созревающие, но уже осуществляющие свою первостепенную задачу клетки. Они могут фагоцитировать (поглощать и переваривать) чужеродные частицы, участвовать в переносе кислорода, формировать первичный тромб. Также в системном кровотоке возможно присутствие совсем незрелых клеточных элементов. Такими структурами могут являться предшественники эритропоэза, которые по своим морфологическим характеристикам ничем не отличаются от лимфоцитов. Необходимо помнить о том, что предшественники всех возможных ростков кроветворения обладают внешними признаками, полностью идентичными таковым у лимфоцита. В этой связи различать данные клетки по внешним морфологическим критериям не представляется возможным.

Созревание форменных элементов в каждом из ростков кроветворения повторяет филогенез кроветворения. В процессе эволюции ядросодержащие эритроциты птиц и рыб трансформировались в безъядерные эритроциты млекопитающих. При этом созревание клеток красного ряда у человека включает в себя стадии ядросодержащих эритрокариоцитов в костном мозге, что повторяет их строение у рыб и птиц, а в кровоток выходят зрелые безъядренные эритроциты. Из вышеуказанного следует, что эмбриогенез крови в отличие от остальных органов и систем происходит непрерывно в течение всей жизни человека.

Стволовые клетки

Изучение процесса кроветворения проходило в направлении от уже дифференцированных зрелых форменных элементов крови к их предшественникам. Стадии, которые различные по своему строению кровяные клетки проходят в процессе своей дифференцировки, можно проследить на регенерирующем кроветворении. Такой процесс наблюдают после опустошения кроветворения посредством воздействия цитостатиков либо при иммунном агранулоцитозе (отсутствии в крови агранулоцитов). В конце дифференцировки (созревания) клетки-предшественницы трансформируются в зрелые элементы крови.

В 1961 г. иностранными учеными-гематологами был разработан метод селезеночных колоний. Он основывался на том, что после трансплантации смертельно облученным мышам донорского костного мозга отмечается появление в их селезенке очагов кроветворных клеток, видимых невооруженным глазом. Применив хромосомные маркеры, представляющие собой стабильно измененные после облучения хромосомы, установили, что всякая подобная колония представляет собой клон, т. е. потомство всего лишь одной клетки, являющейся колониеобразующей единицей селезенки – КОЕс. При этом образование колонии из такого типа клетки происходит путем продукции миллионов дифференцированных клеток-потомков.

Применяя методику селезеночных колоний, а также комбинируя ее с методом радиационных маркеров, установили, что на поверхности лимфоцитов располагаются те же маркеры, что на поверхности кроветворных клеток селезеночной колонии. Итогом данных исследований было доказано существование в костном мозге организма полипотентной клетки, являющейся общим предшественником всех возможных ростков кроветворения. Данная клетка получила название стволовой.

При трансплантации участка костного мозга от здоровой мыши к смертельно облученной стволовая клетка может стать предшественницей всех форменных элементов крови. Впоследствии от данной мыши-реципиента ткань костного мозга можно трансплантировать другим мышам, получившим смертельную дозу облучения. В результате таких экспериментов сформировалось ошибочное мнение о том, что КОЕс – родоначальная стволовая клетка, имеющая морфологическую структуру большого лимфоцита и, с одной стороны, обладает способностью к практически абсолютному самоподдержанию, а с другой – к дифференцировке во всех возможных направлениях гемопоэза.

Последующие эксперименты по трансплантации костного мозга от здоровой к облученной мыши установили, что КОЕс теряют имеющуюся у них первоначальную возможность повторений с каждой последующей трансплантацией. При этом было замечено, что через 2–3 пассажа у реципиента в составе колоний уже не возникают полипотентные стволовые клетки.

Биологический смысл существования класса стволовых клеток заключается в способности их при возникновении определенных условий практически мгновенно переключать кроветворение на какое-либо одно из необходимых в данный момент времени направление, в чем также играют немаловажную роль механизмы регуляции.

Полипотентные клетки-предшественницы

Помимо колониеобразующих клеток селезенки, в культуре костного мозга присутствуют также клетки, обладающие высокой пролиферативной активностью. Такие клетки имеют способность дифференцироваться в направлении миелопоэза и лимфопоэза. Имеются сведения о наличии в организме особого вида клеток, располагающихся в классе стволовых выше КОЕс. Применяя довольно активные факторы стимуляции кроветворения, у мышей выявили клетки, образующие колонии из не подвергающихся дифференцировке бластных элементов.

Данные полипотентные клетки, способные дифференцироваться по пяти различным направлениям, получили название колониеобразующей единицы гранулоцитарно-эритроцитарно-макрофагально-мегакариоцитарной (КОЕ-ГЭММ).

В гематологической практике в настоящее время первой клеткой, относящейся к классу полипотентных клеток-предшественниц, является КОЕ-ГЭММ.

Унипотентные клетки – предшественницы миелопоэза

К данному классу клеток относятся те, которые способны к дифференцировке только лишь в одном направлении, т. е. дают начало одному виду форменных элементов крови.

Предшественницей нейтрофилов, кроме гранулоцитарно-моноцитарной клетки-предшественницы, является независимая гранулоцитарная клетка-предшественница, обозначающаяся КОЕ-Г. Также существует самостоятельная клетка – предшественница эозинофилов.

Унипотентная клетка – предшественница моноцитов (КОЕ-М) может иметь двоякое происхождение. Во-первых, она может являться потомком гранулоцитарно-моноцитарной клетки-предшественницы. Во-вторых, может быть потомством прочих полипотентных клеток, являясь при этом самостоятельной клеткой – предшественницей моноцитов.

У человека имеется несколько типов клеток – предшественниц красного ряда (предшественники эритроцитов). К таковым относятся БОЕ-Э незрелая и БОЕ-Э зрелая. Это так называемые бурстобразующие единицы. Их характерной особенностью являются довольно крупные колонии. Кроме того, в организме человека присутствует и КОЕ-Э, т. е. эритроцитарная колониеобразующая единица – единица, являющаяся родоначальницей эритроцитарного ряда. Клетки-предшественницы красного ряда имеют ряд отличий друг от друга. В первую очередь они различаются местом локализации в кроветворных органах, а также местом циркуляции. Также данный класс клеток различен по размерам колоний, которые они образуют в результате культивирования на питательных средах, неодинаковому времени насыщения клеток гемоглобином, чувствительности к эритропоэтину и ряду других факторов регуляции, типу синтезируемого гемоглобина, доминированию в каком-либо определенном возрасте человека.

БОЕ-Э незрелая (примитивная) относится к самым ранним клеткам-предшественницам, осуществляющим свое развитие исключительно в направлении красного ростка. Указанная клетка является неоднородной единицей. В культуре присутствует довольно ранняя БОЕ-Э – незрелая, образующая свою колонию, имеющую пик гемоглобинизации

(насыщения гемоглобином) уже на 18–21-й день дифференцировки. Однако большую часть БОЕ-Э незрелых образуют клетки, дающие начало своим большим колониям, представляющим собой скопления более 16 единиц. В том случае, если количество клеток, образующих колонии первых БОЕ-Э незрелых, достигает нескольких десятков тысяч, то в другом – тысячи. Пик гемоглобинизации образующихся колоний БОЕ-Э незрелой приходится на 14-й день.

Клетки БОЕ-Э незрелой отличаются от иных присутствием крупных молодых ядер.

БОЕ-Э зрелая дает гораздо мелкие колонии. Наиболее высокий уровень гемоглобинизации данных колоний в культуре выявляется уже на 10–12-й день культивирования (гораздо раньше колоний БОЕ-Э незрелой). Также по сравнению с колониями БОЕ-Э незрелой колонии клетки, образующие колонии БОЕ-Э зрелых клеток-предшественниц, имеют меньшие размеры и более компактное ядро.

КОЕ-Э – колониеобразующая эритроцитарная единица – относится к наиболее зрелым клеткам – предшественницам красного ряда, данные колонии образованы из 50–100 клеток. Наиболее высокий уровень гемоглобинизации в культуре данных колоний выявляется на 7-й день. Эритрокариоциты по сравнению с клетками бурст имеют более компактное ядро и небольшие размеры.

Также клетки-предшественницы красного ряда различаются между собой по типу продуцируемого ими гемоглобина. Зрелые клетки-предшественницы – БОЕ-Э зрелая и КОЕ-Э – продуцируют гемоглобин взрослого типа (HbA) и лишь 1–2% гемоглобина фетального типа (HbF). В то же время оказалось, что ранние клетки-предшественницы красного ряда – БОЕ-Э незрелые продуцируют колонии, содержащие в основном HbF. Большая часть БОЕ-Э незрелых дает менее 20% колоний, содержащих HbF, причем одни колонии содержат только HbF, другие – только HbA, отдельные колонии (каждая происходит из одной клетки) содержат и HbF, и HbA.

В костном мозге взрослого человека превалируют зрелые бурсты, а также колониеобразующие эритроцитарные единицы (КОЕ-Э), именно они и созревают (пролиферируют) и дают зрелое потомство – эритроциты, содержащие гемоглобин взрослого типа – HbA.

Морфологически распознаваемые клетки

Вслед за унипотентными клетками, характеризующимися, как и более ранние предшественники, морфологическим однообразием и отсутствием возможности их морфологической дифференцировки, в схеме кроветворения располагается класс делящихся и морфологически вполне дифференцируемых (распознаваемых) клеток.

В ряду гранулоцитов от миелобласта до миелоцита все клетки проходят митотический цикл, т. е. их созревание связано с делением. Последняя делящаяся клетка гранулоцитов – миелоцит – после деления превращается в метамиелоцит, который без деления в результате уплотнения ядерного хроматина трансформируется в палочкоядерный и сегментоядерный гранулоциты.

Образование моноцитов проходит хорошо определяемые при обычной окраске стадии дифференцировки: монобласт, промоноцит, моноцит. Следует отметить, что в отличие от гранулоцитов, где зрелые – палочкоядерные и сегментоядерные – элементы к дальнейшему делению не способны, зрелые моноциты делятся и могут превращаться в макрофаги. В макрофагальном ряду кроветворения выделяют макрофагальный бласт, промакрофаг, макрофаг.

Различаемые при обычной окраске эритрокариоциты представлены эритробластом, пронормоцитом, нормоцитами: базофильным, полихроматофильным и оксифильным. Базофильный нормоцит окрашивается основными красителями, оксифильный – кислыми (низкое значение pH), полихроматофильный – красителями с любым значением pH. За исключением оксифильного нормоцита, все эритрокариоциты подвергаются процессу деления и дифференцировки. Следовательно, каждой последующей генерации клеток должно быть вдвое больше предыдущей.

В схеме кроветворения, предложенной еще И. А. Кассирским и Г. А. Алексеевым, параллельно ряду нормальных эритрокариоцитов располагался мегалобластический ряд. Мегалобласты, располагающиеся в костном мозге плода, после рождения встречаются лишь при дефиците в организме витамина B12 или фолиевой кислоты. При этом кроветворение является патологическим – дефицит указанных витаминов ведет к нарушению синтеза ДНК и РНК в эритрокариоцитах. При нарушении синтеза ДНК и РНК, вызванном приемом некоторых лекарственных препаратов (например, метотрексата или цитозара), эритрокариоциты приобретают уродливое мегалобластическое строение. В схему нормального кроветворения мегалобластический ряд в настоящее время не входит. Между тем мегалобластический характер обнаруживают эритрокариоциты при некоторых анемиях, не связанных с дефицитом витамина B12 (при аутоиммунной гемолитической анемии), а также при некоторых формах миелоидных лейкозов – остром малопроцентном лейкозе, эритромиелозе (остром и хроническом) – клетки красного ряда тоже имеют мегалобластическое строение. Наконец, мегалобластический эритропоэз встречается при алкоголизме. Следовательно, кроветворение при B12 или фолиеводефицитных анемиях, как и при всех перечисленных состояниях, совершается не по беспорядочно анархическому варианту, как можно было бы ожидать при нарушениях синтеза ДНК и РНК в клетках, а по морфологически и функционально однотипному образцу с выраженной гиперхромией клеток (увеличение цветового показателя), иногда с высоким процентом клеток с гемоглобина F.

Регуляция кроветворения

Регуляция кроветворения неодинакова на разных его ступенях. Стволовые клетки и ранние клетки – предшественницы гемопоэза контролируются посредством близкодействующей регуляции, которая обеспечивается за счет непосредственного взаимодействия с соседними кроветворными клетками и клетками стромы костного мозга. Поздние клетки-предшественницы регулируются гуморальными факторами.

Увеличение и разделение стволовых клеток находятся под воздействием как стромальных клеток (образующих строму органа), так и кроветворных клеток – ближайшего потомства стволовой клетки, – и клеток лимфатической и макрофагальной природы.

При облучении костного мозга в дозах ниже 5 Гр в крови наблюдается абортивный подъем лейкоцитов, тромбоцитов, ретикулоцитов, который отодвигает окончательное восстановление состава периферической крови на более поздний срок по сравнению со сроками восстановления после облучения костного мозга в более высоких дозах. Очевидно, уцелевшие после облучения ранние клетки-предшественницы создают абортивный подъем показателей периферической крови, временно обеспечивают кроветворение и своим существованием задерживают появление кроветворения из стволовой клетки, которое приходит на смену абортивному.

В регуляции размножения ранних полипотентных и унипотентных клеток-предшественниц немаловажное значение имеет их взаимодействие с Т-лимфоцитами и

макрофагами. Данные клетки действуют на клетки-предшественницы с помощью продуцируемых ими факторов – веществ, содержащихся в мембране и отделяющихся от нее в виде пузырьков при тесном контакте с клетками-мишенями.

Регуляция эритропоэза

Из регуляторов ранних клеток – предшественниц красного ряда особый интерес представляет бурст-промоторная активность (БПА). БПА обнаруживается уже при печеночном кроветворении у плода, но в основном ее роль проявляется в эритропоэзе взрослого. Стимулирующим действием на БОЕ-Э незрелые колонии обладают преимущественно костномозговые макрофагальные элементы, используемые в культуре в низкой концентрации, тогда как высокая концентрация этих клеток ведет к препятствию размножения бурстобразующих единиц.

Влияние моноцитарно-макрофагальных элементов на клетки красного ряда разнообразно. Так, макрофаги являются одним из основных экстраренальных (располагающихся вне почек) источников эритропоэтина. У плода эритропоэтин выделяют купферовские клетки печени. У взрослого купферовская клетка вновь начинает продуцировать эритропоэтин в условиях регенерирующей печени.

Для красного ряда характерно постепенное нарастание чувствительности к эритропоэтину, основному гуморальному регулятору эритропоэза, от ранних клеток-предшественниц к поздним.

Гипоксия – снижение кислорода в тканях – стимулирует выработку эритропоэтина. Постоянная или кратковременная гипоксия в эксперименте на мышах с имплантированной диффузионной камерой вела к повышенной пролиферации БОЕ-Э незрелых [*Harigaya et al.*, 1981]. В то же время опыты с гипоксией у обезьян в гипобарической камере показали значительное повышение у них HbF-содержащих эритроцитов в крови.

Гипоксия является следствием снижения уровня кислорода во внешней среде (при подъеме на большую высоту), дыхательной недостаточности при поражении легочной ткани, повышенного потребления кислорода (например, при тиреотоксикозе).

Увеличенная потребность в кислороде, ведущая к повышению уровня эритропоэтина, наблюдается при различных формах анемий. Однако продукция эритропоэтина и ответ на него эритропоэза неоднозначны при разных формах анемии и зависят от множества факторов. Например, значительное повышение эритропоэтина при апластической анемии в сыворотке и моче больных, возможно, обусловлено не только потребностью в нем, но и его пониженным потреблением. Вместе с тем потребность в кислороде может быть и сниженной. Например, белковое голодание приводит к снижению метаболизма и потребности в кислороде и в связи с этим – к уменьшению продукции эритропоэтина и эритропоэза, что проявляется в первую очередь в резком уменьшении ретикулоцитов в крови. Другим состоянием со снижением эритропоэза вследствие уменьшения потребности в кислороде и снижения продукции эритропоэтина является длительная гиподинамия (например, постельный режим, особенно с опущенной головой). Данное изменение эритропоэза можно наблюдать при эритремии.

Регуляция миелопоэза

Развитие и широкое распространение метода культивирования костного мозга и крови в агаровой культуре позволили более детально изучить регуляцию растущей в этой культуре бипотенциальной колониеобразующей гранулоцитарно-моноцитарной клетки-предшественницы (КОЕ-ГМ). Для роста колоний этой клетки-предшественницы в культуре и ее дифференцировки нужны особый колониестимулирующий фактор – КСФ или колониестимулирующая активность – КСА. Только лейкозные гранулоцитарно-моноцитарные клетки-предшественницы, в частности клетки миелоидного лейкоза мыши, могут расти без этого фактора. КСФ вырабатывается у человека моноцитарно-макрофагальными клетками крови и костного мозга, клетками плаценты, лимфоцитами, стимулированными определенными факторами, эндостальными клетками.

КСФ представляет собой гликопротеин, он неоднороден по своему составу. Этот фактор состоит из двух частей: ЕО-КСФ (стимулирующего продукцию эозинофилов) и ГМ-КСФ (необходимого для продукции нейтрофилов и моноцитов). От концентрации КСФ зависит, продуцируются ли под его влиянием из одной клетки КОЕ-ГМ нейтрофилы или моноциты: для нейтрофилов необходима высокая концентрация КСФ, для моноцитов достаточно низкой концентрации.

Продукция КСФ зависит от стимулирующих или ингибирующих влияний клеток, моноцитарно-макрофагальной и лимфоцитарной природы. Моноцитарно-макрофагальные элементы продуцируют вещества, подавляющие активность КСФ. К таким веществам-ингибиторам относятся лактоферрин, содержащийся в мембране макрофагов, и кислый изоферритин. Макрофаги синтезируют простагландины Е, которые прямо ингибируют (подавляют) КОЕ-ГМ.

Т-лимфоциты также неоднородны в своем действии на КСФ и на КОЕ-ГМ. При истощении всех фракций Т-лимфоцитов в костном мозге и крови продукция КОЕ-ГМ повышается. При добавлении к такому костному мозгу лимфоцитов (но не Т-супрессоров) пролиферация КОЕ-ГМ повышается. Т-супрессоры костного мозга подавляют пролиферацию КОЕ-ГМ.

Таким образом, в норме продукция КСФ, КОЕ-ГМ и ее потомства регулируется по системе обратной связи: одни и те же клетки являются и стимуляторами, и ингибиторами своей продукции.

Основная масса клеток-предшественниц (которые составляют ничтожный процент от общего количества миелокариоцитов) производится «на всякий случай» и погибает неиспользованной. Однако само по себе постепенное повышение чувствительности к поэтинам позволяет отвечать дозированным увеличением необходимой в данный момент продукции. Если кровопотеря невелика, то в кровь выбрасывается дополнительно немного эритропоэтина, концентрация которого достаточна лишь для стимуляции КОЕ-Э. При тяжелой аноксии выброс эритропоэтина будет увеличен, и его концентрации хватит для стимулирования уже и более ранних предшественников эритропоэза, что позволит увеличить конечную продукцию эритроцитов на 1–2 порядка.

Сходная картина наблюдается в гранулопоэзе. Содержание нейтрофилов и моноцитов в крови регулируется в основном колониестимулирующим фактором, большое количество которого ведет к повышению продукции нейтрофилов, а малое – к моноцитозу. Накопление моноцитов, в свою очередь, способствуя выработке простагландинов, изоферритина, подавляет продукцию колониестимулирующего фактора, и уровень нейтрофилов в крови снижается.

Функции клеток крови

В организме кровь выполняет множество функций:

1) транспортную;

2) дыхательную;

3) питательную;

4) экскреторную;

5) терморегулирующую;

6) защитную.

Кровь также регулирует поступление к тканям и органам питательных веществ и поддерживает постоянство внутренней среды.

Транспортная функция заключается в переносе большинства биологически активных веществ с помощью белков плазмы (альбуминов и глобулинов). Дыхательная функция осуществляется в виде транспорта кислорода и углекислого газа. Питательная функция заключается в том, что кровь доставляет ко всем органам и тканям питательные вещества – белки, углеводы, липиды. За счет наличия высокой теплопроводности, высокой теплоотдачи и способности легко и быстро перемещаться из глубоких органов к поверхностным тканям кровь регулирует уровень теплообмена организма с окружающей средой. Через кровь к местам выделения доставляются продукты метаболизма. Органы кроветворения и кроверазрушения поддерживают на постоянном уровне различные показатели, т. е. обеспечивают гомеостаз. Защитная функция заключается в участии в реакциях неспецифической устойчивости организма (врожденный иммунитет) и приобретенном иммунитете, системе фибринолиза за счет наличия в составе лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов.

Глава 2. Костный мозг

Закладка костного мозга у эмбриона человека завершается к концу 3-го месяца внутриутробного развития, хотя в этот период он еще не принимает участия в процессе кроветворения. После окончания закладки костного мозга со стороны фиброзного слоя соединительной ткани в хрящевую ткань начинает прорастать ткань зародыша, богатая кровеносными сосудами. Эндотелий (внутренняя оболочка) эмбриональных сосудов частично разрушает хрящевую ткань, приводя тем самым к формированию системы полостей, которые носят название костномозговых пространств. В дальнейшем происходит процесс созревания клеток по трем направлениям: ретикулярные клетки, остеобласты и клетки жировой ткани. К началу второго триместра внутриутробного развития в костном мозге уже присутствуют элементы лимфоидной ткани, а также родоначальные клетки крови. С 5-го месяца внутриутробной жизни процесс костномозгового кроветворения приобретает определенную направленность с присутствием элементов гранулоцитарного, эритроцитарного и мегакариоцитарного рядов. В первой половине внутриутробной жизни ребенка процесс образования клеток крови происходит не только в костном мозге, но также в печени и селезенке.

Клеточный состав костного мозга

Костный мозг содержит в себе 2 группы клеток, к которым относятся клетки стромы, составляющие меньшинство, а также клетки паренхимы костного мозга в совокупности со зрелыми клетками крови. Зрелые кровяные клетки берут свое начало от клеток паренхимы костного мозга. При этом первая группа клеток костного мозга составляет меньшую его часть.

Ретикулярная строма костного мозга включает в себя следующие клетки: фибробласты, остеобласты, эндотелиальные клетки (образующие внутреннюю оболочку кровеносных сосудов) и клетки жировой ткани.

При гистологическом исследовании ткани костного мозга можно увидеть, что фибробласты содержат в себе круглое или вытянутой формы ядро с плотной или разреженной структурой хроматина, а также отростчатую цитоплазму. При цитологическом исследовании этого же препарата невозможно с достоверностью выделить фибробласт среди других клеток, входящих в состав костного мозга. Однако фибробласты могут внешне быть неотличимы от элементов лимфоидной ткани. В культуре фибробласты отличаются от других клеток круглым ядром, имеющим правильную грубоватую структуру хроматина и одно ядрышко. Фибробласты, содержащие компактные ядра без нуклеол, носят название фиброцитов.

При гистологическом исследовании ткани костного мозга жировые клетки определяются очень хорошо. Как правило, в них заметны эксцентрично расположенное ядро небольшого размера, а также большое количество бесцветной цитоплазмы с отсутствием в ней других органелл. Жировые клетки можно легко увидеть при предварительной окраске ткани костного мозга определенными красителями, например суданом.

Эндотелиальные клетки также не представляется возможным увидеть при микроскопическом исследовании ткани костного мозга. При гистологическом исследовании препарата видно, что данные клетки образуют внутреннюю поверхность всех кровеносных сосудов. Внутри эндотелиоцитов располагаются вытянутой формы ядро, большое количество цитоплазмы, имеющей беззернистую структуру. В процессе

костеобразования принимают участие такие клетки, как остеобласты. Их диаметр составляет в среднем 20–25 мкм. Как правило, остеокласты имеют удлиненную или неправильную форму, округлой или овальной формы ядро, которое располагается эксцентрично и содержит в себе маленькое ядрышко. Остеобласты образуют эндостальную поверхность костномозговых полостей, отграничивая тем самым костный мозг от кости. В результате таких механизмов остеобласт образует вокруг себя кость, оказывается внутри нее и трансформируется там в остеоцит.

В большом проценте случаев для постановки правильного диагноза при патологии крови прибегают к такому исследованию, как миелограмма. Миелограмма (от греч. *myelos*– «костный мозг» + *gramma* – «запись») является итогом прижизненного изучения клеточного состава ткани костного мозга, взятой от больного методом пункции. Миелограмма отражает как качественный, так и количественный состав клеток костномозговой ткани, который выражается в форме таблицы или диаграммы. Ее получают при изучении ткани костного мозга под микроскопом и используют в качестве метода диагностики большого количества заболеваний гематологического профиля. При проведении такого исследования, как миелограмма, как правило, выделяют ретикулярные клетки, включающие в себя все клеточные элементы, не имеющие места в рядах кроветворения. В ретикулярные клетки включены следующие элементы: доноры железа (в случае гемолитической анемии их процентное содержание может быть достаточно высоким), трудно идентифицируемые стромальные клетки, иммунобласты (встречаются в составе костного мозга крайне редко) и ряд других неидентифицируемых клеточных элементов.

В случае какой-либо патологии со стороны системы крови, прежде всего при острых лейкозах, в миелограмме можно обнаружить достаточно большое количество клеток, которые являются атипичными по своей структуре, в результате чего их не представляется возможным идентифицировать. Одновременно с этим именно такие атипичные клетки, входящие в состав ткани костного мозга, имеют первостепенное значение для постановки диагноза. В том случае, если содержание атипичных клеток в составе костного мозга превышает 2%, необходимым является их точное морфологическое описание. Главной особенностью таких клеток является однородная структура ядра и цитоплазмы.

Структурные элементы паренхимы костного мозга

Миелобласты являются родоначальниками нейтрофилов, эозинофилов и базофилов. В обычном костном мозге эозинофильные и базофильные миелобласты неразличимы. Базофильные миелобласты определяются в случае хронического миелолейкоза, когда в крови содержится большое количество зрелых базофилов. Эозинофильный миелобласт может встретиться при высоких реактивных эозинофилиях, хотя это наблюдается крайне редко.

Строение ядер всех 3 типов миелобластов идентично. Размер миелобласта составляет примерно 15–20 мкм. Ядро данной клетки имеет округлую форму, нежно-сетчатую структуру хроматина с равномерной окраской и одинаковым калибром нитей.

Нейтрофильный промиелоцит отличается от миелобласта более крупными размерами, достигая в диаметре 25 мкм, а иногда и больше. Ядро промиелоцита сохраняет в себе остатки нежной структуры, но не имеет равномерной окраски и калибра нитей хроматина. В нем можно различить мелкие ядрышки. Для данной клетки характерна некоторая вариабельность, хотя она выделяется в качестве самой крупной среди гранулоцитов.

Нейтрофильные миелоциты разделяют на крупные материнские (незрелые) миелоциты, диаметр которых может достигать 14–16 мкм, и дочерние – зрелые, меньших размеров, возникающие из материнских.

Миелоцит обладает способностью к делению и переходу в следующую по зрелости клетку – метамиелоцит. Начиная с метамиелоцита кровяные клетки лишаются способности к делению. За ними сохраняется только способность к дальнейшему созреванию.

Ядро материнского миелоцита чаще имеет овальную форму, в то время когда у дочернего миелоцита оно может иметь бобовидную форму с бухтообразным вдавлением, иногда оно является круглым. Структура ядра находится в прямой зависимости от степени зрелости миелоцита. Ядрышки в миелоцитах неразличимы, их можно выявить только при проведении специальной окраски. Цитоплазма миелоцита – светло-розового или светло-фиолетового цвета.

При подсчете миелограммы материнский и дочерний миелоциты суммируют, что связано с отсутствием особого значения при их разделении для нормы и патологии.

Нейтрофильный метамиелоцит носит название юного нейтрофила. Данная клетка может достигать в диаметре 12–13 мкм. В случае патологии со стороны системы крови все они могут становиться значительно крупнее и достигать в диаметре 20–22 мкм. Цитоплазма метамиелоцита нежно-розового цвета, заполнена мелкой специфической зернистостью, которая окрашивается в коричневато-розовые оттенки.

Палочкоядерный нейтрофил представляет собой следующую ступень развития клетки нейтрофильного ряда. Ядро данной клетки может иметь разнообразную форму, в большинстве случаев оно вытянуто в виде палочки либо изогнуто в виде подковы. В отличие от ядра метамиелоцита оно вдвое тоньше. Палочкоядерный нейтрофил трансформируется в сегментоядерный путем разделения ядра на несколько связанных между собой сегментов.

Эозинофильный промиелоцит в обычном костном мозге далеко не всегда можно отличить от нейтрофильного. Принадлежность промиелоцита к эозинофильному можно определить только лишь по особенностям его зернистости, которая является крупной и равномерно заполняет цитоплазму.

Эозинофильный миелоцит. Для ядра данной клетки костного мозга специфична зернистость желто-красноватого цвета, густо заполняющая цитоплазму. Некоторые зерна остаются недозревшими, за счет чего при окраске принимают коричневатый оттенок.

Эозинофильный метамиелоцит. Определить рассматриваемую клетку можно без особых затруднений по характерным контурам ее ядра, а также по характерной зернистости. Трудности возникают в том случае, когда густая зернистость заграждает ядро, контуры которого стушевываются.

Палочкоядерный эозинофил содержит в себе ядро, изогнутое в виде подковы либо в виде другой фигуры. Ядро сегментоядерного эозинофила, как правило, содержит всего лишь 2 сегмента. При высоких эозинофилиях число сегментов увеличивается.

Базофильный промиелоцит можно определить только в том случае, если удается увидеть характерную для него зернистость.

Базофильный миелоцит. Данная клетка аналогично другим клеткам гранулоцитарного ростка той же степени зрелости одной из первых приобретает специфическую

зернистость. Крупная зернистость обычно негусто заполняет цитоплазму рассматриваемой клетки. По структурным особенностям ядра, свойственным для всех миелоцитов, можно довольно легко определить базофильный миелоцит. Ядра зрелых базофилов обладают немного расплывчатыми очертаниями, имеют 3– или 4-лопастное строение. Диаметр базофила в норме не превышает 12–13 мкм.

Тучные тканевые клетки также могут присутствовать в костном мозге, хотя более часто их определяют в ткани лимфатических узлов и селезенки. Эти элементы обладают характерной зернистостью красно-фиолетового цвета, что отличает их от темно-синей зернистости базофилов. Помимо того, зернистость тучных клеток выделяется богатым и густым расположением в цитоплазме. В цитоплазме также располагается округлое или овальное ядро. Функция тучных клеток заключается в выработке гепарина (гепариноциты) и синтезе гистамина.

Роль родоначальной клетки лимфатического ряда принадлежит *лимфобласту*, диаметр которого достигает 15 мкм и больше. Ядро лимфобласта округлое, реже – несколько овальное. В ядре, как правило, находится от 1 до 2 ядрышек. Цитоплазма содержит зону просветления. Лимфобласт можно определить достоверно только при проведении цитохимического исследования.

Пролимфоцит имеет грубую рыхлую структуру ядра, меньшие размеры, относительно большое количество цитоплазмы, что позволяет с легкостью отличать эту клетку от лимфобласта. В ряде случаев в ядре четко видно ядрышко. Пролимфоцит, как и зрелый лимфоцит, может содержать в цитоплазме малочисленную зернистость.

Лимфоцит. Его ядро при изучении в световой микроскоп имеет округлую форму. Иногда определяется бобовидное вдавление. Цитоплазма окружает ядро неравномерным слоем, а иногда вообще едва заметна. Диаметр лимфоцита обычно составляет 8–9 мкм, хотя может достигать 12–15 мкм.

Плазматические клетки в ткани костного мозга, взятой из грудины методом пункции, определяются всегда. Они происходят из В-лимфоцитов через стадию плазмобласта. В костном мозге плазмобласт определяют в редких случаях. Его диаметр в среднем составляет 16–20 мкм. Ядро захватывает большую долю клетки.

Проплазмоцит характеризуется эксцентрично размещенным ядром, в котором далеко не всегда можно выявить ядрышко. Окраска цитоплазмы может иметь сероватый оттенок.

Плазмоцит представляет собой зрелую плазматическую клетку со специфическими особенностями. Ядро колесовидной структуры обычно размещено эксцентрично. Цитоплазма нередко ячеистая, допустим клазматоз – отделение частиц цитоплазмы в ее периферических отделах.

Монобласт – первая клетка моноцитарного ряда. Он не всегда отличим от миело– и лимфобласта. Как и эти клетки, монобласт содержит в себе ядро с 2–4 ядрышками. Цитоплазма нежно-голубого цвета. Если ядро монобласта имеет бобовидную форму или неправильные волнистые очертания, то установить природу клетки довольно легко.

Промоноцит. Через стадию промоноцита формируется зрелая клетка данного ряда. Его ядро выделяется более грубой структурой хроматина, ядрышек не заметно. В цитоплазме можно определить мелкую пылевидную зернистость.

Моноцит. В процессе дифференцировки промоноцита в моноцит на ядре появляются бухтообразное вдавление, а также волнистые контуры цитоплазмы, видимые при помощи как светового, так и электронного микроскопа. Вдавление может принять самые

замысловатые формы. Цитоплазма, богатая пылевидной зернистостью, имеет своеобразный оттенок. Диаметр клеток моноцитарного ряда может составлять от 12 до 20 мкм.

Макрофаги отличаются от других клеток костного мозга большими размерами. Их ядро сравнительно небольшого размера, округлой или слегка овальной формы, имеет сетчато-петлистую структуру. В нем заметно одно, в более редких случаях – два ядрышка. Широкий обод цитоплазмы имеет неправильные черты, окрашивается в светло-голубые или серо-голубые тона. Макрофаги содержат включения в виде обломков клеток, эритроцитов, пигмента, капель жира, а иногда даже бактерий.

Липофаги попадаются в случае ксантоматоза, диабета, липидемии. Их диаметр достигает 40 мкм, цитоплазма имеет ячеистое строение. При обыкновенной окраске с фиксацией в спирте ячеистость определяется в виде пустот округлой формы («соты») разного размера. Ядро липофага часто оттеснено и деформировано.

Остеокласты относятся к классу макрофагов. Во взрослом организме их появление связано с процессами рассасывания костной ткани. Они выявляются в случае опухолевых процессов, в месте локализации переломов костей. Остеокласты представляют собой гигантские клетки, диаметр которых достигает 40–80 мкм, содержат большое число ядер. Количество ядер, так же как и размеры клетки, подвержено значительным колебаниям. По морфологическим качествам остеокласты трудно ошибочно принять за иные гигантские клетки. Они схожи с гигантскими клетками инородных тел, с которыми обладают генетическим родством. Ядра остеокласта группируются скоплениями либо могут располагаться в цитоплазме равномерно. Диаметр ядер составляет около 10–12 мкм. В ядрах можно определить одиночное небольшого размера ядрышко. Цитоплазма окрашивается в нежные тона, время от времени приобретает пылевидную зернистость.

Эритробласт – первая морфологически идентифицируемая клетка эритроидного ростка. Его ядро округлой формы и содержит в себе от 2 до 4 ядрышек. По морфологии эритробласт можно легко распознать. Его диаметр составляет 16–20 мкм. В процессе созревания клеток рассматриваемого ряда, начиная от эритробласта, размеры ядра, так же как и клетки в целом, уменьшаются.

Пронормоцит включает отчетливо ограниченное округлой формы ядро и цитоплазму с околоядерным просветлением. Немного более грубая структура ядра, меньшие по сравнению с эритробластом размеры и отсутствие ядрышек, как правило, дают возможность дифференцировать пронормоцит от эритробласта. В случае патологии крови такие отличия не имеют значения.

Следующим клеточным элементом в эритроидном ряду являются *нормоциты*. В зависимости от степени насыщения гемоглобином они подразделяются на базофильные, полихроматофильные и оксифильные, или ортохромные, нормоциты. Гемоглобин скапливается в цитоплазме при непосредственном участии в этом процессе ядра. Этот факт подтверждается первоначальным появлением гемоглобина вокруг ядра. Непрерывное накопление гемоглобина в цитоплазме клетки обусловливает восприимчивость как кислых, так и основных красок. При абсолютном насыщении клетки гемоглобином цитоплазма при окрашивании приобретает розовый цвет. Такой тип клеток носит название оксифильного нормоцита.

При многих типах анемий в кровь выходят незрелые эритроциты. До выхода из костного мозга эритроциты 2–4 дня задерживаются в нем. После циркуляции в крови около 2 суток они трансформируются в зрелые эритроциты. Весь цикл формирования от эритробласта до нормоцита и эритроцита составляет более 100 ч.

Мегакариоциты представляют собой гигантские клетки костного мозга, размером 60–120 мкм. Ядро их полиморфно, образовано фрагментами различной формы. Большая цитоплазма обильна зернистостью, имеющей определенное значение для созревания тромбоцитов. В нормальном костном мозге можно заметить образование и отхождение тромбоцитов от цитоплазмы мегакариоцита. Мегакариоциты подразделяются на незернистые, зернистые и обильнозернистые.

Для мегакариоцита роль материнской клетки выполняет *мегакариобласт*. Его ядро имеет 8–10 мкм в диаметре. В ядре мегакариоцита определяются ядрышки. Цитоплазма охватывает ядро незначительным пояском и не включает зернистости.

Промегакариоцит по своим размерам существенно больше мегакариобласта. Размеры цитоплазмы могут выраженно превалировать над размером ядра. Ядро имеет неровные очертания, ядрышки отсутствуют. Выделение данной клетки является условным.

Тромбоциты, или кровяные пластинки. Данные клетки крови не являются истинными клеточными образованиями. Они имеют четко организованные элементы (ядро и цитоплазму) только лишь у низших позвоночных. Диаметр тромбоцитов составляет 2–4 мкм. В их структуре имеется центральная зона – грануломер, который окрашивается в фиолетово-красные тона, а также периферическая часть – гиаломер. Тромбоциты делятся на юные, зрелые и старые. В отличие от юных тромбоцитов, обладающих расплывчатыми контурами, зрелые имеют округлую форму с четкими границами гиаломера и хорошо выраженным грануломером. Старые формы тромбоцитов имеют гораздо меньший размер.

В диагностике многообразных заболеваний кроветворной системы немаловажную роль играет цитологическое исследование костного мозга, т. е. определение его клеточного состава. Прежде чем приступить к изучению костного мозга в микроскопе, необходимо предварительно просмотреть препарат на малом увеличении. Такой подход позволяет установить, насколько препарат костного мозга обеспечен клеточными элементами, а также обнаружить скопления клеточных элементов, похожих на опухолевые.

С целью определения клеточного состава костного мозга в процентном отношении необходимо произвести подсчет не менее 400 клеток. Состав костного мозга может колебаться в довольно широких пределах. Для подсчета мегакариоцитов и определения клеточного состава костного мозга пунктат подсчитывают таким же образом, как считают лейкоциты.

Лейкоэритробластическое соотношение устанавливает отношение элементов белого и красного ряда. При отсутствии патологии оно составляет 4 (3) : 1. В случае полной функциональной полноценности костного мозга увеличение клеток красного ряда тем выше, чем больше выражена анемия по показателям периферической крови.

При оценке функционального состояния костного мозга немаловажное значение отводится его «барьерной» функции.

Глава 3. Моноциты и макрофаги

Моноциты и макрофаги являются основными клетками системы фагоцитирующих мононуклеаров (ВОЗ) или макрофагальной системы И. И. Мечникова.

Моноциты берут начало от гранулоцитарно-моноцитарной клетки-предшественницы, макрофаги – от моноцитов, переходящих из кровяного русла в ткани. Макрофаги присутствуют во всевозможных тканях человеческого организма: в костном мозге, в соединительной ткани, в легких (альвеолярные макрофаги), в печени (купферовские клетки), в селезенке и лимфатических узлах, в серозных полостях (брюшной полости, полости плевры, полости перикарда), в костной ткани (остеокласты), в нервной ткани (микроглиальные клетки), в коже (клетки Лангерганса). Они могут быть как свободными, так и фиксированными. Кроме того, к макрофагальным элементам относятся и дендритические клетки (имеющие большое количество коротких ветвящихся отростков), присутствующие во всех тканях. При проведении многочисленных операций по трансплантации костного мозга от донора иного пола было доказано кроветворное происхождение альвеолярных макрофагов, купферовских клеток, клеток Лангерганса и остеокластов.

Сформировавшись в костном мозге, моноцит находится там от 30 до 60 ч. После этого он делится и поступает в системный кровоток. Период циркуляции моноцита в крови составляет приблизительно 72 ч, где происходит его созревание. Ядро моноцита трансформируется из круглого сначала в бобовидное, а затем в лапчатое. Помимо этого, отмечается изменение структуры генетического материала клетки. Цвет цитоплазмы моноцита может быть совершенно различным – от базофильного до серо-голубого или даже розоватого. После выхода из кровяного русла моноцит больше не может вернуться в системную циркуляцию.

Макрофаги, расположенные в различных тканях человеческого организма, имеют ряд общих особенностей. При исследовании альвеолярных макрофагов было выявлено, что тканевые макрофаги поддерживают свою популяцию не только за счет образования в костном мозге, но также за счет имеющейся у них способности к делению и самоподдержанию. Данная отличительная черта макрофагов становится очевидной в случае подавления образования данных клеток крови в костном мозге под влиянием облучения или препаратов с цитостатическим действием.

Ядро макрофага имеет овальную форму. Цитоплазма клетки достаточно большая, не имеет четких границ. Диаметр макрофага в норме колеблется в широких пределах: от 15 до 80 мкм.

Специфическими функциональными признаками макрофагов служат способность прилипать к стеклу, поглощение жидкости и более твердых частиц.

Фагоцитоз – «пожирание» чужеродных частиц макрофагами и нейтрофилами. Данное свойство клеток организма открыл И. И. Мечников в 1883 г.; он же предложил указанный термин. Фагоцитоз складывается из захвата клеткой чужеродной частицы и заключения ее в пузырек – фагосому. Образовавшаяся структура продвигается вглубь клетки, где переваривается при помощи ферментов, высвобождающихся из особых органелл – лизосом. Фагоцитоз представляет собой наиболее древнюю и важную функцию макрофагов, благодаря которой они избавляют организм от чужеродных неорганических элементов, разрушенных старых клеток, бактерий, а также иммунных комплексов. Фагоцитоз – одна из основных систем защиты организма, одно из звеньев иммунитета. В

макрофагах его ферменты, так же как многие другие структуры, подчинены роли данных кровяных клеток в иммунитете и в первую очередь – фагоцитарной функции.

В настоящее время известно более 40 веществ, продуцируемых микрофагом. Ферментами моноцитов и макрофагов, реализующими переваривание образующихся фагосом, являются пероксидаза и кислая фосфатаза. Пероксидаза содержится только в таких клетках, как монобласты, промоноциты и незрелые моноциты. В клетках последних двух стадий дифференцировки пероксидаза присутствует в очень малом количестве. Зрелые клетки и макрофаги настоящий фермент, как правило, не содержат. Содержание кислой фосфатазы увеличивается в процессе созревания моноцитов. Наибольшее ее количество – в зрелых макрофагах.

Из поверхностных маркеров моноцитов и макрофагов иммунному фагоцитозу способствуют рецепторы к Fc-фрагменту иммуноглобулина G и к компоненту комплемента С3. С помощью указанных маркеров на поверхности моноцитарно-макрофагальных клеток закрепляются иммунные комплексы, антитела, различные клетки крови, покрытые антителами или комплексами, состоящими из антитела и комплемента, которые затем втягиваются внутрь клетки, осуществляющей фагоцитоз, и перевариваются ею либо сохраняются в фагосомах.

Кроме фагоцитоза, моноциты и макрофаги обладают способностью к хемотаксису, т. е. способны двигаться в направлении разности содержания определенных веществ в клетках и вне клеток. Также данные кровяные клетки могут переваривать микробы и продуцировать несколько компонентов комплемента, играющих ведущую роль в образовании иммунных комплексов и в активации лизиса антигена, продуцировать интерферон, ингибирующий размножение вирусов, секретировать особый белок лизоцим, обладающий бактерицидным действием. Моноциты и макрофаги продуцируют и секретируют фибронектин. Данное вещество является по своей химической структуре гликопротеидом, связывающим продукты клеточного распада в крови, играющим важную роль во взаимодействии макрофага с иными клетками, в прикреплении (адгезии) на поверхности макрофага элементов, подлежащих фагоцитозу, что связано с наличием на мембране макрофага рецепторов к фибронектину.

С защитной функцией макрофага связана также его способность продуцировать эндогенный пироген, представляющий собой специфический белок, который синтезируется макрофагами и нейтрофилами в ответ на фагоцитоз. Выделяясь из клетки, данный белок оказывает влияние на центр терморегуляции, расположенный в головном мозге. В результате повышается установленная указанным центром температура тела. Обусловленное воздействием эндогенного пирогена повышение температуры тела способствует борьбе организма с инфекционным агентом. Способность к выработке эндогенного пирогена увеличивается по мере созревания макрофагов.

Макрофаг не только организует систему неспецифического иммунитета, заключающуюся в защите организма от любого инородного вещества или клетки, постороннего для данного организма или ткани, но и принимает непосредственное участие в специфическом иммунном ответе, в «представлении» чужеродных антигенов. Данная функция макрофагов связана с существованием на их поверхности особого антигена. HLA-DR-белок играет предопределяющую роль в развитии специфического иммунного ответа. У человека существует 6 вариантов молекулы HLA-DR-подобного белка. Этот белок присутствует практически у всех кроветворных клеток, начиная от уровня полипотентных клеток-предшественниц, но отсутствует на зрелых элементах, имеющих кроветворную природу. HLA-DR-подобный белок определяется и у эндотелиальных клеток, и у сперматозоидов, и у многих других клеток человеческого организма. На поверхности незрелых макрофагов, имеющихся преимущественно в тимусе

и селезенке, также присутствует HLA-DR-подобный белок. Самое большое содержание такого белка обнаружено на дендритических клетках и на клетках Лангерганса. Такие макрофагальные клетки являются активными участниками иммунного ответа.

Чужеродный антиген, попадающий в организм человека, адсорбируется поверхностью макрофага, поглощается им, оказываясь на внутренней поверхности мембраны. Затем антиген расщепляется в лизосомах. Фрагменты расщепленного антигена выходят из клетки. Часть этих фрагментов антигена взаимодействует с молекулой HLA-DR-подобного белка, в результате чего образуется комплекс на поверхности макрофага. Такой комплекс выделяет интерлейкин I, поступающий к лимфоцитам. Этот сигнал воспринимается Т-лимфоцитами. У Т-лимфоцита-амплифайера возникает рецептор к HLA-DR-подобному белку, ассоциированному с фрагментом чужеродного антигена. Активированный Т-лимфоцит выделяет второе сигнальное вещество – интерлейкин II и ростовой фактор для лимфоцитов всех типов. Интерлейкин II активирует Т-лимфоциты-хелперы. Два клона лимфоцитов данного типа отвечают на действие чужеродного антигена, продуцируя фактор роста В-лимфоцитов и фактор дифференцировки В-лимфоцитов. Результатом активации В-лимфоцитов является продукция специфических к данному антигену иммуноглобулинов-антител.

Таким образом, несмотря на то что распознавание чужеродного антигена является функцией лимфоцитов без участия макрофага, переваривающего антиген и соединяющего часть его с HLA-DR-подобным белком поверхности, невозможны представление антигена лимфоцитам и иммунный ответ на него.

Макрофаги обладают способностью переваривать не только бактериальные клетки, эритроциты и тромбоциты, на которых фиксированы некоторые компоненты комплемента, в том числе стареющие или патологически измененные, но также и опухолевые клетки. Такой вид активности макрофагов получил название тумороцидной. Из этого нельзя сделать вывод о действительной борьбе макрофагов с опухолью, а именно «признании» ими такого типа клеток как чужеродной ткани, в связи с тем что в любой опухоли присутствует очень много стареющих клеток, подлежащих фагоцитозу аналогично всем неопухолевым стареющим клеткам.

Отдельные факторы, продуцируемые клетками моноцитарно-макрофагальной природы (например, простагландины Е, лизоцим, интерферон), участвуют и в иммунной функции, и в кроветворении. Кроме того, макрофаги помогают развитию эозинофильной реакции.

Доказана макрофагальная природа остеокластов. Макрофаги способны, во-первых, непосредственно растворять костную ткань, во-вторых, стимулировать продукцию остеокластстимулирующего фактора Т-лимфоцитов.

Данная функция макрофагов может оказаться ведущей в патологии, обусловленной опухолевой и реактивной пролиферацией макрофагов.

Весьма существенную роль играют макрофаги в постоянстве внутренней среды. Прежде всего они являются единственными клетками, продуцирующими тканевой тромбопластин, и запускают сложный каскад реакций, обеспечивающих свертывание крови. Однако, по-видимому, повышение тромбогенной активности в связи с жизнедеятельностью макрофагов может быть обусловлено также обилием как секретируемых ими, так и внутриклеточными, выделяемыми при распаде клеток, протеолитических ферментов, продукцией простагландинов. Вместе с тем макрофаги продуцируют активатор плазминогена – антисвертывающий фактор.

Глава 4. Эозинофилы

Эозинофилы представляют собой особый класс гранулоцитов, отличающихся своим происхождением, строением, спектром ферментов, кинетикой и своеобразной ролью в адаптационных реакциях.

Строение

Зрелый эозинофил имеет диаметр 12–17 мкм, двухлопастное ядро и гранулы оранжево-красного цвета. При созревании эозинофил проходит те же стадии, что и нейтрофил. В цитоплазме эозинофилов по мере созревания появляются гранулы 2 типов. Большие овальной формы эозинофильные гранулы образуются на ранних стадиях развития, а на более поздних стадиях приобретают кристаллическую структуру и окрашиваются анилиновыми красителями. Малые гранулы эозинофилов, однородные по структуре, появляются на стадии метамиелоцита.

Мембрана эозинофила несет специфические антигенные структуры, определяемые с помощью специальных сывороток. На поверхности эозинофилов обнаружены рецепторы для особых белков – антител, обозначаемых как иммуноглобулины класса G – IgG. Количество таких иммуноглобулинов значительно увеличивается при активации клетки. Существование рецепторов для иммунных комплексов, содержащих белки-иммуноглобулины класса E – IgE, было доказано с помощью стимуляции активности эозинофилов после взаимодействия их с иммунной сывороткой.

Характерной особенностью мембраны эозинофилов являются рецепторы для C4 и C3 компонентов системы комплемента. Следует отметить, что на мембране нейтрофилов имеются рецепторы для C3 компонента комплемента. Количество рецепторов для комплемента на эозинофилах увеличивается в период их участия в иммунных реакциях, при этом параллельно возрастает их токсическое действие на патологические чужеродные клетки.

Ферменты

Пероксидаза эозинофилов отличается от пероксидазы нейтрофилов более низкой бактерицидной активностью.

Арилсульфатаза, содержащаяся главным образом в мелких гранулах эозинофилов, инактивирует вещества, способствующие развитию аллергической реакции немедленного типа. Уровень этого фермента в эозинофилах в 15 раз выше, чем в нейтрофилах. Фосфолипаза D нейтрализует фактор активации тромбоцитов, уменьшает способность тромбоцитов к выделению веществ, образующихся в их гранулах. Количество фосфолипазы D в эозинофилах человека в 10 раз больше, чем в нейтрофилах. Эозинофилы содержат также намного большее количество других ферментов: липофосфорилазы, пероксидазы, глюкуронидазы и кислой глицерофосфатазы по сравнению с нейтрофилами.

Важнейшими в функциональном отношении белковыми структурами эозинофилов являются большой основной (щелочной) белок и катионный белок эозинофилов. Большой основной белок составляет около половины белков больших гранул. Он обладает сродством к анилиновым красителям, определяющим окраску этих гранул, способен нейтрализовать гепарин, повреждать личинки ряда паразитов и некоторые клетки организма, т. е. обладает свойством цитотоксичности. В эксперименте показано участие катионных белков эозинофилов в воспалительных реакциях, влияние на плазменный

гемостаз через калликреин-кининовую систему и XII фактор свертывания, повреждающее действие на эндотелий (внутреннюю оболочку кровеносных сосудов). Предполагают, что от этих белков зависит повреждение эндокарда (внутренней оболочки сердца) при длительных гиперэозинофилиях (чрезмерном увеличении количества эозинофилов).

Происхождение и развитие эозинофилов

Впервые в филогенезе эозинофилы обнаруживаются у высших позвоночных. У человека они появляются на 8-й неделе внутриутробного развития одновременно с формированием лимфоцитарной системы. Эозинофилы ведут свое происхождение от общей клетки – предшественницы миелопоэза. На ранних этапах дифференцировки эозинофильный росток обособляется от других ростков. Существует отдельная клетка – предшественница эозинофилопоэза, в развитии которой особое значение имеют эозинофилопоэтины (вещества, оказывающие непосредственное влияние на образование эозинофилов), вырабатываемые лимфоцитами селезенки. Иммунологический контроль четко прослеживается не только на первом, но и на всех остальных этапах развития эозинофилов. При культивировании костного мозга в присутствии лимфоцитов периферической крови в агаровых культурах эозинофилы образуют отдельные плотные колонии к 12-му дню культивирования. При отсутствии тимуса (вилочковой железы) у больных не наблюдаются эозинофильные реакции. Повышение уровня IgE, напротив, приводит к ускоренному созреванию эозинофильного ростка, который не касается других ростков миелопоэза.

Кинетика эозинофилов

Начальные стадии созревания эозинофилов в костном мозге длятся 34 ч, после этого клетки выходят в кровоток. В кровотоке эозинофилы находятся недолго, после чего располагаются главным образом в покровных тканях (коже, слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта, дыхательных и мочеполовых путей). При острых воспалительных процессах значительное количество эозинофилов выходит из циркуляции и накапливается по периферии очага воспаления. Содержание эозинофилов в тканях человека приблизительно в 100 раз превышает таковое в кровотоке.

При эозинофилиях кинетика эозинофилов значительно изменяется. На ранних стадиях созревания укорачиваются клеточные циклы, увеличивается митотический индекс, время генерации сокращается в 3 раза, эозинофилы появляются в периферической крови в 2 раза быстрее. Из циркуляции эозинофилы исчезают в течение 3 ч, а затем вновь возвращаются в кровоток из тканей. Длительность рециркуляции является одной из причин эозинофилии (повышения содержания эозинофилов в крови).

Миграция и активация эозинофилов происходят под влиянием хемотаксических факторов различного происхождения. Они представляют собой химические вещества, притягивающие к себе эозинофилы. При появлении данных веществ в кровотоке эозинофилы начинают двигаться в их направлении. Если имеется такая необходимость, то эозинофилы могут передвигаться против тока крови, т. е. ретроградно.

Функциональные особенности эозинофилов

Роль эозинофилов заключается в предупреждении проникновения антигена в сосудистое русло, а именно в генерализации иммунного ответа. Область реакции отграничивают эозинофилы с помощью нейтрализации продуктов обмена веществ (метаболитов), участвующих в уничтожении антигена. При образовании большого количества

метаболитов место реакции отграничивается с помощью местного некроза и фиброзирования, что также является функцией эозинофилов. Таким образом, эозинофилы завершают иммунный ответ на уровне подслизистого и подэпителиального слоя, защищая организм от множества нецелесообразных общих иммунных реакций на небольшие дозы проникающих чужеродных антигенов. Этот процесс эозинофилы осуществляют вместе с IgE-антителами, базофилами, тучными клетками, макрофагами, лимфоцитами и комплементом.

При патологических состояниях весьма своеобразно проявляются специфические функции эозинофилов, заключающиеся в нейтрализации метаболитов и активации процессов фиброзирования (образования фиброзной ткани в месте дефекта).

Функциональная нагрузка у эозинофилов особенно велика при развитии аллергических реакций. Под влиянием хемотаксических факторов, выделяемых Т-лимфоцитами с повышенной чувствительностью, эозинофилы мигрируют к месту иммунной реакции на самых первых ее этапах. В период миграции и инфильтрации (пропитывания тканей) происходят усиленное созревание эозинофилов, накопление в них ферментов и увеличение количества рецепторов для С3, а также IgE-содержащих комплексов. Реализация аллергической реакции, заключающаяся во взаимодействии IgE-антител с аллергеном на поверхности тучных клеток и приводящая к выходу субстанций анафилаксии и гистамина, вызывает ответ эозинофилов. Данный ответ состоит в выделении серии инактивирующих ферментов, которые нейтрализуют гистамин, медленно реагирующие субстанции анафилаксии (состояние повышенной чувствительности организма к повторному введению того же аллергена), литический фактор тромбоцитов, гепарин, гистамин. Эозинофилы могут «пожирать» гранулы, выделяемые тучными клетками, препятствуя выходу из гранул гепарина и протеаз (ферментов). После всестороннего подавления аллергической реакции эозинофилы способствуют восстановлению тканевых тучных клеток, выполняя при этом восстановительную функцию. Таким образом, из всего вышесказанного можно сделать вывод, что в эозинофилах синтезируется огромное количество химических веществ, принимающих непосредственное участие в развитии аллергической реакции. Причем все эти вещества активно выделяются из гранул эозинофила при попадании в организм аллергена любого происхождения, препятствуя развитию аллергичекой реакции.

Основная функция эозинофилов в противогельминтном (противоглистном) иммунитете состоит в цитотоксическом эффекте. Эта функция придает эозинофилам особое значение в защите организма. Активированный эозинофил, участвующий в реакции, имеет большое количество рецепторов для специфических IgE-антител. При контакте такого эозинофила с личинкой происходят его дегрануляция (выделение химических веществ из гранул) и отложение большого основного белка и пероксидаз (ферментов) на поверхности личинки. Цитотоксичность активированных эозинофилов по отношению к личинкам достигает 70–80%, в то время как у моноцитов и макрофагов она в 2–3 раза ниже. Гиперэозинофилия, наблюдаемая при миграции личинок, является основой противопаразитарной защиты при снижении функции Т-клеточного иммунитета и стимуляции синтеза IgE.

Глава 5. Лимфоциты

Лимфоциты представляют собой уникальную по разнообразию популяцию клеток, происходящих из различных предшественников и объединяемых единой морфологией. В световом микроскопе лимфоциты имеют форму мононуклеара, содержат одно ядро округлой формы и узкий ободок цитоплазмы. Морфологическими стадиями развития лимфоцита являются лимфобласт, иммунобласт, пролимфоцит и лимфоцит. У части лимфоцитов (В-лимфоцитов) конечными стадиями становятся плазмобласт, проплазмоцит и плазматическая клетка. Набор ферментов в лимфоцитах меняется в зависимости от принадлежности к определенной субпопуляции и функциональной активности. Подразделение лимфоцитов связано с их происхождением, функциональными особенностями и иммуноморфологической характеристикой.

По происхождению лимфоциты подразделяются на две основные субпопуляции: Т-лимфоциты (тимусзависимые), предшественником которых является колониеобразующая клетка костного мозга, ее дифференцировка происходит под влиянием тимозина (гормона тимуса); В-лимфоциты, происходящие из колониеобразующей клетки костного мозга и развивающиеся под влиянием активаторов, не связанных с тимусом.

Среди лимфоцитов периферической крови выделяется третья сборная группа, не имеющая основных признаков (маркеров) Т– и В-лимфоцитов и обозначаемая как «ни Т-, ни В-». Клетки, входящие в ее состав, по морфологической структуре идентичны лимфоцитам, но различаются по происхождению и функциональным особенностям.

Функциональное подразделение лимфоцитов связано с их участием в иммунологической реакции:

1) лимфоциты, узнающие чужеродный антиген и дающие сигнал к началу иммунного ответа (антиген-реактивные клетки, клетки иммунологической памяти);

2) лимфоциты, осуществляющие непосредственный ответ – эффекторы (цитотоксические клетки – киллеры, эффекторы аллергической реакции; антителопродуценты);

3) лимфоциты, помогающие образованию эффекторов, – помощники (хелперы);

4) лимфоциты, тормозящие начало и осуществляющие окончание иммунной реакции (супрессоры).

Иммуноморфологическое подразделение лимфоцитов позволяет разграничить их по функциональной принадлежности и происхождению с помощью определения на мембране набора рецепторов и антигенов, различного у каждой субпопуляции. С помощью мембранных структур клетка «узнает» антиген и взаимодействует с другими иммунокомпетентными клетками.

Комплекс антигенных и рецепторных структур мембраны лимфоцита является иммуноморфологической характеристикой клетки. В него входят иммуноглобулины, антигены гисто-совместимости, рецепторы для компонентов комплемента, гетерогенных эритроцитов, митогенов.

Т-лимфоциты

Т-лимфоциты представляют собой сложную систему различных в функциональном отношении клеток, объединяемых происхождением и присутствием на поверхности общего антигена – тимусного человеческого лимфоцитарного антигена.

Предшественники Т-лимфоцитов, попадая в корковый слой тимуса, быстро размножаются, превращаясь в тимоциты. При дифференцировке тимоцитов образуются ранние, или менее зрелые, Т-лимфоциты и более зрелые Т2-лимфоциты. Идентифицировать ранние стадии дифференцировки можно только специализированными методами, а именно иммуноморфологически и гистохимически. Все ранние стадии Т-лимфоцита (до выхода из тимуса) содержат фермент – терминальную дезоксинуклеотидилтрансферазу, которая исчезает на уровне Т-лимфоцитов. Реакция на кислую фосфатазу на ранних стадиях определяется как интенсивная; фермент расположен в аппарате Гольджи.

Кроме способности дифференцироваться в зрелые Т-лимфоциты, тимоциты несут определенную функциональную нагрузку в иммунном ответе. В присутствии тимоцитов иммунный ответ зрелых Т-лимфоцитов лимфатических узлов оказывается значительно более интенсивным. Количество вырабатываемых в тимусе Т-лимфоцитов очень велико – число мигрирующих за сутки из тимуса Т-клеток в 5–20 раз превышает их общее количество в периферической крови.

Среди зрелых Т-лимфоцитов, образующихся после контакта с антигеном, различаются антигенреактивные клетки, хелперы, киллеры, эффекторы аллергической реакции, супрессоры, клетки иммунологической памяти, а также выделяется особый вид регулирующих Т-клеток, объектом действия которых являются стволовая клетка костного мозга и первые этапы ее дифференцировки.

Большинство зрелых Т-лимфоцитов содержат в цитоплазме различные ферменты, включая нейтральную неспецифическую эстеразу, кислую фосфатазу и β-глюкуронидазу. Т-лимфоциты отличаются от В-лимфоцитов высокой скоростью миграции, хотя постоянно рециркулирует только часть из них. Другие Т-клетки – «оседлые» и занимают свое место в периферических лимфатических органах.

Кроме общих характеристик, свойственных всем зрелым Т-лимфоцитам, каждая субпопуляция Т-клеток имеет свои иммуноморфологические и функциональные особенности.

Антигенреактивные Т-лимфоциты относятся к Т2-лимфоцитам. Они первыми реагируют на присутствие антигена, запускают в реакцию хелперы и супрессоры и способствуют их делению (пролиферации), но эффекторами не являются. Предполагают, что антигенреактивные Т-клетки, впервые реагирующие с антигеном, – предшественники клеток-амплификаторов.

Антигенреактивные Т-клетки вместе с более ранними стадиями созревания Т-лимфоцитов составляют основную массу Т-лимфоцитов периферической крови и лимфы, им свойственна высокая способность к миграции (перемещению). После встречи с антигеном эта клетка превращается в иммунобласт, который, выделяя медиаторы, содействует запуску иммунной реакции в ближайшем лимфатическом узле. При отсутствии или резком уменьшении количества антигенреактивных Т-клеток нарушается процесс распознавания, что проявляется в снижении ответа на бактериальные, вирусные и грибковые антигены, появлении аутоиммунных расстройств. Этому способствуют отсутствие вилочковой железы, хроническая потеря лимфы из грудного протока, глубокая кахексия (истощение).

Нарушение антигенного распознавания обнаружено при синдроме иммунной амнезии. При этом заболевании ослаблен клеточный и гуморальный иммунитет (приживление трансплантатов, отсутствие ответа на вакцинацию, сывороточные иммуноглобулины не обладают функцией антител, отсутствует IgA, нарушается соотношение лимфоцитов). Распознавание может быть нарушено изолированно в отношении белковых или полисахаридных антигенов или их сочетания.

К антигенреактивным Т-клеткам относится и группа клеток иммунологической памяти. В функциональном отношении они отличаются тем, что узнают антиген в фазу вторичного иммунного ответа, при повторном контакте с антигеном, причем реагируют на антиген раньше и значительно интенсивнее, чем при первом контакте. Т-клетки иммунологической памяти относятся к потомкам хелперов, супрессоров или киллеров и несут тот же фенотип мембранных антигенов.

Т-хелперы неоднородны. Более зрелые из них являются хелперами Т-В, функция которых заключается в воздействии на определенный клон В-лимфоцитов. Хелперы Т-Т, более ранние по дифференцировке, способствуют пролиферации Т-киллеров и эффекторов аллергической реакции. Воздействие Т-хелперов, преимущественно расположенных в селезенке и лимфатических узлах, на другие клетки осуществляется не только при непосредственном контакте, но и с помощью гуморальных медиаторов при обязательном участии макрофагов. Для выполнения основной задачи – представления антигена В-лимфоцитам в специальной связанной форме – рецепторы хелперов Т-В соединяются с антигеном, образуя комплекс, названный иммуноглобулином Т (IgT). В комплекс входят антиген и мономерная иммуноглобулиновая молекула, по биохимическим свойствам приближающаяся к классу IgM. Специфический хелперный фактор фиксируется на поверхности макрофага, способствуя концентрации молекул антигена. Для выработки фактора необходима большая доза антигена (чужеродного вещества).

Т-хелперы вырабатывают хелперный фактор клеточного иммунитета. Его функция заключается в усилении цитотоксического действия и дифференцировки (созревания) киллеров, увеличении противоопухолевой активности макрофагов.

Для стимуляции В-клеток необходимо совместное действие специфического и неспецифического хелперных факторов.

Митогенный фактор Т-лимфоцитов выделяется вскоре после взаимодействия Т-хелперов с антигеном; он резко усиливает синтез ДНК в клетках, действуя неспецифически. Основные функции – поддержание пролиферации (деления) иммунокомпетентных клеток, усиление превращения лимфоцитов в иммунобласты (бласттрансформация), стимуляция выработки других медиаторов.

Т-хелперы играют исключительно важную роль, определяя направление и силу иммунного ответа. Отмечены снижение количества хелперов и угнетение их функции при старении и опухолях. Содержание хелперов увеличено при аутоиммунных заболеваниях, системной красной волчанке, рассеянном склерозе, отторжении трансплантата. Хелперная функция Т-клеток зависит от их пролиферации и дифференцировки, поэтому легко подавляется ингибиторами белкового синтеза, в том числе цитостатиками.

Т-эффекторы гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) – название субпопуляции Т-клеток, в основном предназначенных для секреции лимфокинов. По происхождению Т-эффекторы ГЗТ относятся к той же группе предшественников, что и Т-хелперы, но способа их разделения пока не существует. Следует отметить, что

гуморальные медиаторы синтезируются не только этими клетками, а практически всеми лимфатическими клетками и органами.

К лимфокинам, источником которых в настоящее время считаются Т-эффекторы ГЗТ, относятся:

1) фактор стимуляции бласттрансформации, усиливающий повышенную чувствительность к антигену, действует на незрелые клетки тимуса;

2) фактор торможения бласттрансформации и синтеза ДНК неспецифичен, по действию близок к лимфотоксину;

3) фактор переноса, усиливает сенсибилизацию (аллергическую настроенность) ко всем видам антигенов, препятствует развитию толерантности (отсутствие чувствительности);

4) факторы, усиливающие цитотоксичность, бактериостатическую активность, бактерицидность, а также агрегацию макрофагов;

5) фактор торможения миграции макрофагов, выделяется не только Т-эффекторами, но и несколькими другими субпопуляциями лимфоцитов (в том числе и В-лимфоцитами). Основные функции фактора заключаются в концентрации фагоцитирующих клеток в районе внедрения антигена;

6) фактор, тормозящий прилипание макрофагов, фактор пролиферации макрофагов, фактор усиления миграции макрофагов;

7) фактор торможения миграции лейкоцитов;

8) хемотаксические факторы, осуществляющие передвижение макрофагов, нейтрофилов, базофилов, эозинофилов, фибробластов;

9) колониестимулирующие факторы, влияющие на рост гранулоцитарного и эритроцитарного ростков в пробирке;

10) фибробластактивирующий фактор, вызывающий разрастание соединительной ткани вокруг зоны иммунной реакции.

Лимфотоксин – фактор, образующийся под влиянием специфического антигена или митогена и выделяющийся без синтеза ДНК из активированной клетки. Лимфотоксин оказывает разрушающее действие на клетку через рецепторы мембраны, нарушая регуляторные механизмы и активируя внутриклеточные протеолитические системы. Основной объект действия лимфотоксина – измененная под влиянием вируса клетка. Иммунный интерферон синтезируется Т-клетками в присутствии Т-зависимых антигенов и митогенов. Его действие заключается в подавлении размножения вирусов, усилении ответа на Т-митогены, усилении фагоцитоза макрофагов, подавлении размножения и дифференцировки предшественников гранулоцитов, макрофагов, антителопродуцентов.

Кроме перечисленных выше, Т-лимфоциты выделяют также остеокластактивирующий, плазминогенактивирующий факторы, а также простагландины.

Совокупность гуморальных факторов, вырабатываемых как эффекторами ГЗТ, так и другими лимфоцитами, составляет вторую гуморальную иммунную систему организма. Основная задача лимфокинов состоит в обеспечении взаимодействия различных типов клеток и вовлечении их в иммунную реакцию. Лимфокины могут заменять функцию тех или иных субпопуляций лимфоцитов, обеспечивая при переносе реципиенту пассивный клеточный иммунитет, так же как и представители первой гуморальной иммунной

системы (антитела). К настоящему времени в практике уже широко применяется лейкоцитарный интерферон, который, кроме противовирусного действия, может давать некоторый цитостатический эффект. Последний связан с влиянием интерферона на синтез ДНК и проявляется только при употреблении больших (токсических) доз препарата.

Большинство Т-эффекторов ГЗТ находится в селезенке, хотя в некотором количестве они присутствуют и в других периферических лимфатических органах. Можно предположить, что в циркуляции есть главным образом предшественники Т-клеток иммунологической памяти ГЗТ, а зрелые продуценты гуморальных медиаторов локализуются в лимфатических органах.

Т-супрессоры являются регуляторами направления и объема иммунной реакции, главным образом ограничивая деление клонов лимфатических клеток, угнетая антителообразование, дифференцировку киллеров, реакцию лимфоцитов в смешанной культуре, аллергический процесс и развитие ГЗТ. Под влиянием супрессоров развивается состояние иммунологической толерантности (иммуноареактивности) к антигену.

Т-супрессоры неоднородны и различаются по происхождению и основной мишени воздействия. Супрессоры Т-клеток, как предполагают, происходят из более ранних Т-лимфоцитов, отличаются большой радиочувствительностью, действуют на предшественники Т-хелперов, причем осуществляют свою функцию без заметной пролиферации.

Количество Т-супрессоров увеличивается с возрастом, особенно у женщин, изменяя соотношение между хелперами и супрессорами. Увеличивается количество Т-супрессоров, экспрессирующих антиген при инфекционном мононуклеозе и остром гепатите, а также при приживлении трансплантата. Большое значение Т-супрессоры имеют в связи с ростом опухоли. После инъекции супрессоров в эксперименте происходят подавление хелперов, киллеров, активированных макрофагов и усиление роста опухоли. При этом увеличивается селезенка, которая рассматривается как результат подавления всей популяции иммунокомпетентных клеток, в настоящее время может трактоваться как признак выраженной иммуносупрессии, сопровождающейся пролиферацией Т-супрессоров в селезенке. Увеличено количество супрессоров и при ряде врожденных иммунодефицитных состояний.

Т-киллеры (цитотоксические Т-лимфоциты) являются основными эффекторными клетками, оказывающими цитотоксическое действие на клетки-мишени. Т-киллеры образуются в результате дифференцировки Т2-лимфоцитов после стимуляции клеточными антигенами. Основными антигенами, вызывающими клеточный цитотоксический ответ, служат HLA-ABC чужеродных или измененных клеток своего организма.

Благодаря такой способности Т-киллеры уничтожают клетки трансплантата и мутантные клетки организма, в том числе опухолевые. В процессе развития иммунного ответа цитотоксическая реакция Т-клеток – одна из самых ранних и высокоспецифичных. Больше всего Т-киллеров в лимфатических узлах.

Механизм действия Т-киллеров полностью не расшифрован. Известно, что при их контакте с клетками-мишенями не синтезируется ДНК, не происходит видимых изменений в клетке даже после их контакта с несколькими клетками-мишенями. Однако кратковременного контакта чужеродной клетки с Т-киллерами достаточно, чтобы вызвать необратимые изменения, вероятно, в результате осмотических нарушений в клетке-мишени. Цитотоксичность Т-киллеров может увеличиваться под влиянием различных гуморальных факторов и митогенов.

Т-дифференцирующими (Td) названы лимфоциты, непосредственно влияющие на стволовые и колониеобразующие гемопоэтические клетки. В отдельный класс клеток, имеющих свой фенотип, Td еще не выделены. Не исключено, что Td представляют собой отдельный клон, включающий Т-хелперы, Т-супрессоры и другие типы лимфоцитов с определенной специфичностью к антигенам стволовых клеток. В любом случае особая роль в процессе кроветворения заставляет выделить Td в отдельную субпопуляцию. Как показали исследования в аллогенной системе, Td существенно влияют на дифференцировку гранулоцитарного и моноцитарного рядов. Снижение хелперного влияния на колониеобразование сказывается на соотношении количества эритроцитарных и гранулоцитарных колоний в сторону увеличения эритроцитарных.

Дефицит Td-хелперов и повышение уровня Td-супрессоров имеют важное значение при старении организма, ряде врожденных иммунодефицитных состояний, развитии гипо– и апластических синдромов. Врожденные иммунодефицитные состояния, связанные с нарушением Т-клеточной системы иммунитета, нередко демонстрируют нарушения в системе кроветворения. При сочетании врожденного иммунодефицита с опухолью вилочковой железы отсутствует клеточный и гуморальный иммунитет, наблюдаются недоразвитие лимфатических узлов, уменьшение содержания лимфоцитов и плазмоцитов, а также недоразвитие лейкоцитарного и эритроцитарного ростков. Влияние Td-супрессоров у больных с апластической анемией выявлено при исследовании колониеобразования в культуре. Обработка Т-клеток больных анти-Т-сывороткой способствовала увеличению колониеобразования.

Дифференцировка Т-лимфоцитов

Пока не накоплено достаточно фактов, чтобы установить пути дифференцировки всех Т-клеток. С помощью моноклоновых антител достоверно выявлено направление созревания ранних стадий Т-лимфоцитов (тимоцитов, Т, и Т2). Пути антигензависимой дифференцировки зрелых Т-клеток, очевидно, неоднозначны. Например, Т-хелперы могут образовываться из Т– и Т2-лимфоцитов. То же относится и к Т-супрессорам.

В-лимфоциты

В-лимфоциты представляют собой систему клеток, объединяемых происхождением из костномозгового предшественника В-лимфоцитов. В функциональном отношении В-клетки, как и Т-лимфоциты, очень разнообразны. Среди В-клеток различают антителопродуценты (синтезирующие иммуноглобулины), киллеры, супрессоры, клетки иммунологической памяти. Все В-лимфоциты несут В-антиген.

В-лимфоциты, как и Т-лимфоциты, проявляют способность к иммунному ответу на различных стадиях дифференцировки, а не только на уровне зрелых плазмоцитов. Первые этапы дифференцировки В-лимфоцита происходят в структурах костного мозга и являются антигеннезависимыми. Различают несколько этапов дифференцировки от стволовой клетки и общего предшественника лимфоцитов до зрелых В-лимфоцитов, выходящих из костного мозга и мигрирующих в периферические лимфатические органы для антителозависимого созревания.

Самой первой стадией считают пре-В-лимфоцит, не имеющий цитоплазматических и поверхностных иммуноглобулинов, но обладающий В-антигеном и общим антигеном, свойственным острому лимфобластному лейкозу.

Следующая стадия – пре-В-лимфоцит. На следующей стадии – ранних В-лимфоцитов – появляются молекулы Ig на мембране клетки, которые принадлежат к классу М. На стадии

ранних В-лимфоцитов перестает определяться TdT в цитоплазме. Промежуточная стадия костномозгового В-лимфоцита не имеет общего лейкозного антигена.

Следующие стадии дифференцировки В-лимфоцит проходит вне костного мозга: стадия зрелого лимфоцита отличается более низкой концентрацией В-антигена и В2-антигена и способностью к смене класса синтезируемых молекул Ig; конечным этапом дифференцировки В-лимфоцитов является плазматическая клетка, лишенная всех В-антигенов и поверхностных Ig и обладающая цитоплазматическими Ig в большой концентрации.

Следует отметить, что все указанные стадии дифференцировки в полном объеме относятся только к В-лимфоцитам – антителопродуцентам, так как этапы созревания В-супрессоров и В-киллеров достоверно не установлены.

Антигензависимая дифференцировка В-лимфоцитов происходит в периферических лимфатических органах в зародышевых центрах. Образование этих центров начинается сразу после рождения, хотя способность к синтезу антител класса М существует уже в эмбриональном периоде и проявляется при ряде внутриутробных инфекций. Подготовка к началу синтеза антител в период новорожденности заключается не только в быстром накоплении В-лимфоцитов, но и в подготовке плацдарма для их дифференцировки. Таким плацдармом становится селезенка с наибольшей относительной массой в период новорожденности, а количество фолликулов в ней быстро нарастает в течение первого года жизни. В них оседают В-лимфоциты – преимущественно «оседлые» клетки, они мигрируют меньше и значительно медленнее, чем Т-лимфоциты. Среди В-лимфоцитов наиболее многочисленны В-лимфоциты – антителопродуценты.

Иммуноглобулины

К иммуноглобулинам относятся белки животного происхождения, которые могут обладать активностью антител, а также белки, сходные с ними по химической структуре и, следовательно, по антигенной специфичности. В эту группу включены также белки, не имеющие активности антител, – миеломные белки, белки Бенс-Джонса, встречающиеся субъединицы иммуноглобулинов.

Все Ig на 5 основных классов, обозначаемых символами IgG, IgA, IgM, IgD и IgE. Позже в классах IgG, A, M и D были определены подклассы, различающиеся по структуре и функциональным особенностям.

Переключение синтеза IgM и IgG и IgA происходит непосредственно в антителосинтезирующих клетках. Механизм синтеза двух разных Ig предполагает одновременное функционирование двух генов. Клетка одного клона может синтезировать 2 Ig, различающихся по классу, но обладающих одной специфичностью.

Нормальный гуморальный ответ всегда реализуется многими В-клеточными клонами, он поликлоновый. Это объясняется не только сложной структурой антигенов, но и перекрестным реагированием разных клонов на один антиген. Кроме того, реакция Т-хелперов на антигенную стимуляцию приводит к выделению как антигенспецифических, так и антиген-неспецифических растворимых хелперных факторов. Последние вызывают активацию многих клонов В-лимфоцитов и поликлоновый синтез антител. Вероятно, таким образом «перекрывается» весь возможный спектр антигенов, который во много раз превышает разнообразие узкоспециализированной клональной системы лифоцитов.

Криоглобулины (криоиммуноглобулины) – это Ig, осаждающиеся при температуре ниже 37°С.

Для выявления криоглобулинов сыворотку крови выдерживают в холодильнике при температуре 4°С в течение 72 ч. Для контроля за помутнением, гелификацией или выпадением осадка сыворотку просматривают каждые 24 ч. В ряде случаев криоглобулины выпадают в осадок при комнатной температуре или даже при температуре, близкой к температуре тела. Это может затруднять взятие крови из вены (следует пользоваться подогретой иглой) и исследование сыворотки (кровь гелифицируется в пробирке). Присутствие криоглобулинов контролируют, помещая сыворотку больного в термостат или на водяную баню при 37°С (осадок растворяется). Для изучения состава криоглобулинов осадок отмывают холодным изотоническим раствором хлорида натрия, а затем помещают в кислый ацетатный буфер, фракционируют и исследуют иммунохимически.

В-лимфоциты-антителопродуценты синтезируют антитела и различаются по стадиям и направлению антигензависимой дифференцировки. Дифференцировка антителопродуцента В-лимфоцита связана со способностью к превращению в клон плазматических клеток, а также к смене класса синтезируемого антитела (с тем же идиотипом): синтез IgM сменяется синтезом IgG или IgA, а при локальном иммунном ответе синтез IgM сменяется синтезом IgE-антител. Не происходит смены классов Ig при переходе В-лимфоцита в плазматическую клетку. Плазматические клетки, синтезирующие IgM, – столь же зрелые по уровню дифференцировки, как и плазматические клетки, синтезирующие IgA или IgE.

В-лимфоциты – антителопродуценты, синтезирующие IgM. Активный синтез IgM антител начинается уже в первые 2–3 дня после рождения под влиянием естественной антигенной стимуляции.

К IgM-антителам принадлежат изогемагглютинины, холодовые агглютинины, ревматоидный фактор, высокоавидные бактерицидные антитела. IgM не проходит через плаценту, поэтому групповые и резус-изогемагглютинины не попадают от матери ребенку. В секретах IgM обнаруживается в небольшом количестве, он представлен главным образом в русле крови, где длительность его жизни составляет 5–9 дней.

В-лимфоциты – антителопродуценты, синтезирующие IgG. В-лимфоциты играют основную роль во вторичном иммунном ответе. Это предшественники плазматических клеток, секретирующих IgG в сыворотку. Взаимосвязь синтеза IgG и IgM не только прямая, но и обратная – увеличение синтеза IgG, как правило, угнетает синтез IgM. Синтез IgG антител начинается на 1–4-м месяце после рождения и к 3-летнему возрасту достигает уровня синтеза взрослого.

Выделяют 4 субкласса IgG. К цитофильным антителам относятся IgG1 и IgG3, которые в большом количестве прикрепляются к моноцитам. IgG способны связывать комплемент, а комплексы IgG-антиген реагируют с тромбоцитами, вызывая секрецию вазоактивных аминов. IgG-антитела в большом количестве находятся в сыворотке, легких, желудочно-кишечном тракте, печени. Молекулы IgG легко проходят через плаценту, создавая иммунитет у плода.

В-лимфоциты и плазмоциты, синтезирующие IgG, находятся в селезенке и лимфатических узлах. Дефицит IgG обычно сочетается с дефицитом IgM. Такое сочетание приводит к атрофии лимфатических узлов, отсутствию в них плазмоцитов, а клинически напоминает агаммаглобулинемию.

В-лимфоциты – антителопродуценты, синтезирующие IgA. В-лимфоциты, несущие IgA на мембране, служат предшественниками плазматических клеток, синтезирующих IgA. IgA обладает выраженной активностью против вирусных, бактериальных, паразитарных и алиментарных антигенов, выполняет функцию местной защиты всех слизистых оболочек. Если в сыворотке крови IgA в норме значительно меньше, чем IgG, то в секретах IgA превышает уровень IgG в 100–1000 раз. IgA оказывает прямое бактерицидное действие без участия комплемента.

Дефицит IgA вплоть до полного его отсутствия встречается нередко (1 : 700) и представляет собой наиболее частую форму иммунодефицитности. Дефицит IgA приводит к злокачественному течению полиомиелита, эпидемического паротита. При дефиците IgA наблюдаются рецидивирующие инфекции.

В-лимфоциты и плазматические клетки, синтезирующие IgA, расположены в лимфатической ткани под слизистыми оболочками. В тканях их больше, чем в периферической крови, более чем в 6 раз. Дифференцировка и созревание В-клеток особенно чувствительны к регулирующему влиянию Т-лимфоцитов. При удалении вилочковой железы даже у взрослого уровень IgA довольно быстро снижается, в том числе уменьшается выделение секреторного IgA. Уровень IgM при этом практически не меняется. При возрастной инволюции вилочковой железы также уменьшается содержание IgA. В тканях кишечника при дефиците В-лимфоцитов может происходить накопление IgM В-лимфоцитов.

Дефицит IgA может проявляться в различных формах в зависимости от уровня поражения. При нарушении синтеза мономера наблюдается дефицит сывороточного и секреторного IgA.. Клинически при этом определяется компенсаторное увеличение вилочковой железы и периферических лимфатических органов, особенно лимфатических узлов пищеварительного тракта. При отсутствии секреторного IgA наблюдается предрасположение к различным формам локальных поражений желудочно-кишечного тракта (таким как муковисцидоз, язвенный колит, терминальное воспаление подвздошной кишки, стоматиты), а также ревматоидному артриту и другим заболеваниям соединительной ткани. Большое значение имеет дефицит IgA в механизме развития аутоиммунных заболеваний, болезнях иммунных комплексов, болезни тяжелых цепей.

В-лимфоциты, синтезирующие IgE. IgE В-лимфоциты при обычных исследованиях не выделяются ввиду их малого количества. Количество В-лимфоцитов, синтезирующих IgE, увеличивается при аллергических состояниях и паразитозах, что было выявлено еще в 1983 г. Бережной Н. М. и Ялкут С. И. Эти антитела способны к фиксации на поверхности тучных клеток и базофилов, имеющих специальный рецептор. Фиксированные на поверхности этих клеток IgE антитела взаимодействуют с антигеном, вызывая при этом дегрануляцию тучных клеток и базофилов и выход из них субстанций анафилаксии. Способность IgE после взаимодействия с антигеном «запускать» реакцию гиперчувствительности немедленного типа определила специальное название антител класса IgE – «реагины». IgE В-лимфоциты расположены главным образом в подслизистых слоях дыхательного и пищеварительного трактов, а также в коже и ближайших к покровным тканям лимфатических узлах.

Основная функция IgE В-лимфоцитов заключается в синтезе антител местной защиты в ответ на проникновение малого количества антигена, поэтому синтез IgE имеет автономную регуляцию, которую осуществляют специальные Т-хелперы и Т-супрессоры, способствуя переключению синтеза IgM на IgE и соответствующей этому дифференцировке В-лимфоцитов. Ответ на антиген с помощью IgE антител происходит без участия лимфоцитов ближайших и отдаленных лимфатических узлов. Запуск местной воспалительной реакции завершается клетками местной защиты – базофилами и

эозинофилами. Таким образом, в осуществлении гомеостаза IgE выполняет барьерную функцию.

Содержание IgE в циркуляции увеличивается при патологических процессах с проявлениями гиперчувствительности немедленного типа. Кроме того, содержание IgE увеличивается при ряде паразитозов и вирусных инфекций. Дефицит IgE отмечен при синдроме Луи – Барр (нарушение координации движений – расширение сосудов кожи и слизистых оболочек); при этом заболевании снижено количество IgE и IgA, в связи с чем угнетены аллергические реакции и функция местной защиты. Противоположная картина наблюдается при синдроме Вискотта – Олдрича: увеличение IgA и IgE в сыворотке и тканевых жидкостях на фоне снижения IgM и клеток иммунологической памяти. Резкое увеличение содержания IgE отмечено при изолированном дефиците IgA.

Гуморальные медиаторы В-лимфоцитов

Антитела, синтезируемые антителопродуцирующими В-лимфоцитами и плазматическими клетками, составляют первую гуморальную систему иммунной защиты организма.

Следует отметить, что, кроме важной роли в осуществлении специфической гуморальной защиты, иммунологлобулины участвуют в клеточных реакциях, прикрепляясь к рецепторам лимфоцитов, макрофагов, тучных клеток, базофилов.

Участие В-лимфоцитов в выработке гуморальных медиаторов (вторая гуморальная система иммунной защиты) связано со способностью к секреции ряда лимфокинов. К ним относятся стимулятор В-клеток, митогенный фактор В-клеток, хелперный фактор, выделяемый В-лимфоцитами костного мозга, супрессорный фактор В-лимфоцитов костного мозга, супрессорный фактор, выделяемый более зрелыми В-лимфоцитами. Фактор торможения миграции макрофагов секретируется В-лимфоцитами даже в большем количестве, чем Т-лимфоцитами. Плазматические клетки синтезируют гуморальный фактор, мобилизирующий ионы Са++.

В-лимфоциты-супрессоры – строго специфичные по отношению к антигену клетки, на поверхности которых определяются молекулы IgG. Эффект супрессии проявляется только к однородным по тканевой совместимости клеткам и направлен против хелперов, киллеров и активированных макрофагов. В-супрессоры расположены главным образом в костном мозге и селезенке, при активации они пролиферируют и продуцируют антитела. Определенная роль принадлежит В-супрессорам в создании устойчивости к трансплантатам у новорожденных.

Антигеннеспецифическая супрессия В-лимфоцитов костного мозга, напротив, не ограничена барьером гистосовместимости и, вероятно, связана с синтезом и секрецией неспецифического супрессорного фактора.

В-лимфоциты иммунологической памяти имеют на мембране комплекс антиген – антитело, прикрепляющийся к Fc-рецептору клетки. Они активируются при вторичном иммунном ответе и пролиферируют с образованием клона плазматических клеток, синтезирующих Ig того же класса, что и клетка иммунологической памяти.

Цитотоксические В-лимфоциты (киллеры, так называемые К-клетки) отличаются от прочих В-лимфоцитов отсутствием поверхностных Ig. Цитотоксическая функция К-клеток – антителозависимая и связана с прикреплением к Fc-рецептору В-лимфоцитов цитотоксических антител.

К-клетки находятся в конкурентных отношениях с блокирующими антителами, а именно не дающими достаточного цитотоксического эффекта. Соединяясь с антигенами, клетки-мишени, блокирующие антитела, делают ее недоступной для действия киллеров всех видов. К-клетка, присоединяя к своей поверхности большое количество цитотоксических антител, способна повреждать клетку-мишень. Направленность специфического иммунитета в каждом конкретном случае во многом зависит от соотношения между содержанием К-клеток и блокирующих антител.

Дифференцировка В-лимфоцитов

Неоднородность В-лимфоцитов и их субпопуляций, а также выделение в последние годы еще недостаточно изученных субпопуляций (В-супрессоров, В-клетки-киллеров) не позволяют представить достаточно достоверную последовательность дифференцировки В-клеток.

Ни Т– ни В-лимфоидные клетки

Лимфоидные клетки, не имеющие Т– и В-маркеров, представляют собой оставшуюся после выделения Т– и В-клеток субпопуляцию. В ее состав входят стволовые клетки костного мозга, являющиеся предшественниками В-, Т– или обеих субпопуляций лимфоцитов, естественные киллеры. Нередко к этой субпопуляции относят В-клетки-киллеры. Несмотря на немногочисленное представительство этой субпопуляции в периферической крови (не более 5–10% среди лимфоцитов), все входящие в нее группы клеток имеют большое значение для кроветворения и иммунного ответа.

Глава 6. Эритроциты

Кроветворение плода происходит сперва в желточном мешке, стебле хориона, затем главным образом в печени и наконец по большей части в костном мозге. Впервые эритроциты обнаруживаются у 19-дневного человеческого эмбриона в кровяных островках желточного мешка. Поскольку периферические клетки желточного мешка образуют сосуды, а центральные – примитивные клетки крови, создается впечатление, что последние возникают внутрисосудисто, и о первом этапе кровообразования говорят как о внутрисосудистом. К 22-му дню эмбрионального периода первые кровяные клетки проникают в мезодермальную ткань эмбриона, в сердце, аорту, артерии, но большая их часть находится в желточном мешке. На 6-й неделе снижается активность кроветворения в желточном мешке. Первый период кроветворения (преимущественно образования эритроцитов) полностью заканчивается к началу 4-го месяца внутриутробного периода.

Примитивные кроветворные клетки желточного мешка рано подвергаются дифференцировке, накапливая гемоглобин и превращаясь в примитивные эритробласты. П. Эрлих назвал примитивные эритробласты мегалобластами, которые представляют собой большие по диаметру клетки (от 9 до 30 мкм), овальной формы с ядром и цитоплазмой разной степени зрелости. Внешне мегалобласты эмбриона напоминают мегалобласты при пернициозной анемии, хотя дефицита витамина B12 у плода не отмечается.

В тот момент, когда эмбрион достигает в длину 7,5–8 мм, до 15% его мегалобластов теряют ядро и вымываются в кровь в виде мегалоцитов, также в циркуляции встречаются ретикулоциты. К 3-му месяцу внутриутробной жизни число ретикулоцитов в кровотоке уменьшается, преобладают зрелые эритроциты первой генерации. Считается, что эритроциты первой генерации к началу месяца полностью исчезают из кровотока, не переходя в следующую клеточную генерацию. Число ретикулоцитов вновь возрастает к этому времени.

После 5 недель внутриутробного развития начинается второй период кроветворения, который носит название печеночного. Кроветворение в печени достигает максимума к 5-му месяцу. Кроветворение второго периода преимущественно эритроидное, хотя с 12-й недели в печени циркулирует много клеток – предшественниц не только красного ряда, но и гранулоцитарно-макрофагальных. *In vitro* (в пробирке) они образуют макрофагальные и нейтрофильные колонии.

После 20 недель интенсивность эритропоэза в печени снижается. Эритропоэз в печени также происходит внесосудисто. Кроветворные клетки располагаются между клетками печеночной паренхимы, а также в околосинусных пространствах эмбриональной печени.

На 3-м месяце эмбрионального периода в эритропоэз включается селезенка, но у человека ее роль в пренатальном кроветворении весьма ограничена. Печеночный период эритропоэза определяется как нормобластический. Эритроциты этой генерации большей частью круглые.

На 4–5-м месяце внутриутробной жизни начинается миелоидный период кроветворения, который постепенно вытесняет гепатолиенальный. К моменту рождения у доношенного плода экстрамедуллярные очаги эритропоэза почти полностью ликвидируются (единичные остаются в печени), а костный мозг развит полностью.

Медуллярный эритропоэз также совершается экстраваскулярно (вне кровеносных сосудов), в строме костного мозга. Миелоидный эритропоэз плода мало отличается от

эритропоэза взрослого. Общими закономерностями эмбрионального эритропоэза являются постепенное уменьшение диаметра и объема эритроцитов и увеличение их числа. Однако даже эритроциты и ретикулоциты новорожденного больше по размерам, чем у взрослого. Эритроциты плода живут меньше, чем эритроциты взрослого человека, – 45–70 дней (в среднем 20–30 дней) вместо 120.

Кроветворение плода имеет разную органную локализацию: кроветворение в желточном мешке сменяется печеночным, затем кроветворением в селезенке (параллельно печеночному) и наконец костномозговым. В какой-то момент кроветворение происходит в нескольких органах одновременно, и в циркуляции в одно и то же время может оказаться зрелое потомство из разных кроветворных органов.

Смене кроветворных органов у плода отвечает смена типов продуцируемого красными клетками гемоглобина. Примитивные эритрокариоциты, поступающие из желточного мешка, продуцируют преимущественно эмбриональные гемоглобины. До 37-го дня преобладает продукция гемоглобинов данного типа.

В печени потомство эритроидных клеток-предшественниц содержит в основном фетальный гемоглобин. До 30 недель внутриутробного периода у человеческого плода в циркуляции преобладает фетальный гемоглобин, хотя с 10 недель начинают появляться эритроциты с гемоглобином взрослого – HbA. HbA до 30 недель составляет лишь 10%. Остальное составляют преимущественно клетки с HbF; еще есть и следы эмбриональных гемоглобинов. После 30 недель содержание клеток с HbA начинает нарастать, что совпадает с развитием костномозгового кроветворения. К моменту рождения фетальный гемоглобин составляет только 49%, остальное приходится на HbA. Таким образом, красные клетки плода одновременно продуцируют несколько типов гемоглобина.

Кроветворение новорожденных. В течение нескольких дней после рождения у новорожденного наблюдается увеличение количества эритроцитов: число эритроцитов от 4,5 × 1012/л (в среднем к моменту рождения), через 12 ч после рождения повышается до 5,5 × 1012/л, гемоглобин – от 156 г/л до 200 г/л.

Спустя несколько дней у новорожденного снижается продукция эритропоэтина, что совпадает со снижением уровня эритроцитов и гемоглобина в крови. Такая картина наблюдается в течение первых l – 2 месяцев жизни. Между 60-м и 90-м днем жизни вновь повышается содержание эритропоэтина, нарастает ретикулоцитоз, нормализуется эритропоэз. В течение первого года жизни изменяется антигенная структура эритроцитов: антиген i, преобладающий на эритроцитах новорожденного, сменяется антигеном I. Смена антигенов эритроцита совпадает с исчезновением так называемых фетальных эритроцитов – клеток, содержащих фетальный гемоглобин. К первому году жизни фетальный гемоглобин уже не превышает 1%.

Форма и размеры эритроцита. Эритроцит человека в норме имеет двояковогнутую, дискоидную форму. Считается, что плоский диск лучше всего адаптирован к транспорту веществ из клетки и внутрь ее и к диффузии газов к центру клетки. В настоящий момент доказано, что двояковогнутая форма обладает незначительными диффузионными преимуществами. Однако объем, соответствующий диску, имеет в 1,7 раза большую поверхность, чем такой же объем, соответствующий сфере, и может умеренно изменяться без растяжения мембраны клетки. Двояковогнутая форма эритроцита, эластичность, деформируемость и сохранение структуры клетки при удалении из нее гемоглобина, когда остается так называемая тень эритроцита, заметно зависят от особенностей его строения, прежде всего скелета клетки.

Структура плазменной мембраны у эритроцита такая же, как у ядерных клеток, но его цитоскелет отличается от цитоскелета этих клеток. Этот цитоскелет называют еще скелетом мембраны, и по его расположению и по тому, что он придает прочность по большей части мембране, обеспечивается единство ее липидного слоя, в то же время придавая мембране внутреннюю подвижность и гибкость.

С помощью электрофореза в мембране и цитоскелете эритроцита выделено 8 типов белка. Основным опорным стабилизирующим белком цитоскелета эритроцита является спектрин – специфический белок эритроцита, хотя одна из его важных функций по соединению с актином (водорастворимый глобулярный белок) и актина с мембраной клетки присуща и некоторым белкам других клеток. С изменениями цитоскелета эритроцита связаны некоторые формы гемолитических анемий – наследственные эллиптоцитоз, пиропойкилоцитоз, отдельные варианты наследственного микросфероцитоза. Цитоскелет эритроцита играет важную роль в его способности к деформации. Дисковидный эритроцит может легко пройти фильтр с отверстием 3 мкм.

За 100–120 дней циркуляции в организме способность эритроцита к деформации снижается. С возрастом снижается стойкость эритроцитов к осмотическому разрушению эритроцитов, к саморазрушению, в меньшей степени – к механической травме. Стареющие сферические эритроциты, как и сфероциты при патологии, имеющие пониженную способность к деформации, не могут проходить через миллипоровые фильтры 3 мкм, задерживаются они и селезенкой. Возможно, снижение деформируемости с возрастом эритроцита и сферуляция клетки связаны с изменением цитоскелета. У старого эритроцита обнаруживается агрегация спектрина и гемоглобина. В деформируемости эритроцита играет роль не только цитоскелет, но и липиды мембраны, в частности соотношение фосфолипидов и холестерина в мембране, которое определяет текучесть мембраны у всех клеток вообще. Это свойство также может иметь отношение к стойкости мембраны эритроцита. Текучесть клеточных мембран меняется при их отмывании.

Размеры нормального эритроцита человека изменчивы, но можно установить пределы средних колебаний. Их цифровое значение зависит от методов определения (например, измеряется ли диаметр эритроцита в мазке или в плазме). Существуют некоторые колебания, связанные с полом. Эритроциты у новорожденных больше по размеру и объему, чем у взрослых.

Диаметр нормального эритроцита человека – 7,5–8,3 мкм. Он несколько уменьшается с возрастом клетки. Толщина эритроцита – 2,1 мкм, средний объем – 86,1 мкм3, а площадь поверхности – 145 мкм2.

После потери нормоцитом ядра он превращается в ретикулоцит. Ретикулоцит пребывает в костном мозге 30–40 ч. Костномозговые ретикулоциты, каково бы ни было их абсолютное количество, образуют небольшой резерв красной крови. Постоянство процента ретикулоцитов крови в норме позволяет судить об интенсивности кроветворения.

Выход эритроцитов из костного мозга регулируется гуморально, в частности селезенкой и эритропоэтином (гормон, стимулирующий образование эритроцитов в костном мозге). В норме время созревания ретикулоцита в периферической крови составляет 35–45 ч. В случае выхода в кровь резервных ретикулоцитов это время иногда удлиняется, так как поступают ретикулоциты первых стадий созревания. Содержание ретикулоцитов в крови в норме, по данным разных авторов, составляет от 0,8–1,3 до 0,2–2%.

При исследовании методом электронной микроскопии ретикулоцит имеет вид клетки неправильной формы с остатками органелл. Маленькие митохондрии и центриоли сконцентрированы в той области клетки, где на стадии нормоцита отделялось ядро. Рибосомы рассеяны по цитоплазме. При созревании митохондрии уменьшаются в числе и размерах, полирибосомы превращаются в монорибосомы. По мере того как ретикулоцит самопереваривает органеллы, в нем появляются вакуоли.

Обмен железа

Железо является одним из основных по значению микроэлементов организма. Почти все железо входит в состав различных белков. Из них наиболее важен гемоглобин, функция которого – перенос кислорода от легких к тканям. Гемоглобин состоит из небелковой части – гема, и белковой части – глобина. В молекуле гема железо связано с протопорфирином. Гем не только входит в состав гемоглобина, он содержится в миоглобине, цитохромах, входит в состав каталазы, лактопероксидазы. Основной белок, содержащий железо и не имеющий гемовой группы, – ферритин. Он содержит железо запасов. Железо входит и в состав производного ферритина – гемосидерина. Не содержит группы гема белок трансферрин, переносящий железо. Железо в негемовой форме есть в ряде ферментов (аконитазе, ксантиноксидазе). Основное количество железа в организме (57,6%) входит в состав гемоглобина и содержится в эритроцитах.

Значительное количество железа есть в мышцах (27,6%). Большая часть этого железа входит в состав ферритина (68,1% железа мышц), остальная часть включена в миоглобин (21,9%). В печени откладывается 7,8% железа организма. Железо печени в основном входит в состав ферритина и гемосидерина.

Трансферрин – белок плазмы крови, относящийся к глобулинам. Он имеет 2 активных участка, каждый из которых может связать по одному атому железа в трехвалентной форме. Основной синтез трансферрина у людей происходит в печени. За сутки производится 12–24 мг трансферрина на 1 кг массы, т. е. 5–9% всего количества этого белка.

Содержание железа в организме зависит в основном от его всасывания. Выделение железа из организма – процесс, недостаточно регулируемый. Существует сложный механизм, препятствующий всасыванию избыточного количества железа. Хотя теоретически весь кишечник, включая толстую кишку, способен всасывать железо, основное количество железа всасывается в двенадцатиперстной кишке, а также в начальной части тощей кишки. Чем больше дефицит железа, тем дальше в тощую кишку распространяется зона его всасывания. Процесс всасывания железа у человека включает в себя проникновение железа в слизистую оболочку из просвета кишки, проникновение железа из слизистой оболочки в плазму, заполнение запасов железа в слизистой оболочке и влияние этих запасов на всасывание. Железо проникает в слизистую оболочку из просвета кишки всегда быстрее, чем поступает из слизистой оболочки в плазму. Хотя обе величины зависят от потребностей организма в железе, проникновение железа в слизистую оболочку кишки меньше зависит от содержания железа в организме, чем проникновение железа из слизистой оболочки в плазму. При повышенной потребности организма в железе скорость его поступления в плазму из слизистой оболочки приближается к скорости проникновения в слизистую оболочку кишки. Железо при этом в кишке практически не откладывается. Прохождение железа через слизистую оболочку занимает несколько часов. В этот период кишка невосприимчива к дальнейшему всасыванию железа. Через некоторое время железо вновь всасывается с такой же интенсивностью. При уменьшении потребности организма в железе замедляется его проникновение в кишку, еще больше уменьшается поступление железа из слизистой

оболочки в плазму. Большая часть железа, которое не всасывается, откладывается в кишке в виде ферритина.

Всасывание железа, входящего в состав гема, происходит значительно более интенсивно, чем всасывание неорганического пищевого железа. В слизистой оболочке кишки имеется фермент гемоксигеназа, необходимый для распада молекулы гема на билирубин, окись углерода и ионизированное железо. При нормальном содержании железа в организме значительная его часть проходит через слизистую оболочку кишки в ток крови, а определенная часть задерживается в стенке кишки. При сидеропении в слизистой оболочке задерживается значительно меньшая часть, основная часть железа оказывается в плазме. При избытке железа в организме основная часть железа, проникшего в слизистую оболочку, в ней и задерживается. Впоследствии эпителиальная клетка, наполненная железом, движется от основания к концу ворсинки, затем слущивается и выводится с калом вместе с невсосавшимся железом.

Этот физиологический механизм всасывания действует при обычных содержащихся в нормальной пище концентрациях железа. Если концентрация железа превышает в десятки и сотни раз физиологическую, то всасывание ионного двухвалентного железа во много раз возрастает. Это следует учитывать при лечении больных солями двухвалентного железа. Трехвалентное железо практически не всасывается ни в физиологических концентрациях, ни в избыточных. Всасывание пищевого железа строго лимитировано: за сутки всасывается не более 2–2,5 мг.

Железо содержится во многих продуктах как растительного, так и животного происхождения. Высока концентрация железа в мясе, печени, почках, много железа содержат бобы сои, петрушка, горох, шпинат, сушеные абрикосы, чернослив, изюм. Значительное количество железа содержится в рисе, хлебе, яблоках. Однако имеет значение не количество железа в продукте, а его всасывание из данного продукта. Из продуктов растительного происхождения железо всасывается очень ограниченно, в значительно большей степени – из большинства животных продуктов. Железо, входящее в состав белков, содержащих гем, всасывается значительно лучше, чем из ферритина и гемосидерина, а железо из печени всасывается значительно меньше, чем из мяса. Поэтому хуже всасывается железо из рыбы, так как в ней железо присутствует в основном в виде гемосидерина и ферритина, а в телятине до 90% железа содержится в виде гема.

На всасывание железа влияет ряд факторов. Частота сочетания железодефицитной анемии с ахилией (отсутствие соляной кислоты и фермента пепсина в желудочном соке) еще в XX в. дала основание предполагать, что железо всасывается лишь при нормальной желудочной секреции и ахилия является одним из основных факторов, приводящих к развитию железодефицитной анемии. Однако исследования показали, что нормальная желудочная секреция влияет на всасывание некоторых форм железа, однако это не главный фактор в регуляции его всасывания. Хлористоводородная кислота влияет лишь на всасывание трехвалентного железа. Желудочная секреция не влияет на всасывание железа, входящего в состав гема.

В норме всасывание гемоглобинового железа у здоровых женщин в среднем составляет 16,9 ± 1,6%, у мужчин – 13,6 ± 1%. При железодефицитной анемии всасывание железа резко повышено и не различается у лиц с нормальной и пониженной секрецией. Нормальным оказалось всасывание железа у лиц, перенесших удаление части желудка. У лиц с атрофическим гастритом без анемии всасывание гемоглобинового железа не отличалось от всасывания железа у здоровых лиц. Доказано, что оксалаты, фитаты, фосфаты входят в комплекс с железом и снижают его всасывание, а ряд веществ усиливает всасывание железа. К ним относятся аскорбиновая, янтарная, пировиноградная кислоты, фруктоза, сорбит. Всасывание железа усиливается под влиянием алкоголя.

Недостаток кислорода, снижение запасов железа в организме, активизация кроветворения усиливают всасывание железа. Влияют на всасывание железа насыщение трансферрина, концентрация железа плазмы, скорость оборота железа, уровень эритропоэтина.

После всасывания железо связывается с трансферрином, который переносит железо к эритрокариоцитам костного мозга. Кроме того, трансферрин переносит железо от клеток, где хранятся его запасы, к эритрокариоцитам, а также от фагоцитирующих макрофагов, где железо распадается, к клеткам костного мозга и к местам, где сохраняются запасы железа. Одна молекула трансферрина присоединяет 2 атома железа.

На мембране эритрокариоцита и мембране ретикулоцитов наблюдаются специфические участки для обратимого присоединения трансферрина. Связывание железа с трансферрином и его освобождение – это активные процессы, которые подавляются ингибиторами ферментов. К поверхности ретикулоцита могут присоединяться 25 000–50 000 молекул трансферрина, нагруженных железом. Меченый по железу трансферрин легко присоединяется к ретикулоцитам, но не присоединяется к лейкоцитам, тромбоцитам и зрелым эритроцитам.

После того как трансферрин «разгружает» железо на поверхности эритрокариоцитов, оно проникает внутрь клетки. Трансферрин в большинстве случаев способен возвращаться в плазму, но некоторые его молекулы проникают внутрь эритрокариоцита и связываются с молекулой носителя. Железо проникает в митохондрии, где происходит синтез гема из протопорфирина и железа. Образование ферритина происходит в эритрокариоците из белка апоферритина, синтезируемого в клетке, и железа, проникшего в клетку.

Наиболее вероятно, что синтез ферритина в эритрокариоците нужен для удаления из клетки избыточного железа, не вошедшего в гемоглобин. Этот ферритин собирается в лизосомах, а затем удаляется из клетки как в костном мозге, так и в циркуляции после удаления из клетки ядра. В удалении гранул железа из циркулирующей клетки участвует, по-видимому, селезенка, так как в эритроцитах людей после удаления селезенки обнаруживаются гранулы железа, а в норме выявить их в зрелых эритроцитах не удается.

Основным белком, используемым для сохранения избытка железа в организме, является ферритин. Ферритин – это водорастворимый комплекс гидроокиси трехвалентного железа и белка – апоферритина. Гидроокись железа соединена с остатком фосфорной кислоты. Молекула ферритина напоминает по форме грецкий орех: скорлупа ореха – это белок апоферритин, а внутри находятся в различном количестве атомы железа, почти вплотную прилегающие один к другому. Ферритин может вместить до 4500 атомов железа, практически 1 молекула содержит около 3000 атомов. Молекулярная масса ферритина зависит от числа атомов железа, а этот показатель может колебаться. В среднем молекулярная масса ферритина близка к 460 000. Ферритин в норме имеется в плазме и практически почти во всех клетках организма, но больше всего – в печени и мышцах.

Гемосидерин – белок, содержащий железо, обнаруживаемый в фагоцитирующих макрофагах и их производных, в макрофагах костного мозга и селезенки, в купферовских клетках печени. Гемосидерин – это частично денатурированный и депротеинизированный ферритин. Иммунологически гемосидерин полностью идентичен ферритину. Молекула ферритина содержит 20% железа, а в гемосидерине железа больше – 25–30%. В отличие от ферритина гемосидерин нерастворим в воде.

Как гемосидерин, так и ферритин используются в качестве белков запаса, однако скорость мобилизации гемосидерина значительно более медленная, чем ферритина.

Железо запасов может быть как в паренхиматозных клетках, так и в фагоцитирующих макрофагах. В норме основную часть железа, связанного с трансферрином, организм использует для кроветворения. Фагоцитирующие макрофаги, получившие железо при разрушении в них эритроцитов, в основном передают это железо трансферрину, который вновь использует его для кроветворения. Паренхиматозные клетки тоже содержат железо, но в основном в запасах, и лишь малая часть его передается трансферрину и используется для эритропоэза. Паренхиматозные клетки в свою очередь получают железо из трансферрина.

В отличие от железа макрофагов железо, находящееся в паренхиматозных клетках, расходуется медленно. Аскорбиновая кислота увеличивает освобождение железа из макрофагов, но не влияет на его освобождение из паренхиматозных клеток. Освобождение железа из паренхиматозных клеток увеличивается при кровотечениях и уменьшается при массивных гемотрансфузиях. При кровотечениях уменьшается захват эритроцитов макрофагами, следовательно, освобождение железа макрофагами в такой ситуации имеет меньшее значение.

Понятие «лабильный пул железа» появилось при изучении кинетики железа. Оно покидает плазму и входит в интерстициальное пространство тканей. Там железо может связываться с клеточными мембранами. Его часть возвращается в плазму, и этот процесс приводит к отклонению линии клиренса железа, что выявляется в 1-й или во 2-й день после введения радиоактивного железа. Изменение в наклоне линии зависит от количества так называемого лабильного пула. Рассчитано, что в норме лабильный пул содержит 80–90 мг железа.

Тканевое железо – это 6–8 мг железа, входящего в состав цитохромов и других ферментов всех тканей организма.

Мужчины за сутки теряют около 1 мг железа. Потери железа у неменструирующих женщин соответствуют этим цифрам. Потери железа у менструирующих женщин намного превышают потери железа у мужчин. Они слагаются из потерь, свойственных мужчинам, и потерь, свойственных только женщинам: потери железа во время менструальных кровотечений, во время беременности, родов и лактации.

По данным различных исследований, потери железа у здоровых женщин колеблются от 2 до 79 мг за одну менструацию. В среднем они теряют за время менструации 30 мл крови, что соответствует 15 мг железа, однако у 11% здоровых женщин количество теряемой крови превышает 80 мл (40 мг железа). Такую кровопотерю гинекологи считают нормальной. У рожавших женщин кровопотеря несколько больше, чем у нерожавших. Таким образом, при расчете потери железа на 1 день месяца следует учитывать, что при нормальных менструациях женщины теряют в день от 0,5 до 1,2 мг железа.

Во время беременности потеря железа составляет не менее 700–800 мг, а потребности в железе во время беременности большие, они составляют 800–1200 мг.

Глава 7. Система гемостаза

Система гемостаза – биологическая система, благодаря которой обеспечивается, с одной стороны, сохранение жидкого состояния крови, а с другой – предупреждение и остановка кровотечений путем поддержания структурной целостности стенок кровеносных сосудов и достаточно быстрого тромбирования последних при повреждениях. Важность данной системы для сохранения жизнеспособности организма определяется тем, что она препятствует убыли крови из циркуляторного русла и тем самым способствует обеспечению нормального кровоснабжения органов, сохранению необходимого объема циркулирующей крови.

Гемостаз реализуется в основном тремя взаимодействующими между собой функционально-структурными компонентами – стенками кровеносных сосудов (в первую очередь их интимой), клетками крови и плазменными ферментными системами – свертывающей, фибринолитической (плазминовой), калликреин-кининовой. Система подчинена сложной нейрогуморальной регуляции, в ней четко функционируют механизмы положительной и отрицательной обратной связи, вследствие чего клеточный гемостаз и свертывание крови вначале подвергаются самоактивации, дальнейшая регуляция связана с нарастанием антитромботического потенциала крови. Вышеперечисленные механизмы создают необходимые условия для самоограничения процесса свертывания, в связи с чем локальная активация системы в местах тромбообразования не трансформируется при правильном функционировании указанных механизмов во всеобщее свертывание крови систему гемостаза.

В осуществлении гемостаза немаловажное значение имеет не только собственно свертывающая система крови. Наряду с ней также реагируют и сами сосуды (спазм, открытие шунтов выше места повреждения) и клетки крови – тромбоциты и отчасти эритроциты. Также следует выделить, что тромбоцитам, а не именно свертыванию крови принадлежит ведущая роль в первичной остановке кровотечений из микрососудов (диаметром до 100 мкм), наиболее ранимых и чаще всего являющихся источником геморрагии. Время кровотечения из мельчайших сосудов кожи, определяемое по Дьюку или другими способами, всегда удлинено при тромбоцитопениях и тяжелых дисфункциях кровяных пластинок и остается нормальным при гемофилиях и многих других нарушениях свертываемости крови.

Вследствие этих причин сосудисто-тромбоцитарная реакция на потерю крови часто обозначается как начальный, или первичный, гемостаз, а свертывание крови – как вторичная гемостатическая реакция, хотя оба эти механизма включаются не строго последовательно друг за другом, а на значительном отрезке времени функционируют одновременно и сопряженно.

Клеточный гемостаз в эволюционном отношении является более ранним и в определенной степени родоначальным механизмом. Так, у реликтовых низших беспозвоночных остановка кровотечений обеспечивается только клетками гемолимфы, и в плазме этих животных еще нет факторов свертывания. У более высокоорганизованных животных (омаров) в плазме уже появляется аналог фибриногена, но еще нет тромбина, и примитивное свертывание при удалении клеток крови идет под влиянием трансглутаминазы. И лишь у позвоночных свертывающая система плазмы получает высокое развитие и значительную автономию, хотя и у них выход из клеток активаторов свертывания играет важную роль в осуществлении гемостаза.

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз

Стенки кровеносных сосудов играют чрезвычайно важную роль не только в обеспечении гемостаза, но и в поддержании жидкого состояния крови. Интима сосудов, эндотелий обладают очень высокой тромбоустойчивостью, в силу чего сохранность этой внутренней выстилки – важнейшее условие сохранения жидкого состояния крови. В основе этой тромбоустойчивости лежат сложные и пока далеко не полностью расшифрованные механизмы (от отрицательного заряда цитоплазматической мембраны эндотелиальных клеток до их способности вырабатывать и секретировать вещества, препятствующие агрегации тромбоцитов, свертыванию крови, а также активаторы фибринолиза). Среди этих механизмов достаточно хорошо изучены следующие:

1) способность эндотелия синтезировать и секретировать мощный ингибитор агрегации тромбоцитов – простациклин;

2) способность эндотелия синтезировать и секретировать основной физиологический антикоагулянт – антитромбин III;

3) способность фиксировать на своей поверхности с помощью специальных рецепторов гепарин и активный комплекс гепарин – антитромбин III;

4) способность вырабатывать и выделять в кровоток мощные активаторы фибринолиза (растворение внутрисосудистых тромбов и внесосудистых отложений фибрина).

Вместе с тем в эндотелии синтезируются и факторы, необходимые для реализации гемостатических реакций. Так, например, маркером эндотелиальных клеток является фактор Виллебранда (антиген фактора VIII), необходимый для нормального прилипания тромбоцитов к коллагену и формирования тромбоцитарной пробки.

В субэндотелиальном слое преобладают стимуляторы гемостаза, среди которых наиболее мощным агентом является коллаген, стимулирующий как прилипание тромбоцитов, так и внутренний механизм свертывания крови (активацию фактора XII). В субэндотелии содержатся и антитромботические активности. Для примера: гладкомышечные клетки, как и эндотелиальные, способны образовывать простациклин. Кроме того, они вырабатывают протеогликаны и среди них мощные ингибиторы свертывания крови и адгезии тромбоцитов. Коллаген реализует запуск не только свертывания крови, но и фибринолитической системы.

Участие тромбоцитов в гемостазе определяется в основном следующими функциями этих клеток:

1) ангиотрофической, а именно способностью поддерживать нормальную структуру и функцию стенок микрососудов;

2) образование в поврежденных сосудах первичной тромбоцитарной пробки (адгезивно-агрегационная функция);

3) поддержание спазма поврежденных сосудов;

4) участие в свертывании крови и влияние на фибринолиз.

Ангиотрофическая функция. Тромбоцитам принадлежит важная роль в поддержании нормальной резистентности и функции микрососудов. С помощью электронной микроскопии и микроавторадиографии установлено, что тромбоциты периодически смыкаются с эндотелиальными клетками и «изливают» в них свое содержимое. Этот процесс поглощения кровяных пластинок эндотелиальными клетками идет особенно интенсивно после глубокой тромбоцитопении. В подобных условиях уже через 30 мин после переливания меченых тромбоцитов около 80% их массы оказываются в эндотелии.

Из этого сделан вывод, что тромбоциты являются физиологическими «кормильцами» эндотелия и он не в состоянии извлекать ряд необходимых веществ прямо из плазмы.

В нормальных условиях (без тромбоцитопении) эндотелий поглощает в среднем 35 000 кровяных пластинок из каждого микролитра крови за сутки. Следовательно, на ангиотрофическую функцию расходуется ежедневно около 15% всех циркулирующих в крови тромбоцитов.

Если эндотелиальные клетки лишаются тромбоцитарной «подкормки», то они быстро подвергаются дистрофии и начинают пропускать через свою цитоплазму эритроциты. Проникновение эритроцитов происходит очень быстро – в течение нескольких минут и с большей энергией, о чем можно судить хотя бы по тому, что эритроцит, встретивший на своем пути ядро эндотелиальной клетки, либо отжимает его в сторону, либо ломает надвое. Вышедшие из капилляров эритроциты образуют мелкие кровоизлияния. Часть из них попадает в лимфу и через грудной лимфатический проток возвращается в систему кровообращения. При всех тромбоцитопениях содержание эритроцитов в лимфе грудного протока повышено, причем тем больше, чем значительнее дефицит кровяных пластинок.

Таким образом, кровоточивость при тромбоцитопениях связана как с повышенной ломкостью микрососудов, так и с их повышенной проницаемостью для эритроцитов и других компонентов крови.

Адгезивно-агрегационная функция. Способность тромбоцитов приклеиваться к поврежденным участкам сосудистой стенки и быстро образовывать в таких местах тромбоцитарную пробку, останавливающую кровотечение, была выявлена еще в конце XX в. Формирование тромбоцитарной пробки начинается с прилипанием тромбоцитов к субэндотелиальным структурам сосудистой стенки (к базальной мембране). Коллаген – главный стимулятор этого процесса, хотя прилипания тромбоцитов могут вызывать и другие компоненты соединительной ткани. Еще до взаимодействия с оголенной базальной мембраной тромбоциты подвергаются сложной внутренней перестройке – меняют свою форму (плоскую дискоидную на сферическую), выбрасывают длинные нитчатые отростки-псевдоподии, приобретая способность прикрепляться как к соединительной ткани, так и друг к другу.

Известно, что в кровотоке указанная перестройка тромбоцитов происходит до того, как они достигнут поврежденного участка сосуда, вследствие чего к сосуду они уже доставляются, будучи подготовлены к прилипанию и агрегации. Одновременно с этим в кровотоке интенсивно идет и другой процесс – склеивание тромбоцитов друг с другом, в результате чего образуются конгломераты, состоящие из 3–15–20 клеток, которые приклеиваются к первично адгезировавшим тромбоцитам. В результате гемостатическая пробка быстро увеличивается в объеме и через 1–3 мин полностью заполняет просвет кровоточащего сосуда.

Прилипание и агрегация тромбоцитов – сложная биологическая реакция, требующая участия ряда внешних и внутренних, исходящих из самих тромбоцитов, стимуляторов, энергетических затрат, глубокой перестройки свойств кровяных пластинок. Важнейшим плазменным кофактором адгезии тромбоцитов к коллагену является синтезируемый в эндотелии и циркулирующий в крови гликопротеин – фактор Виллебранда. Тромбоциты способны накапливать этот фактор в своих гранулах и выделять его в окружающую среду при активации (дегрануляция, «реакция освобождения»). Агрегация тромбоцитов реализуется рядом включающихся сопряженно и последовательно стимуляторов (агонистов): коллаген, АДФ, арахидоновая кислота и ее производные, адреналин, тромбин.

В первичном запуске агрегации ведущая роль принадлежит АДФ. Его первые небольшие количества поступают из поврежденной сосудистой стенки и эритроцитов, мацерирующихся в зоне гемостаза. Затем АДФ выделяют в окружающую среду сами первично адгезировавшие и активированные тромбоциты в процессе присущей этим клеткам «реакции освобождения». В результате вышеописанных процессов концентрация АДФ в зоне гемостаза быстро нарастает. И спустя уже 20 с после перерезки артериолы около 50% всего имеющегося в тромбоцитах АТФ превращается в АДФ.

Сопряженно с АДФ из тромбоцитов выделяются содержащиеся в тех же гранулах другие стимуляторы агрегации – адреналин, серотонин. Однако особое значение имеет то, что в лабилизированных тромбоцитах активируются мембранные фосфолипазы, циклооксигеназа и тромбоксан-синтетеза, в результате чего образуются мощные стимуляторы агрегации – арахидоновая кислота и ее производные, в том числе наиболее активный агрегант этой группы – тромбоксан А2.

Аналогичным образом в эндотелии и гладкомышечных клетках стенок кровеносных сосудов активируется образование эндоперекисей простагландинов, но на последнем этапе под влиянием фермента простациклин-синтетазы в них образуется и выделяется в кровь мощный ингибитор агрегации тромбоцитов и вазодилататор – простациклин.

Таким образом, система простагландинов – один из важных регуляторов агрегационной функции тромбоцитов и их взаимодействия с сосудистой стенкой.

Для клиницистов знакомство с этими механизмами имеет существенное значение, поскольку с нарушением образования аденилатциклазы или с ее блокадой связан ряд наследственных («аспириноподобный синдром») и приобретенных, в том числе лекарственных, тромбоцитопатий. Препараты, ингибирующие эту систему, используются в антитромботической терапии, хотя целесообразность применения некоторых из них весьма проблематична, поскольку они в равной степени подавляют как агрегацию тромбоцитов, так и образование в эндотелии антитромботического агента – простациклина.

Тромбин – чрезвычайно сильный агрегирующий агент, завершающий «реакцию освобождения» внутрипластиночных факторов, укрепление фибрином тромбоцитарной пробки. Важно, что агрегацию он вызывает в дозах, значительно меньше тех, какие необходимы для свертывания крови. Формирование тромбоцитарной пробки опережает свертывание, хотя отдельные волокна фибрина все же обнаруживаются в ней и на ранних этапах агрегации.

Взаимодействуя с мембранным гликопротеином V, тромбин формирует на тромбоцитах рецепторы к активированным плазменным факторам свертывания X и V. Закрепляясь на тромбоците, фактор Xa получает защиту от антикоагулянтного действия антитромбина III и гепарина, что играет важную роль в реализации локального свертывания крови в зоне тромбирования сосудов.

В механизме тромбоцитарного гемостаза важным и вместе с тем очень уязвимым звеном является «реакция освобождения» гранул и содержащихся в них агентов, необходимых как для осуществления гемостаза, так и для репарации поврежденной сосудистой стенки. Без «реакции освобождения» процесс агрегации обрывается на начальном этапе и не завершается формированием полноценной тромбоцитарной пробки. Это нарушение часто наблюдается как при наследственных, так и при вторичных (симптоматических) тромбоцитопатиях.

Схема 1 Агрегация тромбоцитов

«Реакция освобождения» реализуется в 3 этапа:

1) подготовительный, характеризующийся смещением содержащихся в тромбоците плотных гранул в центр клетки и расширением проникающих вглубь тромбоцита каналов;

2) ранняя «реакция освобождения» с выходом из клетки (секрецией) гранул I и II типа;

3) поздняя «реакция освобождения» – секреция гранул III и IV типа.

В тромбоцитах различают 4 типа секретируемых гранул высокой электронно-оптической плотности.

I тип – гранулы, с которыми секретируются важные для гемостаза небелковые компоненты: АТФ, АДФ, серотонин, пирофосфат, адреналин, кальций.

II тип – гранулы, содержащие низкомолекулярные белки, фактор Виллебранда и фибриноген; наиболее важны в этих гранулах 2 разновидности пластиночного антигепаринового фактора (фактор 4 тромбоцитов, ПФ-4), β-тромбоглобулин, ростовой (митогенный) фактор, стимулирующий синтез ДНК и деление клеток, фактор Виллебранда.

III и IV тип гранул содержат ферменты, в основном кислые гидролазы; они секретируются позже и только под влиянием тромбина и коллагена, но не АДФ и адреналина.

Агрегация тромбоцитов, особенно под влиянием АДФ, адреналина и тромбоксана, нуждается в ряде небелковых (ионы кальция и магния, фосфолипидный фактор) и белковых плазменных кофакторов. К последним относятся альбумин, термостабильный и термолабильный белковые кофакторы, фибриноген, некоторые компоненты глобулиновой фракции плазмы. Фибриноген необходим для агрегации в очень небольших количествах (немногим более 0,02 г/л), в связи с чем нарушения агрегации, связанные собственно с гипофибриногенемией, встречаются крайне редко.

Все эти белки образуют вокруг тромбоцитов «плазматическую атмосферу», необходимую для полноценного функционирования этих клеток.

Вместе с тем продукты ферментного расщепления белков (в частности, обусловленного плазмином расщепления фибриногена и фибрина) резко ингибируют агрегацию тромбоцитов.

Таким же свойством обладают некоторые парапротеины и криоглобулины.

Взаимодействие стимуляторов агрегации и ряда их плазменных кофакторов с кровяными пластинками происходит на мембране этих клеток – на предсуществующих или «открывающихся» в процессе активации рецепторах, в большинстве принадлежащих гликопротеинам (ГП). Многие виды патологии тромбоцитов, в том числе такие важные их формы, как тромбастения Гланцмана, макроцитарная тромбоцитодистрофия Бернара – Сулье, синдром Мей – Хегглина, обусловлены отсутствием или аномалией мембранных гликопротеиновых рецепторов.

Гликопротеин I состоит из двух дисульфидносвязанных субъединиц – 1a или гликокалицина (молекулярная масса 130 000–160 000) и b (молекулярная масса 22 000). Первая является рецептором фактора Виллебранда; она необходима для прилипания тромбоцитов к субэндотелию (коллагену) и отчасти – для тромбинагрегации. Ее содержание в мембране тромбоцитов резко снижено при аномалии Бернара – Сулье.

Гликопротеин II состоит из субъединиц IIa (молекулярная масса 110 000–130 000) и lib (молекулярная масса 23 000), необходим для всех видов агрегации тромбоцитов. Содержание резко снижено при тромбастении Гланцмана.

Гликопротеин III, возможно, является вариантной формой гликопротеина II (молекулярная масса 114 000). Содержание в мембране снижено при тромбастении Гланцмана.

Гликопротеин IV (молекулярная масса 85 000–100 000) отличается от других гликопротеинов резистентностью к трипсину и химотрипсину. Функция нуждается в уточнении.

Гликопротеин V (молекулярная масса 68 000–89 000) является субстратом тромбина, которым селективно гидролизуется. Важен для реализации тромбин-агрегации.

Тромбоцитарный гемостаз сам по себе вполне достаточен для полной остановки кровотечения в зоне микроциркуляции. Однако в более крупных сосудах с высоким кровяным давлением тромбоцитарная пробка, не укрепленная фибрином (без последующего свертывания крови), в лучшем случае лишь временно останавливает кровотечение, а затем часто не удерживается на месте, что ведет к его возобновлению.

Влияние тромбоцитов на свертывание крови и фибринолиз. В тромбоцитах найдено много агентов, участвующих в свертывании крови. Однако многие из этих веществ являются не собственно тромбоцитарными факторами, а лишь адсорбированными тромбоцитами плазменными факторами свертывания.

Плазма не только окружает тромбоциты снаружи, но омывает их изнутри, проникая вглубь клеток через ветвящиеся каналы. Они расширяются при активации кровяных пластинок. Многие факторы, участвующие в гемостазе и свертывании крови, сорбируются и концентрируются на поверхности тромбоцитов, другие накапливаются внутри клеток (в гранулах) и выделяются в процессе «реакции освобождения». Наконец, есть и такие компоненты, которые определяются в тромбоцитах в виде двух пулов – наружного (на мембране клетки) и внутреннего (чаще всего в гранулах). Следует отметить, что фибриноген, на долю которого приходится 3–4% всего белка плазмы, в тромбоцитах составляет 10–12% белка, причем 1/4 этого количества содержится в плотных гранулах II типа и секретируется при «реакции освобождения», а 3/4 – на оболочках кровяных пластинок. Точно так же фибринстабилизирующий фактор (фактор XIII) и фактор Виллебранда обнаруживаются в разных молекулярных формах как внутри тромбоцитов (в органеллах), так и на их наружных мембранах.

Из собственно тромбоцитарных факторов для свертывания крови наибольшее значение имеет фосфолипидный компонент, или 3-й пластиночный фактор (ПФ-3), представляющий собой организованные в микромембраны липидно-белковые комплексы, на которых, как на матрицах, организуется и ускоряется взаимодействие плазменных факторов свертывания. Второе важное свойство ПФ-3 состоит в том, что, фиксируя на себе активированные факторы IX и X, он защищает их от инактивации наиболее мощным физиологическим антикоагулянтом – антитромбином III и комплексом антитромбин III – гепарин. ПФ-3 включается в процесс свертывания (становится доступным) при активации

тромбоцитов, сопряженной с «реакцией освобождения». При некоторых формах патологии тромбоцитов этот механизм нарушается.

Сходным с ПФ-3 активирующим действием на свертывание крови обладают мембранные факторы эритроцитов (эритроцитин, эритрофосфатид), активность которых также выявляется в зоне гемостаза. Для исследования свертывающей системы крови используется также тканевый заменитель ПФ-3 – кефалин (вытяжка из ткани мозга, лишенная тромбопластических свойств дополнительным извлечением).

Из других тромбоцитарных факторов наиболее важен фактор 4 (ПФ-4) – 2 низкомолекулярных белка, содержащихся в гранулах II типа, с высокой антигепариновой активностью, а также способностью потенцировать агрегацию кровяных пластинок и эритроцитов. Уровень ПФ-4 в плазме является одним из маркеров внутрисосудистой активации тромбоцитарного гемостаза. Заслуживают упоминания также фибринопластический компонент кровяных пластинок, повышающий чувствительность фибриногена к тромбину, фактор ускорения полимеризации фибрин-мономеров и тромбостенин. С его функцией связаны такие важные феномены, как изменение формы кровяных пластинок, образование ложных ножек, «реакция освобождения», трансформация АТФ в АДФ, фиксация тромбоцитов на субэндотелии, укрепление пластиночного тромба и ретракция кровяного сгустка.

Активируют процесс свертывания крови и другие вещества, освобождающиеся при активации тромбоцитов, в частности АДФ и адреналин, которые существенно ускоряют переход факторов XII и XI в активированную форму.

Тромбоциты оказывают также разнонаправленное влияние на фибринолиз, причем в одних условиях они его ингибируют, а в других, наоборот, активируют. Цельные плазменные сгустки растворяются значительно медленнее в присутствии тромбоцитов, чем без них, но при исследовании растворенных сгустков, полученных из разведенной цельной плазмы, выявляется очень выраженное активирующее влияние тромбоцитов на растворение.

Система свертывания крови

Механизм гемокоагуляции

Основы ферментной теории свертывания крови были заложены еще в XIX в. профессором Юрьевского университета А. А. Шмидтом (1861 г.; 1895 г.) и уточнены П. Моравитцем в 1905 г. Согласно данной теории образование волокон фибрина, составляющих каркас любого свертка крови, связано с ферментным отщеплением от молекул фибриногена небольших фрагментов (фибринопептидов), после чего остающиеся основные части этих молекул (фибрин-мономеры) соединяются друг с другом в длинные цепи «фибринполимера».

Фермент крови, обеспечивающий отщепление фибрино-пептидов и превращение фибриногена в фибрин, получил название тромбина. Готового тромбина в плазме нет, но в ней имеется его неактивный предшественник – протромбин (фактор II), который в присутствии ионов кальция и под влиянием «тромбокиназы» превращается в тромбин.

Имеется 2 различных механизма активации свертывания крови. Один из них обозначается как «внешний механизм», поскольку запускается поступлением из тканей или из лейкоцитов в плазму тканевого тромбопластического фактора (фактора III), относящегося к липопротеидам. Этот фактор вступает во взаимодействие с фактором VII и при участии ионов кальция быстро образует активатор фактора X, который и является

главной составной частью протромбиназы, поскольку трансформирует протромбин (фактор II) в тромбин (IIa). В лабораторных условиях этот путь имитируется протромбиновым тестом Квика: к исследуемой рекальцифицированной плазме добавляется стандартная доза тканевого (мозгового) тромбо-пластина, получается, что процесс искусственно запускается по внешнему механизму.

Второй путь активации свертывания назван внутренним, поскольку осуществляется без добавления извне тканевого тромбопластина, за счет внутренних ресурсов плазмы. В искусственных условиях свертывание по внутреннему механизму наблюдается тогда, когда кровь, извлеченная из сосудистого русла, самопроизвольно свертывается в пробирке. Запуск этого внутреннего механизма начинается с активации фактора XII (фактора Хагемана). Эта активация возникает в разных условиях: вследствие контакта крови с поврежденной сосудистой стенкой (коллагеном и другими структурами), с измененными клеточными мембранами, под влиянием некоторых протеаз и адреналина, а вне организма – вследствие контакта крови или плазмы с чужеродной поверхностью – стеклом, иглами, кюветами и др. Этой контактной активации не препятствует удаление из крови ионов кальция, в связи с чем она происходит и в цитратной (или оксалатной) плазме. Однако в этом случае процесс обрывается на активации фактора IX, для которой уже необходим ионизированный кальций. Вслед за фактором XII последовательно активируются факторы XI, IX и VIII. Последние два фактора образуют продукт, который активирует фактор X, что приводит к формированию протромбиназной активности. Вместе с тем сам по себе активированный фактор X обладает слабой протромбиназной активностью, но она усиливается в 1000 раз акселерирующим фактором – фактором V.

Точно так же действие фактора IX на фактор X усиливается в несколько тысяч раз фактором VIII – антигемофильным глобулином. Этим обосновывается деление плазменных факторов свертывания на 2 группы: ферментную – факторы XII, XI, IX, VII, X и II и неферментную – факторы I, V и VIII. Фактор X последовательно отщепляет от протромбина два фрагмента, в результате чего образуется тромбин-эстераза, отщепляющая от α– и β-цепей фибриногена вначале 2 пептида А, затем – 2 пептида В (всего 4 фибринопептида). Незавершенный фибрин-мономер, от которого отделились лишь пептиды А, обозначается как «дес-А-фибрин», а лишенный пептидов А и В – как «дес-АВ-фибрин». Фибрин-мономеры имеют трехмодулярную структуру, их сборка в полимер проходит этапы формирования димеров, из которых путем дальнейшего продольного и поперечного связывания образуются протофибрилы фибрина. Соединяясь друг с другом, протофибрилы формируют волокна фибрина. Фибринстабилизирующий фактор XIII (плазменная трансглутаминаза) «прошивает» фибрин-полимеры дополнительными перекрестными связями между γ-цепями и тем самым укрепляет фибрин, делает его нерастворимым в мочевине, монохлоруксусной кислоте и других растворителях. Основным активатором фактора XIII является тромбин.

В условиях патологии процесс полимеризации фибрина легко нарушается либо вследствие плохой трансформации дес-А-фибрина в дес-АВ-фибрин, либо из-за нарушения сборки димеров и протофибрил. В этих случаях фибрин-мономеры (дес-А-фибрин и дес-АВ-фибрин) соединяются с фибриногеном, образуя средне– и крупномолекулярные (от 450 000 до 2 000 000 и более) растворимые фибрин-мономерные комплексы. Фибриноген в этих комплексах блокируется и утрачивает способность свертывания под влиянием тромбина. Этот феномен, имеющий большое диагностическое значение, в литературе обозначается по-разному – «растворимые фибрин-мономерные комплексы» (РФМК), «фибринемия», «несвертывающийся фибрин», «заблокированный, или тромбинрезистентный, фибриноген», «феномен паракоагуляции». Последнее название связано с тем, что не свертывающиеся тромбином РФМК коагулируют или преципитируют под влиянием ряда неферментных воздействий – при добавлении к плазме

спирта (этаноловый тест), сульфата протамина (протамин-сульфатный тест) или при охлаждении (криофибриноген).

Биологический смысл и санационное значение образования РФМК заключаются в том, что они способствуют поддержанию жидкого состояния крови при тромбинемии, препятствуют отложению больших масс фибрина в сосудах и уменьшают блокаду зоны микроциркуляции.

Вместе с тем доказано, что РФМК значительно легче и быстрее растворяются плазмином, чем коагулировавший фибрин.

Таким образом, свертывание крови – многоэтапный каскадный ферментный процесс, в котором последовательно активируются проферменты и действуют силы аутокатализа, функционирующие как сверху вниз, так и по механизму обратной связи. Так, первые малые дозы тромбина, чаще всего образующиеся благодаря включению внешнего механизма свертывания под влиянием тканевого тромбопластина, активируют акселераторы – факторы VIII и V, в результате чего интенсифицируется основный внутренний механизм формирования протромбиназной активности и тромбина.

Эти механизмы аутокатализа действуют интенсивно, но кратковременно. Вскоре их сменяют инактивация факторов свертывания и самоторможение системы. Этому способствуют как физиологические антикоагулянты, так и конечные и побочные продукты свертывания, многие с высокой противосвертывающей активностью. Ингибирующим влиянием на свертывание крови и тромбоцитарный гемостаз обладают и продукты фибринолиза.

По всем этим причинам свертывание крови затормаживается и не переходит в обычных условиях из локального процесса во всеобщую коагуляцию циркулирующего фибриногена.

Также в активации начальных этапов свертывания участвуют компоненты калликреин-кининовой системы. Стимуляторами являются фактор XIIa и его фрагменты, образующиеся в результате расщепления фактора XII калликреином. Комплекс фактор XIIa – калликреин – высокомолекулярный кининоген (ВМК) ускоряет активацию не только фактора XI, но и фактора VII, реализуя взаимосвязь между внутренним и внешним механизмами свертывания. Еще более важно активирующее влияние тромбопластина и фактора VII на фактор IX, в результате чего даже малые дозы тканевого тромбопластина запускают процесс свертывания крови не только по внешнему, но и по внутреннему пути, через фактор IX. Установлено также, что фактор XIIa и его фрагменты через калликреин-кининовую систему, а отчасти и непосредственно активируют ряд других плазменных ферментных систем, в том числе фибринолитическую и систему комплемента.

Фактор VIII – многокомпонентная система, состоящая из нескольких субъединиц, участвующих в формировании его коагуляционной активности (VIII : C) и в тромбоцитарно-сосудистом взаимодействии (фактор Виллебранда VIII : FW). Эти субъединицы отличаются разной стабильностью, гетерогенны по генетическому контролю и антигенным свойствам.

Противосвертывающие механизмы

Противосвертывающие механизмы играют ведущую роль в поддержании жидкого состояния крови и в ограничении процесса тромбообразования. Однако они изучены значительно меньше, чем процесс свертывания крови, в связи с чем вопросы функции и

физиологической регуляции антикоагулянтного звена системы гемостаза во многом остаются дискуссионными.

Все образующиеся в организме антикоагулянты можно разделить на 2 группы:

1) существующие или синтезируемые самостоятельно, возникающие независимо от свертывания крови, фибринолиза или активации других ферментных систем;

2) образующиеся в процессе протеолиза – свертывания крови, фибринолиза. Химически антикоагулянты относятся к разным группам веществ – белкам, пептидам, липидам, мукополисахаридам.

Физиологические антикоагулянты, образующиеся независимо от протеолиза. К ним относятся белковые и фосфолипидные ингибиторы начальной фазы свертывания крови, из которых наиболее активен и физиологически важен относящийся к α2-глобулинам ингибитор фактора XIa. Слабее действует на начальные фазы свертывания липидный антикоагулянт.

Из всех предшествующих антикоагулянтов наиболее активен, универсален по действию и важен для поддержания жидкого состояния крови антитромбин III (АТ III). Этот белок, содержащийся в плазме в количестве около 0,3–0,42 г/л, или 3,0–4,7 ммоль/л, инактивирует не только тромбин, но и все другие активированные ферментные факторы свертывания: XIIa, XIa, IXa, Xa. Он же является плазменным кофактором гепарина – без АТ III гепарин почти совершенно не оказывает антикоагулянтного действия. Дефицит АТ III, наследственный или вторичный (симптоматический), закономерно приводит к развитию тяжелейшего, часто несовместимого с жизнью тромбоэмболического синдрома. Дефицит всех других предшествующих физиологических антикоагулянтов по раздельности либо в совокупности не создает подобных критических ситуаций. Все вышеперечисленные данные закрепили за АТ III репутацию главного ингибитора и модулятора системы свертывания крови. Местом синтеза АТ III долгое время считали печень, однако исследования последних лет, в том числе выполненные на клеточных культурах иммунологическими методами, показали, что этот антикоагулянт продуцируется сосудистым эндотелием. Все факторы свертывания АТ III инактивирует, образуя с ними эквимолярные комплексные соединения. Гепарин, соединяясь с АТ III, резко ускоряет это взаимодействие и фиксирует антикоагулянт на поверхности эндотелиальных клеток, чем повышается тромбоустойчивость внутренней стенки сосудов.

Альфа2-макроглобулин является слабым ингибитором тромбина, действие которого становится ощутимым лишь при депрессии АТ III. На долю этого антикоагулянта приходится, по разным авторам, от 4 до 21% антитромбиновой активности дефибринированной плазмы. Несколько больше роль α2-макроглобулина в связывании плазмина, но и в этом случае его действие становится ощутимым после удаления быстродействующего антиплазмина. В отличие от АТ III он из всех активированных факторов свертывания взаимодействует только с тромбином. Наследственный дефицит α2-макроглобулина не сопровождается ни сколько-нибудь заметной тромбогенностью, ни существенными сдвигами в свертывающей системе крови, что говорит о его весьма ограниченном значении в регуляции гемостатического потенциала крови.

Более выражено ингибирующее действие на тромбин и другие активированные факторы свертывания (IXa, XIa и XIIa) α1-антитрипсина и ингибитора 1 компонента комплемента. Однако и при их дефиците не наблюдается значительных нарушений гемостаза, что, очевидно, связано с одинаково выраженным ослаблением инактивации как свертывания крови, так и фибринолиза, вследствие чего сохраняется динамическое равновесие между этими системами.

Антикоагулянты, образующиеся в процессе свертывания крови и фибринолиза. Многие прокоагулянты и их метаболиты в процессе свертывания крови и фибринолиза приобретают антикоагулянтные свойства. Так, фибрин адсорбирует и инактивирует образующийся при свертывании тромбин, вследствие чего фибрин обозначается как антитромбин I. Эта инактивация настолько велика, что в сыворотке, как известно, остаются ничтожно малые количества тромбина. Имеются указания, что фибринопептиды, отщепляемые от фибриногена тромбином, также обладают антикоагулянтным действием.

Самоторможение наблюдается и на других этапах свертывания. Так, тромбин действует ферментативно на протромбин, отщепляя от него ингибитор фактора Xa; фактор Va после участия в свертывании начинает тормозить превращение протромбина в тромбин, а фактор XIa после взаимодействия с фактором XII начинает тормозить его дальнейшую активацию. Мощные антикоагулянты, обладающие антитромбиновым и антиполимеразным действием, образуются в процессе фибринолиза.

Все вышеперечисленные данные в очередной раз свидетельствуют о том, что в свертывающей системе крови на всех этапах каскада действуют силы самоограничения процесса, одни и те же факторы могут выступать вначале как коагулянты, а затем – как антикоагулянты.

Схема 2 Система свертывания крови

Фибринолитическая (плазминовая) система

Ферментная система, обеспечивающая растворение фибрина в кровяном русле, получила название фибринолитической, или плазминовой, системы. Это растворение осуществляется основным компонентом указанной системы – фибринолизином (или плазмином), который в плазме содержится в виде профермента (плазминогена) в концентрации около 20,6 + 3,6 мг%. Как в плазме, так и в тканях плазминоген содержится в виде двух или более молекулярных форм, отличающихся друг от друга способами выделения, особенностями активации и инактивации. Каждая из двух основных форм состоит из нескольких молекулярных подформ:

1) нативный плазминоген с NH_2-терминальной глютаминовой кислотой – «глю-плазминоген»;

2) подвергшийся ограниченному протеолизу плазминоген с NH_2-терминальным лизином, валином или метионином – «лиз-плазминоген». Лиз-плазминоген в 10–20 раз быстрее трансформируется активаторами в плазмин, имеет значительно более выраженное, чем глю-плазминоген, сродство к фибрину и значительно быстрее последнего метаболизируется – его $T_{1/2}$ в циркуляции около 0,8 суток, а глю-плазминогена – 1,24 ± 0,29 суток. По механизму протеолитического действия плазмин наиболее близок к трипсину.

После активации плазминоген быстро исчезает из кровотока – блокируется антиплазминами и удаляется. Вслед за введением больших доз стрептокиназы или

урокиназы уровень плазминогена в крови снижается до нуля, но затем в течение 12–28 ч восстанавливается, если прекращена его дальнейшая активация.

Эта способность активаторов фибринолиза быстро истощать запасы плазминогена в крови и на время оставлять больного без ферментативного фибринолиза важна для клиники и должна учитываться при лечении тромбозов и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

Существующие в организме механизмы активации плазминогена весьма разнообразны, но, подобно механизмам свертывания крови, они также могут быть подразделены на две основные группы – с внутренней и внешней активацией.

Ведущий внутренний механизм запускается теми же факторами, какие инициируют свертывание крови, а именно фактором XIIa, который, взаимодействуя с прекалликреином и высокомолекулярным кининогеном плазмы (ВМК), активирует плазминоген. Такой путь фибринолиза – базисный, обеспечивающий активацию плазминовой системы не вслед за свертыванием крови, а одновременно с ним. Он функционирует по «замкнутому циклу», поскольку образующиеся первые порции калликреина и плазмина вызывают протеолиз фактора XII, отщепляя фрагменты, под действием которых нарастает изменение прекалликреина в калликреин. Такая интенсивная самоактивация приводит к тому, что XIIa-калликреин-зависимый фибринолиз при интенсивном внутрисосудистом свертывании крови истощается быстро, раньше других механизмов фибринолиза.

Лимитирующими факторами являются в первую очередь ВМК и прекалликреин. Их плазменный резерв быстро истощается, тогда как уровень плазминогена остается в крови еще достаточно высоким. В таких условиях XIIa-зависимый фибринолиз уже не функционирует, но поддается другим (не калликреиновым) способам активации – стрептокиназой и урокиназой. Лишь вслед за этим возможно истощение запасов плазминогена, что делает неэффективным любые способы активации плазминовой системы. Определенное участие в активации внутреннего механизма фибринолиза принимает, по-видимому, и фактор Виллебранда. В частности, на образцах плазмы с дефицитом ВМК показано, что фактор Виллебранда в 2–3 раза усиливает превращение прекалликреина в калликреин под влиянием фрагментов фактора XII. В присутствии ВМК, обладающего значительно более мощным влиянием на активацию прекалликреина, это действие фактора Виллебранда становится малоощутимым.

Заслуживает внимания то обстоятельство, что если в свертывании крови компонентам калликреин-кининовой системы отводится в определенной мере вспомогательная функция, то в гуморальном механизме фибринолиза это один из ведущих механизмов. Возможно, именно поэтому при генетически обусловленном дефиците плазменного прекалликреина (дефект Флетчера) или ВМК (дефект Фитцжеральда – Вильсона) у больных нет кровоточивости и вместе с тем прослеживается наклонность к тромбозам.

Важнейшими стимуляторами внешнего механизма фибринолиза являются белковые активаторы плазминогена, синтезируемые в сосудистой стенке. Эти активаторы подразделяются на высокомолекулярные и низкомолекулярные фракции, обнаруживают высокое сродство к фибрину. Физиологическая регуляция синтеза и выделения в кровь сосудистых активаторов изучена недостаточно. Тем не менее известно, что их интенсивный выброс происходит при нарушении проходимости сосудов, в том числе и при пережатии сосуда манжетой, а также при физических нагрузках, под влиянием вазоактивных веществ. Определение эуглобулинового лизиса до и после пережатия сосуда (манжеточная проба) используется для оценки резерва сосудистых активаторов плазминогена и функциональной полноценности механизмов их либерации. Депрессия данных механизмов характерна для ряда тромбофилических состояний. Стероидные

гормоны анаболического действия повышают синтез в эндотелии активаторов фибринолиза, с чем отчасти связывается их благоприятное влияние на течение флеботромботической болезни.

Мощные активаторы плазминогена содержатся также в клетках крови – эритроцитах, тромбоцитах и особенно лейкоцитах. При внутрисосудистом свертывании крови, тромбообразовании, воздействии эндотоксином, активации системы комплемента, гемолизе эти активаторы освобождаются из клеток в «плазматическую атмосферу» и активируют плазминоген.

Более того, установлено, что гранулоциты секретируют не только активатор плазминогена, но и внутриклеточные протеазы (цитокиназы), которые самостоятельно, без участия плазмина, переваривают фибрин. При этом образуются иные продукты расщепления фибрина, чем при его плазминовом расщеплении.

Следовательно, лейкоциты обеспечивают функционирование самостоятельного (неплазминового) механизма растворения фибрина. Этот альтернативный механизм играет важную роль в ограничении размеров тромбов и в деблокировании микроциркуляторного русла при диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови.

Разнообразные активаторы плазминогена (цитокиназы) содержатся и в других тканях и клетках, особенно в эпителиальной, мышечной и мезенхимальной, а также в секретах и экскретах – моче, молоке, желчи, слюне. Некоторые из них поступают в определенных количествах в кровь, участвуя в активации плазминогена. В частности, таким свойством обладает урокиназа – активатор фибринолиза, синтезируемый в почечном эпителии и выделяющийся с мочой. В кровь поступает небольшое количество урокиназы, ответственное приблизительно за 10–15% общей плазминоген-активаторной функции. В настоящее время установлено, что большинство тканевых активаторов плазминоген идентично сосудистому, эндотелиальному.

Фибринолиз ингибируется рядом антиактиваторов и антиплазминов, из которых наиболее важен недавно открытый быстродействующий антиплазмин, относящийся к α2-глобулинам (молекулярная масса 65 000–70 000) и содержащийся в плазме в количестве 70 мг/л. Этого количества достаточно, чтобы нейтрализовать более 2/3 всего плазмина, образующегося при максимальной активации плазминогена. Однако плазмин, связанный с фибрином, хуже комплексируется с антиплазмином, чем при циркуляции в свободном состоянии. Антиплазмин ослабляет процесс связывания плазминогена с фибрином. Присутствие в плазме циркулирующих комплексов плазмин – антиплазмин, как и комплексов тромбин-ATIII, служит признаком интенсивного внутрисосудистого свертывания крови и активации фибринолиза. Выявление этих комплексов облегчается тем, что в них появляются новые антигенные свойства (так называемые неоантигены).

Быстродействующий α2-антиплазмин обладает также антиактиваторным действием, но он не идентичен другому антиактиватору, описанному Hedner (1973, 1977 гг.).

Из других ингибиторов фибринолиза, обладающих значительно более слабым действием, заслуживают упоминания α2-макроглобулин и ингибитор С1-эстеразы. Последний ингибирует фактор XIIa, калликреин и отчасти плазмин, специфически блокирует внутренний (XIIa-зависимый) фибринолиз. Вместе с тем имеются данные о том, что α2-макроглобулин не столько препятствует фибринолизу, сколько защищает плазмин от других, более мощных, ингибиторов. В частности, комплекс макроглобулин-плазмин защищен от быстродействующего α2-антиплазмина, благодаря чему при

активации плазминовой системы идет лизис не только фибрина и РФМК, но в небольшой степени и фибриногена, хотя в плазме имеется избыток α2-антиплазмина.

Плазминовая система специфически адаптирована к лизису фибрина и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), хотя при ее значительной активации расщеплению подвергаются и другие белки (в том числе факторы свертывания V и VIII).

Механизм преимущественной активации фибринолиза в тромбах и сгустках, резко выраженного преобладания фибринолиза над фибриногенолизом пока не может считаться окончательно выясненным. Твердо доказана лишь способность частично активированного плазминогена (лиз-плазминогена) связываться с фибрином. Установлено также, что растворение идет тем быстрее, чем выше локальная концентрация в сгустках плазминогена. Особенно важно, что сосудистый активатор плазминогена также концентрируется на фибрине. Наконец, установлено, что α2-антиплазмин намного слабее инактивирует связанный с фибрином плазмин, тогда как циркулирующий «свободный» плазмин образует с этим мощным ингибитором плохо диссоциирующие комплексы.

Схема 3 Фибринолитическая система

Часть II. Частная гематология

Глава 1. Анемии

Анемия – уменьшение общего количества гемоглобина, чаще всего проявляющееся уменьшением его концентрации в единице объема крови. Все острые кровопотери обязательно сопровождаются признаками анемии: бледностью, одышкой, сердцебиением при небольших нагрузках, хотя при этом еще не наступает разбавления крови плазмой, вызывающего падение концентрации гемоглобина. Нередко наблюдается и обратная ситуация. Например, при беременности (или сердечной недостаточности) количество жидкой части крови возрастает (гидремия), падает концентрация гемоглобина и эритроцитов, без общего уменьшения массы гемоглобина и эритроцитов.

В большинстве случаев, за исключением железодефицитных состояний и талассемии, анемия сопровождается и снижением содержания красных кровяных телец в 1 л крови.

Поскольку анемия является частным симптомом какого-то общего заболевания, строгая классификация анемий невозможна. Врачу удобно делить анемии на гипо– и гиперхромные, так как цветовой показатель позволяет направить диагностический поиск в нужном направлении. Однако классическая гиперхромная витамин-В12-дефицитная анемия нередко бывает нормохромной, а при гипохромной железодефицитной анемии субъективные симптомы появляются до того, как снизится цветовой показатель. Классифицирование анемии на основе ее механизма развития, как и по причине, ее вызвавшей (нозологическое классифицирование), также не может быть выдержано до конца. Например, постгеморрагическая железодефицитная анемия, представляющая собой одно из самых массовых заболеваний человечества, может быть обусловлена меноррагиями (потерей крови в период менструации у женщин), не компенсируемыми железом пищи, хроническими кровопотерями при геморрое или при носовых кровотечениях.

Постгеморрагическая железодефицитная анемия отнесена к группе анемий, связанных с кровопотерей, и к группе анемий, связанных с нарушенным кровообразованием.

Острая постгеморрагическая анемия

Под острой постгеморрагической анемией понимают анемию, развившуюся в результате быстрой потери значительного количества крови.

В механизме развития основных симптомов острой кровопотери ведущую роль играет быстрое уменьшение общего объема крови, прежде всего ее плазмы. Уменьшение объема эритроцитов ведет к острой гипоксии, которая клинически проявляется появлением одышки, сердцебиением.

Коллапс (обморочное состояние) или гипотония (снижение артериального давления) вызваны в основном потерей плазмы. Во время кровотечения и сразу после него отмечаются выброс надпочечниками катехоламинов, что вызывает спазм периферических сосудов. Уменьшение объема сосудистого русла способствует компенсации снижения объема циркулирующей крови. Однако длительный спазм периферических сосудов неблагоприятно действует на микроциркуляцию и может привести к развитию шока. Один из главных механизмов саморегуляции организма – восстановление объема крови путем мобилизации собственной межтканевой жидкости и ее выброса в сосудистое русло. Данный процесс носит название аутогемодилюции. Если аутогемодилюция выражена недостаточно или истощается, то наступает декомпенсация, и без лечения больной погибает. В результате гипоксии, связанной с кровопотерей, повышается содержание

эритропоэтина, следствием чего становятся повышенное образование чувствительных к нему клеток и выброс ретикулоцитов.

Клиника

Острая постгеморрагическая анемия вызывает прежде всего симптомы коллапса. У больного наблюдаются резкая слабость, головокружение, бледность, сухость во рту, холодный пот, рвота. Снижается артериальное и венозное давление, уменьшается сердечный выброс крови, резко учащается пульс. Наполнение пульса становится слабым.

Клиническая картина определяется количеством потерянной крови, скоростью ее истечения и в какой-то мере зависит и от источника кровопотери. Имеются данные о неодинаковой компенсации в зависимости от источника кровотечения.

Для оценки кровопотери рекомендуется использовать формулу:

$П = К + 44lgШИ$,

Где *П* – потеря крови в процентах;

К – коэффициент, равный 27 при желудочно-кишечной кровопотере, 33 – при полостных кровотечениях, 24 – при ранениях конечностей и 22 – при поражении грудной клетки;

ШИ – шоковый индекс, равный отношению частоты пульса к систолическому давлению.

В первые часы при большой кровопотере может быть незначительное снижение уровня гемоглобина и эритроцитов, соответственно не уменьшен гематокрит (часть объема крови, приходящаяся на форменные элементы), и лишь исследование объема циркулирующих эритроцитов может выявить его значительное снижение.

Если кровотечение удалось остановить, то через 2–3 дня наблюдается снижение уровня гемоглобина и эритроцитов вследствие проникновения в кровь тканевой жидкости, поэтому в первое время после кровопотери малокровие имеет нормохромный характер. Содержание тромбоцитов в период кровотечения может быть сниженным в связи с их потреблением в процессе тромбообразования.

В основе диагностики скрытого массивного кровотечения лежат клинические проявления, подкрепленные некоторыми лабораторными данными (пробами Грегерсена, Вебера, повышением уровня остаточного азота в случае кровотечения из верхних отделов пищеварительного тракта).

Лечение

Лечение острой постгеморрагической анемии начинается с остановки кровотечения и проведения противошоковых мероприятий. Показаниями к переливанию крови при острой кровопотере являются: продолжительное кровотечение, значительное падение цифр систолического артериального давления до 90 мм рт. ст. и ниже, учащение пульса по сравнению с нормой на 20 ударов в минуту и более. Кровопотеря в пределах 10–15% исходного объема циркулирующей крови (ОЦК) не требует кровевозмещения, а потеря даже 25% ОЦК требует лишь небольшой коррекции. Переливание кровезаменителей проводится больным с потерей более 25% крови. Для заместительной терапии используют

полиглюкин в объеме до 2 л/сут. С целью улучшения микроциркуляции используют внутривенное введение реополиглюкина, желатиноля или альбуминов. Эритроцитную массу в объеме 30–40% кровопотери следует использовать только после восстановления кровообращения посредством восполнения ОЦК указанными выше растворами. Для улучшения реологических свойств крови эритроцитную массу разводят реополиглюкином или 5%-ным раствором альбумина в соотношении 1 : 1.

При массивной кровопотере большое значение имеет скорость переливания. Обычно венозное давление резко снижено, локтевые вены спавшиеся, поэтому следует прибегать к пункции подключичных вен или веносекциям с последующим струйным введением растворов в 2–3 вены. Следует подчеркнуть недопустимость восполнения всей кровопотери кровью во избежание «синдрома массивных трансфузий». Необходимо помнить также о коррекции белков плазмы, для чего используют альбумин или протеин. С целью коррекции водного баланса организма производят внутривенные вливания 0,9%-ного раствора хлорида натрия, 5%-ного раствора глюкозы, раствора Рингера – Локка. Для нормализации pH крови используется лактасол.

Переливание цельной крови, как правило, нецелесообразно.

Железодефицитные анемии

Железодефицитные анемии – широко распространенные болезни, при которых снижается содержание железа в сыворотке крови, в костном мозге, а также в его депо. Вследствие этого нарушается продуцирование гемоглобина, а в дальнейшем – и эритроцитов, появляются гипохромная анемия и трофические нарушения в тканях.

Причины и механизм развития заболевания

Наиболее частой причиной железодефицитной анемии являются кровопотери, особенно длительные, постоянные, хотя и незначительные. Организм теряет больше железа, чем получает из пищи.

Физиологическое всасывание железа из пищи ограничено. Обычно мужчины получают с пищей 18 мг железа, из которых может всасываться 1–1,5 мг, женщины – 12–15 мг железа, из которых всасывается 1–1,3 мг. При повышенных потребностях организма в железе из пищи может всосаться максимум 2–2,5 мг. Следовательно, дефицит железа развивается тогда, когда организм теряет его более 2 мг/сут. Физиологические потери железа у мужчин с мочой, калом, потом, слущивающимся эпителием кожи не превышают 1 мг, поэтому при нормальном количестве железа в пище, правильном питании и нормальном кишечном всасывании и без кровопотерь у мужчин не должна появиться недостаточность железа. У женщин к тем расходам, что и у мужчин, прибавляются потери железа с кровью во время менструаций, беременности, родов, лактации. В связи с этим у женщин очень часто потребности в железе превышают всасывание железа из пищи. Это и становится наиболее частой причиной железодефицитных анемий.

Суточная потребность в железе у женщин, теряющих 30–40 мл крови за менструацию, составляет 1,5–1,7 мг. При обильных и длительных менструальных кровопотерях потребность в железе у женщин возрастает до 2,5–3 мг/сут., однако такое количество железа не может всосаться даже при его значительном содержании в пище. Из этого количества всасывается фактически 1,8–2 мг/сут., а 0,5–1 мг не удается пополнить. За месяц, таким образом, создается дефицит в 15–20 мг. В течение года этот дефицит увеличивается до 180–240 мг, а в течение 10 лет он возрастает до 1,8–2,4 г. Даже при

меньшей кровопотере может возникнуть несоответствие между потребностью в железе и его поступлением в организм.

Большое значение в механизме развития железодефицитных анемий у женщин имеют беременности. Одна беременность и лактация без предшествующего дефицита железа обычно не приводят к значительному снижению запасов железа, но уже вторая беременность, наступившая вскоре после первой, или первая беременность на фоне скрытого дефицита железа приводят к недостатку железа в организме. При каждой беременности, родах, лактации женщина теряет не менее 700–800 мг железа.

Значительное место в развитии железодефицитных анемий занимают кровопотери из желудочно-кишечного тракта. Они являются самой частой причиной дефицита железа у мужчин и вторым по частоте моментом, имеющим значение у женщин. Кровотечения из пищеварительного тракта могут возникать при язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, при опухолевых новообразованиях желудка или кишечника, при формировании дивертикулов (врожденное или приобретенное выпячивание стенки полого органа человека в форме мешка) различной локализации, глистных инфекциях, при эрозивном гастрите, при грыжах пищеводного отверстия диафрагмы. Из глистных инфекций, вызывающих кровопотерю, следует прежде всего отметить анкилостомидоз (глистные заболевания, вызываемые паразитированием в кишечнике человека круглых червей– анкилостомид).

Хотя кровопотери из мочевых путей редко приводят к железодефицитной анемии, все же постоянная потеря эритроцитов с мочой не может не вызвать дефицит железа. В такой же мере это относится к потере железа с мочой не в составе эритроцитов, а при гемоглобинурии, что имеет место у лиц с болезнью Маркиафавы – Микели, а также при гемолизиновой форме аутоиммунной гемолитической анемии.

Имеются данные о развитии железодефицитной анемии у доноров, постоянно сдающих кровь.

Все указанные выше состояния можно охарактеризовать как хронические постгеморрагические железодефицитные анемии, обусловленные потерей крови.

Значительно реже встречаются железодефицитные анемии, обусловленные кровопотерей в замкнутые полости с последующим нарушением обратного всасывания железа. В первую очередь это железодефицитная анемия при изолированном легочном сидерозе с постоянной кровопотерей в легочную ткань. Эритроциты проникают в пространство между альвеолами и эндотелием легочных капилляров. В результате распада эритроцитов и гемоглобина освобождается железо, которое откладывается в виде гемосидерина (темно-желтый пигмент, состоящий из оксида железа), так как в норме не предусмотрен механизм повторного использования железа, расположенного в макрофагах легких.

Такой же механизм дефицита железа возможен при эндометриозе, не связанном с полостью матки. В этих случаях кровотечение во время менструации происходит в замкнутую полость, чаще всего расположенную эктопически. Если такая киста разрывается, то возникает наружная кровопотеря в полость матки, кишечник, дыхательные пути. Если полость остается замкнутой, то железо накапливается в ней и повторно не используется.

Раньше большое значение в механизме развития железодефицитной анемии придавали нарушению желудочной секреции. Атрофический гастрит с ахилией (отсутствием выработки соляной кислоты) считали самой частой причиной железодефицитной анемии.

Однако ахилия может лишь способствовать развитию железодефицитной анемии при значительных потребностях в железе. Само по себе нарушение желудочной секреции не приводит к железодефицитной анемии. Соляная кислота значительно усиливает всасывание трехвалентного железа, немного – двухвалентного и практически не влияет на всасывание железа, входящего в состав гема. Всасывание железа у больных атрофическим гастритом и ахилией в среднем 7,1 ± 1,5% при норме 8,3 ± 1,1%.

Пищевые продукты как животного, так и растительного происхождения содержат железо как в форме гема, так и в виде двухвалентных и трехвалентных ионов. Всасывается главным образом двухвалентное железо, входящее в состав гема. Количества железа, способного всосаться при нормальной секреции и при ахилии, достаточно, чтобы покрыть нормальные расходы железа. При повышенных расходах железа его всасывание из пищи значительно увеличивается. Это увеличение больше при нормальной секреции, чем при ахилии. Следовательно, пониженная желудочная секреция может стать дополнительным фактором, способствующим развитию дефицита железа при повышенных потребностях организма в нем.

Дефицит железа у взрослых людей может быть связан с нарушением кишечного всасывания, что имеет место при хронических воспалениях тонкого кишечника, а также после удаления части тонкого кишечника. При указанных состояниях снижается интенсивность всасывания не только железа, но и ряда других необходимых для организма веществ.

Очень часто железодефицитная анемия появляется у детей младшего возраста. Она может возникнуть в результате недостаточного получения железа ребенком от матери при недоношенности, многоплодной беременности, а также при отказе ребенка от пищи. Вероятно, в механизме развития недостаточности железа у ребенка в большинстве случаев имеет значение дефицит железа у матери. Железодефицитная анемия у новорожденного может быть следствием проникновения части крови плода в кровоток матери (плодо-материнское кровотечение) или второго близнеца. Анемия бывает иногда у детей, извлеченных при помощи кесарева сечения, так как ребенка приподнимают над плацентой и часть его крови в момент перевязывания пуповины остается в плаценте. У детей в отличие от взрослых при дефиците железа его всасывание не увеличивается, а уменьшается, поскольку для усвоения железа из молока требуются ферменты кишечника, также содержащие железо. Сам по себе дефицит железа является причиной возникновения расстройств в желудочно-кишечном тракте, способствующих усугублению уже имеющегося дефицита. Значительная роль принадлежит также нарушению питания ребенка.

У детей 2–3 лет наступает относительная компенсация, содержание гемоглобина чаще всего повышается до нормы, хотя латентный (скрытый) дефицит железа может оставаться. В период полового созревания вновь создаются условия для дефицита железа, особенно у девушек. Интенсивный рост и возникновение менструальных кровопотерь увеличивают потребность в железе. Нередко к этому присоединяются снижение аппетита и неправильное питание, иногда связанное с желанием похудеть. Можно сказать, что играют роль и гормональные факторы. Андрогены способствуют более активному образованию эритроцитов и всасыванию железа, а эстрогены не обладают подобным действием.

Большой интерес представляет так называемая эссенциальная, или идиопатическая, железодефицитная анемия. Раньше эссенциальную железодефицитную анемию связывали преимущественно с нарушением всасывания железа вследствие пониженной секреторной активности желудка, а теперь показано, что у большинства таких больных всасывание железа не понижено, а повышено. В группу эссенциальных железодефицитных анемий

склонны относить все формы малокровия без явной причины. Диагноз «эссенциальная железодефицитная анемия» как бы освобождает врача от дальнейшего обследования больного. Однако у таких больных наиболее часто встречаются нераспознанные кровопотери из желудочно-кишечного тракта, иногда связанные с опухолью.

Под видом эссенциальной железодефицитной анемии часто проходят другие формы железодефицитной анемии (изолированный легочный сидероз, гломическая опухоль), гипохромные анемии, а также анемии с повышенным количеством железа, такие как талассемии, анемии в результате нарушения синтеза порфиринов и свинцовая интоксикация.

Клиника

Клинические проявления дефицита железа в организме очень многообразны и зависят от ряда факторов. При недостатке железа в организме анемия проявляется не сразу. Ей предшествует длительный период латентного (скрытого) дефицита железа с явными признаками снижения запасов железа в организме без выраженных симптомов анемии.

В случае выраженного снижения количества гемоглобина на первый план в клинике выступают симптомы, связанные с недостаточным обеспечением тканей кислородом: головокружение, головная боль, слабость, чувство сердцебиения, затруднение дыхания (одышка), обмороки. Частота этих симптомов неодинакова. В большинстве случаев больные жалуются на головную боль, возникающую, как правило, в душном помещении. Однако эти симптомы присущи не только железодефицитной, они бывают и при других формах анемий.

Дефициту железа присущи так называемые сидеропенические признаки: выраженные изменения кожи, ногтей, волос, которые не встречаются при других видах малокровия, мышечная слабость, не соответствующая глубине анемии, извращения вкуса. У больных часто отмечаются сухость и трещины кожи на руках и ногах, ангулярный стоматит. Трещины в углах рта при дефиците железа бывают у 10–15% взрослых людей. При тяжелых формах железодефицитной анемии выпуклые ногти становятся уплощенными и даже вогнутыми, резко истончаются, ломаются. Часто описывают койлонихию (ложкообразные ногти) как симптом дефицита железа у взрослых и детей. Глоссит, выражающийся в появлении боли и покраснении языка, атрофии его сосочков, также нередко встречается при железодефицитной анемии. Бывает дисфагия (нарушение глотания), которую ошибочно расценивают как опухоль пищевода. Характерный признак дефицита железа – мышечная слабость.

С мышечной слабостью связан еще один симптом, часто наблюдаемый при железодефицитной анемии. Больные жалуются на императивные позывы на мочеиспускание. Нередко у девочек с дефицитом железа наблюдается ночное недержание мочи. Часто больные не способны удержать мочу при смехе, кашле, не могут остановить начавшееся мочеиспускание. Моча быстро накапливается в мочевом пузыре после травмы, взятия крови из вены, болезненного укола.

Дефицит железа приводит к повреждению пищеварительного тракта – нарушается желудочная секреция. Почти у половины больных обнаруживается атрофический гастрит. Лечение препаратами железа может приводить к повышению кислотности желудочного содержимого.

У детей при дефиците железа обнаруживаются признаки нарушения кишечного всасывания жиров, ксилозы, железа.

При дефиците железа как у взрослых людей, так и у подростков бывает извращение вкуса (*pica chlorotica*). Больные часто едят мел, зубной порошок, уголь, глину, песок, особенно обращает на себя внимание употребление льда (погофагия), а также сырой крупы, теста, сырого мясного фарша. Бывает пристрастие к запаху керосина, мазута, бензина, ацетона, гуталина, выхлопных газов машин, резины и даже мочи.

Причина этих извращений полностью не ясна. Можно только говорить о четкой зависимости этих необычных склонностей от дефицита железа, так как они полностью проходят после назначения препаратов железа и нередко обостряются при обострении железодефицитной анемии.

Лабораторные признаки железодефицитной анемии Наиболее характерный лабораторный признак железодефицитной анемии – гипохромная анемия. Хотя она наблюдается не только при дефиците, но иногда и при повышенном содержании железа, железодефицитная анемия – самая частая форма гипохромной анемии.

Содержание гемоглобина при железодефицитной анемии может колебаться от 20–30 до 110 г/л в зависимости от дефицита железа. Содержание эритроцитов может быть нормальным или сниженным до 1,5–2 × 1012/л.

Снижается цветовой показатель или уменьшается концентрация гемоглобина.

Кроме гипохромии, железодефицитная анемия вызывает анизоцитоз эритроцитов, т. е. неодинаковую их величину со склонностью к уменьшению диаметра. При дефиците железа эритроциты бывают самой различной формы.

При железодефицитной анемии уменьшено содержание не только гемоглобина, но и эритроцитов. Имеются данные о некотором укорочении продолжительности жизни эритроцитов при железодефицитной анемии. Тем не менее главным в генезе анемии остается нарушение образования гемоглобина, поэтому цветовой показатель при железодефицитной анемии низкий.

Содержание ретикулоцитов при железодефицитных анемиях может быть в пределах нормы (до 2%), но иногда несколько повышено. Следует помнить, что повышение уровня ретикулоцитов может быть тогда, когда больные получали до исследования ретикулоцитов препараты железа. Повышение уровня ретикулоцитов может говорить также о значительном кровотечении.

Содержание лейкоцитов при железодефицитной анемии имеет тенденцию к снижению.

Содержание тромбоцитов в большинстве случаев при железодефицитной анемии оказывается в пределах нормы, реже повышено, особенно при выраженной кровопотере.

В костном мозге при железодефицитной анемии существенных патологических признаков определить не удается. Железодефицитная анемия, так же как и другие формы гипохромной анемии, нарушает процесс наполнения предшественников эритроцитов гемоглобином. Количество мегакариоцитов в пределах нормы или увеличено при выраженных кровотечениях. Характерной чертой костного мозга при железодефицитной анемии является снижение количества сидеробластов – предшественников эритроцитов, содержащих гранулы железа. В норме 20–40% предшественников эритроцитов в костном мозге содержат единичные гранулы. Исследование сидеробластов костного мозга помогает в диагностически трудных случаях.

Среди биохимических методов диагностики железодефицитных анемий наиболее широко используется определение сывороточного железа.

Следует сделать акцент на двух очень важных обстоятельствах. Во-первых, кровь необходимо брать в специальную пробирку, пропаренную либо тщательно вымытую несколько раз дистиллированной водой, при этом вторая перегонка воды должна быть проведена с помощью стеклянного оборудования. Обычная дистиллированная вода, перегоняемая через металлический дистиллятор, включает частицы металла; при подогревании в кислой среде он может стать ионизированным и превысить результаты исследования. Во-вторых, больной, у которого берут на анализ железо сыворотки, не должен принимать препараты железа не менее 5 дней.

Нормальное содержание железа сыворотки – 70–170 мкг%, или 12,5–30,4 мкмоль/л. Содержание железа сыворотки при выраженной железодефицитной анемии снижается до 10–30 мкг% (1,8–5,4 мкмоль/л), при нетяжелой – до 40–60 мкг% (7,2–10,8 мкмоль/л).

Кроме исследования сывороточного железа, для изучения запасов железа принято определять железосвязывающую способность сыворотки. В норме около 30% трансферрина насыщено железом, а 65% его свободны и могут присоединять значительное количество железа. Под железосвязывающей способностью сыворотки имеется в виду количество железа, которое может связываться с трансферрином. В норме общая железосвязывающая способность сыворотки колеблется от 170 до 470 мкг% (30,6–84,6 мкмоль/л).

Ненасыщенная (латентная) железосвязывающая способность определяется как разница: из общей железосвязывающей способности вычитается количество железа сыворотки. Также существует другой производный показатель, так называемый коэффициент насыщения, характеризующий процент железа сыворотки в общей железосвязывающей способности сыворотки. Норма данного показателя составляет от 16 до 54, в среднем 31,2 ± 1,7.

При железодефицитной анемии повышается общая железосвязывающая способность сыворотки, существенно увеличивается скрытая железосвязывающая способность и резко снижается процент насыщения трансферрина. Обычно повышается общая железосвязывающая способность, но у отдельных больных этот показатель может оставаться нормальным. Считается, что определение железа и железосвязывающей способности дает представление о запасах железа в организме.

Однако, например, при анемии, связанной с инфекцией и воспалением, снижается содержание железа сыворотки при нормальных его запасах.

Также для оценки запасов железа в организме определяют ферритин сыворотки. Ферритин (белок, содержащийся в тканях) появляется в крови при некрозе печени. Разработаны достаточно чувствительные методы определения концентрации ферритина, доказано, что у всех здоровых людей в сыворотке имеется определенное количество этого белка. Для определения сывороточного ферритина используют радиоиммунологические методы. Норма согласно данным Jacobs и соавторов: содержание ферритина составляет 12–300 мкг/л, или 12–300 нг/мл.

Согласно данным Slimes при железодефицитной анемии содержание ферритина сыворотки колеблется от 1,5 до 9 нг/мл.

Исследование концентрации ферритина в сыворотке в настоящее время считается одним из достоверных методов определения запасов железа в организме.

При железодефицитных анемиях повышено содержание белка протопорфирина эритроцитов. При низком уровне железа протопорфирину не с чем связываться, в результате чего он накапливается в эритроцитах.

В норме содержание протопорфирина эритроцитов колеблется от 15 до 50 мкг%. При железодефицитной анемии по различным данным в среднем оно составляет 106 ± 10 мкг%. У большинства больных содержание протопорфирина повышено, но у 20% больных остается в пределах нормы.

Также отмечается повышение содержания протопорфирина при свинцовом отравлении в связи с нарушением активности фермента гемсинтетазы, связывающего железо с протопорфирином, при различных формах гемолитических анемий, поскольку в ретикулоцитах идет повышенный синтез порфиринов. Резко повышается уровень протопорфирина при наследственном заболевании – эритропоэтической протопорфирии.

Распространение железодефицитных анемий

Железодефицитные анемии широко распространены во всех странах мира. Наиболее часто данное заболевание встречается у подростков либо женщин детородного возраста. С возрастом распространенность анемии снижается.

Железодефицитной анемией страдают примерно 11% всех женщин детородного возраста, при этом скрытый тканевой дефицит железа наблюдается у 20–25% женщин.

Дифференциальная диагностика железодефицитных анемий проводится с другими гипохромными анемиями, протекающими с высоким содержанием железа.

Талассемия в отличие от железодефицитной анемии сопровождается признаками повышенного разрушения эритроцитов. Семейные случаи болезни, гипохромная анемия с увеличением селезенки, гипербилирубинемия (увеличение количества билирубина в крови) за счет повышения фракции непрямого билирубина, ретикулоцитоз, раздражение красного ростка костного мозга, повышение содержания железа сыворотки являются наиболее характерными признаками гетерозиготной талассемии.

Также железодефицитные анемии врачи дифференцируют с анемиями, обусловленными нарушением синтеза гема либо порфиринов. В случаях свинцового отравления очень часто выявляется гипохромная анемия с ретикулоцитозом, раздражением красного ростка костного мозга с высоким содержанием сидеробластов, сочетающаяся с приступами болей в животе, полиневритом. Сочетание гипохромной анемии с сахарным диабетом, увеличением печени, высоким содержанием железа дает основание заподозрить у больного наследственную анемию с нарушением синтеза порфиринов. Необходима дифференциальная диагностика между железодефицитной анемией и анемией, обусловленной инфекцией либо воспалением. При данной анемии, так же как и при железодефицитной, возможна гипохромия эритроцитов, снижается содержание железа сыворотки. Основной причиной инфекционно-воспалительной анемии считается перераспределение железа. Его количество уменьшено в эритрокариоцитах костного мозга, но увеличено в макрофагах, в очагах воспаления. Кроме того, при анемии, связанной с инфекцией и воспалением, уменьшена железосвязывающая способность сыворотки, несколько снижены синтез порфиринов и активность эритропоэтина. Дифференциальной диагностике помогает исследование железосвязывающей способности сыворотки и содержания ферритина. Данный показатель снижен при железодефицитной анемии и находится в пределах нормы при инфекции и воспалении. Следует отметить, что при инфекционно-воспалительной анемии отсутствуют сидеропенические симптомы.

Весьма важным моментом в установлении генеза железодефицитной анемии является исследование желудочно-кишечного тракта, так как источником кровотечения служат опухоли толстой кишки, желудка, выпячивание стенок кишечника, язвы.

При железодефицитных анемиях недостаточно пройти рентгенологическое исследование желудка, а на следующий день – прохождение бария по толстой кишке. Также необходимым методом обследования является ирригоскопия. Если же врачу не удается выявить источник кровотечения рентгенологически, то он проводит эндоскопическое исследование желудочно-кишечного тракта: гастродуоденоскопию, колоноскопию. При доказанной кровопотере из желудочно-кишечного тракта, но не обнаруженном источнике кровотечения иногда больным назначают диагностическую лапаротомию.

Кроме злокачественных опухолей желудка и кишечника, причиной железодефицитной анемии могут быть доброкачественные опухоли, ангиомы, самые разнообразные неопухолевые болезни желудочно-кишечного тракта, такие как эрозивный гастрит, геморрой и т. д.

Достаточно часто источником кровотечения служит измененный участок слизистой оболочки после различных оперативных вмешательств на кишечнике.

Если не удается выявить причину железодефицитной анемии, то следует исключить нарушение кишечного всасывания железа у больных с тяжелыми формами хронического энтерита или после резекции большого участка тонкой кишки.

Более трудно диагностируются железодефицитные анемии, связанные с кровопотерями в замкнутые полости, например при эндометриозе. В них разрастается ткань, сходная с эндометрием, и в период менструации в этой ткани происходят превращения, сходные с изменениями в слизистой оболочке матки. У некоторых женщин, которые страдают этим заболеванием, эндометриозная полость сообщается с полостью матки. В подобных случаях эндометриозная полость полностью освобождается в период менструации, что приводит к большой кровопотере и к появлению постгеморрагической железодефицитной анемии. При локализации эндометриоза в теле матки без связи с ее полостью или при эктопическом расположении могут возникнуть постоянные кровотечения в закрытую полость. В подобных случаях жидкость постепенно рассасывается, гемоглобин разрушается, а железо повторно не выводится.

При железодефицитной анемии неясной природы, особенно у детей и подростков, следует иметь в виду изолированный легочный сидероз – сравнительно редкое заболевание, характеризующееся железодефицитной анемией, связанной с кровоизлияниями в базальную мембрану альвеол, в результате чего освобождается железо, которое повторно не утилизируется и откладывается в виде гемосидерина.

Изолированный легочный сидероз чаще имеет тяжелый аутоагрессивный процесс, при котором обнаруживаются антитела в базальной мембране альвеолярного эпителия. В связи с антигенной близостью базальных мембран альвеолярного эпителия и эпителия клубочков почек возможно комбинированное поражение почек и легких.

Клиническим проявлением данного заболевания служит кашель, возможно с выделениями кровянистой мокроты. При этом кровохарканье может быть весьма интенсивным, но гораздо чаще отмечаются прожилки крови в мокроте. У взрослых бывают случаи изолированного легочного сидероза без кровохарканья. Болезнь сопровождается гипохромной анемией с низким содержанием железа, не поддающейся терапии препаратами железа. Температура повышена, чаще она 37,5°С, но иногда доходит до 39°С. В ряде случаев изолированный легочный сидероз сочетается с хроническим гломерулонефритом. Такое сочетание принято называть синдромом Гудпасчера.

Заболевание может развиваться остро, в таких случаях у больных диагностируется двусторонняя пневмония. При выслушивании легких врач может определить укорочение перкуторного звука, влажные хрипы. Иногда болезнь развивается внезапно, при этом в легких врачу не удается выявить изменений. Лишь рентгенологически определяются изменения, зависящие от фазы и течения болезни.

Нередко при изолированном легочном сидерозе увеличиваются лимфатические узлы средостения.

При синдроме Гудпасчера наблюдаются симптомы почечной патологии: артериальная гипертония, отеки, моча красного цвета, в случае появления почечной недостаточности могут возникнуть тошнота, рвота, поносы. При изолированном легочном сидерозе лабораторные данные указывают на железодефицитную анемию. Цветовой показатель, как правило, находится в пределах 0,5–0,7. Содержание лейкоцитов нормальное или повышенное. Отмечается нейтрофилез, иногда со сдвигом до метамиелоцитов или миелоцитов. Характерно повышение количества тромбоцитов. Снижается содержание железа сыворотки, увеличивается ее общая железосвязывающая способность.

При макроскопическом исследовании легкие плотные, коричнево-красного цвета. Гистологически в легких определяются изменения, разрастание и слущивание эпителия альвеол. Капиллярная сеть представлена расширенными и извитыми сосудами. Определяются васкулиты и тромбозы, микроэмболы. Эпителий альвеол и межальвеолярные перегородки утолщены. В этих участках содержатся гемосидерофаги и значительное количество гемосидерина. Обнаруживаются диффузный пневмосклероз, дегенеративные изменения эластической ткани легкого.

Следует отметить, что вышеперечисленные изменения не строго специфичны для легочного сидероза. Они обнаруживаются при ряде болезней, сопровождающихся кровохарканьем.

Морфологические изменения в легких появляются не только посмертно, но главным образом при открытой или пункционной биопсии легкого. Такое исследование необходимо в тех ситуациях, когда легочный сидероз вероятен и диагноз требует доказательства.

Анемия беременных в большинстве случаев связана с дефицитом железа. Чаще у этих женщин бывает явный или латентный дефицит железа до беременности. Следует иметь в виду, что небольшое снижение количества гемоглобина и эритроцитов при беременности связано с разжижением крови. В средней полосе при беременности редко наблюдается дефицит фолиевой кислоты. Он бывает у женщин, страдающих воспалительными процессами в тонкой кишке, наследственными или приобретенными гемолитическими анемиями, злоупотребляющих алкоголем или снотворными. Исследование содержания гемоглобина, эритроцитов, сывороточного железа помогает поставить правильный диагноз и назначить необходимую терапию.

Лечение

Лечение железодефицитной анемии достаточно просто и не представляет особых затруднений, если оно начато в нужные сроки и имеет правильную направленность.

Основные принципы лечения железодефицитной анемии следующие.

1. Невозможно устранить железодефицитную анемию без препаратов железа, лишь диетой, включающей много железа. Всасывание железа из пищи ограничено, его максимум 2,5 мг/сут. Из лечебных препаратов железа его всасывается в 15–20 раз больше. Тем не менее пища должна быть полноценной, содержать достаточное количество хорошо всасываемого железа и белка.

Поскольку лучше всего всасывается железо, входящее в состав гема, больным железодефицитной анемией прежде всего рекомендуются мясные продукты, однако это не подразумевает под собой включение в рацион больных сырой печени.

2. При железодефицитной анемии без четких жизненных показаний не следует прибегать к переливаниям крови.

Хотя с перелитой кровью в организм попадает значительное количество эритроцитов, по всей вероятности, утилизация железа чужой крови отличается от утилизации железа при разрушении собственных эритроцитов. Возможно, имеет значение различие в механизме разрушения эритроцитов. Так, железо, разрушаемое в макрофагах, используется повторно очень быстро, а при внутрисосудистом разрушении эритроцитов железо, входящее в комплекс гемоглобин – гаптоглобин, откладывается в клетках паренхимы и утилизируется медленно.

Жизненными показаниями к переливаниям крови является не уровень гемоглобина, а общее состояние больного, его гемодинамики. Переливания крови можно применять тогда, когда больным с выраженной анемией, но без нарушения гемодинамики в ближайшее время предстоят операции по срочным показаниям или роды.

Переливания крови противопоказаны беременным до 34 недель без жизненных показаний.

Уровень гемоглобина, при котором показаны переливания эритроцитной массы, определяется общим состоянием больного и компенсацией гемоглобиновой недостаточности. Как правило, при имеющемся арсенале современных лекарств врачи не используют переливания крови, если содержание гемоглобина в крови превышает 40–50 г/л.

3. Необходимо четко отметить, что железодефицитные анемии следует лечить препаратами железа, а не витаминами группы В, не глюкозой, не препаратами печени. Во многих руководствах до сих пор рекомендуют при лечении железодефицитных анемий, кроме препаратов железа, применять витамины В12, В6, фолиевую кислоту. Однако назначение этих препаратов неоправданно. При нормальном содержании в организме витамин В12 быстро оказывается почти полностью в моче, он необходим лишь при его недостатке. При дефиците железа, как правило, дефицита витамина В12 нет. Витамин В6 участвует в синтезе порфиринов, а следовательно, гема.

Железодефицитную анемию следует лечить в основном препаратами для приема внутрь. Препараты железа вводят в инъекциях лишь по специальным показаниям. Хотя такое введение препаратов железа повышает уровень гемоглобина на 2–4 дня быстрее, чем прием внутрь, прибегать к ним следует лишь при нарушении кишечного всасывания. Это связано с рядом обстоятельств. Прежде всего препараты железа для парентерального введения (например, феррумлек) нередко вызывают аллергические реакции (вплоть до смертельного анафилактического шока), особенно при внутривенном введении. При внутримышечном введении препаратов железа часто встречаются инфильтраты и абсцессы. Ошибочное назначение препаратов железа для инъекций может привести к тяжелым последствиям. Железо у этих больных откладывается в печени, поджелудочной

железе, мышце сердца, надпочечниках, половых органах и приводит к тяжелому сидерозу. Прием препаратов железа внутрь никогда не приводит к тяжелым последствиям.

Внутрь назначают лишь такие препараты, которые не вызывают диспепсических явлений.

Препараты железа для приема внутрь следует сочетать с небольшими дозами аскорбиновой кислоты, так как она усиливает всасывание железа.

Нормализация содержания гемоглобина при железодефицитной анемии не служит основанием для прекращения лечения. Для пополнения запасов железа в организме необходима длительная поддерживающая терапия малыми дозами того же препарата. Если кровопотеря остается интенсивной и содержание гемоглобина после полугодового или годового перерыва в лечении падает, приходится проводить месячные курсы лечения препаратами железа 1–2 раза в год в лечебных дозах.

Препараты железа следует вводить в инъекциях лишь по специальным показаниям, прежде всего при нарушении кишечного всасывания железа при воспалении тонкого кишечника или после обширных операции на тонкой кишке. Удаление 2/3 желудка не является основанием для назначения препаратов железа в инъекциях, так как у таких больных всасывание железа практически не изменено. Однако у лиц, перенесших удаление желудка, нередко наблюдается воспаление тонкого кишечника, при котором врач не рекомендует введение препаратов железа в инъекциях. Противопоказанием для приема внутрь препаратов железа служит обострившаяся язва желудка либо двенадцатиперстной кишки.

При лечении легочного сидероза и синдрома Гудпасчера следует иметь в виду, что, с одной стороны, это железодефицитная анемия, трудно поддающаяся терапии, но требующая железозаместительного лечения, а с другой – тяжелое аутоиммунное заболевание, диктующее необходимость иммунодепрессивной терапии.

Лечение преднизолоном дает определенный положительный эффект при изолированном легочном сидерозе, значительно менее эффективен этот препарат при синдроме Гудпасчера, хотя у некоторых больных лечение глюкокортикоидами оказывается успешным.

Профилактика

Профилактика требуется при скрытом дефиците железа без малокровия, когда имеются условия для развития железодефицитной анемии, например у доноров, постоянно сдающих кровь, особенно у женщин, у беременных, особенно в тех случаях, когда до беременности отмечались обильные и длительные менструации, когда беременности следуют одна за другой. Профилактическое назначение препаратов железа необходимо всем женщинам, у которых много лет менструации продолжаются более 5 дней. Дефицит железа часто развивается у детей от матерей с дефицитом железа, а также у недоношенных детей. Часто наблюдается дефицит железа при носовых кровотечениях, связанных с болезнью Рандю – Ослера.

Во всех этих случаях целесообразна профилактика дефицита железа малыми дозами железосодержащих препаратов. Необходимо, чтобы в пище было достаточное количество всасываемого железа, содержащегося прежде всего в мясе.

Для профилактики анемии у беременных, постоянных доноров, лиц, непрерывно теряющих кровь, целесообразно назначать 1–2 таблетки ферроплекса. Беременным с вероятным скрытым дефицитом железа малые дозы железосодержащих препаратов следует принимать на протяжении всей беременности, а также некоторое время после родов в период лактации.

Анемии, обусловленные нарушением синтеза либо утилизацией порфиринов

Наследственные и приобретенные анемии связаны с нарушением активности ферментов, участвующих в синтезе порфиринов и гема, гипохромные, с высоким содержанием железа в организме и гемосидерозом органов. Наследственные анемии встречаются сравнительно редко, преимущественно у мужчин. Приобретенные формы чаще всего связаны с интоксикациями. Как правило, причинами приобретенного нарушения синтеза порфиринов являются свинцовое отравление, а также дефицит витамина B6.

Наследственное нарушение синтеза порфиринов встречается гораздо чаще у мужчин, что объясняется сцепленным с Х-хромосомой наследованием. В крайне редких случаях возможен аутосомно-рецессивный тип наследования. При этом данная форма заболевания отмечается и у женщин. У большинства больных содержание свободного протопорфирина эритроцитов снижено, у некоторых повышено содержание копропорфирина и уропорфирина эритроцитов.

Нарушение синтеза протопорфирина характеризует невозможность связывания железа и в результате этого его накопления в организме. Если железо поступает преимущественно в печень, то возникает ее цирроз; при отложении железа в поджелудочной железе развивается сахарный диабет.

Степень клинических проявлений заболевания зависит от выраженности анемии. Жалобы носят общий характер и обычно сводятся к слабости, повышенной утомляемости. С детства у больных обнаруживается умеренная гипохромная анемия. С годами малокровие углубляется. Появляются клинические признаки избыточного отложения железа в организме. Может развиться выраженная мышечная слабость, иногда обнаруживаются признаки сахарного диабета, у части больных периодически появляются боли в животе, неприятные ощущения в области правого подреберья, возможны одышка, отеки на ногах, сердцебиение.

При объективном обследовании у части больных выявляется темная окраска кожи, обнаруживается увеличение печени, иногда селезенки.

Картина крови

Анемия в юности в большинстве случаев бывает сравнительно небольшой – гемоглобин 80–90 г/л, но содержание гемоглобина постепенно снижается, достигая 40–60 г/л. Цветовой показатель обычно резко снижен – 0,4–0,6. Содержание ретикулоцитов чаще всего нормальное или несколько уменьшенное. Количество лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарная формула находятся в норме до тех пор, пока не возникают тяжелые изменения печени. В костном мозге наблюдаются резкое раздражение красного ростка, увеличение содержания базофильных эритрокариоцитов и уменьшение гемоглобинизированных форм.

Содержание железа сыворотки достаточно сильно повышено – 62,7–98,5 мкмоль/л (350–550 мкг%). Насыщение трансферрина у большинства больных составляет почти 100%.

После внутримышечного введения 500 мг десферала у больных с нарушением синтеза порфиринов выводится железа 5–10 мг/сут. при норме 0,6–1,2 мг/сут.

Иногда диагностике помогает исследование биосинтеза порфиринов *in vitro* из 6-аминолевулиновой кислоты: к эритроцитам больного прибавляют 6-аминолевулиновую кислоту, из которой за 4 ч инкубации при покачивании образуется большое количество порфиринов.

Дифференциальная диагностика

Нарушение синтеза порфиринов необходимо заподозрить в ситуации, когда у больных (преимущественно мужчин) при гипохромной анемии отмечается высокое содержание железа сыворотки крови. Также в случаях гипохромной анемии отмечается высокое содержание железа в сыворотке крови при талассемиях, к тому же талассемии встречаются гораздо чаще, чем наследственные анемии, связанные с нарушением синтеза порфиринов. Так же как и при талассемиях, при анемии, связанной с нарушением синтеза порфиринов, обнаруживаются признаки неэффективного разрушения эритроцитов, мишеневидные эритроциты.

Для талассемии более характерно увеличение селезенки. Содержание железа сыворотки, как правило, ниже, чем при анемии, обусловленной нарушением синтеза порфиринов.

Диагностике помогают определение содержания порфиринов эритроцитов и исследование биосинтеза порфиринов *in vitro* (в пробирке) из 6-аминолевулиновой кислоты. Талассемия наследуется по доминантному типу, а именно гетерозиготная талассемия выявляется в различных поколениях семьи.

Низкий цветовой показатель с высоким содержанием железа наблюдается при приобретенных нарушениях синтеза порфиринов, в частности при свинцовом отравлении. Свинцовое отравление проявляется базофильной пунктацией эритроцитов, мишеневидностью, сидеробластами в костном мозге с кольцевым расположением ферритина, что, как правило, обнаруживается и при наследственном нарушении синтеза порфиринов. Однако при свинцовом отравлении есть поражение нервной системы, часто бывают боли в животе, не увеличена селезенка (иногда она увеличена при наследственном нарушении синтеза порфиринов). Из биохимических признаков при свинцовом отравлении отмечается повышение содержания в моче 6-аминолевулиновой кислоты и копропорфирина, в эритроцитах – повышение содержания протопорфирина.

Дифференциальную диагностику проводят со всеми заболеваниями, при которых в организме есть избыток железа. В первую очередь к таким заболеваниям относится гемохроматоз, представляющий собой наследственное заболевание, при котором в организме определяется большой избыток железа, связанный с нарушением ограничения всасывания железа из пищи. При гемохроматозе у больных нет анемии. Образование гемоглобина при гемохроматозе не нарушается. В костном мозге нет характерных кольцевых сидеробластов. Высокое содержание железа обнаруживается при заболеваниях со снижением кроветворения, например при апластических анемиях и парциальной красноклеточной аплазии, при которой отсутствует красный росток кроветворения. Из-за резкого снижения интенсивности эритропоэза при обоих заболеваниях и вследствие частых гемотрансфузий в организме оказывается избыток железа. Оно откладывается во всех органах и вызывает гемосидероз, сходный с таковым при нарушении синтеза порфиринов. Их отличает друг от друга цветовой показатель – он нормальный при парциальной красноклеточной аплазии и апластической анемии и резко снижен при

нарушении синтеза порфиринов. При последней форме содержание ретикулоцитов периферической крови нормальное или слегка повышенное, содержание эритрокариоцитов костного мозга резко повышенное. При парциальной красноклеточной аплазии содержание ретикулоцитов резко понижено, а эритрокариоцитов в костном мозге чрезвычайно мало.

Для апластической анемии типично резкое снижение уровня тромбоцитов и нейтрофилов, в костном мозге отмечается уменьшение числа мегакариоцитов. При исследовании костного мозга определяется большое количество жира.

Заболевание приходится дифференцировать с приобретенной дизэритропоэтической анемией или, как ее часто называют, рефрактерной сидеробластной анемией.

Общими для обоих заболеваний являются выраженное неэффективное разрушение эритроцитов, резкое раздражение красного ростка костного мозга при небольшом количестве ретикулоцитов в периферической крови, большое количество сидеробластов, высокое содержание железа сыворотки и железа в моче после введения десферала, увеличение печени. Довольно часто у больных увеличена селезенка. Однако дизэритропоэтической анемией обычно страдают пожилые люди, а наследственной анемией – молодые. Цветовой показатель при дефекте синтеза порфиринов резко снижен, а при дизэри-тропоэтической форме – близок к норме. Приобретенная форма болезни сопровождается изменениями белой крови – выраженным палочкоядерным сдвигом (до 30–40%), нередко периферическим моноцитом. Этих изменений нет при наследственной форме болезни. При дизэритропоэтической форме содержание железа сыворотки близко к норме или нерезко увеличено, а при наследственной форме отмечается резкое увеличение сывороточного железа. Наследственная форма болезни обусловливает изменения в количестве порфиринов эритроцитов. При приобретенной форме эти изменения значительно меньше. Лишь у отдельных больных повышено содержание протопорфирина в эритроцитах.

Лечение

Лечение наследственной анемии, возникшей в результате нарушения активности ферментов, участвующих в образовании белков порфиринов, необходимо начинать с витамина B6. Целью данной терапии является достижение стойкой ремиссии заболевания. У животных с дефицитом витамина B6, кроме дерматита, глоссита и поражения нервной системы, развивается гипохромная анемия с увеличением содержания железа сыворотки и отложением железа в органах.

Не у всех больных с наследственным нарушением синтеза порфиринов эффективен витамин B6, почти у половины он бесполезен. Дозы витамина B6 для лечения данной болезни должны быть большими (6%-ный раствор в дозе 5–8 мл/сут.). Пиридоксальфосфат намного превосходит по эффективности витамин B6. Данный препарат выпускается в таблетированной форме в дозировке по 20 мг, а также в ампулах по 10 мг препарата в растворе. Доза пиридоксальфосфата при лечении анемии составляет 30–40 мг/сут. при внутримышечном введении или 80–120 мг/сут. при приеме внутрь. Действие препарата отмечается быстрее, чем при использовании витамина B6.

Для выведения избыточного количества железа из организма необходимо длительно применять десферал по 500 мг/сут. Целесообразно 3–6 раз в год проводить месячные курсы лечения указанным препаратом. Иногда само лечение десфералом приводит к ремиссии.

Прогноз

Прогноз удовлетворительный, если оказывает эффект витамин В6 или пиридоксальфосфат и применяется десферал, и значительно хуже при поздно начатом лечении и необратимых изменениях, связанных с сидерозом органов.

Анемия, связанная со свинцовым отравлением

При попадании большого количества свинца в организм развивается анемия, характеризующаяся прежде всего нарушением образования порфиринов. Кроме того, при свинцовом отравлении повышается разрушение эритроцитов в связи с повреждением мембраны эритроцитов и расстройством активности некоторых ферментов.

Отравление вызывают растворимые соли свинца. Чаще оно наблюдается у лиц, имеющих контакт со свинцом на производстве. Отравления свинцом часто наблюдаются при добыче свинцовых руд, выплавке свинца, в аккумуляторном производстве, производстве белил, сурика, в кабельном производстве, при свинцовой пайке водородным пламенем, изготовлении дроби, пуль, в полиграфическом производстве, при малярных работах с применением свинцовых красок, работах, связанных с применением инсектофунгицидов, содержащих свинец. Бытовое отравление свинцом возможно при употреблении пищи из глиняной посуды кустарного производства, если она покрыта глазурью со свинцовым суриком или глетом. Органические кислоты пищи образуют со свинцом растворимые соли, и развивается свинцовое отравление. Свинцовое отравление возможно при выплавке свинца без соблюдения предосторожностей. Описаны легкие отравления свинцом у детей, которые берут в рот окрашенные свинцовыми красками предметы, газеты.

Клиника

Клинические проявления свинцового отравления сводятся к поражениям нервной системы, пищеварительного тракта и крови.

Легкое свинцовое отравление вызывает астению, головную боль, головокружение, снижение памяти, плохой сон, возникают боли в конечностях.

Более тяжелая интоксикация свинцом может привести к выраженным нарушениям нервной системы, прежде всего к синдрому двигательного полиневрита. Поражаются обычно разгибатели кистей и пальцев рук, редко – сгибатели. Тяжелые интоксикации свинцом провоцируют появление парезов конечностей. Иногда развиваются чувствительные расстройства, появляются боли в конечностях, болезненность по ходу нервов. Возможны признаки энцефалопатии, отмечаются нистагм (непроизвольные быстрые ритмические движения глазных яблок), нарушения речи, дрожание. Изредка у детей бывают отек мозга, кома, судороги.

При тяжелом свинцовом отравлении повышается артериальное давление, иногда до высоких цифр.

Поражение желудочно-кишечного тракта может возникать и в случае легкого отравлении свинцом. Оно выражается в резком снижении аппетита. При легкой интоксикации рентгенологически выявляется лишь ускоренная эвакуация бария из желудка. При тяжелой свинцовой интоксикации возникают свинцовые колики (резкие

схваткообразные боли в животе), запор, не поддающийся никакой терапии. В этот период нередко отмечается повышение температуры тела до субфебрильных цифр. При рентгенологическом исследовании в случае свинцовой колики в одних участках желудочно-кишечного тракта обнаруживаются выраженные спастические явления, в других – атония.

Вид больного при свинцовом отравлении своеобразный – землистая бледность с сероватым оттенком, связанная с анемией, со спазмом сосудов, а также с отложением в коже порфиринов. Нередко выявляется свинцовая кайма на деснах в виде узкой лиловой полосы, в основном у передних зубов по краю десны.

Изменения крови при легком свинцовом отравлении состоят в умеренной анемии со сниженным цветовым показателем (гипохромная анемия). При тяжелом отравлении обнаруживается выраженная гипохромная анемия. Содержание ретикулоцитов, как правило, повышено до 3–8%, лейкоцитов – не изменено. СОЭ в пределах нормы. Содержание тромбоцитов у больных остается нормальным, но при очень тяжелом свинцовом отравлении снижается. В костном мозге увеличивается число эритрокариоцитов, при окраске на железо наблюдается много гранул железа, кольцом окружающих ядро.

Содержание железа сыворотки у больных со свинцовым отравлением увеличено.

Самым характерным биохимическим признаком свинцового отравления является увеличение содержания в моче 6-аминолевулиновой кислоты в десятки раз по сравнению с нормой, оно достигает 40–100 мг/г креатинина (при норме 0,5–1,5 мг/г). Содержание порфобилиногена при свинцовом отравлении увеличивается лишь в 2–3 раза, а иногда остается нормальным. Уровень копропорфирина обычно повышен в 5–10 раз по сравнению с нормой. Содержание уропорфирина мочи обычно нормальное.

При свинцовом отравлении увеличено содержание свободного протопорфирина в эритроцитах, иногда до 5,13–6,8 мкмоль/л (300/400 мг %).

Механизм развития

Анемия возникает в результате нарушения синтеза порфиринов. Свинец блокирует ферменты, принимающие активное участие в синтезе гема. В результате в моче накапливается 6-аминолевулиновая кислота, а в эритроцитах – протопорфирин. В связи с нарушением синтеза гема увеличивается содержание железа сыворотки, оно откладывается в органах.

В механизме развития анемии при свинцовой интоксикации играют роль и другие механизмы. При свинцовом отравлении несколько снижена скорость биосинтеза глобина. Это также способствует развитию гипохромии. Кроме того, при свинцовом отравлении определенную роль играет повышенное разрушение эритроцитов, так как под влиянием этого металла укорачивается продолжительность жизни эритроцитов.

Дифференциальную диагностику врач проводит прежде всего с железодефицитной анемией. Боли в животе обычно наводят на ошибочную мысль о кровопотере из желудочно-кишечного тракта в связи с язвой или опухолью желудка или кишечника. Увеличенное содержание сывороточного железа, повышенное разрушение эритроцитов, выраженная астения или множественное поражение нервов, особенно в совокупности с данными анамнеза, помогают врачу установить свинцовое отравление.

Нередко приходится дифференцировать гетерозиготную талассемию и свинцовую интоксикацию. Гетерозиготной талассемии, так же как и свинцовой интоксикации, свойственны гипохромная анемия, повышение количества ретикулоцитов, резкое раздражение красного ростка костного мозга, увеличение содержания сывороточного железа. Однако нормальное содержание 6-аминолевулиновой кислоты при талассемиях, нормальные размеры селезенки при свинцовом отравлении, наличие больных родственников, изменения в соотношениях между различными фракциями гемоглобина при талассемии оказывают немалую помощь в постановке правильного диагноза.

Свинцовую интоксикацию приходится отличать от различных форм гемолитических анемий, так как при свинцовой интоксикации повышено содержание ретикулоцитов, раздражен красный росток костного мозга, иногда несколько повышен уровень билирубина. Иногда при свинцовом отравлении оказывается положительной прямая проба Кумбса. Изредка при тяжелом свинцовом отравлении в моче наблюдается гемосидерин, что дает основание ставить ошибочный диагноз болезни Маркиафавы – Микели или гемолизиновой формы аутоиммунной гемолитической анемии.

Дифференциальная диагностика также проводится с острой перемежающейся порфирией, для которой характерны полиневрит, иногда паралич четырех конечностей, боли в животе, красный цвет мочи, повышение содержания копропорфирина в моче. Однако в отличие от свинцовой интоксикации при острой перемежающейся порфирии не бывает гипохромной анемии с высоким содержанием железа. В моче при острой перемежающейся порфирии прежде всего увеличено содержание порфобилиногена, в значительно меньшей степени – 6-аминолевулиновой кислоты, тогда как при отравлении свинцом увеличено содержание 6-аминолевулиновой кислоты, а содержание порфобилиногена бывает нормальным или незначительно повышается. Реакция Эрлиха с мочой на порфобилиноген всегда положительна при острой перемежающейся порфирии и отрицательна при свинцовом отравлении.

Лечение

Лечение свинцового отравления заключается в выведении свинца из тканей при помощи различных комплексонов. Наибольшее применение нашел тетацин-кальций. Это лекарственное вещество вводится внутривенно капельно или струйно. Его доза составляет при этом 20 мл 10%-ного раствора в сутки. После трехдневного курса тетацин-кальция необходим 3–4-дневный перерыв, а затем введения препарата повторяют. После первого и второго курса лечения комплексоном желательно исследовать содержание свинца и 6-аминолевулиновой кислоты в моче. Если содержание свинца в моче остается высоким, а 6-аминолевулиновой кислоты – повышенным, то 3-дневный курс лечения тетацин-кальцием повторяют 1 или 2 раза.

В большинстве случаев 3 курса терапии тетацин-кальцием вылечивают свинцовое отравление в полной мере. Определенное действие на неврологическую симптоматику оказывает аденозинмонофосфат (препараты аденил, фосфаден). Применение аденозинмонофосфата у больных со свинцовым отравлением и полиневритом ускоряет восстановление движений в конечностях.

Мегалобластные анемии

Анемии, связанные с нарушением синтеза ДНК и РНК, – большая группа как наследственных, так и приобретенных заболеваний. Эти анемии объединяет присутствие в

костном мозге мегалобластов – своеобразных больших клеток красного ряда с нежной структурой и необычным расположением хроматина в ядре.

Синтез ДНК нарушается при дефиците витамина B12, фолиевой кислоты, некоторых редких наследственных заболеваниях.

Выделяют витамин B12-(фолиево)-дефицитную анемию. В связи с этим нередко больным с мегалобластной анемией назначают как витамин B12, так и фолиевую кислоту. В действительности комбинированный дефицит витамина B12 и фолиевой кислоты наблюдается редко, лишь при нарушениях всасывания в кишечнике.

Анемии, возникающие в результате дефицита витамина B12 (пернициозные анемии)

Анемии, возникающие при недостатке в организме витамина B12, отличаются от других видов анемий появлением в костном мозге мегалобластов. Помимо этого, при данном типе анемии отмечаются снижение числа эритроцитов и гемоглобина, уменьшение количества тромбоцитов (тромбоцитопения), лейкоцитов (лейкопения) и нейтрофилов (нейтропения). Клинически пернициозная анемия проявляется всевозможными повреждениями слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта атрофического характера, а также симптомами поражения нервной системы в виде фуникулярного миелоза.

Впервые пернициозная, или злокачественная, анемия была описана в 1849 г. Ориентировочно в это же время установили, что при пернициозной анемии наблюдается атрофический гастрит. Впоследствии было обнаружено, что при рассматриваемой болезни в костном мозге появляются крупные клетки со своеобразной структурой хроматина. Данные клетки получили название мегалобластов.

В 1926 г. Минот и Мерфи показали, что сырая печень эффективна при пернициозной анемии. В 1930 г. Кастл предположил, что в мясе содержится «внешний фактор», который объединяется с «внутренним фактором», при этом образуется какое-то вещество, которое всасывается и откладывается в печени. В дальнейшем, однако, стало ясно, что «внутренний фактор» необходим для всасывания «внешнего фактора» – витамина B12.

Внутренний фактор сохранил свое название до настоящего времени. Это гликопротеин. В присутствии витамина B12 две молекулы внутреннего фактора объединяются и образуют димер. 1 мг внутреннего фактора связывает 25 мг витамина B12. У человека внутренний фактор образуется в фундальной части и в области тела желудка. Он секретируется париетальными клетками желудка.

Витамин B12 содержится в мясе, яйцах, сыре, молоке, печени и почках. Витамин B12 в пище связан с белком. Он исчезает при кулинарной обработке, а также в желудке под влиянием протеолитических ферментов, после чего связывается с внутренним фактором. Комплекс витамин B12 – внутренний фактор связывается со специфическими рецепторами в нижней и средней частях подвздошной кишки. Витамин B12 всасывается медленно, его всасывание при помощи внутреннего фактора ограничено. У человека единовременно может всасываться не более 1,5 мкг витамина B12, или 6–9 мкг/сут. Незначительная часть витамина B12 (около 1%) может всосаться без внутреннего фактора в желудочном соке. Витамин B12 в крови связывается с белками плазмы – транскобаламинами, синтезируемыми в печени. Основное количество витамина B12 передается клеткам костного мозга.

Содержание витамина B12 в организме взрослого здорового человека составляет 2–5 мг. Печень – основной орган, в котором содержится витамин B12. Запасы витамина в организме настолько велики, что требуется 3–6 лет для развития дефицита витамина B12 при нарушении его всасывания. Потери витамина B12 с мочой и калом составляют у взрослого человека 2–5 мкг/сут. Так как из пищи всасывается не весь витамин B12, человек должен получать 3–7 мкг витамина в день.

У человека обнаружены две ферментные реакции, требующие участия витамина B12. Первая из этих реакций обеспечивает нормальное кроветворение, в ее ходе из уридин-монофосфата образуется тимидин-монофосфат, включаемый в ДНК. Без витамина B12 нарушается эта циклическая реакция, в результате чего нарушается синтез тимидин-монофосфата, а, следовательно, и ДНК.

Вторая реакция, в которой участвует витамин B12, не влияет на кроветворение. Эта реакция необходима для нормального обмена жирных кислот. В случае дефицита витамина B12 в организме нарушается процесс образования жирных кислот, что приводит к накоплению метилмалоновой кислоты, являющейся довольно токсичной.

Причины заболевания

Непосредственной причиной развития дефицита витамина B12 в организме является нарушение его всасывания. Всасывание нарушается при следующих условиях: снижении образования внутреннего фактора, воспалительных и атрофических заболеваниях тонкой кишки, всасывании значительного количества витамина B12 в кишечнике.

Самой распространенной причиной снижения интенсивности всасывания витамина B12 является атрофия слизистой оболочки желудка. Данная патология протекает с отсутствием секреция соляной кислоты, пепсина и внутреннего фактора. Атрофические изменения слизистой оболочки желудка могут быть следствием различных причин. Имеются сведения о роли наследственной предрасположенности в развитии витамин-B12-дефицитных анемий, возникающих в результате снижения секреции фактора Кастла. Среди родственников больных пернициозной анемией в 30% случаев также встречается данное заболевание. Описана аутосомно-рецессивная наследственная форма витамин B12-дефицитной анемии у детей, связанная с отсутствием внутреннего фактора в желудочном соке. При этом у больных сохраняется нормальная секреция пепсина и соляной кислоты. У большинства больных пернициозной анемией в сыворотке крови обнаруживаются антитела, направленные против париетальных клеток желудка. Однако это еще не говорит о том, что витамин-B12-дефицитная анемия является заболеванием аутоиммунной природы. Такие же антитела обнаруживаются иногда при хроническом атрофическом гастрите без нарушения всасывания витамина B12. Более чем в половине случаев пернициозной анемии в сыворотке крови обнаруживаются антитела против внутреннего фактора.

Иногда витамин-B12-дефицитные анемии сочетаются с аутоиммунным тиреоидитом, гипогаммаглобулинемией (снижением в крови уровня γ-глобулинов). В отличие от наследственной формы при аутоиммунной ювенильной (юношеской) форме витамин-B12-дефицитной анемии также нарушена секреция соляной кислоты и пепсина.

Нарушение секреции внутреннего фактора может стать следствием влияния на слизистую оболочку желудка разнообразных токсических веществ, например алкоголя, а особенно неразведенного спирта.

Таким образом, снижение образования внутреннего фактора может быть следствием различных причин, как наследственных, так и приобретенных. Витамин-В12-дефицитная анемия развивается после гастрэктомии (удаления желудка). После резекции 2/3 желудка количество внутреннего фактора обычно оказывается вполне достаточным для связывания витамина В12 и обеспечения его всасывания.

Вторая по частоте причина дефицита витамина В12 – нарушение его всасывания в кишечнике в связи с тяжелым хроническим энтеритом у лиц, перенесших резекцию тощей кишки, при целиакии, при тропической спру. Всасывание витамина В12 нарушается при снижении секреции трипсина.

В12-дефицитная анемия развивается в случае заражения широким лентецом. Это связано с тем, что данный паразит конкурентно поглощает большое количество витамина В12. Помимо этого, пернициозная анемия может развиваться при синдроме «слепой петли», что связано с появлением участков тонкого кишечника, в которых прохождение пищи либо затруднено, либо невозможно вообще. Такая ситуация возникает после наложения кишечных анастомозов. В этих участках большое количество кишечной микробной флоры поглощает витамин В12. Такая же ситуация наблюдается при множественном дивертикулезе тонкой кишки.

Имеются описания ряда случаев дефицита транскобаламина II, в результате чего нарушена передача витамина В12 тканям, несмотря на его нормальное всасывание и содержание в организме.

Механизм развития

Изменения в кроветворении и эпителиальных клетках связаны с нарушением образования тимидина и, следовательно, с нарушением деления клетки. Клетки увеличиваются в размерах и несколько напоминают клетки эмбриона. Это позволило предположить, что мегалобластное кроветворение – возврат к эмбриональному кроветворению. Мегалобластное кроветворение было представлено как вариант нормального кроветворения. В настоящее время сходство мегалобластов с эмбриональными красными ядерными клетками считают чисто внешним.

По всей вероятности, изменения в нервной системе имеют отношение к нарушению не синтеза ДНК, а обмена жирных кислот. Как пропионовая, так и метилмалоновая кислота, которые накапливаются при дефиците витамина В12, токсичны для нервной клетки. Кроме того, в нерве, полученном при биопсии у больного витамин-В12-дефицитной анемией, синтезируются жирные кислоты, отличные от нормальных. Различие в структуре жирных кислот может приводить к нарушению образования миелина, а затем и к повреждению самого аксона.

Клиника

Независимо от того, какая из перечисленных выше причин привела к развитию у больного В12-дефицитной анемии, в клинической картине наблюдаются симптомы поражения пищеварительного тракта, нервной системы и кроветворной ткани. Больной предъявляет жалобы на повышенную утомляемость, вялость, слабость, чувство сердцебиения и одышку при легкой физической нагрузке. С течением времени такое состояние постепенно усугубляется. Большая часть больных рассматриваемой патологией на протяжении многих лет жалуются на диспепсические расстройства.

Чаще витамин-В12-дефицитная анемия развивается у пожилых людей, но возможна и у молодых.

Больные чаще бывают полными, с одутловатым, при выраженной анемии бледно-желтушным лицом. У большинства больных даже при тяжелой анемии выявляется легкая желтушность склер. Иногда при дефиците витамина В12 у больного повышена температура тела до 37,5°С. Некоторые больные жалуются на боли в языке. На языке обнаруживаются участки воспаления, иногда афты (небольшие поверхностные изъязвления слизистых оболочек), атрофия сосочков. Вопреки существующему представлению лишь у 1/4 больных с дефицитом витамина В12 имеются субъективные или объективные признаки глоссита (воспаления языка). Вообще глоссит при анемии – это не специфичный признак дефицита витамина В12, глоссит бывает и при железодефицитной анемии.

У ряда больных немного увеличена селезенка, а иногда и печень. Желудочная секреция у большинства больных с дефицитом витамина В12 резко снижена. Если причиной дефицита витамина В12 служит приобретенное нарушение секреции внутреннего фактора, то в желудочном соке отсутствуют соляная кислота и пепсин. При дефиците витамина В12 вследствие нарушения кишечного всасывания или инвазии широким лентецом секреция соляной кислоты, как правило, снижается, однако сильные активаторы желудочной секреции могут ее усиливать.

При рентгеноскопии желудка нередко обнаруживают нарушения эвакуаторной деятельности, уплощенные и сглаженные складки. При фиброгастродуоденоскопии устанавливают атрофию слизистой оболочки желудка, подтверждаемую данными гистологического исследования.

Одним из характерных признаков дефицита витамина В12 является поражение нервной системы, которое принято называть фуникулярным миелозом. Наиболее ранними симптомами являются нарушение чувствительности с постоянными легкими болевыми ощущениями, напоминающими покалывание булавками, ощущение холода, «ватных» ног, ползания мурашек, онемение в конечностях. Реже бывают опоясывающие боли. Довольно часто беспокоит выраженная мышечная слабость, возможна атрофия мышц. К явлениям полиневрита присоединяется поражение спинного мозга. Нижние конечности поражаются в первую очередь, чаще симметрично. При прогрессировании процесса нарушаются поверхностная чувствительность, способность отличать холодное от горячего, снижается болевая чувствительность. Поражение может распространяться на живот и даже выше. Руки поражаются реже и меньше, чем ноги. В тяжелых случаях нарушается вибрационная и глубокая чувствительность. У некоторых больных теряются обоняние, слух, нарушается вкус. В редких случаях у больных могут отмечаться тяжелые трофические нарушения, расстройство функции тазовых органов.

У некоторых лиц, страдающих данным заболеванием, возникают разнообразные психические нарушения, бред, слуховые и зрительные галлюцинации, описаны эпилептические приступы. В самых тяжелых случаях наблюдаются выраженное истощение, исчезновение рефлексов, стойкие параличи нижних конечностей.

Картина крови

При дефиците витамина В12 наблюдается анемия, чаще гиперхромная (с повышенным насыщением эритроцитов гемоглобином), реже нормохромная, цветовой показатель может повышаться до 1,3, но в большинстве случаев он близок к единице. Эритроциты

большие, часто овальной формы, во многих обнаруживаются остатки ядра (тельца Жолли, кольца Кебота). Нередко в периферической крови обнаруживаются эритрокариоциты. Количество ретикулоцитов у большинства больных снижено или нормальное, количество лейкоцитов снижается главным образом за счет снижения количества нейтрофилов. Количество тромбоцитов также часто снижено. Иногда снижение количества тромбоцитов выражено в значительной степени, но их функция при этом, как правило, не нарушена и кровоточивость возникает крайне редко. В костном мозге обнаруживается раздражение красного ростка.

Витамин-В12-дефицитную анемию сопровождает умеренная гипербилирубинемия (увеличение содержания билирубина в крови). Билирубин повышается за счет непрямой фракции, содержание которой может достигать 28–47 мкмоль/л. Повышение содержания билирубина главным образом связано с внутрикостномозговым распадом эритрокариоцитов, содержащих гемоглобин. Кроме того, продолжительность жизни периферических эритроцитов несколько укорочена по сравнению с нормой.

Содержание сывороточного железа, как правило, нормальное, хотя до начала лечения может быть несколько повышенным. В период лечения в связи с быстрой утилизацией содержание железа в сыворотке снижается, однако это снижение не говорит о малых запасах железа.

Диагностика и дифференциальная диагностика

Обнаружение анемии в сочетании с лейкопенией и тромбоцитопенией у человека пожилого возраста дает основание заподозрить у него витамин-В12-дефицитную анемию. Предположение подкрепляют небольшая желтушность склер, боли в языке, нарушения чувствительности. Однако эти признаки не обязательны, иногда они появляются лишь при выраженном дефиците витамина.

Дефициту витамина В12 свойственны макроцитоз (крупный размер клеток) и анизоцитоз эритроцитов, гиперхромия (увеличенное насыщение эритроцита гемоглобином), овальная форма клеток, наличие в эритроцитах телец Жолли.

При выявлении у больного цитопении (малого количества форменных элементов) с высоким или нормальным цветовым показателем необходима пункция костного мозга. В миелограмме выявляются признаки мегалобластной анемии.

Дифференциальная диагностика витамин-В12-дефицитной анемии проводится с другими анемиями, при которых также снижается содержание лейкоцитов и тромбоцитов и есть признаки повышенного разрушения эритроцитов, к которым в первую очередь относятся повышение содержания билирубина и увеличение селезенки.

Повышенное разрушение эритроцитов сочетается с панцитопенией (низкое содержание всех форменных элементов крови), болезни Маркиафавы – Микели. При аутоиммунной панцитопении снижение количества тромбоцитов встречается чаще и приводит к развитию геморрагического синдрома, что отличает это заболевание от анемии при дефиците витамина В12. Также при аутоиммунной панцитопении чаще повышено содержание ретикулоцитов, а при дефиците витамина В12 оно обычно снижено. В костном мозге при дефиците витамина В12 выявляются мегалобласты, тогда как при аутоиммунной панцитопении чаще обнаруживаются нормальные эритрокариоциты.

При болезни Маркиафавы – Микели обычно обнаруживается внутрисосудистое разрушение эритроцитов, что проявляется выделением черной мочи, появлением в ней

гемосидерина, повышением содержания свободного гемоглобина в плазме. Внутрисосудистое разрушение эритроцитов нехарактерно для мегалобластных анемий. В связи с постоянным выделением с мочой гемосидерина при болезни Маркиафавы – Микели чаще снижается содержание железа, и анемия бывает гипохромной, а не гиперхромной, как при мегалобластных анемиях.

Наибольшие трудности в дифференциальной диагностике возникают у больных, которые лечились небольшим количеством витамина B12 (1–2 инъекции). У этих больных еще не успевает повыситься уровень гемоглобина, но уже исчезают из костного мозга типичные мегалобласты, а в периферической крови выявляется ретикулоцитоз (увеличение количества ретикулоцитов).

Мегалобласты могут исчезнуть также под влиянием фолиевой кислоты, поэтому нельзя принимать больным с неясными анемиями препараты, содержащие фолиевую кислоту (ундевит, декамевит, гендевит, пентовит). Это иногда дает основание для неправильной диагностики аутоиммунной гемолитической анемии.

При обнаружении в костном мозге большого количества мегалобластов возникает вопрос о причине мегалобластной анемии. Выявление ахилии (отсутствие соляной кислоты и фермента пепсина в желудочном соке), атрофии слизистой оболочки желудка у пожилого человека или у молодого, употреблявшего неразведенный этанол, позволяет думать о нарушении секреции внутреннего фактора.

Для диагностики дефицита витамина B12 используют микробиологические методы определения содержания витамина B12 в сыворотке. К таким методам относится рост ряда микроорганизмов – *Escherichia coli, Euglena gracillis, Lactobacillis, Leichmannii,* который непосредственным образом зависит от количества данного витамина. *Рост Escherichia coli* зависит не только от витамина B12, поэтому рекомендуют пользоваться двумя другими микроорганизмами.

Витамин B12 в сыворотке можно определять радиоиммунологическими методами. Нормальное содержание витамина B12 в сыворотке составляет 200–1000 пг/мл, при его дефиците количество снижается до 10–150 пг/мл. Используется витамин B12, помеченный радиоактивным кобальтом. Всасывание изучают либо по радиоактивности кала после приема витамина, либо по включению помеченного витамина в клетки печени, либо по суммарному счету радиоактивности тела. Очень широко применяется метод Шиллинга. Указанный метод заключается в том, что больному дают помеченный витамин B12, а затем вводят 1000 мкг нерадиоактивного витамина B12. В норме более 10% принятого радиоактивного витамина должно выделиться с мочой. При нарушении всасывания витамина B12 радиоактивность в моче может не появиться, и тогда думают о нарушении либо секреции внутреннего фактора, либо кишечного всасывания витамина. Если нарушена секреция внутреннего фактора, то прием внутрь совместно с концентратом внутреннего фактора приводит к нормализации всасывания витамина. При нарушении всасывания в кишке прием концентрата внутреннего фактора эффекта не дает.

Для диагностики дефицита витамина B12 в организме определяют метилмалоновую кислоту в моче.

Во всех случаях дефицита витамина B12 следует исключить заражение широким лентецом. В кале иногда выявляются обрывки стробилы, яйца паразита.

Необходимо также выяснить, не наложен ли у больного анастомоз с оставлением слепой петли. Важно выяснить объем операции, если у больного резецировалась часть желудка. Удаление желудка чаще приводит к витамин-B12-дефицитной анемии в связи с

отсутствием внутреннего фактора. При резекции 2/3 желудка дефицит витамина B12, как правило, не развивается.

При дефиците витамина B12 необходимы рентгенологическое исследование желудка и фиброгастродуоденоскопия для исключения рака желудка. Частое сочетание дефицита витамина B12 и рака желудка объясняется атрофией слизистой оболочки желудка при обоих видах патологии.

Дефицит витамина B12 приходится дифференцировать с дефицитом фолиевой кислоты. При дефиците фолиевой кислоты не бывает фуникулярного миелоза, желудочная секреция может быть снижена, однако атрофия слизистой оболочки желудка не характерна. Диагностике помогает исследование содержания фолиевой кислоты и витамина B12 в сыворотке, а также определение степени всасывания витамина B12 в желудочно-кишечном тракте.

Обнаружение в препарате костного мозга мегалобластов говорит о необходимости проведения дифференциальной диагностики с острым лейкозом, эритромиелозом.

Мегалобласты в костном мозге обнаруживаются при лечении цитостатическими препаратами (метотрексатом, цитозаром). Это связано с их влиянием на синтез ДНК.

Кроме описанных причин мегалобластных анемий, очень редко у детей бывают наследственные заболевания, обусловленные нарушением функции ряда ферментов, принимающих участие в синтезе пуриновых или пиримидиновых оснований. Все эти формы выявляются в раннем детстве, сопровождаются нарушением роста, умственного развития, иногда подагрой, глухотой и сахарным диабетом. Они не поддаются лечению ни витамином B12, ни фолиевой кислотой. При оротовой ацидурии в моче выявляются своеобразные кристаллы оротовой кислоты, что является качественной пробой при данной патологии.

Обнаружение мегалобластной анемии у маленьких детей требует разграничивать наследственные формы болезни и приобретенные, связанные с недостаточным поступлением в организм фолиевой кислоты.

Патологическая анатомия

При биопсии слизистой оболочки желудка не находят каких-либо спецефических изменений. Слизистая оболочка атрофична, лимфоциты, обнаруживаемые на ней, иногда содержат антитела к комплексу витамина B12 с внутренним фактором.

Лечение

Основной метод лечения – парентеральное введение витамина B12 или назначение его внутрь в очень больших дозах (5–10 мг), иногда вместе с внутренним фактором. Однако при этом очень быстро вырабатываются антитела к чужеродному свиному белку, и всасывание нарушается.

Для парентерального введения применяют цианокобаламин и оксикобаламин. Водный раствор цианокобаламина очень быстро проникает в кровь, максимальная концентрация в сыворотке отмечается через 1,5–2 ч после введения. Введение 1 мг цианокобаламина значительно превышает количество, которое может связаться транскобаламинами плазмы.

Почти все введенное количество выводится с мочой, из 1 мг цианокобаламина в организме остается лишь 50–80 мкг.

Гидроксикобаламин из места инъекции всасывается так же быстро, как и цианокобаламин, концентрация его в сыворотке становится максимальной через 2 ч после введения. Однако в отличие от цианокобаламина гидроксикобаламин значительно лучше связывается с белком сыворотки. После введения 1 мг препарата в организме остается 25–33%.

Для лечения витамин-B12-дефицитной анемии цианокобаламин назначают по 200–400 мкг 1 раз в сутки, а в тяжелой ситуации – 2 раза в сутки. Препарат вводят в течение 4–6 недель. Гидроксикобаламин достаточно вводить через день по 1 мг/сут. в течение 4 недель.

Имеются препараты длительного действия – комплексы витамина в виде масляной суспензии. Препарат поступает в кровь медленно, из 1 мг в организме остается 90–98%, однако после введения подобных препаратов остаются плохо рассасывающиеся уплотнения.

Фолиевая кислота при дефиците витамина B12 не показана. Более того, лечение одной фолиевой кислотой без витамина B12 может ухудшить состояние больного, усилить неврологическую симптоматику. Лечения препаратами железа не требуется, если нет дефицита железа. Такое сочетание встречается сравнительно редко.

На 3–4-й день от начала введения витамина B12 начинает увеличиваться содержание ретикулоцитов. Максимальный подъем ретикулоцитов выявляется на 5–8-й день и зависит от выраженности анемии.

После курса лечения необходим курс закрепляющей терапии. В течение 2 месяцев цианокобаламин вводят еженедельно, а затем постоянно 2 раза в месяц по 400–500 мкг. Оксикобаламин можно вводить реже – в течение 3 месяцев его вводят 1 раз в неделю, а затем постоянно 1 раз в месяц по 500 мкг.

Сразу после удаления желудка при нормальном уровне гемоглобина и эритроцитов лечение начинают с поддерживающих доз.

Переливания крови следует применять только при наличии жизненных показаний, к которым относятся коматозное состояние или резкое нарушение гемодинамики.

В случае заражения широким лентецом следует провести дегельминтизацию. С этой целью применяют фенасал в дозировке 2 г на ночь и повторно утром, запивая водой. Для повышения эффективности препарата на второй день назначают 0,5 г дихлорофена.

При фуникулярном миелозе назначают большие дозы витамина B12 (1000 мкг ежедневно). В настоящее время имеется особая форма витамина B12 – аденозилкобаламин, который участвует в обмене жирных кислот и при фуникулярном миелозе является гораздо эффективнее цианокобаламина и гидроксикобаламина. Препарат применяют по 500 мкг ежедневно. Так как это вещество не влияет на кроветворение, его следует применять парентерально с цианокобаламином или гидроксикобаламином.

Во всех случаях дефицита витамина B12 применение витамина должно привести к быстрому и стойкому улучшению. Неэффективность витамина B12 говорит о неправильном диагнозе.

Наследственные формы витамин-B12-дефицитной анемии, проявляющейся с детства. С детства проявляются формы витамин-B12-дефицитной анемии, обусловленные наследственным нарушением секреции внутреннего фактора или всасывания витамина B12 и отсутствием белка плазмы, переносящего витамин B12, – транскобаламина.

Наследственное нарушение секреции внутреннего фактора наследуется аутосомно-рецессивно. В течение первого года у детей показатели крови нормальны. На втором году жизни появляются резкая слабость, понос, раздражительность. Ребенок худеет, исчезает аппетит, появляются восковая бледность, часто – желтизна склер и кожи. Иногда наступает атрофия слизистой оболочки языка с покраснением сосочков. Нередко увеличиваются печень и селезенка. Желудочная секреция может быть нормальной. При гистологическом исследовании обычно нет признаков атрофии слизистой оболочки желудка. Иногда резко снижаются спинальные рефлексы (вплоть до атаксии). Картина крови и костного мозга не отличается от таковой при других формах витамин-B12-дефицитной анемии. Содержание витамина B12 в сыворотке снижается. Всасывание меченого витамина B12 также снижено. Прибавление нормального нейтрализованного желудочного сока или концентрата внутреннего фактора нормализует всасывание.

Синдром Имерслунд – Гресбека. Эта редкая наследственная форма проявляется мегалобластной анемией с нормальной или субнормальной желудочной секрецией, нормальным содержанием в желудке внутреннего фактора, нарушением всасывания витамина B12 без нарушения всасывания других веществ и в большинстве случаев протеинурией. Болезнь наследуется аутосомно-рецессивно. Болеют дети обоего пола. Чаще всего болезнь проявляется в возрасте до 2 лет, хотя иногда и значительно позже. Клинические и гематологические признаки такие же, как и при других формах витамин-B12-дефицитной анемии. Имеется лишь один дополнительный симптом – протеинурия без каких-либо других изменений в моче. Она наблюдается у 90% больных с синдромом Имерслунд – Гресбека. Всасывание витамина B12 резко нарушено, хотя активность внутреннего фактора в желудочном соке больного нормальная. Прибавление желудочного сока здорового человека и концентрата внутреннего фактора не приводит к нормализации всасывания. Нарушение всасывания витамина B12 может быть связано с изменением структуры рецептора в тонкой кишке, присоединяющего комплекс витамина B12 с внутренним фактором, либо с процессом проникновения витамина B12 через энтероциты – клетки, выстилающие тонкую кишку. Протеинурия остается после лечения больных витамином B12, в период гематологической ремиссии. При гистологическом исследовании почек в большинстве случаев патологических изменений обнаружить не удается. В отдельных случаях выявляются признаки хронического мембранозного гломерулонефрита.

Дифференциальная диагностика достаточно трудна, в особенности в тех случаях, когда больной попадает под наблюдение в период ремиссии после комплексного лечения анемии. Постановке диагноза помогают выявление немотивированной небольшой протеинурии без других изменений в моче, а также исследование всасывания меченого витамина B12 и исследование костного мозга в период обострения до начала лечения.

Лечение не отличается от лечения других форм витамин-B12-дефицитной анемии.

Наследственный дефицит транскобаламина II. Из 3 типов транскобаламина лишь транскобаламин II участвует в переносе витамина B12 в костный мозг. При дефиците этого белка развивается мегалобластная анемия, чаще у детей в возрасте нескольких недель. Анемия у всех больных резко выражена, отмечаются тромбоцитопения, нейтропения. Имеются все признаки витамин-B12-дефицитной анемии (глоссит, поражение нервной системы). Содержание внутреннего фактора в желудочном соке нормально, нарушения всасывания витамина B12 не выявлено. Общая способность

сыворотки связывать витамин B12 у данной категории больных не нарушена из-за нормального количества транскобаламина I и III. Транскобаламина II в тех же сыворотках очень мало или совсем нет.

Лечение проводится большими дозами витамина B12 постоянно. Эффективно одновременное введение свежей донорской плазмы.

Анемии, связанные с дефицитом фолиевой кислоты

Анемии, обусловленные дефицитом фолиевой кислоты, независимо от причин этого дефицита сопровождаются появлением в костном мозге мегалобластов, разрушением эритрокариоцитов внутри костного мозга, панцитопенией (снижением количества всех форменных элементов крови), макроцитозом (большими размерами) и гиперхромией эритроцитов (большим насыщением гемоглобином), иногда психическими расстройствами.

У человека содержится 5–10 мг фолиевой кислоты в различных формах. В отличие от витамина B12, запасы которого могут истощиться при нарушении его поступления в организм лишь за несколько лет, запасы фолиевой кислоты исчерпываются за 4 месяца. Суточная потребность в фолиевой кислоте составляет 100–200 мкг и увеличивается во много раз при беременности, гемолитических анемиях. Общее количество поступающей фолиевой кислоты при полноценном питании составляет 500–600 мкг/сут. Фолаты широко представлены в различных пищевых продуктах, их много в печени, дрожжах, шпинате, мясе. Более 50% фолиевой кислоты может разрушиться при кулинарной обработке пищи.

Фолиевая кислота всасывается в верхнем отделе тонкой кишки. Способность кишечника всасывать фолиевую кислоту намного превышает суточную потребность в витамине. Имеется некоторое ограничение всасывания фолиевой кислоты: при введении фолиевой кислоты в дозе 0,01–0,1 мкг/мл около 50% всасывается за 20 мин, а при ее концентрации 10 мкг/мл всасывается около 23%.

Фолиевая кислота участвует в синтезе пиримидиновых оснований. Различные формы фолиевой кислоты включаются в ряд важнейших реакций.

Механизм развития

Дефицит фолиевой кислоты, так же как и дефицит витамина B12, приводит к мегалобластной анемии. Всасывание фолиевой кислоты нарушено у лиц, перенесших удаление части тонкой кишки, особенно тощей, а также при нарушениях всасывания пищи. Дефицит фолиевой кислоты так же, как и дефицит витамина B12, наблюдается при синдроме слепой петли. Описаны редкие случаи наследственного нарушения транспорта фолиевой кислоты через стенку кишечника и в спинномозговую жидкость. Всасывание других веществ в кишечнике при этом не нарушено. Дефицит фолиевой кислоты наблюдается у новорожденных при недоношенности, нарушении кишечного всасывания, вскармливании козьим молоком, содержащим мало фолиевой кислоты.

Всасывание фолиевой кислоты нарушается у лиц, длительно принимающих противосудорожные препараты типа дифенина и фенобарбитала (люминала), а также у лиц, страдающих алкоголизмом.

Повышенный расход фолиевой кислоты при беременности может приводить к ее дефициту. Следует, однако, отметить, что у женщин, живущих в высокоразвитых странах, дефицит фолиевой кислоты в период беременности встречается в очень редких случаях. Он встречается при плохом питании и повышенной потребности в витамине, у беременных женщин, больных гемолитической анемией и расходующих в связи с этим большое количество фолиевой кислоты, злоупотреблявших алкоголем до беременности.

Клиника

Больные с дефицитом фолиевой кислоты жалуются на общую слабость, головокружение. В отличие от больных с дефицитом витамина B12 боли в языке у них бывают редко. Нарушенной чувствительности и других признаков фуникулярного миелоза не наблюдается. Дефицит фолиевой кислоты встречается у детей, у молодых женщин. При нем обычно не бывает полноты, одутловатости лица, желтушность склер. В отличие от дефицита витамина B12 при дефиците фолиевой кислоты редко наблюдается атрофический гастрит, хотя понижение желудочной секреции бывает часто.

Для дефицита фолиевой кислоты, так же как для дефицита витамина B12, характерны появление в периферической крови макроцитоза, гиперхромной анемии, пониженное количество ретикулоцитов, тромбоцитопения и лейкопения. В костном мозге обнаруживаются мегалобласты.

Изменения в нервной системе при дефиците фолиевой кислоты отличаются от таковых при витамин-B12-дефицитной анемии. У лиц, страдающих эпилепсией, дефицит фолиевой кислоты приводит к учащению и утяжелению приступов. Это особенно важно, поскольку прием противосудорожных препаратов, включая люминал, может приводить к нарушению всасывания фолиевой кислоты. Дефицит фолиевой кислоты приводит к обострению шизофрении, более тяжелым клиническим проявлениям и меньшей эффективности терапии.

Диагностика

Дефицит фолиевой кислоты может наблюдаться при мегалобластной анемии у новорожденных, у лиц, употребляющих противосудорожные препараты, злоупотребляющих алкогольными напитками, у беременных, которые страдают гемолитической анемией, у больных с тяжелым гемолитическим кризом.

Для дифференциальной диагностики между дефицитом витамина B12 и дефицитом фолиевой кислоты определяют содержание фолиевой кислоты в сыворотке и в эритроцитах микробиологическим методом. В качестве тест-микроба используют *Streptococcus faecalis, Lactobacillus casei*. Используется также радиоиммунологическое определение фолиевой кислоты. В норме содержание фолиевой кислоты в сыворотке колеблется, по данным разных авторов, от 3 до 25 нг/мл. Содержание фолиевой кислоты в эритроцитах колеблется в норме от 100 до 425 нг/мл. При дефиците фолиевой кислоты ее уровень снижается в сыворотке и в эритроцитах. При дефиците витамина B12 содержание фолиевой кислоты в сыворотке чаще повышается, в эритроцитах – понижается (незначительно) либо остается нормальным.

Для диагностики дефицита фолиевой кислоты применяют нагрузочный метод. Больной принимает 15 г гистидина, после чего определяют содержание его метаболита в моче. В норме с мочой выводится от 1 до 18 мг метаболита. При дефиците фолиевой кислоты за 8

ч после приема гистидина с мочой выделяется от 20 до 1500 мг конечного продукта обмена. Диагностике помогает также радиологическое исследование: при дефиците витамина B12, связанного с нарушением секреции внутреннего фактора, всасывание меченого витамина B12 нарушено, а при дефиците фолиевой кислоты витамин B12 всасывается нормально.

При дефиците фолиевой кислоты ее прием приводит к повышению содержания ретикулоцитов, а витамин B12 оказывается неэффективным. Следует отметить, что при дефиците витамина B12 прием фолиевой кислоты повышает уровень ретикулоцитов.

Лечение

Проводится препаратами фолиевой кислоты в дозе 5–15 мг/сут., достаточной даже при нарушенном всасывании фолиевой кислоты. При выявлении дефицита фолиевой кислоты во время беременности или лактации следует назначать ту же дозу препарата, а после нормализации кроветворения ее можно уменьшить до 1 мг/сут. на весь период беременности и лактации.

Профилактика

Профилактика проводится у беременных, страдающих наследственными и приобретенными формами гемолитической анемии, талассемии. Доза фолиевой кислоты при этом должна быть не более 5 мг/сут.

Прогноз

Прогноз фолиеводефицитных анемий хороший. Обострения не наступают, если в период клинических улучшений проводится их профилактика.

Анемии, находящиеся в зависимости от наследственных нарушений активности ферментов, участвующих в синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований

1. Наследственное нарушение активности ферментов, которые принимают участие в возникновении коферментных форм фолиевой кислоты. Впервые мегалобластная анемия была обнаружена у ребенка в возрасте 6 месяцев. Всасывание витамина B12 было нормальным.

2. Наследственное нарушение активности ферментов, участвующих в метаболизме оротовой кислоты. Тяжелая мегалобластная анемия наступает в результате наследственного нарушения образования уридин-5-фосфата из оротовой кислоты. Эта редкая форма нарушения пиримидинового синтеза, сопровождающаяся нарушением роста и задержкой умственного развития, была впервые описана в 1959 г.

3. При недостаточной активности ферментов, участвующих в образовании уридин-5-фосфата и оротидин-5-фосфата, развивается мегалобластная анемия. При этом содержание оротовой кислоты в моче увеличивается с 1,4–1,6 мг/сут. до 1 г/сут. В норме меченые тимидин, уридин и оротовая кислота включаются в молекулу ДНК. При оротовой ацидурии включение тимидина и уридина не меняется, включение оротовой

кислоты резко нарушается. В отличие от этого при дефиците витамина B12 и фолиевой кислоты нарушается включение в молекулу ДНК уридина и оротовой кислоты.

Наследственная мегалобластная анемия при синдроме Леш – Найана

Синдром Леш – Найана редкое наследственное заболевание. Наследование рецессивное, сцепленное с Х-хромосомой. Заболевание вызывает тяжелые клинические проявления, включающие нарушение психического развития, признаки тяжелого поражения спинного мозга, подагру и мегалобластную анемию.

Наследственная мегалобластная анемия при синдроме Роджерса. Впервые в 1969 г. Rogers с соавторами описали сложный наследственный синдром у девочки 11 лет – сахарный диабет, глухота, мегалобластная анемия. Данная анемия не поддавалась терапии ни витамином B12, ни фолиевой кислотой.

В том же году другие ученые описали аналогичное заболевание у девочки 12 лет, страдавшей с 3-летнего возраста сахарным диабетом, глухотой и мегалобластной анемией. Содержание гемоглобина снижалось до 60 г/л. После безрезультатной терапии витамином B12, фолиевой кислотой, пиридоксином, никотинамидом, пантотенатом, уридином применили тиамин в дозе 20 мг/сут. При этом им удалось добиться подъема содержания ретикулоцитов и нормализации показателей эритроцитов и лейкоцитов. Отмена тиамина привела к падению содержания гемоглобина. Повторное назначение тиамина вновь сопровождалось хорошим терапевтическим эффектом. Признаков гиповитаминоза B6 не было ни у первой, ни у второй больной.

Гемолитические анемии

Наследственные гемолитические анемии

Наследственный микросфероцитоз. Наследственный микросфероцитоз, также известный как болезнь Минковского – Шоффара, – наследственно детерминируемое заболевание, передающееся по аутосомно-доминантному типу, характеризуется дефектом белков мембраны эритроцитов. Как следствие, при данном процессе отмечается нарушение ее проницаемости, поступает избыточное количество ионов натрия.

Заболевание описано более 100 лет назад. В конце XIX в. установлено наследование болезни (1885; *Wilson*, 1890; *Minkowsky*, 1900; *Chauffard*, 1907).

Болезнь широко распространена в различных странах Европы (частота 1 : 5000). Значительно реже болезнь встречается в Японии, странах Африки.

В большинстве случаев у одного из родителей больного ребенка удается обнаружить микросфероцитоз. Иногда у ребенка заболевание протекает тяжело, а у отца или матери болезнь выявляется лишь после просмотра мазка крови. Однако у родителей 20–25% больных самый тщательный анализ не устанавливает признаков заболевания. Все описанные больные являются гетерозиготными носителями гена болезни.

Механизм развития

В основе нарушений при микросфероцитозе лежит дефект структуры мембраны эритроцитов. Первоначально ученые считали главным нарушение структуры липидов,

однако в дальнейшем было доказано, что после удаления селезенки содержание липидов становится нормальным. В 1970 г. начались исследования белков мембраны эритроцитов при наследственном микросфероцитозе.

По-видимому, микросфероцитоз – это не одно, а несколько заболеваний, имеющих схожую клиническую картину. Те или иные изменения в структуре мембранного белка приводят к повышенной проницаемости мембраны эритроцитов, пассивному проникновению через нее внутрь клетки ионов натрия. Активный транспорт натрия из эритроцита при микросфероцитозе повышен, однако относительный избыток ионов натрия внутри клетки все же приводит к повышенному накоплению в ней воды. Сферическая форма эритроцитов и особенности структуры белка нарушают способность эритроцитов деформироваться в узких участках кровотока.

Способность селезенки разрушать эритроциты связана со своеобразием селезеночного кровообращения. Кровь входит через селезеночную артерию, которая сразу распадается на трабекулярные артерии. Они проходят через трабекулы, а затем в качестве центральной артерии входят в белую пульпу. Затем кровь входит в красную пульпу. Красная пульпа селезенки состоит из синусов – продолговатых кровеносных сосудов и участков, расположенных между синусами, так называемых селезеночных связок. Большая часть крови в норме проходит по пути «закрытого» кровообращения, а определенная ее часть попадает в межсинусовые пространства, но там не задерживается. Селезеночные межсинусовые пространства и селезеночные связки пересечены ретикулиновыми волокнами.

При микросфероцитозе определенная часть крови проникает в межсинусовые пространства. Там эритроциты подвергаются воздействию ряда неблагоприятных факторов. В межсинусовых пространствах снижена концентрация глюкозы и холестерина, что способствует еще большему набуханию эритроцита.

При прохождении через узкую щель такие эритроциты не могут деформироваться. Кроме набухания, имеет значение нарушение эластичности клеток.

Теряя часть поверхности, эритроциты способны не гемолизироваться. Края оборвавшейся оболочки соединяются, эритроцит вновь поступает в кровяное русло, эритроцит теряет ядро, денатурированные частицы белка, гранулы железа, не теряя части оболочки. При микросфероцитозе утрата части оболочки и поверхности клетки приводит к постепенному уменьшению эритроцита.

Клиника

Как и при других формах наследственной гемолитической анемии, микросфероцитоз характеризуется внутриклеточным распадом эритроцитов.

Данные нарушения в свою очередь приводят к развитию клинической картины заболевания: желтухе, увеличению размеров селезенки, анемии, предрасположенности к образованию камней в желчном пузыре, ретикулоцитозу.

Вышеперечисленные признаки в отдельности не являются строго специфичными для данного заболевания. Они встречаются и при других формах гемолитической анемии.

Наиболее тяжелые формы микросфероцитоза выявляются уже в подростковом периоде либо у взрослых. В тех ситуациях, когда заболевание развивается с детского возраста, клинические проявления являются более характерными: деформации скелета, а часто

черепа. У таких больных отмечаются башенный квадратный череп, высокое небо, микрофтальмия, нарушается расположение зубов. У ряда больных укорочены мизинцы.

Увеличение селезенки (от незначительного до выраженной спленомегалии) является достаточно специфичным признаком для микросфероцитоза. Как правило, неосложненный микросфероцитоз не дает увеличения печени.

Самыми распространенными жалобами на данном этапе развития заболевания являются: жалобы на боли в правом подреберье. Это обусловлено образованием камней в желчевыводящих путях и желчном пузыре. Формирование камней является следствием высокого содержания билирубина в желчи. Камни чаще билирубиновые, но встречаются и смешанные, в которых содержится холестерин. Сравнительно редкое осложнение микросфероцитоза – трофические язвы голени.

Картина крови

Выраженность анемии при микросфероцитозе различная, у значительной части больных она небольшая. Содержание гемоглобина 90–100 г/л, в период криза снижается до 40–50 г/л, особенно у маленьких детей. Гемолитические кризы при микросфероцитозе чаще всего провоцируются инфекцией.

Количество микросфероцитов при наследственном микросфероцитозе бывает различным. У некоторых больных большинство эритроцитов – микросфероциты; у них обычно есть выраженные признаки повышенного гемолиза. У родственников больных микросфероцитозом, которые не предъявляют жалоб и у которых болезнь выявляется лишь при активном осмотре, чаще всего обнаруживается небольшой процент микросфероцитов. Большая часть клеток – переходные формы от дискообразных клеток к микросфероцитам.

Количество лейкоцитов при микросфероцитозе чаще нормальное, в период кризов наблюдается лейкоцитоз, иногда с выраженным нейтрофильным сдвигом. Количество тромбоцитов остается в большинстве случаев нормальным.

Как правило, наблюдается раздражение красного ростка костного мозга. В норме соотношение составляет 3 : 1. При микросфероцитозе, как и при многих других видах гемолитических анемий, это соотношение изменяется – количество красных ядерных элементов становится равным количеству белых или даже превышает его.

Уровень гипербилирубинемии у больных микросфероцитозом зависит от тяжести заболевания и периода обследования больного. Вне кризов содержание билирубина может колебаться от нормальных цифр до 57–76 ммоль/л, в период криза оно сильно повышается.

При нормальном функциональном состоянии печени и сравнительно большом увеличении распада эритроцитов содержание билирубина может быть нормальным.

Естественно, что уровень и тип билирубина изменяются при осложнении микросфероцитарной гемолитической анемии обтурационной желтухой. В этих случаях содержание билирубина повышается (иногда до высоких цифр). Как правило, в моче у больных билирубин не обнаруживается, но при закупорке желчных путей конкрементами возможна и билирубинурия. Содержание уробилина в моче, как и при других формах гемолитической анемии, может быть повышенным. Проба Кумбса, как правило, отрицательная. Однако в редких случаях возможны сочетания наследственной

микросфероцитарной гемолитической анемии с аутоиммунной гемолитической анемией. Доказать это сочетание можно, только обнаружив микросфероцитоз у других членов семьи, страдающих наследственным микросфероцитозом.

Описаны случаи острой аплазии костного мозга при микросфероцитозе.

Морфологические изменения в органах при микросфероцитозе характерны для гемолитических анемий – желтушная окраска большинства органов, увеличение структур костного мозга в плоских и трубчатых костях, главным образом за счет элементов красного ряда. При этом хорошо сохранены клетки белого и мегакариоцитарного рядов.

Резко выражено кровенаполнение пульпы селезенки. Венозные синусы представляют собой узкие щели, сжатые полнокровной пульпой. В других участках синусы расширены, содержат бледно-окрашенные, с нечеткими контурами эритроциты и их обломки. Отмечена гиперплазия эндотелия синусов. В межсинусовых пространствах обнаруживается большое количество гемолизированных эритроцитов. Гемосидероз (избыточное отложение железосодержащего пигмента гемосидерина) пульпы был преимущественно очаговым.

Дифференциальная диагностика микросфероцитоза сводится прежде всего к диагностике гемолитической анемии вообще.

В каждом из случаев обнаружения желтухи с увеличением селезенки врач тщательно обследует больного. Следует отметить, что увеличение содержания непрямого билирубина, ретикулоцитов, а также микросфероцитоз дают основание для правильного диагноза. Затем врач проводит дифференциальную диагностику аутоиммунной гемолитической анемии и микросфероцитоза, так как аутоиммунные гемолитические анемии часто дают симптоматический микросфероцитоз. В этой ситуации помогают тщательное выяснение анамнеза, давности заболевания, наличия подобного заболевания у родственников, постановка проб, позволяющих выявить аутоантитела. У больного производится тщательный осмотр костной системы для выявления характерных деформаций.

При выявлении небольшого количества микросфероцитов и нормального или незначительного повышенного содержания ретикулоцитов необходима стернальная пункция для исключения наследственной дизэритропоэтической анемии, при которой в костном мозге обнаруживаются двуядерные эритрокариоциты, а в периферической крови – нерезко выраженный микросфероцитоз.

Диагностические трудности возникают в случаях сочетания наследственного микросфероцитоза с острым вирусным гепатитом. У больных микросфероцитозом, заболевших острым гепатитом, течение гепатита необычное: отмечаются выраженное нарушение оттока желчи, очень длительная желтуха без интоксикации. Отсутствие выраженного болевого приступа, изменения активности ферментов дают основания подозревать гепатит.

Лечение

К сожалению, достаточно частым методом лечения микросфероцитоза является удаление селезенки. При микросфероцитозе резко укорочена продолжительность жизни эритроцитов. Разрушение эритроцитов осуществляется преимущественно в селезенке.

Показанием к необходимости удаления селезенки при микросфероцитозе служат постоянная либо возникающая анемия, выраженная гипербилирубинемия.

Следует отметить, что удаление селезенки у детей в возрасте до 10 лет применяется в крайних случаях, когда другие методы терапии являются исчерпанными.

После удаления селезенки практически у всех больных нормализуются общее состояние и уровень гемоглобина. Уровень билирубина и содержание ретикулоцитов значительно снижаются. Следует отметить четкую корреляцию между тяжестью разрушения эритроцитов до удаления селезенки и содержанием билирубина и ретикулоцитов после операции.

Наиболее серьезными, хотя и редкими, осложнениями послеоперационного периода, не связанными с хирургической техникой, являются тромбозы как легочных, так и мезентериальных сосудов. Повышение содержания тромбоцитов в послеоперационном периоде выше 700–800 × 109/л требует назначения препаратов, способных уменьшать агрегацию тромбоцитов (например, курантила 0,05 г 3 раза в день); целесообразно назначать также гепарин по 5000 ЕД 2 раза в день в кожу живота.

Характерным является исчезновение самых мелких форм микросфероцитов.

Совершенно бесполезной у больных микросфероцитозом без удаления селезенки является холецистэктомия (хирургическая операция по лечению грыж, калькулезного холецистита, осуществляемая через проколы брюшной стенки). У многих больных камни в желчном пузыре отсутствуют.

При подозрении на наличие камней необходимо тщательно обследовать больного. Камни в желчном пузыре (а не густая слизистая масса) являются показанием к комбинированному хирургическому вмешательству (удаление селезенки и холецистэктомии).

При выявлении микросфероцитоза у беременных при умеренной анемизации и спокойном течении болезни беременность можно сохранить и не прибегать к кесареву сечению.

В дальнейшем у таких женщин по показаниям проводится удаление селезенки. Переливание крови необходимо проводить лишь по жизненным показаниям, при тяжелых гемолитических или апластических кризах. Удаление селезенки в большинстве случаев проводится без переливания эритроцитарной массы.

Глюкокортикостероиды целесообразно применять при апластических кризах.

Дуоденальные зондирования, слабительные и спазмолитические средства показаны при сильно выраженных болях в области правого подреберья.

В связи с повышенной склонностью к камнеобразованию больным рекомендуется курортное лечение.

Прогноз заболевания практически всегда хороший, даже в случаях удаления селезенки.

Наследственный эллиптоцитоз. Наследственный эллиптоцитоз (синоним – овалоцитоз) – наследственно детерминированное заболевание, передающееся по аутосомно-доминантному типу наследования. Развивающаяся при этом аномалия эритроцитов характеризуется расстройством структуры мембраны эритроцитов. В большинстве случаев данная аномалия не дает никаких клинических проявлений, однако у части

больных болезнь сопровождается гемолитической анемией с внутриклеточным распадом эритроцитов, преимущественно в селезенке.

В норме содержание овальных эритроцитов у здоровых людей может достигать 10%. У больных наследственным эллиптоцитозом эллиптоциты составляют 25–75%.

Причины и механизм развития заболевания

Частота гена эллиптоцитоза в человеческой популяции составляет 0,02–0,04%, заболевание встречается с той же частотой распространенности, как и микросфероцитоз, однако диагностируется реже, поскольку у значительной части носителей отсутствуют какие-либо проявления заболевания.

Морфологическое исследование крови позволяет поставить диагноз, однако нередко наряду с эллиптоцитозом в мазке обнаруживается определенное количество микросфероцитов, выявляется пойкилоцитоз. При эллиптоцитарной гемолитической анемии осмотическая резистентность эритроцитов значительно снижена, а также повышено саморазрушение эритроцитов, которое полностью нормализуется глюкозой.

В литературе описывается множество случаев сочетания эллиптоцитоза с другими формами наследственной анемии, например с серповидно-клеточной анемией, талассемией.

Дифференциальная диагностика заболевания проводится с симптоматическим эллиптоцитозом, возможным при сублейкемическом миелозе. В этом случае пациенту проводят исследование гистоморфологии и архитектоники костного мозга. Очень важно обследовать родственников больных. Овоидные эритроциты могут выявляться и при витамин-B12-дефицитной анемии.

Лечение не требуется при аномалии; при эллиптоцитарной гемолитической анемии удаление селезенки столь же эффективно, как и при микросфероцитозе.

Наследственный стоматоцитоз. Наследственный стоматоцитоз – наследственно детерминированное заболевание, передающееся по аутосомно-доминантному типу наследования. При данном заболевании наследуемая аномалия эритроцитов обусловлена дефектом белков мембраны эритроцитов. У некоторых больных сопровождается гемолитической анемией с признаками внутриклеточного разрушения эритроцитов с преимущественным разрушением селезенки и характерной формой эритроцитов.

Механизм развития

Клинических проявлений аномалия не дает у большинства носителей. У больных с гемолитической анемией клиническая картина напоминает микросфероцитоз, есть признаки внутриклеточного разрушения эритроцитов (повышение билирубина, увеличение селезенки, отсутствие гемосидерина в моче). Повышено содержание ретикулоцитов, имеется раздражение красного ростка костного мозга. Уровень гемоглобина вне криза 80–100 г/л, а в период криза он нередко резко падает, повышается уровень непрямого билирубина. Так же как и при микросфероцитозе, есть склонность к образованию камней. Имеются изменения скелета.

Диагностика наследственного стоматоцитоза основывается на обнаружении стоматоцитов в мазке крови. Желательно также исследовать в этих случаях в эритроцитах

содержание натрия и калия. Для стоматоцитоза характерны резкое снижение содержания калия в эритроцитах и повышение содержания натрия.

Лечение не требуется, если стоматоцитоз выявляется как бессимптомная аномалия. При тяжелых кризах, с постоянно низким уровнем гемоглобина, выраженной желтухой, склонностью к образованию камней, рекомендуется удаление селезенки. Состояние больных после операции значительно улучшается, у большинства повышается уровень гемоглобина, однако признаки повышенного разрушения эритроцитов чаще всего остаются.

Наследственный пиропойкилоцитоз. Это редкая наследственная гемолитическая анемия, связанная с нарушением структуры белков мембраны эритроцитов; она сопровождается тяжелым внутриклеточным разрушением эритроцитов и пониженной стойкостью эритроцитов к изменению температуры.

У детей, страдающих данным заболеванием, с раннего возраста отмечаются резкая желтушность, существенное увеличение размеров селезенки, а также печени. Содержание гемоглобина снижается до 50–55 г/л, содержание ретикулоцитов повышается до 30%. В мазках крови наблюдаются микросфероциты, выраженный анизоцитоз, пойкилоцитоз, фрагментация эритроцитов, значительное количество эритрокариоцитов. Болезнь обусловливает повышенную чувствительность эритроцитов к небольшому нагреванию: эритроциты резко деформируются, появляются выраженная фрагментация, пойкилоцитоз. В норме такая деформация наступает при 51–52°С. В эритроцитах при пиропойкилоцитозе обнаруживается необычно высокая концентрация ионов кальция в результате их повышенного проникновения внутрь клетки и замедленного выведения.

Гемолитические анемии, связанные с нарушением структуры липидов

Наследственная α-β-липопротеинемия (наследственный акантоцитоз). Это редкое аутосомно-рецессивно наследуемое заболевание, при котором бывают гемолитическая анемия, пигментный ретинит, выраженная неврологическая патология. Резко снижено количество триглицеридов плазмы, холестерина, фосфолипидов, некоторых жирных кислот, например линолевой. В эритроцитах также изменена структура фосфолипидов и жирных кислот мембраны. Данные нарушения приводят к своеобразным морфологическим изменениям в эритроцитах. Они имеют зубчатый контур, похожий на листья аканта, поэтому их называют акантоцитами.

Наследственный дефицит активности лецитин-холестерин-ацилтрансферазы. Этот рецессивно наследуемый дефект был впервые описан в 1967 г. Кроме гемолитической анемии, у больных обнаруживаются нарушение прозрачности роговицы, протеинурия. В плазме повышено количество общего холестерина, фосфолипидов и триглицеридов. В связи со снижением активности фермента лецитин-холестерин-ацилтрансферазы нарушается образование эфира холестерина и лизолецитина из лецитина.

В основе гемолитической анемии имеют значение накопление на поверхности эритроцитов холестерина, а также нарушение обновления фосфолипидов мембраны эритроцитов.

Содержание гемоглобина и эритроцитов у больных близко к норме, и, как правило, в лечении они не нуждаются.

Наследственные гемолитические анемии, обусловленные нарушением активности ферментов эритроцитов

Понижение активности ферментов эритроцитов обычно влечет за собой нарушение выработки АТФ в этих эритроцитах. Данная патология нарушает ионный состав эритроцитов, вследствие чего снижается продолжительность их жизни, а также уменьшается способность эритроцитов противостоять воздействию окислителей. Это вызывает окисление гемоглобина и образование перекисей непредельных жирных кислот мембраны эритроцитов и быструю гибель эритроцитов. Причиной повышенного разрушения эритроцитов может быть и нарушение активности ферментов, участвующих в метаболизме АТФ.

Распад глюкозы в эритроцитах осуществляется главным образом путем гликолиза (процесс расщепления углеводов). 1 молекула глюкозы расщепляется на 2 молекулы молочной кислоты. Единственным источником энергии в эритроцитах является гликолиз. Данный процесс состоит из ряда последовательных реакций. Таким образом, после цепи реакций расходуются 2 молекулы АТФ, а образуются 4, так как из каждой молекулы глюкозы возникает 2 молекулы пирувата. Это небольшое количество энергии обеспечивает эритроциту сохранение нормального ионного баланса.

В механизме развития анемии, связанной с дефицитом активности ферментов гликолиза, главную роль играет нарушение выработки энергии, вследствие чего изменяется ионный состав эритроцитов, укорачивается продолжительность их жизни.

При нарушении активности ферментов разрушение эритроцитов связывается с перекисным окислением мембраны, и чаще эритроциты разрушаются при воздействии окислителей, обычно в сосудистом русле. Иногда при этих ферментных нарушениях происходит внутриклеточное разрушение эритроцитов, неотличимое по клинической картине от разрушения эритроцитов при анемиях, связанных с дефицитом ферментов гликолиза.

Клинические признаки гемолитической анемии при недостаточности ферментов гликолиза могут быть различными – от тяжелых до бессимптомных форм. В большинстве случаев по клиническим проявлениям невозможно отличить один ферментный дефицит от другого.

У большинства больных имеется нетяжелая гемолитическая анемия с постоянным понижением гемоглобина до 90–110 г/л и периодическими гемолитическими кризами на этом фоне при инфекции или беременности. У некоторых больных содержание гемоглобина никогда не снижается, болезнь проявляется лишь небольшой желтушностью склер. Значительно реже при ферментодефицитных гемолитических анемиях бывает выраженная желтуха.

Селезенка увеличивается у большинства больных, у некоторых значительно. Ее нормальные размеры не исключают гемолитическую анемию, связанную с нарушением активности ферментов. У некоторых больных увеличивается печень.

Единичные описанные случаи наследственного дефицита активности глюкозофосфатизомеразы сопровождаются тяжелой гемолитической анемией. При дефиците различных других ферментов клинические проявления могут отсутствовать, однако описаны случаи очень тяжелых форм ферментативного дефекта эритроцитов.

При дефиците активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы чаще наблюдается острая гемолитическая анемия, связанная с приемом лекарств, хотя эти же дефициты могут обусловливать постоянную гемолитическую анемию, клинически и гематологически не

отличимую от гемолитической анемии, характеризующуюся дефицитом активности фермента гликолиза.

Гематологические показатели различны в зависимости от клинических проявлений болезни. Содержание гемоглобина и эритроцитов может быть нормальным, но возможна и выраженная анемия (40–60 г/л). При этом цветовой показатель приближается к единице, а средняя концентрация гемоглобина в эритроците находится в пределах нормы.

Довольно часто при данной группе патологий обнаруживаются: выраженный анизоцитоз, пойкилоцитоз, полихромазия эритроцитов. При многих формах анемии определяется мишеневидность.

Количество лейкоцитов и тромбоцитов у большинства больных нормальное. Лишь в редких случаях бывает сочетанный ферментный дефект эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. СОЭ обычно нормальна.

Для всех форм гемолитической анемии с постоянным разрушением эритроцитов характерны раздражение красного ростка костного мозга, то или иное повышение количества ретикулоцитов.

При взятии материала для исследования часто обнаруживают структурное увеличение костного мозга вследствие повышения количества эритрокариоцитов и уменьшение количества жира.

Клинические и гематологические признаки болезни зависят от уровня поражения. Важно не только нарушение образования АТФ в результате того или иного дефекта, но и то, какой промежуточный продукт накапливается. Это зависит от локализации наследственного ферментного дефекта. Имеет значение и неоднородность ферментного нарушения при одной и той же локализации дефекта. Так же, как и при гемоглобинопатиях, аминокислотные замещения в молекуле фермента эритроцитов по-разному изменяют функцию фермента и обусловливают различия в клинических проявлениях болезни.

Дифференциальная диагностика ферментодефицитных гемолитических анемий с различными заболеваниями зависит от клинических признаков болезни. Первый этап диагностики – это уточнение природы гипербилирубинемии, связанной с увеличением свободного, непрямого билирубина; ферментодефицитную анемию необходимо дифференцировать от болезни Жильбера и легкой формы хронического гепатита.

Для гемолитической анемии характерны увеличение селезенки, раздражение красного ростка костного мозга, ретикулоцитоз, изменение морфологии эритроцитов, иногда снижение уровня гемоглобина, укорочение продолжительности жизни эритроцитов. При болезни Жильбера признаков повышенного разрушения эритроцитов и нарушения функции печени нет.

Сравнительная диагностика наследственных гемолитических анемий и хронического гепатита вызывает значительные трудности. Хотя при гепатитах чаще повышен как прямой, так и непрямой билирубин, в ряде случаев хронического или не полностью разрешившегося острого гепатита билирубин повышен главным образом за счет непрямого. Дифференциально-диагностические трудности возрастают тогда, когда при гепатите увеличена селезенка, особенно если хронический гепатит сопровождается аутоиммунной гемолитической анемией.

Исследование функционального состояния печени, а при необходимости и исследование печени помогают установить точный диагноз.

Следует различать наследственные дизэритропоэтическую и гемологическую анемии. Дизэритропоэтическую анемию сопровождают гипербилирубинемия за счет увеличения непрямой фракции, увеличение селезенки и в отличие от гемолитических анемий нормальный уровень ретикулоцитов. В костном мозге при этом обнаруживаются резкое преобладание клеток красного ряда и большое количество двуядерных эритрокариоцитов.

Второй этап диагностики – это дифференцировка различных видов гемолитической анемии. Для исключения гемолитических анемий, обусловленных мембранным дефектом эритроцитов (микросфероцитоз, эллиптоцитоз, стоматоцитоз, акантоцитоз), необходимо исследование морфологии эритроцитов.

Для постановки правильного диагноза врачу в большей степени помогает изучение типа наследования болезни. Следует отметить, что формы гемолитической анемии, обусловленные дефектом белков мембраны, например микросфероцитоз, стоматоцитоз, передаются по доминантному типу, а большинство ферментодефицитных гемолитических анемий – рецессивно.

Наследование дефицита фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы сцеплено с Х-хромосомой, поэтому болеют этой формой наследственной патологии в основном мужчины. При дифференциальной диагностике с гемоглобинопатиями следует иметь в виду, что эти формы анемии наследуются кодоминантно и при гемоглобинопатиях, связанных с носительством нестабильных гемоглобинов, болезнь клинически проявляется у гетерозиготных носителей и, следовательно, передается из поколения в поколение.

Достаточно трудно врачу установить точный диагноз при наследственных гемолитических анемиях, характеризующихся дефицитом активности ферментов, и аутоиммунной гемолитической анемии. При ферментодефицитных гемолитических анемиях не всегда удается выявить другого члена семьи, страдающего данным наследственным заболеванием.

Самым главным критерием болезни является лабораторное обнаружение ферментного дефекта эритроцитов. Существуют экспресс-методы для выявления дефицита активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. При выявлении дефицита экспресс-методом необходима количественная проверка активности для подтверждения диагноза.

Лечение назначают лишь тогда, когда клинические проявления гемолитической анемии требуют активной терапии. Переливания крови требуются только при тяжелых гемолитических кризах с признаками нарушения гемодинамики.

Талассемии

Под талассемией понимают группу наследственных заболеваний, проявляющихся нарушением синтеза какой-либо из цепей глобина. При данной форме патологии отмечается гипохромная анемия при нормальном либо повышенном содержании железа сыворотки.

Рассматриваемое заболевание впервые было описано американскими педиатрами в 1925 г. Они наблюдали 5 детей из семей итальянцев-эмигрантов. У детей обнаружили признаки гипохромной анемии тяжелого течения, значительное увеличение печени и селезенки, костные изменения. После опубликования сообщения появилась работа итальянских авторов, описавших сходную, но значительно более легкую форму течения талассемии, при которой лица, страдающие указанной патологией, доживали до зрелого возраста.

Термин «талассемия» был предложен в 1936 г. Болезнь Кули стали называть большой талассемией (*thalassemia major*), рассматривая ее как гомозиготную форму наследственной патологии. Впервые мысль о том, что талассемия является результатом нарушения синтеза цепей глобина, высказали независимо несколько ученых. Талассемия, при которой нарушается синтез β-цепи глобина, называется β-талассемией; при α-талассемии нарушается синтез α-цепи. Описаны также случаи γ-, δ-, δ-талассемии с нарушением синтеза соответствующих цепей глобина. Чаще встречается β-талассемия.

Механизм развития

При талассемии одна из цепей глобина синтезируется в малом количестве или совсем не синтезируется. В норме синтез цепей глобина сбалансирован. Количество α– и не α-цепей одинаково, и свободных цепей глобина в норме не бывает. Нарушенный синтез одной из них приводит к нарушению баланса. Цепь, которая производится в избыточном количестве, агрегирует и откладывается в эритрокариоцитах. С этим связана большая часть клинических проявлений талассемии.

При α-талассемии в большинстве случаев происходит потеря участка хромосомы структурных генов, отвечающих за синтез α-цепи, она кодируется не одной, а у большинства людей двумя парами генов, расположенных в хромосоме 11. Отсутствие α-цепи у плода приводит к развитию водянки и внутриутробной смерти. Делеция в одном из 4 генов, кодирующих α-цепь, вызывает легкий дефицит α-цепи; делеция в 2 генах – более выраженный дефицит, но клинические проявления болезни во многом зависят от того, какие 2 гена не функционируют – в одной хромосоме или в разных. Неодинаково значение 2 пар генов, ответственных за синтез α-цепи: одна пара главная, другая второстепенная. Клиническая картина зависит и от того, в каких 2 из 4 генов произошла мутация. Если отсутствуют 3 гена, то у больных имеется гемоглобинопатия Н. Гемоглобин Н состоит из 4 β-цепей. Он очень нестоек, агрегирует, и при этом развивается выраженная гемолитическая анемия.

Значительно более сложен механизм β-талассемии. Синтез β-цепи нарушается при ряде различных заболеваний: β-талассемии, наследственном персистировании фетального гемоглобина, гемоглобинопатии *Lepore*. Однако при этих заболеваниях нарушения неодинаковы. Ген, кодирующий синтез β-цепи, располагается в хромосоме 16. В этой же хромосоме рядом с ним располагаются гены, ответственные за синтез γ– и δ-цепей. При β-талассемии, когда β-цепь вообще не производится, не удалось обнаружить делеции гена. При талассемии имеются признаки нестабильности РНК. Основной причиной части случаев β-талассемии является нарушение сплайсинга (процесс «сшивки» кодирующих участков). Под сплайсингом понимают изменения, которым подвергается мРНК по пути от ядра, где она синтезируется, в цитоплазму. Первичные транскрипты мРНК устроены так, что участки, кодирующие белок, чередуются с участками, его не кодирующими. Эти некодирующие участки в норме вырезаются из молекулы РНК, а кодирующие части молекулы соединяются друг с другом. Нарушение сплайсинга может приводить к нарушению стабильности мРНК.

Делеция гена, ответственного за синтез δ-цепи, выявлена и при других формах патологии. Это β-, δ-талассемия. Делеция гена β– и δ-цепей обнаружена при наследственном персистировании фетального гемоглобина. Это своеобразное заболевание с очень легкой анемией или без нее, когда содержание фетального гемоглобина сильно увеличено (до 95–98%). В отличие от гомозиготной β-талассемии, при которой иногда обнаруживается такое же высокое содержание фетального гемоглобина, при наследственном персистировании фетального гемоглобина нет нарушения баланса в

синтезе цепей. Гемоглобинопатия *Lepore* – следствие делеции в генах, ответственных за синтез δ– и γ-цепей.

В основе клинических проявлений талассемии основное значение придается избыточному количеству цепи глобина. Так, при β-талассемии в связи с нарушением синтеза β-цепи оказывается много свободных α-цепей. Избыточный синтез α-цепи является главной причиной неэффективного кроветворения при β-талассемии. Эритрокариоциты погибают в костном мозге. Гибель эритрокариоцитов и в меньшей степени ретикулоцитов и эритроцитов периферической крови в селезенке приводит к выраженному малокровию. При этом в селезенке и в печени могут формироваться очаги красного кроветворения. Интенсивное кроветворение в костях может привести к их искажению, выраженная гипоксия – к нарушению развития ребенка. Существует корреляция между глубиной анемии и избытком α-цепи при β-талассемии. При более высоком содержании фетального гемоглобина клетки разрушаются меньше. Это связано с тем, что избыточные α-цепи находятся не в свободном, а в связанном с γ-цепями состоянии в виде гемоглобина F. У некоторых больных гомозиготной талассемией нет тяжелых признаков болезни. Анемия у них не столь глубока, они могут жить без постоянных гемотрансфузий, и клинически болезнь определяют не как большая талассемия, а как промежуточная талассемия. Имеются больные более тяжелой гетерозиготной β-талассемией. У этих больных нередко обнаруживаются включения выпавших в осадок избыточных α-цепей. Тяжесть гетерозиготной талассемии у этих больных обусловлена недостаточной способностью клеток освобождаться от избыточных α-цепей. Обычно при гетерозиготной талассемии отмечается компенсаторное повышение утилизации избыточных α-цепей.

При α-талассемии в случае отсутствия синтеза α-цепи и в связи с этим гемоглобинов А, А2 и F развивается водянка плода, которая приводит его к гибели. Избыток β-цепей при талассемии способен образовывать гемоглобин, состоящий из 4 β-цепей, – гемоглобин Н. Клетки, содержащие гемоглобин Н, очень легко удаляются из циркуляции селезенкой. Анемия при гемоглобинопатии Н обусловлена как гемолизом периферических эритроцитов, так и нарушением синтеза глобина.

Гомозиготная β-талассемия

При гомозиготной β-талассемии, которая описана в 1925 г., клинические проявления отмечаются к концу первого или, реже, второго года жизни ребенка. В первые месяцы жизни обнаруживается лишь умеренная анемия, и далеко не всегда ясно, унаследовал ребенок болезнь от одного или обоих родителей.

Гомозиготная β-талассемия сопровождается значительным увеличением селезенки, желтушностью и сероватым оттенком кожи и слизистых оболочек, выраженной бледностью. Резкая гиперплазия кроветворного костного мозга приводит к самым разнообразным деформациям скелета: отмечаются практически квадратный череп, сильно сплющенная переносица, сужение глазных щелей.

При рентгенологическом исследовании выявляют увеличение толщины губчатого слоя костей свода черепа, а также поперечную исчерченность на наружной пластинке лобной и теменной костей. Дети отстают в физическом развитии, у них снижена сопротивляемость различным инфекциям, задерживается и даже нарушается половое развитие.

Содержание гемоглобина снижается до 30–50 г/л. Выявляется развитая гипохромия эритроцитов, цветовой показатель, как правило, 0,5 и ниже. Количество ретикулоцитов

увеличено, раздражение красного ростка гораздо выраженнее, чем соответствующий этому раздражению ретикулоцитоз. Содержание ретикулоцитов повышается до 2,5–4%. Содержание железа сыворотки чаще всего повышено, но может не выходить за верхнюю границу нормы. В костном мозге содержание сидеробластов увеличено.

Повышение уровня билирубина за счет непрямой фракции является характерной особенностью гомозиготной β-талассемии.

Вследствие чрезмерного отложения железа формируются цирроз печени, кардиосклероз, сахарный диабет. Также отмечается недоразвитие вторичных половых признаков.

По степени тяжести различают: тяжелую гомозиготную талассемию, при которой больные умирают на первом году жизни, среднетяжелую, при которой дети доживают до 5–8 лет, и более легкую форму, позволяющую больным дожить до взрослого возраста.

Диагноз гомозиготной β-талассемии подтверждается исследованием содержания фетального гемоглобина в эритроцитах. При гомозиготной талассемии данный показатель увеличивается до 20–30.

Гетерозиготная β-талассемия

Гетерозиготная β-талассемия – результат наследования болезни только от одного из родителей, возможно, с бессимптомным течением либо с нерезкими клиническими проявлениями. Наиболее редко встречаются бурные клинические проявления. Жалобы больных гетерозиготной талассемией носят общий характер и проявляются слабостью, повышенной утомляемостью, понижением работоспособности, наиболее тяжело больной воспринимает физический труд. Кожные покровы у таких больных бледные, характерна небольшая иктеричность кожи и склер.

Увеличение селезенки – достаточно часто встречаемый симптом гетерозиготной β-талассемии.

Показатели крови при гетерозиготной талассемии крайне разнообразны. Содержание гемоглобина может быть близко к норме. Так называемая *thalassemia minima* сопровождается показателями гемоглобина 110–120 г/л, либо он снижен до 90–100 г/л (*thalassemia minor*), редко показатель достигает 70 г/л. Анемия носит гипохромный характер. Снижение цветового показателя может быть значительным (0,5–0,7). Кроме гипохромии эритроцитов, часто выявляют анизоцитоз и пойкилоцитоз, мишеневидность эритроцитов.

Также мишеневидность эритроцитов обнаруживается при железодефицитной анемии, свинцовой интоксикации, у лиц, перенесших спленэктомию.

Типичным признаком талассемии служат базофильно пунктированные эритроциты.

Содержание ретикулоцитов при гетерозиготной талассемии обычно повышается до 2–5%. Обнаруживается значительное раздражение красного ростка костного мозга. Нередко красный росток в 1–3 раза превышает белый. Уменьшено количество зрелых эритрокариоцитов, содержащих гемоглобин. Содержание гранул железа в костном мозге увеличено или, реже, нормально. Содержание железа сыворотки у больных гетерозиготной талассемией нормальное, реже повышенное. Запасы железа, определенные по десфераловому тесту, оказываются повышенными.

В 75% случаев гетерозиготной β-талассемией выявляется повышение уровня непрямого билирубина.

Диагноз гетерозиготной β-талассемии ставится на основании повышения содержания фракции гемоглобина А2. Содержание гемоглобина А2 при гетерозиготной β-талассемии увеличивается до 4,2–8,9% общего количества гемоглобина. Приблизительно у половины больных обнаруживается увеличение содержания фетального гемоглобина до 2,5–7%.

Важным диагностическим признаком является подобное заболевание у членов семьи больного.

Альфа-талассемия

Синтез α-цепи глобина в отличие от синтеза β-цепи контролируется двумя парами неодинаковых по значению генов, в связи с этим существуют различные варианты течения α-талассемии.

При полном отсутствии α-цепи, гомозиготном нарушении функции всех 4 генов у плода не синтезируется фетальный гемоглобин, развивается водянка, в результате чего наступает смерть. Нарушение функции 1 или 2 генов приводит к анемии, как правило, нетяжелого течения. Клинические проявления α-талассемии с поражением 2 генов зависят от того, какие гены поражены, и почти полностью повторяют гетерозиготную β-талассемию. Нередко обнаруживается увеличение селезенки, реже – печени.

Определяются умеренная гипохромная анемия с мишеневидными эритроцитами и эритроцитами с базофильной пунктацией, незначительное повышение уровня ретикулоцитов, небольшая гипербилирубинемия и повышение железа сыворотки, повышение осмотической резистентности эритроцитов. Отмечается резкое раздражение красного ростка костного мозга. Как правило, кровные родственники больного имеют такую же анемию.

Однако в отличие от β-талассемии при α-талассемии не увеличивается количество фетального гемоглобина и гемоглобина А2. α-талассемию удается диагностировать только в случае изучения биосинтеза цепей глобина *in vitro* (в пробирке).

Альфа-талассемию иногда выявляют у новорожденных: при исследовании крови обнаруживается гемоглобин *Bart*, лишенный α-цепи. Этот гемоглобин состоит из 4 γ-цепей.

Гемоглобинопатия Н является одним из вариантов α-талассемии. Она сравнительно нетяжелая, проявляется увеличением размеров как селезенки, так и печени, незначительной желтухой, в основном за счет увеличения фракции непрямого билирубина, анемией различной степени выраженности, обычно содержание гемоглобина не опускается ниже 70–80 г/л. Отмечаются выраженная гипохромия эритроцитов, их мишеневидность, базофильная пунктация. Так же как и при других формах талассемии, при гемоглобинопатии Н обнаруживаются признаки неэффективного кроветворения: резкое раздражение красного ростка костного мозга при небольшом повышении уровня ретикулоцитов. Гемоглобинопатия Н отличается от других форм талассемии множественными мелкими включениями во всех эритроцитах.

Гемоглобинопатия Н впервые была описана в 1955 г. Rigas с соавторами. Данные ученые наблюдали 2 больных с гемолитической анемией, у которых при электрофорезе

гемоглобина в щелочном буфере была обнаружена дополнительная фракция, движущаяся впереди гемоглобина А.

Гемоглобинопатия *Lepore* – это формы талассемии, при которых синтез α-цепи глобина нормальный, а синтез второй цепи нарушен. Вместо нормальной β-цепи синтезируется своеобразная цепь, состоящая из фрагментов β– и δ-цепей. Клинические признаки гемоглобинопатии *Lepore* крайне похожи на таковые при гомозиготной β-талассемии.

Выявляется около 70–80% фетального гемоглобина и около 20% гемоглобина *Lepore*. Гетерозиготную форму гемоглобинопатии *Lepore* по клиническим и гематологическим признакам невозможно отличить от гетерозиготной талассемии. Содержание гемоглобина колеблется в пределах от 90 до 100 г/л, нередко увеличена селезенка. У гетерозигот содержание гемоглобина *Lepore* составляет 7–8%, при этом снижается содержание гемоглобина А2 и повышается содержание фетального гемоглобина.

Гемоглобинопатии *Lepore* встречаются редко.

Лечение талассемии

Лечение гомозиготной β-талассемии. Так как проявления болезни определяются гипоксией и активным кроветворением в костях, где обычно оно отсутствует, проводят переливания эритроцитов больному с раннего возраста.

Вначале применяется ударный курс лечения (за 2–3 недели 8–10 переливаний). При этом содержание гемоглобина обычно повышается до 120–140 г/л. Затем переливания делают реже, каждые 3–4 недели, из расчета 20 мл/кг. Уровень гемоглобина стараются поддерживать на 90–100 г/л. Массивные переливания при талассемии не только улучшают общее состояние, но и уменьшают изменения скелета, увеличение селезенки, улучшают развитие детей, снижают частоту тяжелых инфекций.

Частыми осложнениями данной терапии являются пирогенные реакции, в основном при применении цельной крови или недостаточно отмытых эритроцитов.

Одним из серьезных осложнений переливания является избыточное отложение железосодержащего пигмента, что приводит к существенному увеличению печени, сахарному диабету, сердечной недостаточности. Лечение гомозиготной талассемии включает обязательное использование десферала для выведения избыточного количества железа. Доза десферала (вводится внутримышечно) зависит от количества перелитых эритроцитов и возраста больного: для маленьких детей – 10 мг/кг, для подростков – 500 мг/сут. Допустимы и большие дозы – 1 г/сут. Рекомендуется сочетать десферал с 200–500 мг аскорбиновой кислоты внутрь.

Значительное увеличение селезенки, присоединение лейкопении, тромбоцитопении к признакам гипохромной анемии заставляют думать о спленэктомии.

Лечение гомозиготной талассемии указанными методами улучшает общее состояние больных, увеличивает продолжительность их жизни.

В настоящее время широко применяется пересадка костного мозга больным талассемией, в результате чего в большинстве случаев достигается стойкое улучшение.

Лечения гетерозиготной β-талассемии в большинстве случаев не требуется. Больные чувствуют себя удовлетворительно. Содержание гемоглобина колеблется в пределах от 90

до 110 г/л. При гетерозиготной β-талассемии переливаний крови не требуется. Удаление селезенки производится крайне редко и лишь при очень большой селезенке.

Десферал следует применять при гетерозиготной β-талассемии, когда наблюдается высокое количество сывороточного железа и железа в моче после введения 500 мг десферала. Однако десферал лишь предотвращает сидероз (заболевание человека, вызываемое осаждением в легких пыли, содержащей железо), не приводя к повышению уровня гемоглобина.

При снижении уровня гемоглобина в связи с инфекционными заболеваниями, при беременности необходимо использовать фолиевую кислоту по 0,005 г 1–2 раза в день, так как при неэффективном кроветворении, связанном с талассемией, потребляется значительное количество фолиевой кислоты.

При гетерозиготной талассемии противопоказаны препараты железа, так как всегда есть некоторый избыток железа без клинических проявлений гемосидероза. Однако больные, принимающие препараты железа, чувствуют себя значительно хуже. Наиболее опасно при талассемии парентеральное введение препаратов железа: больные, находившиеся в удовлетворительном состоянии, могут умереть от тяжелого гемосидероза, в частности от недостаточности кровообращения, связанной с сидерозом миокарда.

Лечение α-талассемии практически не отличается от лечения гетерозиготной талассемии, за исключением гемоглобинопатии Н.

При гемоглобинопатии Н в связи с нестабильностью этого гемоглобина и выпадением его в осадок имеются признаки не только неэффективного кроветворения, но и выраженного разрушения эритроцитов периферической крови. Это разрушение идет преимущественно в селезенке, в результате чего она увеличивается. Основным методом лечения гемоглобинопатии Н при выраженной анемии является удаление селезенки.

Анемии, обусловленные нарушением структуры цепей глобина

Анемии, характеризующиеся нарушением структуры цепей глобина (так называемые гемоглобинопатии), представляют группу заболеваний, обусловленных нарушением нормального строения (аминокислотного) цепи гемоглобина. Достаточно часто встречаются такие дефекты, как отсутствие целого участка цепи, ее удлинение, а также замена одной или нескольких аминокислот в цепи глобина.

Клиническая картина заболевания находится в прямой зависимости от локализации дефекта в цепи гемоглобина.

Так, гемоглобинопатии могут характеризоваться анемией, либо, наоборот, отмечается повышение содержания как гемоглобина, так и эритроцитов в крови. Довольно часто болезнь имеет абсолютно бессимптомное течение.

Впервые гемоглобин с измененной структурой был описан в 1949 г., когда ученый Pauling выявил гемоглобин у детей, движущийся при электрофорезе в щелочной среде медленнее, чем гемоглобин взрослого человека.

В 1956 г. другой ученый Ingram, применяя метод пептидных карт, доказал, что гемоглобин, обнаруженный при серповидно-клеточной анемии и названный гемоглобином S, отличается от гемоглобина А здорового взрослого человека лишь заменой одной аминокислоты в β-цепи.

Для идентификации аномального гемоглобина необходимо выделять фракцию патологического гемоглобина и определить последовательность аминокислот в нем. Большинство гемоглобинопатии не дает клинических проявлений ни при гетерозиготном, ни при гомозиготном носительстве. Это бывает тогда, когда аминокислотные замены не расстраивают третичную или четвертичную структуру гемоглобина и основные функции гемоглобина не нарушаются. И, напротив, некоторые гемоглобинопатии имеют яркие клинические проявления при гомозиготном носительстве, а также в комбинации с талассемией. Существует группа патологических гемоглобинов, при которых клиническая картина заболевания появляется у гетерозиготных носителей патологического гена.

При данных гемоглобинопатиях заменяются наиболее важные в функциональном отношении аминокислоты. Они участвуют в креплении гема к глобину и цепей глобина между собой.

Для идентификации аномального гемоглобина необходимо установить присутствие аномального гемоглобина у больного.

После обнаружения аномалии гемоглобина нужно отделить его от нормального гемоглобина А, уточнить цепь, в которой есть замещение.

Следующим этапом является изучение аминокислотного состава аномальных цепей и при необходимости – определение последовательности аминокислот.

При обозначении гемоглобина, кроме его названия, приводится цепь, в которой имеется замещение, указываются номер аминокислоты в цепи (начиная с азотного конца), название аминокислоты, которая находится на этом месте, и какая должна была быть.

Серповидно-клеточная анемия

Наиболее частой аномалией структуры гемоглобина является гемоглобинопатия. При этом в случае гомозиготного носительства имеется в виду серповидно-клеточная анемия, а при гетерозиготном носительстве – серповидно-клеточная аномалия.

Заболевание впервые описал в 1910 г. Herrick у темнокожего американского студента из Вест-Индии. В дальнейшем серповидно-клеточная анемия была описана другими учеными: Washburn (1911 г.), а также Cook, Meyer (1915 г.).

Наиболее распространена серповидно-клеточная анемия в Центральной Африке. Она часто встречается среди некоторых народов Индии, на острове Цейлон, в Турции, Иране, Ираке, Алжире, Тунисе, Кувейте, на острове Куба. В нашей стране гемоглобинопатия S была описана Л. Т. Джафаровой, В. Ю. Диковой в 1962 г. Заболевание встречается чаще всего в Азербайджане и Грузии.

Феномен серповидности является следствием пониженной растворимости гемоглобина, отдавшего кислород. Гемоглобин А, лишенный кислорода, растворим вдвое меньше, чем гемоглобин А, насыщенный кислородом. Растворимость гемоглобина S при отдаче кислорода уменьшается в 100 раз. Это приводит к образованию геля. При микроскопии выявляются кристаллы величиной 1,5 мкм, напоминающие по форме серповидные эритроциты, исчезающие после присоединения кислорода.

Гомозиготная форма гемоглобинопатии S

Клиническая картина гомозиготной формы гемоглобинопатии S складывается из умеренной нормохромной анемии и тромботических осложнений. Болезнь начинает проявляться лишь через несколько месяцев после рождения, так как фетальный гемоглобин не содержит патологической β-цепи. Кроме того, высокий уровень фетального гемоглобина у маленьких детей после появления патологической цепи уменьшает серповидность из-за повышенного сродства к кислороду.

Наиболее характерными симптомами серповидно-клеточной анемии у маленьких детей являются поражение костно-суставной системы: резкая болезненность суставов, припухлость стоп, кистей, голеней. Эти изменения связаны с тромбозом сосудов, питающих кости. Часто наблюдаются асептические некрозы головок бедренной и плечевой костей. Тромбозы нередко обусловливают инфаркты легких.

Больные чаще высокого роста, худые, с искривленным позвоночником; они нередко имеют высокий башенный череп, измененные зубы, инфантилизм, иногда признаки евнухоидизма. Боли в животе могут имитировать различные заболевания брюшной полости. Частым осложнением серповидно-клеточной анемии становятся нарушения зрения, связанные с изменением сосудов сетчатки. Тромбозы сосудов приводят к развитию артериовенозных анастомозов; на сетчатке могут быть периферические сосудистые и фиброзные пролифераты с участками черной пигментации. Кровоизлияния в стекловидное тело и отслоение сетчатки нередко приводят к слепоте.

На голенях встречаются язвы, особенно часто у больных серповидно-клеточной анемией на Ямайке.

Тромбозы крупных сосудов приводят к инфарктам в почках, в легких; нередки тромбозы сосудов мозга.

Селезенка у маленьких детей большая, однако в дальнейшем она уменьшается, и после 5 лет увеличение селезенки бывает редко. Это связано с «аутоспленэктомией» в результате фиброза селезенки, часто поражаемой инфарктами. Печень при серповидно-клеточной анемии также увеличена.

Картина крови

Анемия в большинстве случаев сравнительно небольшая, содержание гемоглобина не падает ниже 60–80 г/л. Цветовой показатель не выше единицы.

В крови выявляются серповидно-клеточные эритроциты, повышается содержание ретикулоцитов, а также количество эритрокариоцитов костного мозга, увеличивается содержание непрямого билирубина. СОЭ при серповидно-клеточной анемии обычно находится в пределах нормы, так как серповидные эритроциты оседают медленнее, чем нормальные.

Иногда в период обострения суставного или легочного процесса у детей развиваются тяжелые гемолитические кризы с появлением черной мочи, резким падением уровня гемоглобина, повышением температуры. В разгар инфекций или после них иногда развиваются так называемые апластические кризы с костномозговым разрушением эритрокариоцитов и изредка других форменных элементов. Как правило, исчезают ретикулоциты, снижается количество тромбоцитов, нейтрофилов. Апластические кризы при серповидно-клеточной анемии нередко наступают сразу у нескольких членов семьи, пораженных данным заболеванием. Если наступает ремиссия, то такие кризы больше

никогда не повторяются. Часто при серповидно-клеточной анемии, так же как и при микросфероцитозе, выявляется инфицирование парвовирусом.

Кроме апластических и гемолитических кризов, при серповидно-клеточной анемии описываются секвестрационные кризы, при которых значительная часть эритроцитов временно депонируется во внутренних органах, не разрушаясь. Это нередко приводит к тяжелому коллапсу.

Течение заболевания

Большинство больных серповидно-клеточной анемией погибают в раннем детстве; некоторые из них доживают до зрелого возраста. Беременность ухудшает состояние таких больных. Материнская смертность при серповидно-клеточной аплазии составляет 6%. Очень высока смертность плода.

Гетерозиготная форма гемоглобинопатии S (серповидно-клеточная анемия)

Больные никогда не знают о своей болезни; содержание гемоглобина и самочувствие у них нормальные. Единственным симптомом у некоторых больных является гематурия, связанная с мелкими инфарктами сосудов почек. Содержание патологического гемоглобина в эритроцитах больных гетерозиготной формой гемоглобинопатии невелико, и клинические проявления болезни наблюдаются лишь в период гипоксии: в случае тяжелой пневмонии, во время анестезии. Описаны тромбозы при больших нагрузках в горах, тромботические осложнения при подводном плавании.

Следует отметить, что тромбозами поражаются любые органы, страдающие при серповидно-клеточной анемии. Серповидность эритроцитов выявляется при использовании метабисульфитной пробы. При электрофорезе гемоглобина определяются 2 большие фракции – гемоглобина А и гемоглобина S.

Сочетание гетерозиготной формы серповидно-клеточной анемии с β-талассемией встречается часто. Болезнь протекает значительно мягче, чем гомозиготная β-талассемия и гомозиготная форма серповидно-клеточной анемии. Для сочетания β-талассемии с гемоглобинопатией S характерны значительное увеличение селезенки, выраженная гипохромия и мишеневидность эритроцитов. Тромботические осложнения бывают, но значительно реже, чем при серповидно-клеточной анемии. При данной форме заболевания отмечаются боли в суставах, сильные приступы болей в животе.

Дети, страдающие заболеванием, отстают от сверстников в физическом развитии. В эритроцитах обнаруживается значительное повышение уровня фетального гемоглобина. При β-талассемии, кроме HbS, А2 и фетального гемоглобина, выявляется гемоглобин А.

Прогноз при серповидно-клеточной анемии у большинства больных хороший; при серповидно-клеточной анемии большая часть больных умирает в детстве; прогноз лучше при сочетании серповидно-клеточной аномалии с талассемией.

Лечение серповидно-клеточной анемии – довольно тяжелая задача. Взрослые больные с нетяжелой серповидно-клеточной анемией нуждаются в лечении лишь в период кризов. Наиболее часто приходится бороться с тромботическими кризами. Нелегко выбрать обезболивающий препарат, так как наркотики могут усилить у больных дисфункцию легких после тромботических осложнений. Лечение больных серповидно-клеточной анемией требует прежде всего адекватного обеспечения жидкостью. Феномен

серповидности уменьшается при снижении концентрации гемоглобина в эритроцитах. Рекомендуется прием достаточного количества жидкости внутрь, при кризовом состоянии необходимо введение разведенного в 2 раза изотонического раствора хлорида натрия.

Очень важна борьба с инфекционными осложнениями, особенно у детей младшего возраста. В связи с легочными инфекциями, тромбозами у больных нередко наблюдаются признаки легочной недостаточности. Это приводит к гипоксии, которая усиливает серповидность. Рекомендуются оксигенотерапия, при выраженной анемии – переливание эритроцитов.

Иногда при серповидно-клеточной анемии проводят заменные трансфузии эритроцитов.

Лечения гетерозиготного состояния по гемоглобину S в большинстве случаев не требуется. Однако при кризах, возникающих у таких больных, лечение проводится по тем же принципам, что и лечение серповидно-клеточной анемии.

Анемии, обусловленные носительством аномальных стабильных гемоглобинов

Все гемоглобинопатии данной группы не дают клинических проявлений в гетерозиготном состоянии. Клиническая картина имеется лишь в гомозиготном состоянии и при комбинации этих видов гемоглобинопатии друг с другом или с талассемией. При гомозиготной гемоглобинопатии С обнаруживается легкое внутриклеточное разрушение эритроцитов с увеличением селезенки, нерезко выраженной желтухой с увеличением непрямого билирубина и желудочно-кишечным дискомфортом.

При гемоглобинопатии D, встречающейся в гомозиготном состоянии крайне редко, и при гемоглобинопатии Е в гомозиготном состоянии обнаруживаются легкая гемолитическая анемия, небольшое увеличение селезенки. Сочетание любой из этих гемоглобинопатий с талассемией дает гораздо более тяжелую клиническую картину и значительное увеличение селезенки.

Все вышеперечисленные виды гемоглобина характеризуются заменой в β-цепи.

Большинство описанных аномальных стабильных гемоглобинов встречаются крайне редко, они найдены в одной или нескольких семьях.

Лечения данной группы гемоглобинопатии как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состоянии чаще всего не требуется. При выраженном увеличении селезенки может дать эффект ее удаление.

Анемии, характеризующиеся носительством патологически нестабильных гемоглобинов

Термин «нестабильный гемоглобин» определяет неустойчивость молекул гемоглобина, при этом они выпадают в осадок в эритроците, что в конечном счете влечет за собой гемолитическую анемию у гетерозиготных носителей патологического гена.

Впервые данное заболевание было описано в 1952 г. ученым Cathie, который описал больного ребенка с врожденной гемолитической анемией. У данного ребенка после удаления селезенки во всех эритроцитах обнаруживались тельца Гейнца. Лишь спустя 18 лет у этого больного была установлена причина образования телец Гейнца – аномальная фракция гемоглобина. В 1964 г. было доказано, что часть гемоглобина у больных с тельцами Гейнца легко выпадает в осадок при небольшом нагревании.

Механизм развития

Заболевание наследуется по доминантному типу. Нестабильность молекулы гемоглобина обнаруживается тогда, когда аминокислотные замещения касаются связи глобина с гемом, связи α– и β-цепей глобина между собой.

Нестабильность молекулы гемоглобина выявляется также тогда, когда в участке молекулы глобина, к которой примыкает гем, неполярная аминокислота (глицин, валин, аланин) заменяется полярной аминокислотой (глутаминовой, аспарагиновой).

В результате нарушения стабильности при некоторых формах гемоглобинопатии в эритроцитах появляются множественные тельца-включения, обусловленные выпадением в осадок нестабильного гемоглобина. В других случаях в эритроцитах обнаруживаются единичные тельца Гейнца, представляющие собой либо гемоглобин, лишенный гема, либо преципитат изолированных цепей глобина.

Тельца Гейнца прикрепляются к внутренней поверхности мембраны эритроцита. При этом изменяются форма и гибкость эритроцитов. Селезенка выбивает из эритроцита тельца Гейнца, эритроциты теряют часть поверхности, и продолжительность их жизни укорачивается. После удаления селезенки в эритроцитах появляются тельца Гейнца, которые до операции нередко не определялись, при этом удлиняется продолжительность жизни эритроцитов.

Клиника

Клиническая картина заболевания весьма разнообразна, зависит от локализации аминокислотного замещения. У некоторых больных содержание гемоглобина нормальное, у других есть выраженная анемия со снижением содержания гемоглобина до 40–60 г/л. Тяжелая или среднетяжелая гемолитическая анемия выявляется с детства. Выраженность желтухи и анемии зависит от аминокислотного замещения и бывает различной. У ряда больных цвет кожи и склер нормальный, у других отмечается постоянная или периодическая выраженная желтушность. Селезенка у большинства больных увеличена, однако при некоторых формах гемоглобинопатии остается нормальной. У ряда больных увеличена печень; анемия нередко осложняется желчнокаменной болезнью. Изменения в скелете могут быть такими же, как и при микросфероцитозе; при легких формах они отсутствуют.

В картине крови при носительстве нестабильных гемоглобинов выявляется анемия различной выраженности, чаще нормохромная, иногда и гипохромная в связи с выпадением части гемоглобина в осадок, особенно если гем отщеплен от глобина. Обнаруживаются мишеневидность эритроцитов, анизоцитоз. Содержание ретикулоцитов всегда повышено. Имеется раздражение красного ростка костного мозга.

Картина крови и клинические проявления гемоглобинопатии зависят только от аминокислотного замещения. Одна и та же гемоглобинопатия у носителей аномального гемоглобина, не состоящих в кровном родстве, дает одинаковые клинические проявления.

При гемоглобинопатиях, характеризующихся повышенным сродством к кислороду, в результате развития тканевой гипоксии возможен эритроцитоз. В тех ситуациях, когда сродство к кислороду снижено, анемия характеризуется не повышенным разрушением

эритроцитов, а повышенным содержанием кислорода в тканях организма, при этом анемия не гемолитическая, она связана со снижением уровня эритропоэтина.

Лечение

Часть больных с нестабильными гемоглобинами не нуждается ни в каком лечении. Больным со значительными проявлениями болезни показано удаление селезенки. Оно эффективно у большинства больных, однако эффект операции чаще неполный. Полезны рибофлавин или его активные препараты. Вероятно, для целостности эритроцита имеет значение концентрация восстановленного водорода. Фермент, восстанавливающий глутатион, в качестве кофермента использует производное рибофлавина ФАД. При нестабильных гемоглобинах и неэффективности удаления селезенки целесообразно применять рибофлавин (по 10 мг 3 раза в день) или ФАД (флавинат по 2 мг 3 раза в день внутримышечно).

Приобретенные гемолитические анемии

Гемолитические анемии, связанные с воздействием антител (иммунные гемолитические анемии)

Иммунные гемолитические анемии – это большая гетерогенная группа заболеваний, общим для которых является участие антител или иммунных лимфоцитов в повреждении и преждевременной гибели эритроцитов или эритрокариоцитов.

Иммунные гемолитические анемии можно разделить на четыре группы: аллоиммунные, трансиммунные, гетерогенные, аутоиммунные.

При изоиммунных или аллоиммунных гемолитических анемиях антитела против антигенов эритроцитов больного или эритроциты, содержащие антигены, против которых у больного имеются антитела, попадают в организм больного извне. Это наблюдается при гемолитической болезни новорожденного, когда организм матери вырабатывает антитела, а через плаценту они проникают в кровоток ребенка. Другой пример аллоиммунной гемолитической реакции – разрушение эритроцитов при переливании эритроцитарной массы, не совместимых по системе АВ0, резус, против которой у больного имеются антитела.

Под трансиммунными гемолитическими анемиями понимаются такие, при которых антитела матери, страдающей аутоиммунной гемолитической анемией, проникают через плаценту и вызывают гемолитическую анемию у ребенка. Эти антитела направлены против общего антигена эритроцитов, имеющегося у матери и ребенка.

Третья группа иммунных гемолитических анемий – это гетероиммунные (гаптеновые) гемолитические анемии, связанные с появлением на поверхности эритроцитов больного нового антигена. Этот новый антиген может образовываться в результате фиксации к поверхности эритроцита лекарства, которое получает больной (пенициллин, цепорин, сульфаниламидные препараты). У небольшого количества лиц вырабатываются антитела против этого вновь образованного, чужеродного для организма антигена. Они соединяются с этим антигеном, что приводит к активации комплемента и растворению клеток непосредственно в кровеносном русле либо к повышенному разрушению последних фагоцитами. Гаптеном может быть также вирус, фиксированный на поверхности эритроцита. Антитела против вируса могут фиксироваться вместе с ним и привести эритроцит к гибели.

Аутоиммунные гемолитические анемии

Аутоиммунная гемолитическая анемия представляет собой форму иммунной гемолитической анемии, которая характеризуется выработкой антител против собственного неизмененного антигена. В такой ситуации иммунная система расценивает собственный антиген как чужеродный, вырабатывая против него антитела.

Аутоиммунные гемолитические анемии дифференцируются в зависимости от того, что становится объектом уничтожения: это могут быть как эритроциты периферической крови, так и эритрокариоциты костного мозга.

В первом случае имеет место аутоиммунная гемолитическая анемия с выработкой антител против антигенов эритроцитов периферической крови, во втором случае антитела вырабатываются против антигена эритрокариоцитов.

Все аутоиммунные гемолитические анемии независимо от клеточной направленности антител разделяются на идиопатические и симптоматические. Под симптоматическими формами понимают такие, при которых аутоиммунное разрушение эритроцитов развивается на фоне каких-либо других заболеваний, которым свойственно осложняться аутоиммунными цитопениями.

Аутоиммунные гемолитические анемии, не имеющие явной причины, необходимо относить к идиопатическим формам болезни. Аутоиммунные гемолитические анемии, возникающие после гриппа, ангины и других острых инфекций и принимающие в отличие от гетероиммунных хроническое течение, возникающие в период беременности или после родов, не следует относить к симптоматическим формам, так как эти факторы не вызывают болезнь, а провоцируют ее клинические проявления.

Аутоиммунные гемолитические анемии с антителами к антигену эритроцитов периферической крови делят на четыре вида на основании серологической характеристики антител: аутоиммунные гемолитические анемии с неполными тепловыми агглютининами; аутоиммунные гемолитические анемии с тепловыми гемолизинами; аутоиммунные гемолитические анемии с полными холодовыми агглютининами; аутоиммунные гемолитические анемии с двухфазными гемолизинами.

Наиболее часто определяются гемолитические анемии с неполными тепловыми агглютининами. Эта форма встречается у людей любого возраста. Гемолитические анемии с полными холодовыми агглютининами наблюдаются преимущественно у пожилых людей. Аутоиммунная гемолитическая анемия с двухфазными гемолизинами – достаточно редкая форма; она встречается в основном у маленьких детей.

При симптоматических формах болезни возраст больных может быть разным.

Причины заболевания

Под иммунологической толерантностью понимают отсутствие иммунологического ответа организма. Толерантность к собственным антигенам создается в эмбриональном периоде. Контакт с каким-либо антигеном в эмбриональном периоде приводит к тому, что организм становится толерантным к данному антигену. На этом основана способность организма отличать «свое» от «чужого».

Было установлено, что антитела вырабатываются В-лимфоцитами и их производными, а Т-лимфоциты осуществляют функцию помощников, без которых невозможен ответ В-клеток на антиген. Т-лимфоциты способны стимулировать ответ В-лимфоцитов, реагируя на общие детерминанты у ряда близких по структуре антигенов. Существует группа Т-лимфоцитов, так называемых Т-супрессоров, блокирующих включение В-лимфоцитов в процесс антителообразования. При дефиците Т-супрессоров В-лимфоциты могут реагировать на различные антигены, похожие на собственные, или на собственные неизмененные антигены; так начинается аутоиммунный процесс.

По-видимому, первым этапом аутоиммунной гемолитической анемии служит изменение антигена под влиянием лекарства, вируса, бактерий. Если эти изменения значительные, то могут вырабатываться антитела, но этот процесс не имеет отношения к аутоагрессии. Незначительные изменения в структуре антигена могут привести к срыву толерантности к собственным неизмененным антигенам.

Несомненно, имеется определенная генетическая предрасположенность к иммунным заболеваниям у людей.

Не исключено, что при разнообразных формах гемолитической анемии механизм срыва иммунологической толерантности различен. Вероятно, срыв иммунологической толерантности в связи с попаданием в организм похожего антигена имеет отношение к аутоиммунным гемолитическим анемиям с тепловыми антителами, где выявляются поликлональные антитела. Часто холодовые формы аутоиммунной гемолитической анемии развиваются на фоне уже имеющегося хронического лимфолейкоза либо лимфосаркомы.

Механизм развития

Различие в клинической картине между различными формами аутоиммунной гемолитической анемии определяется, с одной стороны, характером антител, с другой – антигеном, против которого направлены эти антитела. От антигена зависит гибель эритроцитов периферической крови или эритрокариоцитов костного мозга. Различна специфичность (а именно антигенная направленность) при различных формах аутоиммунных гемолитических анемий с периферическим разрушением эритроцитов.

Полные холодовые агглютинины вызывают агглютинацию эритроцитов при понижении температуры. На холоде происходит склеивание эритроцитов в участках тела с наиболее низкой температурой, в капиллярах пальцев рук и ног. Возникает синдром Рейно.

Неполные тепловые агглютинины в отличие от полных фиксируются на эритроцитах, не вызывая их агглютинации. Они нарушают активность клеточных ферментов, изменяют проницаемость мембраны эритроцитов для ионов натрия. Следует выделить, что антитела, связавшиеся с антигеном эритроцитов, в селезенке и, реже, в печени обусловливают фиксацию макрофагов, которые отщепляют от клеток часть мембраны. Вследствие данного процесса эритроциты уменьшаются в размерах, появляются микросфероцитозы. Часть эритроцитов полностью уничтожается макрофагами. Определенное участие в их гибели может принимать и комплемент, растворяющий эритроциты внутри сосудистого русла. Роль данного комплемента в уничтожении эритроцитов особенно велика при гемолизиновых формах гемолитических анемий, связанных с наличием как тепловых, так и двухфазных гемолизинов. При этих формах основное место занимает внутрисосудистое разрушение эритроцитов, хотя, по всей вероятности, определенное значение и при них имеет повышенный фагоцитоз эритроцитов в селезенке и печени.

Аутоиммунные гемолитические анемии против антигенов эритроцитов периферической крови

Аутоиммунная гемолитическая анемия с неполными тепловыми агглютининами. Клиническая картина аутоиммунных гемолитических анемий идентична как при идиопатической, так и при симптоматической формах. Начало болезни может быть различным, иногда даже очень острым.

На фоне полного здоровья развиваются резкая слабость, возможны боли в пояснице, боли в области сердца, одышка, сердцебиение, часто повышается температура. Достаточно быстро развивается желтуха, которая часто направляет врача на постановку неправильного диагноза инфекционного гепатита.

Если заболевание несет постепенный характер, то непосредственному началу предшествуют такие симптомы, как боли в суставах, боли в животе, повышение температуры тела.

Нередко болезнь развивается внезапно. Больные чувствуют себя удовлетворительно.

Среди основных признаков болезни выделяются общие симптомы анемии: увеличение сердца, систолический шум на верхушке и в пятой точке, тахикардия, головокружение, бледность, одышка, а также признаки, свойственные для гемолитической анемии: желтуха, увеличение размеров печени и селезенки.

Картина крови

В случаях острых гемолитических кризов уровень гемоглобина в крови снижается до крайне низких цифр (ниже 45 г/л). Как правило, у больных данного падения не отмечается, и содержание гемоглобина снижается не столь сильно (до 60–70 г/л). У ряда больных хронической аутоиммунной гемолитической анемией наблюдается небольшое снижение гемоглобина (до 90 г/л). Анемия чаще нормохромная или умеренно гиперхромная. Содержание ретикулоцитов повышено у большей части больных. У некоторых из них содержание ретикулоцитов повышается до очень больших цифр (до 87). У больных с симптоматическими формами болезни содержание ретикулоцитов ниже, чем при идиопатической форме. Иногда при тяжелом обострении болезни содержание ретикулоцитов снижается до 0,1–0,3%. Иногда при аутоиммунной гемолитической анемии наблюдается макроцитоз, но все же чаще обнаруживается микросфероцитоз. Количество микросфероцитов бывает таким же, как и при наследственном микросфероцитозе. Этот симптом неспецифичен для данного заболевания. При тяжелом течении болезни обнаруживаются фрагментированные, разрушенные эритроциты.

В костном мозге в большинстве случаев увеличен красный росток, но иногда количество эритрокариоцитов уменьшается. Вероятно, такие кризы связаны с очень большим количеством антител, вследствие чего разрушаются не только эритроциты периферической крови, но и эритрокариоциты. Нельзя исключить, что в основе таких кризов, так же как при микросфероцитозе и серповидно-клеточной анемии, участвует инфицирование парвовирусом. Уровень лейкоцитов крови зависит от того заболевания, которое легло в основу аутоиммунного разрушения эритроцитов.

Необходимо выделить, что при идиопатической форме аутоиммунной гемолитической анемии наблюдается значительное колебание количества лейкоцитов: при острых формах

болезни до 50–70 × 109/л со сдвигом до промиелоцитов, при хронических формах оно повышается незначительно или остается в пределах нормы. Иногда развивается выраженное уменьшение лейкоцитов.

Количество тромбоцитов у большинства больных нормальное или несколько снижается. Однако возможно сочетание аутоиммунной гемолитической анемии с выраженной аутоиммунной тромбоцитопенией или одновременное аутоиммунное поражение всех трех ростков. В одних случаях аутоиммунная гемолитическая анемия начинается одновременно с аутоиммунной тромбоцитопенией, в других – тромбоцитопения присоединяется спустя несколько месяцев или лет. У некоторых больных в начале болезни выявляется тромбоцитопения, а через определенное время развивается анемия, и тромбоцитопении может уже не быть.

Осмотическая резистентность при аутоиммунной гемолитической анемии с тепловыми агглютининами в большинстве случаев снижена. Содержание билирубина при аутоиммунной гемолитической анемии чаще повышено. По нашим данным, содержание билирубина повышается у 68% больных. Чаще всего это повышение сравнительно небольшое – от 25 до 45 мкмоль/л, хотя у отдельных больных оно достигает 60 мкмоль/л. У больных с идиопатической формой аутоиммунного разрушения эритроцитов повышение билирубина наблюдается чаще, чем при симптоматической форме. Увеличение билирубина идет главным образом за счет непрямого, не связанного с глюкуроновой кислотой. Следует отметить, что нормальное содержание билирубина не исключает аутоиммунной гемолитической анемии. Увеличение содержания прямого или связанного с глюкуроновой кислотой билирубина должно наводить врача на мысль о сопутствующем гепатите или закупорке желчевыводящих протоков.

В моче иногда увеличено содержание уробилина, однако это увеличение непостоянное и не указывает на гемолитическую анемию. В кале больных, как правило, обнаруживается значительное количество стеркобилина.

Содержание гемоглобина плазмы может быть увеличено за счет имеющегося у этих больных небольшого внутрисосудистого разрушения эритроцитов, однако чаще оно нормальное. Иногда при аутоиммунной гемолитической анемии с неполными тепловыми агглютининами наблюдается гемоглобинурия. У больных нередко выявляются изменения в составе белковых фракций, увеличение СОЭ.

У некоторой части больных повышается содержание глобулинов, обычно за счет иммуноглобулиновой фракции. Иногда при аутоиммунном разрушении эритроцитов бывает положительной реакция Вассермана (диагностика сифилиса).

Аутоиммунная гемолитическая анемия с тепловыми гемолизинами. Данная форма аутоиммунной гемолитической анемии, как правило, начинается исподволь, в более редких случаях возможно острое начало, такое же, как и при агглютининовой форме. Содержание гемоглобина снижается до 40–60 г/л. Больной может быть слегка желтушен, хотя при данной форме желтуха меньше, чем при агглютининовых формах анемии. Селезенка увеличена практически у половины больных, однако такое увеличение незначительно. Также в 50% случаев у больных увеличена печень. Главной особенностью гемолизиновой формы аутоиммунной гемолитической анемии является выделение мочи черного цвета. При этом в моче выявляют большое количество белка. Гемоглобинурия наблюдается сравнительно редко и не у всех больных гемолизиновой формой аутоиммунной гемолитической анемии, но у ряда больных постоянно обнаруживается гемосидерин. Уровень билирубина, как правило, повышается незначительно, в большинстве случаев даже находится в пределах нормы.

Иногда гемолизиновая форма болезни осложняется тромбозами периферических вен. Возможны приступы болей в животе, связанные с тромбозами мелких мезентериальных сосудов.

Картина крови при данной патологии часто сходна с таковой при агглютининовых формах аутоиммунной гемолитической анемии. Часто в крови выявляется большое количество микросфероцитов. Количество лейкоцитов у большинства больных повышено, нередко бывает сдвиг в лейкоцитарной формуле до миелоцитов. Количество тромбоцитов нормальное.

Дифференциальная диагностика гемолизиновой формы аутоиммунной гемолитической анемии в первую очередь проводится с болезнью Маркиафавы – Микели.

Аутоиммунная гемолитическая анемия с полными холодовыми агглютининами. Заболеванию присуще постепенное нарастание симптомов, при этом основными жалобами, которые предъявляют больные, являются жалобы общего характера: понижение работоспособности, слабость, недомогание, непереносимость холода. Большинство больных после воздействия холода отмечают посинение, а затем побеление пальцев рук, ног, а также ушей, кончика носа. Появляется резкая боль в конечностях. После длительного пребывания на холоде у таких больных часто развивается гангрена пальцев.

У некоторых больных после охлаждения появляется крапивница. В некоторых случаях увеличиваются печень и селезенка.

Картина крови

Уровень гемоглобина у большинства больных колеблется в пределах от 80 до 100 г/л. Содержание лейкоцитов и тромбоцитов обычно не снижается.

Холодовая форма аутоиммунной гемолитической анемии характеризуется аутоагглютинацией эритроцитов, которая проявляется сразу, во время взятия крови, и нередко мешает определению количества эритроцитов, СОЭ. Часто бывает аутоагглютинация в мазке. Эта агглютинация носит обратимый характер и полностью исчезает при подогревании. Содержание билирубина нормальное или незначительно повышено. При исследовании белковых фракций крови у ряда больных обнаруживается отдельная фракция белка, которая и представляет собой холодовые антитела. В моче у некоторых больных находят белок (свободный гемоглобин). Однако гемоглобинурию нельзя считать частым симптомом болезни.

Диагностика

Сочетание умеренной анемии с признаками повышенного разрушения эритроцитов, резкое ускорение СОЭ, синдром Рейно, изменения в белковых фракциях крови, невозможность определения группы крови и подсчета эритроцитов заставляют заподозрить холодовую гемагглютининовую болезнь и исследовать полные холодовые агглютинины.

Течение болезни обычно хроническое. Клинические проявления более выражены зимой и иногда почти полностью отсутствуют летом. У большинства больных кризов не бывает. Выздоровления от идиопатической формы практически не наступает. Крайне редко заболевание заканчивается смертью. Иногда холодовая форма иммунной гемолитической

анемии наблюдается как эпизод при заболевании вирусными инфекциями (гриппом, инфекционным мононуклеозом) или сразу после снижения температуры при такой инфекции. В этих случаях также могут появиться клинические признаки болезни (синдром Рейно, увеличение селезенки, снижение гемоглобина, резкое увеличение СОЭ, невозможность определения группы крови), однако все эти явления проходят полностью через 1–2 месяца.

Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия. Данная патология является наиболее редкой формой аутоиммунной гемолитической анемии. Заболевание характеризуется приступами озноба, лихорадкой, тошнотой, рвотой, сильными часто нестерпимыми болями в животе и появлением черной мочи спустя некоторое время после переохлаждения. Иногда, так же как и при холодовой агглютининовой болезни, выражен синдром Рейно.

В период криза иногда увеличивается селезенка, появляется желтушность.

Содержание гемоглобина при пароксизмальной холодовой гемоглобинурии вне криза бывает нормальным. В зимнее время при частых кризах содержание гемоглобина может падать до 70–80 г/л с подъемом содержания ретикулоцитов и раздражением красного ростка костного мозга.

В период криза иногда снижается количество лейкоцитов, изредка бывает небольшая тромбоцитопения, в моче обнаруживается большое количество белка, положительная проба Грегерсена на скрытую кровь. После криза иногда ненадолго остается гемосидеринурия (гемосидерин в моче).

Диагностика

Аутоиммунные гемолитические анемии – гетерогенная группа болезней, характеризующаяся общим признаком (анемией с признаками повышенного разрушения эритроцитов). Быстро развивающаяся анемия с повышением температуры до 38–39°С, пожелтением склер или появлением темной мочи, увеличением СОЭ прежде всего заставляет исключить аутоиммунную гемолитическую анемию. Чаще при этом обнаруживается повышение содержания билирубина, ретикулоцитов. Иногда выявляется увеличение селезенки и печени. Нередко таких больных ошибочно направляют в инфекционные больницы с подозрением на острый гепатит. Там обнаруживают выраженную анемию и лейкоцитоз со сдвигом до миелоцитов и ошибочно предполагают острый или хронический лейкоз, но в костном мозге не находят бластных клеток и обнаруживают раздражение красного ростка. Такая клиническая картина бывает не всегда. Иногда отсутствуют гипербилирубинемия, спленомегалия. Моча может быть красной, с повышенным содержанием белка, что дает основание врачу предположить острый гломерулонефрит. Однако отсутствие в красной моче эритроцитов и положительная реакция мочи на скрытую кровь заставляют заподозрить гемолизиновую форму аутоиммунной гемолитической анемии или болезнь Маркиафавы – Микели.

Малосимптомно протекающие формы аутоиммунной гемолитической анемии, не дающие тяжелых гемолитических кризов, возможны при наличии как неполных тепловых, так и полных холодовых агглютининов. Умеренная анемия, резкое увеличение СОЭ часто наводят врача на мысль об онкологическом заболевании. При этом у больного безрезультативно ищут опухоли самых разнообразных органов и систем. Однако исследование содержания ретикулоцитов, билирубина, выявление увеличенной селезенки

указывают на одну из форм аутоиммунного разрушения эритроцитов. Врач должен уточнить, как больной переносит холод.

Отсутствие такой же болезни у родственников, появление в первый раз гемолитической анемии среди полного здоровья, увеличение СОЭ, сочетание гемолитической анемии с тромбоцитопенией делают более вероятной аутоиммунную гемолитическую анемию. Этот диагноз можно подтвердить лишь при помощи специальных методов.

Серологическая диагностика. Серологическая диагностика аутоиммунных гемолитических анемий с неполными тепловыми агглютининами. Диагноз аутоиммунных гемолитических анемий подтверждается положительной прямой пробой Кумбса, которая помогает, как правило, выявить неполные антитела, фиксированные на поверхности эритроцитов.

Раньше предполагалось, что неполные антитела имеют одну валентность, поэтому не могут объединить два эритроцита. В настоящее время известно, что неполные тепловые агглютинины, фиксированные на эритроцитах, имеют две валентности. Отталкивание отрицательно заряженных эритроцитов противодействует незначительному притяжению эритроцитов, вызываемому неполными антителами, и в большинстве случаев неполные тепловые антитела не приводят к аутоагглютинации. Иногда в тяжелых случаях наблюдается аутоагглютинация у больных с тепловыми антителами. Это может привести к ошибке при определении группы крови. Прибавление к эритроцитам белка (альбумина, желатина) ведет к рассеиванию ионного облака и агглютинации эритроцитов, на которых фиксированы антитела, на этом основано определение резус-принадлежности.

Антитела при аутоиммунной гемолитической анемии выявляются при помощи прямой пробы Кумбса у 65% больных, у большинства больных с отрицательной прямой пробой Кумбса их можно установить при помощи агрегатгемагглютационной пробы.

Положительная прямая проба Кумбса, так же как и, по-видимому, агрегатгемагглютинационная проба, не является обязательным показателем аутоиммунной гемолитической анемии. Прежде всего это касается фиксации на эритроцитах белков, не относящихся к классу иммуноглобулинов. Такое явление наблюдается иногда при свинцовом отравлении, а также при выраженном ретикулоцитозе за счет фиксации трансферрина.

Диагностика аутоиммунной гемолитической анемии с тепловыми гемолизинами основана на определении этих тепловых гемолизинов в сыворотке больных. Прямая проба Кумбса часто оказывается отрицательной. Сыворотка больного в слабокислой среде вызывает гемолиз эритроцитов донора в присутствии комплемента. Положительная сахарозная проба, которая считается характерной для болезни Маркиафавы – Микели, может быть положительной и при гемолизиновой форме аутоиммунной гемолитической анемии. Сахарозная проба основана на разрушении эритроцитов комплементом. В классическом варианте этой пробы к эритроцитам больного прибавляют свежую сыворотку одногруппного донора и раствор сахарозы в кислом буфере. При болезни Маркиафавы – Микели комплемент в присутствии сахарозы разрушает эритроциты с патологически измененной мембраной. При гемолизиновой форме аутоиммунной гемолитической анемии разрушение клеток связано не с мембранным дефектом, а с присутствием на поверхности эритроцитов аутоантител.

Сахарозную пробу можно поставить в двух дополнительных вариантах: сыворотку больного смешивают с эритроцитами донора и определяют, приводит ли это к гемолизу в присутствии сахарозы (второй вариант). Можно также инкубировать сыворотку больного с собственными эритроцитами (третий вариант). При болезни Маркиафавы – Микели

оказывается положительным прямой, главный, вариант пробы и отрицательным – второй вариант, третий вариант пробы оказывается положительным, но гемолиз выражен слабее, чем в первом варианте.

Гемолиз выражен меньше при постановке первого, прямого, варианта пробы и бывает, хотя и не всегда, во втором (перекрестном) варианте пробы. Нередко оказывается положительной агрегатгемагглютинационная проба.

Диагностика холодовой гемагглютининовой болезни основана на определении в сыворотке титра полных холодовых антител. Для этого кровь больного берут в теплую, сухую пробирку и тотчас помещают ее в термостат при 37°С. После ретракции сгустка сыворотку отделяют и готовят последовательные ее разведения, кратные двум. Затем в пробы вносят суспензию отмытых донорских эритроцитов и инкубируют их при различной температуре (4, 20 и 37°С). Нормальная сыворотка при температуре 4°С может вызвать агглютинацию донорских эритроцитов в разведении, не превышающем 1 : 4. При наличии в сыворотке патологических холодовых антител их титр оказывается очень высоким. Агглютинация происходит при разведении сыворотки больного во много тысяч раз. Легкие формы болезни обусловливают агглютинацию в большом титре лишь при низких температурах, тогда как при температуре 20°С и тем более 37°С агглютинация не происходит. При тех же формах болезни, но с более тяжелой клинической картиной агглютинация может происходить и при 20°С.

Специфичность антител. При различных формах аутоиммунной гемолитической анемии антитела направлены против различных антигенов. Так, при аутоиммунной гемолитической анемии с неполными тепловыми агглютининами антитела направлены в большинстве случаев против антигена, относящегося к системе резус. Однако этот антиген не относится к обычным антигенам системы резус. Он имеется почти у всех людей независимо от их резус-принадлежности и связан с участком мембраны эритроцитов, на котором прикреплены антигены системы резус. В мире обнаружено лишь несколько человек без этого антигена.

Лечение

Лечение аутоиммунных гемолитических анемий с неполными тепловыми агглютининами зависит от формы и стадии процесса. Нередко возникает необходимость в ургентной терапии, и от правильности выбранной врачом тактики зависят жизнь и трудоспособность больного.

Наиболее остро протекают аутоиммунные гемолитические анемии с неполными тепловыми агглютининами. Прогноз этих форм анемии был очень плохим до применения глюкокортикостероидов.

В настоящее время основными средствами, применяемыми при купировании гемолитических кризов при тепловых формах аутоиммунной гемолитической анемии, служат глюкокортикостероидные гормоны.

Доза преднизолона в начале заболевания зависит от остроты процесса. В некоторых случаях острый гемолитический криз купируют назначением преднизолона по 50–60 мг/сут. Однако в ряде случаев эта доза оказывается недостаточной, и ее увеличивают до 80, 100 и даже 150 мг/сут. Следует подчеркнуть, что если преднизолон вводится внутримышечно, то его доза должна быть вдвое, а при введении внутривенно – вчетверо больше, чем при приеме внутрь.

Первыми признаками достаточности дозы преднизолона являются снижение температуры, уменьшение общей слабости, прекращение падения гемоглобина. Только на 3–4-й день от начала лечения гемоглобин начинает подниматься, уменьшается желтуха.

Дозу преднизолона начинают снижать сразу после нормализации или значительного улучшения показателей крови, ее уменьшают медленно, под контролем анализов крови. Большие дозы преднизолона можно снижать более решительно, по 2,5–5 мг в день. В дальнейшем, когда больной получает небольшие дозы (30 мг/сут. и менее), их снижают уже значительно медленнее (по 2,5 мг за 3–5 дней), а при совсем малых дозах – еще более медленно (по 1/4 таблетки за 10–15 дней).

Если аутоиммунная гемолитическая анемия проявляется впервые не острым гемолитическим кризом, а умеренной анемией (70–80 г/л) с удовлетворительным общим состоянием больного, то можно применить преднизолон в дозе 25–40 мг/сут.

У небольшой части больных (3,8%) однократное применение преднизолона приводит к выздоровлению с полной и стойкой нормализацией показателей крови и отрицательной пробой Кумбса и агрегатгемагглютинационной пробой. У 7,3% больных удается получить ремиссию, при которой состояние хорошее, гематологические показатели нормальные.

Почти у половины больных лечение преднизолоном дает временный эффект, снижение дозы или отмена лекарства приводят к рецидиву заболевания. Приблизительно у половины этих больных возникает обострение при снижении дозы преднизолона до 15–20 мг, у половины наступает рецидив через несколько недель после полной отмены препарата. Повторное назначение преднизолона у тех же больных в большинстве случаев приводит к нормализации уровня гемоглобина, однако нередко при этом приходится прибегать к более высоким дозам глюкокортикостероидных гормонов, чем в первый раз. Эти больные вынуждены долго принимать преднизолон, а это влечет за собой ряд осложнений (синдром Кушинга, стероидный диабет, стероидные язвы, повышение артериального давления и др.).

При тяжелых обострениях аутоиммунной гемолитической анемии больные нередко нуждаются в переливаниях кровезамещающих жидкостей.

Надо помнить, что переливание эритроцитарной массы не является непосредственным лечением аутоиммунной гемолитической анемии, представляя собой всего лишь вынужденную меру. После улучшения общего состояния больного переливания производить не следует.

Если стероидная терапия дает временный или неполный эффект, то возникает вопрос об удалении селезенки и применении иммунодепрессантных препаратов.

Удаление селезенки при аутоиммунных гемолитических анемиях проводилось еще в начале XX в.

Эффективность данной операции при идиопатической форме аутоиммунной гемолитической анемии с неполными тепловыми агглютининами весьма вариабельна и составляет, по данным разных авторов, 25–86%, что объясняется различиями контингента больных.

У 64,6% больных достигнуто полное улучшение, при котором не было обострений, и лишь положительные пробы на антитела не позволяли считать этих больных выздоровевшими. У 20,9% было значительное улучшение, частота кризов уменьшилась, для купирования кризов требовалась гораздо меньшая доза преднизолона.

Назначение больших доз преднизолона в день операции и в ближайший период после нее способствовало значительному снижению послеоперационной смертности и собственно более широкому использованию удаления селезенки при аутоиммунной гемолитической анемии. Действительно, когда разрушение эритроцитов происходит преимущественно в селезенке, имеется много шансов на хороший результат от удаления селезенки. Однако и тогда, когда эритроциты разрушаются и в печени, и даже в сосудах при тепловых гемолизиновых формах, можно рассчитывать на успех удаления селезенки, хотя несколько меньший и более отсроченный. Успех в этих случаях обусловлен скорее всего участием селезенки в выработке антител и в процессе фрагментации мембраны эритроцитов, их превращения в микросфероциты.

Наибольшую опасность в послеоперационном периоде представляют тромботические осложнения.

Тромботические осложнения нередко развиваются в период максимального повышения уровня тромбоцитов, а именно на 8–10-й день после операции. Для профилактики тромботических осложнений используется гепарин, который назначается сразу после операции (по 5000 ЕД в кожу живота 2–3 раза в сутки в течение недели). Затем можно применить курантил по 50 мг 3–4 раза в сутки или трентал по 100 мг 3 раза в сутки в течение 1,5–2 месяцев.

Удаление селезенки обычно рекомендуют при аутоиммунной гемолитической анемии больным, которые по необходимости постоянно употребляли в течение 4–5 месяцев преднизолон или которые имели частые обострения в течение года, когда интервалы в лечении преднизолоном не превышают 2 месяцев. Особенно важно не затягивать лечение глюкокортикостероидными гормонами у молодых людей. Удаление селезенки показано молодым, так как у них крайне нежелательно без специальных показаний применять иммунодепрессантные препараты.

Возможно удаление селезенки при симптоматических формах аутоиммунной гемолитической анемии, в комбинации с хроническим активным гепатитом.

Эффективность удаления селезенки при гемолизиновых формах аутоиммунной гемолитической анемии меньше, чем при агглютининовых. Редко у больных наблюдается полное улучшение, но состояние больных после удаления селезенки улучшается, гемолитические кризы становятся менее тяжелыми, более редкими. Опасность тромботических осложнений при гемолизиновой форме болезни особенно велика. Необходима особенно тщательная их профилактика.

Иммунодепрессантные препараты применяются при аутоиммунной гемолитической анемии. 6-меркаптопурин и близкий к нему по структуре азатиоприн тормозят индуктивную фазу синтеза антител, мешают нормальной бласттрансформации и размножению лимфоцитов, в основном подавляют выработку IgG и мало влияют на выработку IgM. Препарат применяется в дозе от 100 до 200 мг/сут.

Кроме азатиоприна, при аутоиммунных гемолитических анемиях с неполными тепловыми агглютининами применяют циклофосфан по 400 мг через день, винкристин по 2 мг 1 раз в неделю.

Существуют различные взгляды на применение иммунодепрессантных препаратов при аутоиммунной гемолитической анемии. Эффект наступает не сразу, поэтому препараты нецелесообразно назначать в острую фазу болезни. С их помощью можно попытаться избавиться от преднизолона, особенно при неэффективности удаления селезенки. Большинство больных переносят препараты хорошо. В период приема намечается четкая

репарация (особая функция клеток, заключающаяся в способности исправлять химические повреждения и разрывы в молекулах), благодаря чему удается снизить дозу преднизолона, однако получить стойкое улучшение удается очень редко.

Применение иммунодепрессантных препаратов, особенно у детей, крайне нецелесообразно без серьезных показаний. Необходимо помнить об их мутагенном эффекте.

Иммунодепрессантные препараты должны применяться лишь в случаях неэффективного удаления селезенки.

Лечение аутоиммунной гемолитической анемии с полными холодовыми агглютининами имеет некоторые особенности.

Отмечается большее снижение эффективности глюкокортикостероидной терапии, чем при тепловых формах. Следует отметить, что при гемолитических кризах глюкокортикостероидные гормоны назначают в намного меньшей дозе, чем при тепловых формах: по 25 мг/сут.

Определенную пользу приносят иммунодепрессанты, особенно хлорбутин. На фоне приема хлорбутина (2,5–5 мг/сут.) или циклофосфана (по 400 мг через день) у больных становятся меньше непереносимость холода и проявления повышенного разрушения эритроцитов. Однако после отмены препарата вновь появляются те же признаки болезни. Удаление селезенки при этой форме болезни неэффективно.

В настоящее время для лечения аутоиммунной гемолитической анемии с полными холодовыми агглютининами используют плазмаферез; при этом следует постоянно подогревать извлеченную кровь, чтобы предотвратить процесс склеивания эритроцитов. Лечение плазмаферезами может сочетаться с иммунодепрессантной терапией. Самочувствие больных при холодовых формах лучше, чем при тепловых, состояние многие годы остается удовлетворительным и в большинстве случаев они не теряют трудоспособности.

Прогноз при аутоиммунных гемолитических анемиях зависит от формы болезни.

В случае если заболевание имеет идиопатическую форму, то у большинства больных состояние улучшается от применения преднизолона, однако выздоровление наблюдается не более чем у 10% больных. После удаления селезенки у 63% больных наблюдается улучшение состояния, и значительное улучшение наступает у 15%. Определенная часть больных с улучшением поддается лечению иммунодепрессантными препаратами. Таким образом, современная терапия дает хороший эффект у большинства больных данной формой аутоиммунной гемолитической анемии (90%).

В случае симптоматической формы заболевания прогноз обусловлен в первую очередь заболеванием, вызвавшим аутоиммунную гемолитическую анемию. У ряда больных с симптоматической формой болезни (при циррозе печени, при хроническом лимфолейкозе) удается получить определенный эффект от удаления селезенки в отношении аутоиммунной гемолитической анемии.

Трудоспособность у большинства больных аутоиммунной гемолитической анемией восстанавливается, но у ряда больных все методы терапии дают лишь временное улучшение.

У небольшого числа больных (по разным данным, 3–4%) не удается получить эффекта в острый период даже от больших доз преднизолона. Причиной смерти, кроме острого

разрушения эритроцитов, могут быть тромботические осложнения – тромбозы мозговых или мезентериальных сосудов.

Иногда к смерти приводит снижение кортикостероидов, возникающие во время тяжелых травм, инфекций, у больных, несколько лет принимавших большие дозы преднизолона, что должен учитывать врач и назначать такую дозу преднизолона, при которой у больного не снижается артериальное давление.

Прогноз при холодовых формах аутоиммунной гемолитической анемии неплохой в отношении жизни, однако получить ремиссию удается достаточно редко.

Парциальная красноклеточная аплазия (аутоиммунная гемолитическая анемия с антителами к эритрокариоцитам костного мозга)

Парциальная красноклеточная аплазия (ПККА) – это синдром с резким подавлением продукции эритроцитов, изолированной нормохромной анемией и глубокой ретикулоцитопенией.

Впервые ПККА описал в 1922 г. Kaznelson. В дальнейшем был описан ряд случаев этого заболевания, при этом у значительной части больных выявлена опухоль вилочковой железы (тимома).

В последующем появились описания врожденной формы ПККА, которая проявлялась в первые 2 года жизни. В настоящее время описано не более 300 больных ПККА и показано, что это не одно, а несколько различных заболеваний. В одних случаях даже при длительном наблюдении за больным не удается выявить связи ПККА с какими-либо другими болезнями (идиопатическая форма ПККА). В других случаях ПККА связана с опухолью вилочковой железы; нередко этот синдром становится первым проявлением какого-либо гемобластоза. Некоторые авторы выделяют особую (подростковую) форму ПККА с благоприятным течением.

Клинические признаки

Болезнь начинается постепенно. Жалобы, предъявляемые больными: на недомогание, на резкую слабость, быструю утомляемость, боли в области сердца.

При объективном осмотре таких больных наблюдается бледность кожных покровов, а также видимых слизистых оболочек, при этом отсутствует их желтушность. Как правило, температура тела в пределах нормы. В связи с гемосидерозом достаточно часто увеличивается печень. Селезенка увеличена редко.

Картина крови

У большинства больных ПККА выявляется выраженная нормохромная анемия с малым количеством ретикулоцитов; число лейкоцитов чаще нормальное или даже увеличенное, однако у ряда больных выявляется умеренная лейкопения, иногда – нейтрофильный сдвиг влево. Количество тромбоцитов чаще нормальное, гораздо реже слегка сниженное. СОЭ значительно увеличена.

В костном мозге чаще выявляются угнетение эритроидного ростка при нормальном содержании мегакариоцитов и гранулоцитов, иногда фагоцитоз эритрокариоцитов макрофагами. В костном мозге соотношение между кроветворной частью и жиром нормальное; характерны структурные изменения.

Течение хроническое, в некоторых случаях получается достичь ремиссии, однако у большинства терапевтические мероприятия не приводят к полной нормализации гематологических показателей. У ряда больных на фоне ПККА начинают постепенно проявляться признаки гемобластоза. Выявляются палочкоядерный сдвиг или напоминающий пельгеровскую аномалию, появляются базофилия, эозинофилия, иногда моноцитоз. Цитогенетическое исследование на начальных этапах болезни не выявляет изменений. В редких случаях по мере прогрессирования процесса может выявиться клон опухолевых (лейкозных) клеток. Иногда постепенно выявляются признаки своеобразного миелопролиферативного заболевания без Ph′-хромосомы. В некоторых случаях развиваются эритромиелоз, острый недифференцируемый лейкоз, при котором на поверхности бластов можно обнаружить эритробластный антиген. У части больных ПККА выявляется М-градиент, в состав которого чаще всего входит IgG.

Подростковая форма ПККА. Существует особая форма заболевания, выявляемая в возрасте от 12 до 22 лет. Эта форма начинается также постепенно, но развивается быстрее, чем у взрослых. У некоторых больных удается прощупывать селезенку. Морфологические изменения такие же, как при ПККА у взрослых: выраженная анемия при отсутствии ретикулоцитов и нормальном количестве нейтрофилов и тромбоцитов, отсутствие или резкое снижение содержания эритрокариоцитов в костном мозге.

В отличие от антител, характерных для аутоиммунной гемолитической анемии с неполными тепловыми агглютининами, антитела, снятые с поверхности эритроцитов больных ПККА, фиксируются ко всем донорским эритроцитам, кроме обработанных папаином. Антитела с эритроцитов больных аутоиммунной гемолитической анемией с неполными тепловыми агглютининами фиксируются как на неизмененных донорских эритроцитах, так и на обработанных папаином. Значение этих антител в механизме развития ПККА неясно, но они выявляются как у взрослых людей, страдающих ПККА, так и при подростковой и врожденной формах ПККА.

У значительной части больных ПККА в сыворотке выявляется М-градиент, т. е. имеются моноклональные антитела.

Механизм развития подростковой формы до конца не ясен. Много работ посвящено изучению врожденной формы Дайемонда – Блекфана. Известно, что эта болезнь наследственная. У некоторых детей с редукцией красного ростка был найден ингибитор, относящийся к классу IgG, но у них была другая форма болезни – так называемая транзиторная эритробластопения, дающая спонтанные ремиссии. Имеются данные о том, что при синдроме Дайемонда – Блекфана есть иммунные лимфоциты, нарушающие эритроидное кроветворение, но строгих доказательств не получено.

Синдром Дайемонда – Блекфана. Болезнь обычно начинается у детей, не достигших 4 месяцев; обращают внимание на резкую бледность ребенка. Иногда при случайном анализе крови выявляют выраженную анемию. Заболевание поражает одинаково часто детей обоего пола.

Как и при анемии Фанкони, при синдроме Дайемонда – Блекфана иногда наблюдаются изменения в больших пальцах рук. Кроме того, некоторые больные имеют короткую шею, как при синдроме Шерешевского – Тернера. Увеличение печени и селезенки нехарактерно, за исключением больных, получивших многочисленные гемотрансфузии. В

этих случаях гепатомегалия и увеличение селезенки связаны с гемосидерозом органов. Частый симптом – задержка роста.

В анализах крови – выраженная анемия, ретикулоцитопения, угнетение красного ростка костного мозга при нормальном количестве нейтрофилов и тромбоцитов.

Увеличено содержание фетального гемоглобина. Дайемонд с соавторами обнаружили, что уровень фетального гемоглобина у 9 из 12 шестимесячных детей колеблется от 5 до 25%, тогда как у детей контрольной группы его содержание не превышало 5%.

Выявить антитела к эритробластному антигену в сыворотке у детей не удается. На поверхности эритроцитов при помощи агрегатгемагглютинационной пробы обнаруживаются антитела, чаще класса IgA, реже – IgG.

Диагностика

О ПККА у взрослых людей следует думать тогда, когда при выраженной анемии отсутствуют или резко снижены ретикулоциты, а уровень тромбоцитов и нейтрофилов нормальный или почти нормальный. В костном мозге чаще отсутствуют или почти отсутствуют эритрокариоциты при нормальном количестве нейтрофилов и мегакариоцитов, нет увеличения количества бластов. Следует отметить, что редукция красного ростка развивается не только при ПККА. Достаточно частым явлением служит ее развитие при обычной форме аутоиммунной гемолитической анемии с неполными тепловыми агглютининами в период тяжелого обострения. Так как антител становится много, они уничтожают не только периферические эритроциты, против антигена которых они направлены, но и эритрокариоциты, на поверхности которых также имеется этот антиген, но в значительно меньшем количестве. При таких формах в отличие от ПККА повышена температура. Помогает исследование специфичности антител.

После выявления ПККА следует исключить опухоль вилочковой железы, для этого рентгенологически тщательно исследуют переднее средостение, а при подозрении на тимому делают пневмомедиастинограмму.

У детей при синдроме Дайемонда – Блекфана бывают те же изменения крови. Дети легко реагируют на лечение глюкокортикостероидами, поэтому возможны диагностические ошибки, если впервые исследуют содержание ретикулоцитов и производят стернальную пункцию после назначения преднизолона.

В этих случаях обнаруживают раздражение красного ростка костного мозга, а не его угнетение и повышенное содержание ретикулоцитов, а не пониженное. Необходимо исследовать костный мозг и содержание ретикулоцитов до назначения преднизолона или через некоторое время после его отмены.

Лечение ПККА требует длительного времени и не всегда эффективно, но обеспечивает улучшение более чем у половины больных. Если ПККА – следствие опухоли вилочковой железы, то необходимо удаление вилочковой железы, хотя операция без дополнительного лечения не всегда приводит к улучшению состояния. Большие дозы преднизолона эффективны при подростковой форме ПККА, при синдроме Дайемонда – Блекфана и редко улучшают состояние взрослых. Чаще преднизолон если и эффективен, то временно. У подростков хорошие результаты дает удаление селезенки, что само по себе может привести к улучшению, у взрослых так бывает крайне редко. Во время удаления селезенки врач назначает преднизолон для профилактики снижения в крови кортикостероидов, так как больные долго принимают его до операции. В качестве профилактики тромбоза

используют гепарин, вводимый в кожу живота по 5000 ЕД 2–3 раза в день. В дальнейшем с той же целью гепарин заменяют курантилом.

В тех случаях, когда удаление селезенки не приносит результатов, используют цитостатики. Вначале лечат одним препаратом; заранее указать наиболее эффективный препарат невозможно. Для профилактики гемосидероза используют десферал. В некоторых случаях полезны повторные плазмаферезы.

У больных с опухолью вилочковой железы после удаления опухоли назначают один из цитостатических препаратов.

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного

Под гемолитической болезнью плода и новорожденного понимают гемолитическую анемию, возникающую в связи с антигенным различием эритроцитов матери и ребенка, выработкой антител иммунокомпетентной системой матери против этого антигена, проникновением антител через плаценту и разрушением эритроцитов плода или ребенка под влиянием этих антител. Чаще всего антитела направлены против антигенов системы резус. Они вырабатываются иммунной системой резус-отрицательной женщины. Реже антитела направлены против групповых антигенов А или В ребенка и вырабатываются в организме матери группы 0.

Механизм развития

Гемолитическая болезнь, связанная с резус-несовместимостью, развивается в результате проникновения антител матери через плаценту. Эти антитела фиксируются на поверхности эритроцитов плода, вследствие чего разрушаются макрофагами. Развивается гемолитическая анемия с очагами экстрамедулярного (внекостномозгового) кроветворения, увеличением количества непрямого билирубина, высокотоксичного для плода.

Иммунизация матери резус-положительными эритроцитами плода происходит в родах, значительно реже женщина иммунизируется до беременности, обычно при трансфузии эритроцитов с отсутствующим у женщин антигеном. Было показано, что вероятность иммунизации женщины значительно выше тогда, когда муж и жена имеют одну и ту же группу крови по системе АВ0.

Термин «гемолитическая болезнь новорожденных» часто используют для обозначения анемии, связанной с резус-несовместимостью. Однако этот термин подразумевает и другие формы гемолитической анемии, в частности гемолитическую анемию, связанную с несовместимостью по системе АВ0, которая существует приблизительно в 20% всех беременностей. Лишь в 10% беременностей, несовместимых по системе АВ0, антитела матери влияют на плод. Гемолитическая болезнь АВ0 встречается у детей, матери которых имеют группу крови 0. Нормальные изоагглютинины АВ0 принадлежат к классу IgM. Они не проходят через плаценту. Однако у 10% здоровых людей группы 0 имеются антитела против антигенов А и В, относящиеся к классу IgG. Такие антитела обнаруживаются как у женщин, так и у мужчин и не зависят от предшествующей иммунизации. Эти антитела проходят через плаценту и могут вызывать гемолитическую анемию у плода или новорожденного. Среди детей-первенцев гемолитическая анемия АВ0 встречается так же часто, как и среди детей, рожденных от вторых и третьих родов.

Частота гемолитической болезни новорожденных, связанная с резус-несовместимостью, возрастает с каждыми последующими родами.

Клиника

Клиническая картина гемолитической болезни различается в зависимости от количества антител, проникающих через плаценту. В самых тяжелых случаях у плода развиваются обширные отеки, асцит, появляется транссудат в плевральной полости. Ребенок может родиться мертвым или в крайне тяжелом состоянии. Резкий отек связывают с недостаточностью кровообращения вследствие тяжелой анемии. При менее тяжелых формах у детей при рождении оказываются увеличенными печень и селезенка, кожа бледна. Желтуха развивается в первые сутки. В связи с малокровием возникают кардиомегалия (увеличение размеров и массы сердца) и недостаточность кровообращения.

Одним из наиболее опасных симптомов гемолитической болезни новорожденных является ядерная желтуха с симптомами поражения нервной системы: ритмичные сокращения глазных яблок, судорожными подергиваниями, повышенным тонусом сосудов, криком высокой тональности, в самых тяжелых случаях – генерализованными судорогами. В дальнейшем у детей, выживших после тяжелой желтухи, развиваются необратимые изменения нервной системы: глухота, асимметричная спастичность. Иногда в дальнейшем страдают интеллект, познавательные функции. Критический уровень непрямого билирубина, при котором развивается ядерная желтуха, равен 310–344 мкмоль/л.

Встречается также легкая форма болезни, при которой отмечается бледность кожи почти без желтушности, снижается уровень гемоглобина и эритроцитов, слегка увеличиваются печень и селезенка.

При несовместимости по системе АВ0 клиническая картина болезни значительно легче, чем при резус-несовместимости. Достаточно редко отмечается существенное увеличение размеров печени и селезенки, незначительнее выражены анемия, гипербилирубинемия.

Ядерная желтуха весьма нехарактерна для гемолитической болезни АВ0.

Картина крови зависит от тяжести заболевания. Содержание гемоглобина при тяжелых формах болезни снижается при рождении до 60–80 г/л. Существенно повышено содержание ретикулоцитов (до 10–15%), в периферической крови большое количество эритрокариоцитов. Увеличено содержание лейкоцитов, характерен нейтрофильный сдвиг влево.

Л. С. Персианинов по тяжести разделил гемолитическую болезнь новорожденных на 3 степени. В качестве критерия используют 2 лабораторных показателя (гемоглобин и билирубин) и один клинический (отечность).

При I степени тяжести содержание гемоглобина превышает 150 г/л, концентрация билирубина не выше 86 мкмоль/л и отмечается лишь отечность подкожной клетчатки; при II степени уровень гемоглобина колеблется в пределах от 100 до 150 г/л, билирубина – в пределах от 80 до 137 мкмоль/л и обнаруживаются отечность и асцит; при III – содержание гемоглобина ниже 100 г/л, билирубина – выше 139 мкмоль/л, выявляется универсальный отек. Постепенно содержание гемоглобина снижается, иногда до 30–40 г/л, появляются выраженный эритрокариоцитоз, иногда мегалобласты. В редких случаях обнаруживаются клетки, очень напоминающие бласты. Бывают выраженный анизоцитоз,

полихромазия. Для резус-несовместимости не характерно присутствие сфероцитов. В самых тяжелых случаях снижается уровень тромбоцитов.

При несовместимости по системе АВ0 анемия значительно легче, чем при резус-несовместимости. Однако при этом также повышен уровень ретикулоцитов. В периферической крови обнаруживаются эритрокариоциты, хотя их немного (5–10 на 100 лейкоцитов). При этой форме появляются сфероциты, которые неотличимы от сфероцитов при наследственном микросфероцитозе.

Лабораторная диагностика

Исследования следует проводить, когда у новорожденного снижается уровень гемоглобина, повышается содержание непрямого билирубина. Эритроциты ребенка содержат антитела, выявляемые по прямой пробе Кумбса. Сыворотка матери содержит неполные антитела, выявляемые по непрямой пробе Кумбса с пулом донорских резус-положительных эритроцитов той же группы или группы 0. Если резус-принадлежности ребенка и матери совпадают или ребенок резус-отрицательный, у матери группа крови 0, а у ребенка А, В или АВ и имеются признаки гемолитической анемии, то возникает предположение о несовместимости по системе АВ0. В пользу этого говорит обнаружение у матери в сыворотке антител против антигенов А или В (в зависимости от группы крови ребенка), относящихся к классу IgG. Проба на «иммунные» изоагглютинины, дающие гемолиз при 37°С в присутствии комплемента, недостаточно специфична, так как его могут давать иногда антитела класса IgM, не имеющие отношения к гемолитической болезни новорожденного. Имеют значение отрицательный результат пробы, а также определение в сыворотке ребенка группы А антител против этого антигена, а у ребенка группы В – антител против антигена В. Иногда бывает положительной прямая проба Кумбса, но антигены А и В на эритроцитах новорожденного находятся на большом расстоянии, поэтому у ряда больных прямая проба Кумбса оказывается отрицательной.

Антенатальная диагностика гемолитической болезни новорожденного, связанной с резус-несовместимостью, прежде всего предполагает динамическое исследование антител в сыворотке матери против резус-антигена (D). Нарастание титра антител в течение беременности говорит о возможности резус-несовместимости у плода. Для антенатальной диагностики используется трансабдоминальный амниоцентез. Данную процедуру следует проводить лишь после ультразвукового исследования плаценты и плода.

Имеют значение нарастание уровня билирубина и, следовательно, динамическое исследование этого показателя.

Дифференциальная диагностика гемолитической болезни новорожденного осуществляется с другими типами анемий у новорожденных, особенно с неонатальной анемией в результате кровопотери от различных причин, в том числе при проникновении крови от плода к матери или межблизнецовой трансфузии, когда у одного близнеца может быть анемия, а у другого – эритроцитоз. При острой кровопотере наблюдаются нормохромная анемия и шок, при хронической – выраженная гипохромная анемия с повышением уровня ретикулоцитов и появлением эритрокариоцитов. Не характерны увеличение селезенки, повышение уровня билирубина. Фетоматеринское кровотечение подтверждается обнаружением в крови матери большого количества фетального гемоглобина, выявляемого как химически, так и гистохимически по методу Клейхауэра. Гемолитическую болезнь приходится дифференцировать с другими видами гемолитической анемии у мальчиков с дефицитом активности фермента Г-6-ФД. Использование женщиной перед родами лекарств, способных вызвать гемолиз,

смазывание пуповины такими лекарствами могут привести к гемолитическому кризу у ребенка с резким падением гемоглобина, повышением уровня ретикулоцитов и эритрокариоцитов, увеличением селезенки. При этом прямая проба Кумбса оказывается отрицательной, у матери не находят антител против эритроцитарных антигенов ребенка.

Лечение гемолитической болезни новорожденного – достаточно длительная и сложная задача. В тяжелых случаях на первом месте стоят борьба с асфиксией и коррекция ацидоза. Одним из методов лечения тяжелых форм гемолитической болезни новорожденных до сих пор является обменное переливание крови.

Впервые трансфузию эритроцитов при гемолитической болезни новорожденных применили в 1927 г. В тот период переливали кровь, совместимую лишь по системе АВ0, и часто использовали кровь отца. Смертность при данной манипуляции составляла 40%. После открытия резус-фактора и выяснения причин гемолитической болезни новорожденного детям начали переливать резус-отрицательную кровь, что снизило летальность до 30%. В дальнейшем женщин стали родоразрешать на 2–3 недели раньше положенного срока и переливать резус-отрицательную кровь; смертность снизилась до 20%, а после введения в практику обменных переливаний крови смертность составляет около 10%.

Следует отметить, что заменные переливания нередко дают серьезные осложнения, в первую очередь при нарушении техники переливаний. Необходимо использовать только свежую кровь, хранившуюся ни в коем случае не более 4 дней (лучше не более 2 дней). Вводить кровь следует не очень быстро, не быстрее 10 мл/мин. Иногда причиной смерти становится воздушная эмболия. Введение холодной крови может привести к остановке сердца, приступу удушья. Одним из осложнений заменных переливаний может быть синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, как при массивных переливаниях крови. На первом этапе этого синдрома возможны тромботические осложнения, в том числе тромбозы портальных вен, затем может развиться выраженная кровоточивость с падением уровня тромбоцитов. Недостаточная асептика может вызвать септические осложнения. Как и все переливания, заменные переливания чреваты опасностью сывороточного гепатита. Заменные переливания, спасающие много новорожденных, можно использовать лишь при серьезных показаниях. Для их определения следят за уровнем непрямого билирубина, исследуют его прирост. У доношенных детей прирост, превышающий 5,2 мкмоль/л, а у недоношенных – 1,7 мкмоль/л, требует заменного переливания крови. Следует иметь в виду, что максимальный уровень билирубина при этой форме наблюдается на 3–4-й день болезни. Заменные переливания рекомендуются лишь при повышении уровня билирубина до 250–300 мкмоль/л. Используется кровь группы 0, совпадающая с резус-принадлежностью ребенка.

У доношенных новорожденных гемолитическая анемия, связанная с резус-несовместимостью, часто тяжелее, чем у детей, рожденных за 2–3 недели до срока. Это связано с меньшим количеством резус-антигена на поверхности эритроцитов у недоношенного ребенка. В отличие от резус-конфликта при болезни АВ0 никогда не прибегают к досрочному родоразрешению.

При нетяжелых формах гемолитической болезни новорожденного, связанной как с резус-несовместимостью, так и с несовместимостью по системе АВ0, можно использовать фенобарбитал, активирующий фермент глюкокуронилтрансферазу, необходимый для глюкуронирования билирубина. Иногда фенобарбитал назначают женщине в течение 2 недель до родов, но чаще лечение фенобарбиталом проводят новорожденному с нерезкой гипербилирубинемией в дозе 4 мг/(кг/сут.). В нетяжелых случаях гемолитической болезни новорожденного используется светотерапия. Электромагнитные волны видимой части

спектра (420–460 ммк) переводят непрямой билирубин в безвредные, растворимые в воде соединения (дипиролы), которые легко выделяются из организма. Эффективность такой терапии невелика.

Профилактика резус-иммунизации – в первую очередь осторожность при переливаниях крови у девочек, девушек, молодых женщин, когда ошибочно может быть введена резус-положительная кровь. Это возможно при получении ложно-положительных результатов, нередко наступает иммунизация какими-то отсутствующими у девушки антигенами. В дальнейшем это приводит к гемолитической болезни новорожденного. Следовательно, переливание кровезамещающих растворов должно использоваться строго по жизненным показаниям. Однако чаще всего иммунизация женщин наступает в родах, в связи с чем разработана профилактика резус-несовместимости в родах.

Этот метод профилактики резус-конфликтной анемии в настоящее время широко используется.

Болезнь Маркиафавы – Микели (пароксизмальная ночная гемоглобинурия)

Болезнь Маркиафавы – Микели – достаточно редкая форма приобретенной гемолитической анемии, характеризующаяся нарушением структуры эритроцитов, нейтрофилов и тромбоцитов, сопровождающаяся признаками внутрисосудистого разрушения эритроцитов. При этом очень часто наблюдаются увеличение гемоглобина, гемосидеринурия (гемосидерин в моче), повышение свободного гемоглобина плазмы. Болезнь нередко осложняется тромбозами периферических вен и сосудов внутренних органов.

Болезнь была подробно описана в 1928 г. *Markiafava* под названием «гемолитическая анемия с постоянной гемосидеринурией», затем в том же году *Micheli* и названа болезнью Маркиафавы – Микели.

Общераспространенное название заболевания «пароксизмальная ночная гемоглобинурия» (ПНГ).

Данное название мало соответствует сути заболевания, так как при этой болезни нет ни настоящих пароксизмов, ни обязательной гемоглобинурии.

Внутрисосудистое разрушение эритроцитов с гемосидеринурией, кроме болезни Маркиафавы – Микели, наблюдается при ряде других заболеваний. Оно обнаруживается при многих формах аутоиммунной гемолитической анемии как с тепловыми, так и с холодовыми антителами, особенно при формах с тепловыми гемолизинами; постоянное внутрисосудистое разрушение эритроцитов выявляется при некоторых формах наследственных гемолитических анемий, связанных с нарушением структуры мембраны эритроцита.

Болезнь Маркиафавы – Микели относится к числу редких форм гемолитической анемии.

Механизм развития

В настоящее время не вызывает сомнений, что при болезни Маркиафавы – Микели причиной повышенного разрушения эритроцитов является их дефект. Это было доказано при переливаниях донорских эритроцитов больным и эритроцитов больных здоровым людям.

При болезни Маркиафавы – Микели поражаются не только эритроциты, но и лейкоциты и тромбоциты. Уменьшение количества этих форменных элементов связано, с одной стороны, с некоторым уменьшением их производства, с другой – с нарушением их структуры и ускоренным разрушением. Было доказано, что тромбоциты и лейкоциты больных синдромом Маркиафавы – Микели обладают повышенной чувствительностью к воздействию комплемента. Они во много раз чувствительнее к действию изоагглютининов, чем донорские тромбоциты и лейкоциты. Другими словами, тромбоциты и лейкоциты имеют тот же дефект мембраны, что и эритроциты.

На поверхности эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов не удается обнаружить иммуноглобулинов самыми чувствительными методами и таким образом показать принадлежность болезни Маркиафавы – Микели к группе аутоагрессивных заболеваний.

Убедительно доказано существование двух самостоятельных популяций эритроцитов при болезни Маркиафавы – Микели. Наиболее стойкие клетки у здорового человека, ретикулоциты, оказываются наиболее хрупкими при болезни Маркиафавы – Микели.

Идентичность поражения мембраны эритроцитов, нейтрофилов и тромбоцитов указывает на то, что патологическую информацию, скорее всего, получает клетка, следующая за стволовой: общая клетка – предшественница миелопоэза.

Описаны единичные случаи развития быстрого лейкоза на фоне этой болезни.

Главную роль в механизме развития тромботических осложнений приписывают внутрисосудистому распаду эритроцитов и стимуляции свертывания факторами, освобождающимися из клеток во время их распада. Было доказано, что ретикулоциты содержат большое количество факторов, способствующих свертыванию крови.

При болезни Маркиафавы – Микели разрушаются в основном ретикулоциты; может быть, этим следует объяснить высокую частоту тромботических осложнений при болезни Маркиафавы – Микели и сравнительную редкость таких осложнений при других формах гемолитических анемий с выраженным внутрисосудистым гемолизом.

Клиника

Болезнь чаще начинается внезапно. Больной жалуется на слабость, недомогание, головокружение. Иногда больные обращают внимание на небольшую желтизну склер. Обычно наиболее распространенной первой жалобой является жалоба на боли: сильные головные боли, боли в области живота. Возможно бессимптомное течение заболевания, и тогда лишь склонность к повышенному тромбообразованию заставляет больного обратиться к врачу. Гемоглобинурия редко бывает первым симптомом болезни.

Приступы боли в животе – один из характерных признаков болезни Маркиафавы – Микели. Локализация боли может быть самой различной. Описаны операции в связи с подозрением на острый аппендицит, язву желудка, желчнокаменную болезнь, вплоть до удаления части желудка у таких больных. Вне криза болей в животе, как правило, не бывает. Нередко к болям в животе присоединяется рвота. Вероятно, боли в животе связаны с тромбозами мелких мезентериальных сосудов. Нередко наблюдаются тромбозы периферических сосудов. Тромбофлебит встречается у 12% больных с болезнью Маркиафавы – Микели, как правило, при этом поражаются вены конечностей. Описаны тромбозы сосудов почек. Тромботические осложнения – наиболее частая причина смерти при болезни Маркиафавы – Микели.

При обследовании больного выявляются бледность с небольшим желтушным оттенком, одутловатость лица, иногда излишняя полнота. Небольшое увеличение селезенки возможно, но не обязательно. Печень нередко увеличена, хотя это также не является специфическим признаком болезни.

Болезнь Маркиафавы – Микели сопровождается признаками внутрисосудистого гемолиза, в первую очередь повышением свободного гемоглобина плазмы, наблюдаемым почти у всех больных. Однако выраженность такого повышения различна и зависит от того, в какой период болезни проводилось исследование. В период криза этот показатель значительно возрастает, увеличивается также количество метальбумина плазмы. Уровень свободного гемоглобина зависит и от содержания гаптотлобина, фильтрации гемоглобина в почках, скорости разрушения комплекса гемоглобин – гаптоглобин.

При прохождении через канальцы почек гемоглобин частично разрушается, откладывается в эпителии канальцев, что приводит к выделению с мочой гемосидерина у большинства больных. Это важный признак болезни. Иногда гемосидеринурия выявляется не сразу, лишь в процессе динамического наблюдения за больным. Следует также отметить, что гемосидерин выделяется с мочой при ряде других заболеваний.

Картина крови

Содержание гемоглобина у больных с болезнью Маркиафавы – Микели колеблется от 30 до 50 г/л в период обострения, до нормы – в период улучшения. Содержание эритроцитов снижается соответственно снижению гемоглобина. Цветовой показатель долго остается близким к единице. Если больной теряет много железа с мочой в виде гемосидерина и гемоглобина, то содержание железа постепенно падает. Низкий цветовой показатель наблюдается приблизительно у половины больных. Иногда повышен уровень гемоглобина F, особенно при обострении.

У значительной части больных содержание ретикулоцитов бывает повышенным, но сравнительно невысоким (2–4%). Иногда в эритроцитах обнаруживаются точечные дефекты. Количество лейкоцитов при болезни Маркиафавы – Микели в большинстве случаев снижено. У многих больных количество лейкоцитов составляет 1,5–3,0 × 109/л, но иногда снижается до очень низких цифр (0,7–0,8 × 109/л). Лейкопения у большинства больных обусловлена уменьшением количества нейтрофилов. Однако иногда при болезни Маркиафавы – Микели содержание лейкоцитов бывает нормальным и редко повышенным до 10–11 × 109 г/л.

При болезни Маркиафавы – Микели снижается фагоцитарная активность нейтрофилов. Тромбоцитопения тоже встречается часто, однако снижения агрегации не наблюдается. Вероятно, с этим связана редкость геморрагических осложнений, хотя количество тромбоцитов иногда падает до очень низких цифр (10–20 × 109/л). Обычно у большинства больных содержание тромбоцитов колеблется от 50 до 100 × 109/л. Нормальное количество тромбоцитов не исключает болезни Маркиафавы – Микели.

Исследование костного мозга выявляет в основном признаки гемолитической анемии – раздражение красного ростка при нормальном количестве миелокариоцитов. У ряда больных несколько снижено количество мегакариоцитов.

Уровень железа сыворотки при болезни Маркиафавы – Микели зависит от стадии болезни, выраженности внутрисосудистого разрушения эритроцитов и активности кроветворения. В ряде случаев болезнь Маркиафавы – Микели начинается с признаков гипоплазии. Запасы железа в организме у больного зависят, с одной стороны, от потери

железа с мочой, с другой – от интенсивности кроветворения. В частности, это не позволяет считать дефицит железа диагностическим признаком болезни Маркиафавы – Микели.

Болезнь Маркиафавы – Микели может протекать по-разному. При этом самочувствие больных вне криза не страдает, содержание гемоглобина около 80–90 г/л.

Часто после инфекции возникают острые гемолитические кризы с выделением черной мочи; в этот период появляются сильные боли в животе, повышается температура до 38–39°С и резко падает содержание гемоглобина. В дальнейшем криз проходит, содержание гемоглобина повышается до обычных для больного цифр.

При другом, также типичном, варианте общее состояние больных вне криза нарушается значительно больше. Уровень гемоглобина постоянно низкий – 40–50 г/л. За все время болезни может не быть черной мочи, а если и бывает, то после трансфузии плазмы или свежих неотмытых эритроцитов. Кроме этих двух вариантов, существует ряд переходных форм, когда вначале имеются гемолитические кризы, а затем при прогрессировании анемии они сглаживаются. У некоторых больных тяжелые гемолитические кризы следуют один за другим, приводят к выраженной постоянной анемии. Кризы часто сопровождаются тромботическими осложнениями. У некоторых больных картина болезни в основном определяется тромбозами, а уровень гемоглобина держится около 9,5–100 г/л.

У части больных болезнь Маркиафавы – Микели начинается с апластической анемии.

Дифференциальная диагностика проводится с рядом заболеваний в зависимости от того, на какой симптом болезни врач обратил внимание.

Если у больного бывает черная моча, а в лаборатории не вызывает затруднений идентификация гемосидерина в моче, то диагностика облегчается. Круг болезней с внутрисосудистым разрушением эритроцитов ограничен, поэтому правильный диагноз ставят довольно быстро.

Чаще, однако, внимание врача привлекают другие симптомы болезни: боли в животе, тромбозы периферических сосудов, анемия. Нередко это заставляет заподозрить злокачественное новообразование желудочно-кишечного тракта. У таких больных проводят рентгенологические исследования желудка, кишечника, а если видят красную мочу, то исследуют почки.

Нередко врачи обращают внимание на высокий белок в моче и предполагают какое-либо заболевание почек. При этом не учитывается, что выраженная протеинурия, темный цвет мочи и отсутствие в ней эритроцитов чаще бывают при гемоглобинуриях, поскольку гемоглобин – это тоже белок.

В этих случаях целесообразно выполнить бензидиновую пробу Грегерсена с мочой, если в ней нет эритроцитов. Кроме гемоглобина, положительную пробу Грегерсена может обусловить миоглобин, однако миоглобинурии бывают значительно реже, чем гемоглобинурия, и при них содержание гемоглобина не снижается.

Выраженная панцитопения при болезни Маркиафавы – Микели приводит к диагностике апластической анемии. Однако для этой группы заболеваний не характерны повышение количества ретикулоцитов, раздражение красного ростка костного мозга, внутрисосудистое разрушение эритроцитов.

Гораздо труднее отличить от болезни Маркиафавы – Микели с гемолизиновой формой аутоиммунную гемолитическую анемию. Они практически почти не различаются по

клинической картине, однако количество лейкоцитов при болезни Маркиафавы – Микели чаще снижено, а преднизолон практически неэффективен, тогда как при аутоиммунной гемолитической анемии лейкоциты чаще повышены, а при ее гемолизиновых формах преднизолон часто дает хороший эффект.

Диагностике помогают выявление гемолизинов сыворотки по стандартной методике и по модификациям сахарозной пробы, а также выявление на поверхности эритроцитов антиэритроцитарных антител.

Выделение с мочой гемосидерина в сочетании с болями в животе, гипохромной анемией, тромбоцитопенией наблюдается иногда при тяжелой свинцовой интоксикации. Однако в этих случаях бывает полиневритический синдром, отсутствующий при болезни Маркиафавы – Микели. Кроме того, для болезни Маркиафавы – Микели характерны положительные сахарозная проба и проба Хема. При свинцовом отравлении они отрицательные. Свинцовое отравление сопровождается резким повышением содержания 6-аминолевулиновой кислоты и копропорфирина в моче.

Лечение

Методов лечения, направленных на механизм развития заболевания, не существует. Глубина анемии при болезни Маркиафавы – Микели определяется выраженностью, с одной стороны, гипоплазии, а с другой – разрушением эритроцитов. Тяжелое общее состояние больного и низкий уровень гемоглобина служат показателями для переливания крови.

Число переливаний крови определяется состоянием больного, быстротой повышения уровня гемоглобина. Многие больные постоянно нуждаются в переливаниях крови с интервалами от 3–4 дней до нескольких месяцев. Вначале больные хорошо переносят процедуры, но после месяцев или лет болезни у них нередко развиваются тяжелые реакции даже на тщательно отмытые эритроциты. Это требует подбора эритроцитов по непрямой пробе Кумбса.

Часть больных получали неробол по 5 мг 4 раза в день с некоторым эффектом. Неробол следует применять в течение нескольких месяцев под контролем функции печени в связи с возможностью развития холестатического гепатита. Действие препарата пролонгированного действия (ретаболила) слабее.

Оксиметалон значительно менее токсичен, чем неробол, назначается по 150–200 мг/сут.; холестатический эффект больших доз препарата значительно меньше, чем у неробола. Анаполон применяется по 150–200 мг/сут. в течение 3–4 месяцев.

В связи с повышенной способностью к образованию перекисей непредельных жирных кислот в мембране эритроцитов больных болезнью Маркиафавы – Микели возникает вопрос о применении препаратов токоферола. Витамин Е обладает антиоксидантными свойствами, способен противостоять действию окислителей. В дозе 3–4 мл/сут. (0,15–0,2 мкг ацетата токоферола) препарат оказывает определенное антиоксидантное действие. В частности, его можно использовать для профилактики гемолитического криза при применении препаратов железа.

Препараты железа показаны при его значительной потере и выраженном дефиците.

Для борьбы с тромбозами при болезни Маркиафавы – Микели используют гепарин, чаще в небольших дозах (5000 ЕД 2–3 раза в день в кожу живота), а также антикоагулянты непрямого действия.

Прогноз

Продолжительность жизни больных колеблется от 1 до 7 лет, описаны больные, жившие 30 лет. Возможны улучшение и даже выздоровление. Полное клиническое улучшение у больных говорит о принципиальной возможности обратного развития процесса.

Гемолитические анемии, связанные с механическим повреждением эритроцитов

Механическое разрушение эритроцитов при протезировании сосудов или клапанов сердца. Вероятно, в основе данной формы анемии лежит механическая травма эритроцитов из-за резкого сжатия мелких кровеносных сосудов. Механическая гемолитическая анемия отмечена при гемолитико-уремическом синдроме, злокачественной гипертонии, метастатическом раке, ангиосаркомах.

Впервые в 1954 г. была описана гемолитическая анемия у больных с протезом клапана аорты. В 1961 г. описывают больного с острым разрушением эритроцитов после пластической операции по восстановлению межпредсердной перегородки при помощи тефлона. Пришлось прибегнуть к повторной операции, установившей у больного недостаточность митрального клапана. Во время систолы кровь попадает на тефлоновую перегородку с участком, лишенным эндотелия. На этом участке был небольшой мешок, вероятно, вызывавший завихрения крови. Во время повторной операции мешок зашили и прикрыли оголенный участок тефлона эндотелием, после чего признаки повышенного разрушения эритроцитов исчезли. С того времени было много сообщений об остром гемолитическом синдроме после подобной операции.

Судя по данным литературы, наиболее часто острая гемолитическая анемия наступает в случаях протезирования аортального клапана. Описана гемолитическая анемия, развившаяся через 8 ч после операции. В других случаях разрушение эритроцитов развивалось лишь через несколько дней и даже недель после операции. Иногда гемолитическая анемия развивалась после протезирования митрального клапана.

Картина крови

Степень анемии может быть различной в зависимости от выраженности процесса разрушения эритроцитов. Имеются изменение формы и размеров эритроцитов, полихромазия (способность окрашиваться как основными, так и кислыми красителями). Нередко обнаруживаются признаки фрагментации эритроцитов, появляется большое количество треугольных эритроцитов, шизоцитов (обломки эритроцитов), эритроцитов с шипами. Возможны гипохромия эритроцитов и снижение цветового показателя, связанные с длительной потерей железа с мочой. Количество лейкоцитов и тромбоцитов в большинстве случаев в пределах нормы. Содержание билирубина бывает несколько повышенным. Содержание железа сыворотки нормальное или несколько сниженное. Не исключено, что при механической травме на измененной мембране эритроцитов иногда неспецифически фиксируются различные сывороточные белки, в том числе и иммуноглобулины.

Таким образом, главным фактором в механизме развития острой гемолитической анемии у лиц, перенесших операции на сердце и протезирование, является механическое разрушение эритроцитов при соприкосновении с поверхностью протеза. Несомненно, играют роль не только обработка протеза и материал, из которого он сделан, но и гемодинамические условия: скорость кровотока в области протеза, образование завихрений.

Диагностика основывается:

1) на данных анамнеза;

2) на обнаружении в мазках фрагментов эритроцитов и большого количества шизоцитов;

3) на признаках внутрисосудистого разрушения эритроцитов (таких как повышение свободного гемоглобина плазмы, гемосидерина мочи, повышение активности ЛДГ сыворотки в результате выхода фермента из эритроцитов).

У больного с механической гемолитической анемией продолжительность жизни перелитых эритроцитов здорового человека резко укорочена. Такое исследование информативнее определения продолжительности жизни собственных эритроцитов больного. Ее укорочение может быть следствием разных причин, тогда как укорочение продолжительности жизни эритроцитов здорового человека связано с механическим разрушением, если в сыворотке нет алло– или аутоантител к эритроцитам донора.

Лечение симптоматическое; при тяжелой гемолитической анемии показаны переливание эритроцитов, иногда повторная операция. Нетяжелая гемолитическая анемия лечения не требует, постепенно ее признаки уменьшаются. При симптомах железодефицитной анемии рекомендуется лечение препаратами железа.

Маршевая гемоглобинурия. Маршевая гемоглобинурия – редкая форма механической гемолитической анемии с внутрисосудистым гемолизом из-за травмирования эритроцитов в капиллярах стоп. Впервые гемоглобинурию, связанную с длительной ходьбой, описали в 1881 г. В дальнейшем появлялось немало сообщений об этой форме гемолитической анемии. Вероятно, она встречается довольно редко – опубликовано не более 100 случаев.

Большинство описанных больных – мужчины. Возможно, преобладание мужчин связано с тем, что болезнь чаще проявляется у солдат, которым приходится долго ходить.

Наиболее важный и часто единственный симптом болезни – появление черной мочи. Иногда это не нарушает общего состояния, но чаще бывают неприятные ощущения в пояснице, слабость в ногах, иногда боли в пятках, рвота. Температура, как правило, не повышается. Черная моча появляется вскоре после длительной ходьбы, и обычно через несколько часов гемоглобинурия полностью прекращается. После длительной ходьбы такие приступы появляются вновь. Промежутки между приступами составляют от 1–2 дней до нескольких лет.

В большинстве случаев селезенку прощупывать не удается. Почечная недостаточность не развивается. Иногда немного повышено содержание билирубина. Анемии в большинстве случаев не бывает, так как количество разрушившейся крови не превышает 40 мл. Однако описаны случаи умеренной анемии, связанной с частыми гемолитическими кризами.

В настоящее время доказано, что эритроциты больных маршевой гемоглобинурией ничем не отличаются по биохимическим свойствам от эритроцитов здоровых людей. Нет

никаких оснований считать, что в основе маршевой гемоглобинурии лежат иммунные нарушения.

После бега по твердой поверхности отмечены резкое переполнение пяток кровью и ощущение резкого жжения в стопах. У некоторых лиц гемоглобинурия наступает при кратковременной ходьбе или беге. Никаких патологических изменений в эритроцитах выявить не удалось. Можно предполагать необычное расположение сосудов стоп, близость капиллярной сети к поверхности и вследствие этого травму содержимого этих капилляров.

В механизме развития болезни остается много неизученного. Прежде всего неясно, какие морфологические изменения в стопах ведут к развитию маршевой гемоглобинурии, почему у одних людей она возникает при ходьбе на небольшое расстояние, а у других может отсутствовать при беге на несколько километров.

Лечение болезни сводится к рекомендации носить обувь с мягкими прокладками и воздерживаться от длительной ходьбы или бега.

Гемолитико-уремический синдром. Термин «гемолитико-уремический синдром» был введен ученным Gasser с соавторами, наблюдавшими в 1955 г. ребенка с гемолитической анемией и тяжелым поражением почек. Аналогичные описания бывали и раньше, однако Gasser впервые выделил эту форму как отдельный синдром с характерной гематологической, лабораторной и патологоанатомической картиной. В настоящее время описано более 500 случаев гемолитико-уремического синдрома, в том числе в отечественной литературе. Болезнь возникает у детей в возрасте от 7 месяцев до 15 лет.

Клиника

Болезнь начинается нередко внезапно после перенесенной ребенком инфекции или вакцинации. Появляются резкая общая слабость, бледность, боль в животе, рвота, снижение количества мочи. Повышается температура тела. Печень и селезенка обычно не прощупываются. Иногда удается прощупать почки. Артериальное давление повышается лишь в терминальной фазе болезни. В моче обнаруживаются эритроциты, лейкоциты, иногда свободный гемоглобин. Через некоторое время после начала болезни моча перестает выделяться.

Картина крови

Отмечается анемия, содержание гемоглобина ниже 70 г/л. Выражены морфологические изменения в эритроцитах – много разрушенных эритроцитов, шизоцитов, эритроцитов с шипами. Нарушений активности ферментов эритроцитов выявить не удается. Прямая и непрямая пробы Кумбса отрицательные. Повышенное разрушение эритроцитов сопровождается лейкоцитозом с нейтрофильным сдвигом и выраженной тромбоцитопенией. У больных обнаруживается низкий уровень фибриногена, протромбина VII и X плазменных факторов свертывания крови. Это позволяет предположить внутрисосудистое свертывание при гемолитико-уремическом синдроме. Тяжелая почечная недостаточность может развиться в различные сроки от начала заболевания.

Имеется много описаний гистологии почек при гемолитико-уремическом синдроме. Обнаруживают дегенерацию эндотелиальных клеток капилляров, отложения

фибриноподобного материала на их основной мембране и фибрина с тромбоцитами в просвете. В тяжелых случаях обнаруживаются инфаркты почек, фибриноидный некроз стенки артериол.

В настоящее время предполагают, что при гемолитико-уремическом синдроме нет аутоагрессии против эритроцитов и тромбоцитов. Считают, что причинный фактор (микроорганизм, вирус или вакцинация) приводит к выработке антител и образованию комплексов антиген-антитело. По пока неясной причине эти комплексы обусловливают внутрисосудистое свертывание крови с образованием внутрисосудистых тромбов. Это ведет к повышенному расходу фибриногена и захвату тромбоцитов. Эритроциты, вероятно, механически разрушаются нитями фибрина.

Лечение синдрома должно быть направлено на устранение внутрисосудистого свертывания, назначают гепарин.

Формирование тяжелой почечной недостаточности приводит к жизненной необходимости гемодиализа, который в ряде случаев выводит больных из крайне тяжелого состояния.

Также для лечения гемолитико-уремического синдрома широко используется плазмаферез. Отмечается эффект при введении свежезамороженной плазмы, который мало чем уступает по эффективности плазмаферезу.

Прогноз при гемолитико-уремическом синдроме серьезный, однако при современных методах терапии смертность снизилась до 3–5%.

Гемолитическая анемия, связанная с дефицитом витамина Е

Как правило, дефицит витамина Е у взрослых людей развивается при расстройстве кишечного всасывания в связи с воспалением тонкого кишечника, нарушением всасывания жира при воспалении поджелудочной железы. Однако чаще дефицит витамина Е наблюдается у недоношенных новорожденных.

Витамин Е является одним из важнейших средств, защищающих клетку от воздействия окислителей. Снижение уровня витамина Е ведет к повышенному образованию перекисей липидов в клеточной мембране и укорочению продолжительности жизни эритроцитов. У недоношенных детей обеспеченность витамином Е зависит от степени недоношенности. Нормальные запасы витамина Е у новорожденного составляют 20 мг, а недоношенный, родившийся с массой тела 1000 г, имеет в запасах всего 3 мг витамина Е.

Мембрана эритроцитов у такого ребенка легко нарушается при воздействии окислителей. Состав жирных кислот, входящих в фосфолипиды мембраны, во многом зависит от состава жирных кислот в пище ребенка. Если в питании много линолевой кислоты, то ее содержание увеличивается и в мембране эритроцитов, и они легче разрушаются. Женское молоко содержит значительно меньше линолевой кислоты, чем коровье.

При дефиците витамина Е в организме эритроциты могут разрушаться под воздействием больших доз железа, которое иногда назначают недоношенным, так как железо катализирует перекисное окисление.

При дефиците витамина Е наблюдаются легкая гемолитическая анемия с внутриклеточным разрушением эритроцитов, небольшим снижением уровня гемоглобина

(до 90–100 г/л) и повышение уровня ретикулоцитов (до 2,5–3,5%) и билирубина (до 30 мкмоль/л).

Анемию, связанную с дефицитом витамина Е, лечат витамином Е, назначенным внутрь новорожденным и внутримышечно – при стеаторее (повышенное содержание в кале жира) и нарушении всасывания витамина Е у взрослых.

Апластическая анемия

Под апластической анемией понимают группу патологических состояний, при которых наряду с панцитопенией обнаруживается снижение кроветворения в костном мозге и отсутствуют признаки гемобластоза. Апластическая анемия является скорее самостоятельной формой, а не синдромом. Из группы апластических анемий четко выделяется конституциональная анемия Фанкони. Среди большинства приобретенных апластических анемий выделяют формы с достаточно хорошо выученной этиологией. К таким относят апластические анемии, спровоцированные воздействием ионизирующей радиации либо вызванные приемом чрезмерно больших доз цитостатиков.

Особая группа апластических анемий возникает после острого вирусного гепатита. Описываются апластические анемии после приема лекарств, которые у большинства людей никаких изменений крови не вызывают. К таким препаратам относятся хлорамфеникол (левомицетин), фенилбутазон (бутадион), соединения золота, толбутамид (бутамид), сульфаметоксипиридазин (сульфапиридазин, кинекс), мепробамат (мепротан, андаксин), триметадион (триметин), карбутамид (букарбан), хлорпромазин (аминазин).

Смертельная апластическая анемия бывает в 10 раз чаще у лиц, которые принимали левомицетин. Наиболее часто встречаются идиопатические формы апластических анемий, где при самом тщательном обследовании больного не удается выяснить причину болезни.

Механизм развития

Принципиально возможны следующие механизмы развития апластической анемии: уменьшение количества стволовых клеток; нарушение микроокружения, приводящее к изменению функции стволовых клеток; внешние гуморальные или клеточные воздействия, в основном иммунные, нарушающие нормальную функцию стволовой клетки.

Ионизирующая радиация может вызвать апластическую анемию; она четко зависит от дозы радиации. При этом наблюдается гибель стволовых клеток.

Механизм развития аплазии после вирусной инфекции также недостаточно ясен. Аплазия развивается чаще после гепатита А или гепатита, не относящегося ни к группе А, ни к группе В. Описаны случаи аплазии после инфекционного мононуклеоза и 2 случая трансплантации костного мозга однояйцевым близнецам с постгепатитной аплазией. В одном случае отмечен эффект от трансплантации, в другом костный мозг не прижился; потребовалась подготовка циклофосфаном, а после нее трансплантация была удачной. Это не отвечает на вопрос, поражает вирус непосредственно стволовую клетку или существует гетероиммунный механизм развития аплазии (антитела против вируса, фиксированного на стволовой клетке, вызывают гибель этой стволовой клетки).

В пользу поражения стволовой клетки при апластических анемиях говорит эффективность трансплантации костного мозга от однояйцевых близнецов и братьев или сестер, совместимых по системе HLA.

Об иммунной природе апластической анемии у ряда больных свидетельствует отсутствие приживления трансплантированного костного мозга от однояйцевого близнеца без предварительной иммунодепрессии.

Клиническая картина идиопатической апластической анемии может быть разной. Иногда болезнь начинается остро и очень быстро прогрессирует, почти не поддается никакой терапии. Но чаще она начинается исподволь, больной адаптируется к анемии и обращается к врачу уже тогда, когда выраженность панцитопении значительная. Клиническая картина депрессии кроветворения складывается из анемии различной глубины, тромбоцитопении со всеми клиническими проявлениями тромбоцитопенического синдрома (такими как кровоподтеки, петехиальные высыпания на коже, носовые, десневые кровотечения, маточные кровотечения). Нередко следствием тяжелой нейтропении становятся пневмония, воспаление уха и другие воспалительные процессы. Иногда нагнаиваются ушибы, кровоизлияния, возможно инфицирование организма.

Анемия у больных связана как с нарушением образования эритроцитов, так и с кровотечениями.

Для таких больных характерна бледность, кожные кровоизлияния, достаточно специфичны воспалительные изменения на слизистой оболочке рта, прямой кишки.

Врач при выслушивании сердца выявляет систолический шум. При идиопатической форме болезни селезенка не прощупывается. Ее увеличение отмечается уже при гемосидерозе в результате массивных переливаний эритроцитов. Увеличение печени может быть связано с недостаточностью кровообращения при анемии.

В одних случаях болезнь прогрессирует быстро и за несколько недель или месяцев приводит к смерти, в других – протекает хронически, с периодическими обострениями и улучшениями. Иногда наступает полное выздоровление.

Картина крови

Анемия выражена очень сильно, иногда гемоглобин снижается до 20–30 г/л. Анемия чаще нормохромная, макроцитарная. Содержание ретикулоцитов колеблется от 0 до 4–5%. Тяжелые формы сопровождаются большим снижением уровня ретикулоцитов. Эритрокариоциты в периферической крови появляются редко. Отмечается выраженная гранулоцитопения. Иногда количество гранулоцитов снижается до 0,2 × 109/л, при этом развиваются инфекционные осложнения. Иногда снижается абсолютное количество моноцитов. Абсолютный уровень лимфоцитов в большинстве случаев остается нормальным. Снижается количество тромбоцитов, при этом значительно удлиняется время кровотечения и, как следствие, развивается геморрагический синдром, СОЭ ускоряется до 30–50 мм/ч.

Количество миелокариоцитов костного мозга заметно снижается. Иногда отмечается раздражение красного ростка. Увеличено количество лимфоцитов, плазматических, тучных клеток. Мегакариоциты могут полностью отсутствовать. В костном мозге резко увеличивается количество железа, расположенного как в эритрокариоцитах, так и внеклеточно.

Содержание железа сыворотки у большинства больных увеличено, насыщение трансферрина приближается к 100%. При исследовании феррокинетики при помощи радиоактивного железа выявляются удлинение времени выведения железа из плазмы и снижение количества железа, включенного в эритроциты. Продолжительность жизни эритроцитов, измеренная при помощи радиоактивного хрома, чаще всего укорочена, реже – нормальная. Иногда повышается уровень фетального гемоглобина. Агрегатгемагглютинационная проба часто оказывается положительной. На поверхности эритроцитов выявляют IgG. Необходимо исключить присутствие аллоантител на поверхности недавно перелитых эритроцитов.

Диагностика апластической анемии возможна только после гистологического исследования костного мозга. Выявление панцитопении в периферической крови служит показанием к стернальной пункции (костномозговая пункция, производимая через переднюю стенку грудины) для исключения гемобластоза и витамин-B12-дефицитной анемии. После этого производится исследование взятого материала. При выявлении большого количества жира в костном мозге диагностируют апластическую анемию. Если при исследовании обнаруживается нормальное соотношение между кроветворной тканью и жиром или имеется структурное увеличение клеток, то диагноз апластической анемии отпадает. При этом нередко увеличивается селезенка, иногда бывает положительная проба Кумбса, но чаще антитела обнаруживаются при помощи агрегатгемагглютинационной пробы. В костном мозге – нормальное количество мегакариоцитов, тогда как при апластической анемии мегакариоциты почти полностью отсутствуют. При периферической панцитопении у пожилых людей, у лиц с удалением части желудка следует в первую очередь исключить витамин-B12-дефицитную анемию, у детей – фолиеводефицитную анемию.

Конституциональная апластическая анемия (анемия Фанкони)

Болезнь описал Fankoni в 1927 г. у 3 детей в одной семье. С того времени описано много семейных случаев. Наследование болезни аутосомно-рецессивное, она проявляется у гомозигот. Анемия иногда обнаруживается с рождения, но чаще после 5 лет.

Скорее всего, при анемии Фанкони имеется дефект в стволовых клетках. Было доказано, что ни сыворотка больных анемией Фанкони, ни их лимфоциты не влияют на эффективность колониеобразования при культивировании костного мозга доноров.

Был установлен дефект в системе репарации ДНК в фибробластах больных анемией Фанкони. Скорее всего, именно этим обусловлено легкое повреждение хромосом при этой болезни под влиянием ультрафиолетового облучения, малых доз цитостатических препаратов.

Клиника

Анемия Фанкони редко проявляется при рождении. Первые проявления заболевания отмечаются уже в возрасте 4–10 лет, обычно чаще страдают мальчики. Анемия проявляется постепенно, первыми симптомами бывают кровотечения и кровоподтеки.

Параллельно с данными проявлениями развивается повышенная склонность к инфекциям. Печень и селезенка обычно не увеличены. В большинстве случаев размеры лимфатических узлов нормальные, но иногда вследствие инфекции обнаруживается лимфаденопатия.

Имеются другие аномалии, сопутствующие анемии. Наиболее часто это ненормальная пигментация, низкорослость, маленькая голова, уродства скелета (отсутствие или укорочение большого пальца рук, недоразвитие лучевой кости, врожденный вывих бедра, шейное ребро, косолапость). Кроме этого, определяются ряд неврологических расстройств (косоглазие, недоразвитие одного или обоих глаз, опущение века, глазное дрожание, глухота, умственная отсталость), поражения половых органов (недоразвитие половых органов, отсутствие одного или обоих яичек, гипоспадия), почечные уродства (недоразвитие почек, удвоение лоханки или мочеточника, подковообразная почка, множественные кисты в тканях почек), врожденные пороки сердца.

У детей, страдающих анемией Фанкони, повышена склонность к заболеванию острым лейкозом.

Изменения крови напоминают наблюдаемые при идиопатической форме апластической анемии, но часто меньше выражены, особенно это касается тромбоцитарного ростка. Однако при анемии Фанкони может быть заметная тромбоцитопения, типично значительное увеличение фетального гемоглобина. У половины детей с анемией Фанкони в моче обнаруживается повышенное содержание аминокислот. Есть изменения хромосом: обмен хроматидами, поломки хроматидов и эндоредупликаций. Число хромосом остается нормальным. Эти хромосомные изменения наблюдаются не только в миелоидных, лимфоидных клетках, но и в фибробластах.

Лечение

В случае подозрения на связь апластической анемии с индивидуальной непереносимостью лекарства необходима срочная отмена лекарства. Лечение идиопатической апластической анемии во многом зависит от ее тяжести. При тяжелой апластической анемии клеточность костного мозга ниже 35%, а также имеются по крайней мере 2 из 3 признаков: тромбоцитов меньше 20 × 109/л, нейтрофилов меньше 0,5 × 109/л и ретикулоцитов после коррекции меньше 1%.

Для лечения апластической анемии после безуспешного удаления селезенки и лечения анаболическими стероидами используется антилимфоцитарный глобулин.

Удаление селезенки с последующим лечением антилимфоцитарным глобулином оказалось эффективным не только при идиопатической форме аплазии, но и при аплазии, возникшей после острого вирусного гепатита.

Иногда проводится лечение иммунодепрессантными препаратами (циклофосфаном, метотрексатом). При введении этих препаратов имеется опасность усиления кровоточивости, появления воспалительных очагов, хотя лечение циклофосфаном, особенно после удаления селезенки, у ряда больных оказывается эффективным.

Одним из основных методов лечения тяжелой апластической анемии остается пересадка костного мозга от доноров, подобранных по системе HLA и MLC. Наиболее благоприятна трансплантация от однояйцевых близнецов. В этих случаях иногда удается трансплантация без предварительной иммунодепрессии, обязательной перед трансплантацией костного мозга. Костный мозг обычно берут у братьев или сестер больного. Для профилактики отторжения используют циклофосфан в большой дозе (50 мг/кг в день) в течение 3 дней, антилимфоцитарный глобулин. Эффективность трансплантации тем выше, чем меньше было переливаний крови.

Одним из тяжелых осложнений трансплантации является вторичная болезнь «трансплантат против хозяина» проявляющаяся в виде поражений органов желудочно-кишечного тракта, печени, кожи.

В настоящее время основная трудность состоит в подборе донора, особенно при малом числе детей в семьях.

Прогноз

При помощи трансплантации костного мозга удается помочь более чем половине больных тяжелой апластической анемией. Удаление селезенки с последующим лечением анаболическими гормонами, антилимфоцитарным глобулином приводит к улучшению состояния почти половины больных тяжелой анемией. Большое количество жира в костном мозге не говорит о необратимости процесса. Иногда и у таких больных наступают значительное улучшение и полное восстановление костномозгового кроветворения. Прогноз лучше при увеличении содержания ретикулоцитов, нормальном соотношении между фракциями в костном мозге, хотя бы небольшом количестве мегакариоцитов и некотором эффекте от преднизолона. В этих случаях помогает удаление селезенки.

Одним из исходов апластической анемии является гемолитическая анемия с внутрисосудистым разрушением эритроцитов, напоминающая болезнь Маркиафавы – Микели.

У части больных апластический синдром становится началом острого лейкоза. Иногда признаки гемобластоза выявляются лишь через несколько лет от начала болезни.

Порфирии

Порфирии – это группа наследственных заболеваний или болезней с наследственным предрасположением с увеличением содержания порфиринов или их предшественников, что обусловливает ряд различных клинических признаков при разных видах порфирий. К порфириям не следует относить приобретенные заболевания и отравления с большим количеством порфиринов в моче (порфиринурия) или в эритроцитах (порфиринемия).

В норме основное количество порфиринов синтезируется в костном мозге и печени. В костном мозге они используются главным образом для образования гемоглобина, в печени используются для образования цитохромов, каталазы, пероксидазы и других ферментов, в состав которых входит гем. Порфирины синтезируются во всех клетках организма. Это необходимо для синтеза цитохромов, но гем синтезируется в других органах во много раз меньше, чем в костном мозге и печени. В связи с этим нарушения синтеза порфиринов возможны как в эритрокариоцитах костного мозга, так и в печени. Все порфирии делят на эритропоэтические и печеночные.

Классификация порфирий

1. Эритропоэтические порфирии:

1) эритропоэтическая уропорфирия;

2) эритропоэтическая протопорфирия;

3) эритропоэтическая копропорфирия.

2. Печеночные порфирии:

1) острая перемежающаяся порфирия;

2) наследственная печеночная копропорфирия;

3) вариегатная порфирия;

4) урокопропорфирия (поздняя кожная порфирия).

История заболевания

Первые случаи порфирий были описаны в 1874 г. ученым Шультцем. У больного с раннего детства были повышенная чувствительность к солнечному облучению, увеличенная селезенка, красная моча. Через несколько лет были описаны больные с признаками полиневрита, психическими расстройствами, болями в животе, выделявшие красную или розовую мочу. У части больных обострение болезни наступало после приема снотворных, но бывало и без каких-либо лекарств.

Болезнь вначале называли гематопорфирией или гематопорфиринурией. В дальнейшем было установлено, что в организме человека гематопорфирин никогда не образуется. Вещества, выделяемые с мочой и калом при различных видах порфирий, – не гематопорфирин, а уропорфирин, копропорфирин, протопорфирин и их предшественники. Термин «гематопорфирин» в настоящее время не используется.

Эритропоэтические уропорфирии

Эритропоэтическая уропорфирия (врожденная порфирия, порфирия Гюнтера) – редкое тяжелое заболевание с поражением кожи, гемолитической анемией, внутриклеточным разрушением эритроцитов, выделением с мочой изомера уропорфирина.

Болезнь может проявляться у новорожденных. У них обнаруживаются красная моча, повышенная чувствительность кожи к солнечному облучению. Через несколько недель или месяцев после рождения на различных участках тела ребенка появляются пузыри диаметром 1–10 мм; на месте пузырей возникают плохо заживающие язвы, присоединяется вторичная инфекция. В дальнейшем при лечении антибиотиками язвы рубцуются, оставляя участки склерозированной кожи, атрофические рубцы. Рубцы обезображивают кожу, могут вызвать контрактуру различных суставов, слепоту. Нередко у ребенка отсутствуют волосы, ногти. Появляются склеродермоподобные изменения на лице. Зубы заметно темнеют, светятся красноватым светом в ультрафиолетовых лучах.

При пальпации живота почти у всех больных выявляется увеличение селезенки. Для заболевания характерны признаки гемолитической анемии, сопровождающиеся внутриклеточным разрушением эритроцитов. При этом повышается уровень непрямого билирубина, увеличивается содержание ретикулоцитов, отмечается раздражение красного ростка костного мозга без повышения содержания свободного гемоглобина плазмы и гемосидерина в моче. Осмотическая устойчивость эритроцитов часто снижена. Укорочена продолжительность жизни эритроцитов. В отдельных случаях наблюдалась тромбоцитопения.

Эритропоэтическая уропорфирия – тяжелая болезнь, приводящая к инвалидности и нередко к смерти в раннем детском возрасте. До применения антибиотиков больные не доживали до 1 года и умирали обычно от сепсиса, связанного с нагноением язв и распространением микробной инфекции. В настоящее время прогноз остается серьезным.

При биохимическом исследовании в моче обнаруживается большое количество изомера уропорфирина и меньше изомера копропорфирина. В эритроцитах больных определяется много уропорфирина. Эритроциты светятся красным светом в ультрафиолетовых лучах.

Причины и механизм развития заболевания

Эритропоэтическая уропорфирия – наследственное заболевание, наследуется аутосомно по рецессивному типу. Болезнь наблюдается в одном поколении, иногда у нескольких детей. У родителей – гетерозиготных носителей патологического гена нет клинических проявлений болезни, хотя иногда в моче обнаруживается небольшое повышение содержания порфиринов.

Избыточное отложение уропорфирина в эритроцитах может привести к укорочению продолжительности их жизни, повышенному гемолизу. Из эритроцитов освобождается много уропорфириногена, окисляющегося в уропорфирин и откладывающегося в коже, обусловливая фотосенсибилизацию.

Лечение

До настоящего времени нет методов изменения нарушенного синтеза порфиринов. Определенный эффект при эритропоэтической уропорфирии дает удаление селезенки. Эта операция приводит к удлинению продолжительности жизни эритроцитов, таким образом, повышается уровень гемоглобина. Кроме того, в единицу времени из разрушенных эритроцитов освобождается меньше уропорфирина, что приводит к уменьшению фотосенсибилизации.

Эритропоэтическая протопорфирия

Это наследственная болезнь, обусловленная сенсибилизацией к солнечному облучению. У подобных больных после даже кратковременного пребывания под солнечным светом на открытых участках кожи появляются отек, зуд, покраснение, часто повышается температура.

При более длительном пребывании на солнце возникают геморрагические высыпания. Изредка на местах ожогов бывают пузыри, которые изъязвляются и оставляют мелкие рубцы. Больной может получить ожог даже через оконное стекло, белье из синтетической ткани, так как лучи с длиной волны 380 нм, вызывающие ожог, свободно проходят через стекло и синтетические волокна.

Эритропоэтическая протопорфирия в отличие от эритропоэтической уропорфирии в большинстве случаев протекает доброкачественно. Из осложнений иногда наблюдаются гипохромная анемия с высоким содержанием железа, предрасположенность к камнеобразованию в желчном пузыре, в более редких случаях в печени откладывается большое количество порфиринов, затем формируется печеночная недостаточность.

Биохимически при эритропоэтической протопорфирии отмечают повышение содержания протопорфирина IX в эритроцитах, а содержание уропорфирина и копропорфирина сохраняется в пределах нормы. В моче содержание порфиринов не увеличено, так как протопорфирии не проходит в мочу. Значительно увеличено количество протопорфирина и копропорфирина в кале, хотя не у всех больных. Следует отметить, что небольшое повышение протопорфирина эритроцитов (до 1,75–2,5 мкмоль/л при норме до 0,8 мкмоль/л) наблюдается при многих заболеваниях – железодефицитных анемиях, многих гемолитических анемиях, свинцовой интоксикации. Характерным признаком эритропоэтической протопорфирии является повышение уровня протопорфирина эритроцитов в 20–100 раз.

Причины и механизм развития заболевания

Болезнь является наследственно предрасположенной и передается по аутосомно-доминантному типу. Основное место в развитии заболевания занимает нарушение синтеза гема из протопорфирина. Отложение протопорфирина в коже обусловливает фотосенсибилизацию, однако токсическое действие протопорфирина на кожу выражено гораздо слабее, чем уропорфирина.

Лечение

На настоящий момент не имеется окончательно сформированного варианта лечения, направленного на механизм развития эритропоэтической протопорфирии. Основной путь воздействия – это защита от солнечного облучения специальными шляпами, перчатками, солнцезащитными кремами. Имеется ряд сообщений об использовании при эритропоэтической протопорфирии каротина и морковного сока. Полученные результаты противоречивы, убедительного эффекта этих препаратов пока не установлено.

Прогноз в большинстве случаев вполне благоприятный. Создается впечатление, что с годами состояние больных улучшается.

Эритропоэтическая копропорфирия

Эритропоэтическая копропорфирия – заболевание крайне редкое. Болезнь, вероятно, наследуется по аутосомно-доминантному типу. Клинически проявляется так же, как и эритропоэтическая протопорфирия. Содержание копропорфирина в эритроцитах повышается в 30–80 раз по сравнению с нормой, в моче содержание порфиринов повышается незначительно, в основном за счет копропорфирина. Лечение не разработано. Прогноз, по всей вероятности, благоприятный.

Печеночные порфирии

Острая перемежающаяся порфирия – генетически детерминированное заболевание, обусловленное поражением центральной нервной системы, реже – периферической нервной системы, периодическими болями в области живота, повышением артериального давления и выделением мочи розового цвета в связи с большим количеством в ней предшественника порфиринов.

Наиболее характерным признаком острой перемежающейся порфирии являются боли в животе. Иногда сильным болям предшествует задержка менструаций. Нередко больных оперируют, но не находят причины боли.

При острой порфирии поражается нервная система по типу тяжелого полиневрита. Он начинается с болей в конечностях, затруднений в движениях, связанных как с болью, так и с симметричными двигательными нарушениями, прежде всего в мышцах конечностей. Если в патологический процесс вовлекаются мышцы запястья, лодыжки, кисти, то могут развиться почти необратимые деформации. При прогрессировании процесса возникает парез в четырех конечностях, в дальнейшем возможны паралич дыхательной мускулатуры и смерть.

Также в процесс вовлекается ЦНС, в результате поражения которой появляются судороги, эпилептиформные припадки, бред, галлюцинации.

У большинства больных повышается артериальное давление, возможна выраженная артериальная гипертония с повышением как систолического, так и диастолического давления.

Течение заболевания различное. Чаще болезнь поражает молодых женщин, девушек и провоцируется беременностью, родами. Также возможно развитие заболевания вследствие приема ряда лекарств, таких как барбитураты, сульфаниламидные препараты, анальгин. Наиболее часто обострения отмечаются после операций, особенно если для премедикации использовался тиопентал натрия.

Врач должен отменить прием некоторых, на первый взгляд, безобидных лекарств, таких как валокордин, белласпон, беллоид, теофедрин, содержащих фенобарбитал, что может обострять болезнь. Обострение данной формы порфирии также наступает под влиянием женских половых гормонов, противогрибковых препаратов (гризеофульвина).

Тяжелые неврологические расстройства часто являются причиной летального исхода, однако в некоторых случаях неврологическая симптоматика идет на убыль, в дальнейшем наступает ремиссия. В связи с такой характерной клинической картиной заболевания его назвали острой перемежающейся порфирией.

Следует отметить, что далеко не у всех носителей патологического гена болезнь проявляется клинически. Нередко у родственников больных, особенно у мужчин, есть биохимические признаки болезни, однако нет и не было никаких клинических симптомов. Это латентная форма острой перемежающейся порфирии. У таких людей при воздействии неблагоприятных факторов может наступить тяжелое обострение.

Диагностика острой перемежающейся порфирии основывается на обнаружении в моче у больных предшественников синтеза порфиринов (так называемого порфобилиногена), а также 6-аминолевулиновой кислоты.

Дифференциальная диагностика острой перемежающейся порфирии проводится с другими, более редкими, формами порфирии (наследственной копропорфирией, вариегатной порфирией), а также со свинцовым отравлением.

При свинцовом отравлении характерны боли в животе, полиневрит. Однако свинцовое отравление в отличие от острой порфирии сопровождается гипохромной анемией с базофильной пунктацией эритроцитов и высоким содержанием железа сыворотки. Для острой порфирии анемия не характерна. У женщин, страдающих острой порфирией и меноррагиями, возможна хроническая постгеморрагическая железодефицитная анемия, сопровождающаяся низким содержанием железа сыворотки крови.

Причины и механизм развития заболевания

Заболевание является генетически детерминированным, передается по аутосомно-доминантному типу.

В основе болезни лежат нарушение активности фермента уропорфириноген I-синтазы, а также повышение активности синтазы 6-аминолевулиновой кислоты.

Клинические проявления болезни характеризуются накоплением в нервной клетке токсического вещества 8-аминолевулиновой кислоты. Данное соединение концентрируется в гипоталамусе и тормозит активность мозговой натрий-калий-зависимой аденозинфосфатазы, что приводит к нарушению транспорта ионов через мембраны и нарушает функцию нерва.

В дальнейшем развиваются демиелинизация нервов, аксональная нейропатия, что и обусловливает все клинические проявления болезни.

Лечение

Прежде всего следует исключить из употребления все препараты, приводящие к обострению болезни. Не следует назначать больным анальгин, транквилизаторы. При сильных болях показаны наркотические средства, аминазин. При резкой тахикардии, значительном повышении артериального давления целесообразно применять индерал или обзидан, при выраженных запорах – прозерин.

Ряд лекарственных средств (в первую очередь глюкоза), используемых при острой перемежающейся порфирии, направлен на уменьшение выработки порфиринов. Рекомендуется диета с высоким содержанием углеводов, внутривенно вводят концентрированные растворы глюкозы (до 200 г/сут.).

Значительный эффект в тяжелых случаях дает введение гематина, однако препарат иногда вызывает опасные реакции.

В тяжелых случаях острой порфирии, при нарушении дыхания больные нуждаются в длительной управляемой вентиляции легких.

В случае положительной динамики, а также при заметном улучшении состояния больных в качестве восстановительной терапии применяют массаж, лечебную гимнастику.

В ремиссии необходима профилактика обострений, прежде всего исключение средств, вызывающих обострения.

Прогноз в случае поражения нервной системы достаточно серьезный, особенно при использовании искусственной вентиляции легких.

Если заболевание протекает без тяжелых нарушений, прогноз достаточно хороший. Нередко удается добиться ремиссии у больных с тяжелыми тетрапарезами, психическими нарушениями. Необходимо обследовать родственников больных для выявления биохимических признаков порфирии. Всем больным с латентной формой порфирии следует избегать лекарств и химикатов, вызывающих обострение порфирии.

Наследственная копропорфирия

Крайне редкая форма порфирии впервые была описана в 1955 г. По клиническим признаками данная болезнь напоминает острую перемежающуюся порфирию.

Наиболее частым признаком болезни являются боли в животе, иногда возникают психические расстройства, парезы, однако они более редкие и не столь тяжелые, как при острой перемежающейся порфирии. Может повышаться артериальное давление, наблюдается тахикардия. У части больных имеются признаки буллезного фотодерматита.

В моче у больных наследственной копропорфирией обнаруживается в период обострения повышение количества 6-аминолевулиновой кислоты и порфобилиногена, хотя их уровень ниже, чем при острой перемежающейся порфирии.

В моче и в кале резко увеличено количество копропорфирина. Содержание уропорфирина мочи и протопорфирина кала в пределах нормы. Содержание порфиринов эритроцитов не увеличено. В период ремиссии содержание порфобилиногена и 6-аминолевулиновой кислоты в моче может быть нормальным, однако содержание копропорфирина в моче и в кале остается повышенным и в ремиссии.

Причины и механизм развития заболевания

Болезнь генетически детерминированная, передается по аутосомно-доминантному типу, обычно имеет скрытое течение.

При данной патологии отмечается нарушение активности фермента копропорфириногеноксидазы. При этом в печени обнаруживается повышение синтеза 5-аминолевулиновой кислоты.

Лечение обострений при наследственной копропорфирии не отличается от лечения острой перемежающейся порфирии. При тяжелых кризах используют большие концентрации глюкозы, применяют аденозинмонофосфат (аденил, фосфаден), рибоксин, при тяжелых кризах – гематин. При кожных проявлениях используют солнцезащитные кремы.

Прогноз при наследственной копропорфирии значительно лучше, чем при острой перемежающейся порфирии. Болезнь не дает таких тяжелых кризов, как при острой перемежающейся порфирии, чаще наступает ремиссия, реже бывают повторные обострения.

Глава 2. Гемобластозы

Гемобластозы, вследствие которых костный мозг повсеместно заселен опухолевыми клетками, называют лейкозами. В совсем недалеком прошлом лейкоз называли лейкемией (белокровие) по одному важному, но не обязательному признаку – появлению в крови опухолевых лейкоцитов. Однако употребление термина «лейкемия» вряд ли целесообразно, так как, во-первых, к лейкозам относятся опухоли, состоящие не только из лейкоцитов, но и из эритрокариоцитов и мегакариоцитов; во-вторых, само по себе появление в крови избытка лейкоцитов при лейкозе необязательно.

Кроме лейкозов, в группу гемобластозов входят гематосаркомы, возникшие из кроветворных клеток, а также представляющие собой внекостномозговые разрастания бластных клеток. Значительно реже других гемобластозов встречаются лимфоцитомы – опухоли, состоящие из зрелых лимфоцитов или образованные разрастаниями, идентичными лимфатическому узлу, однако мало поражающие либо практически совсем не поражающие костный мозг. При гематосаркомах и лимфоцитомах опухолевые клетки могут со временем распространяться по системе кроветворения и поражать костный мозг. На этом этапе часто уже невозможно отличить гематосаркому от острого лейкоза, лимфоцитому – от хронического лимфолейкоза.

Механизм развития

Гемобластозы объединяет ряд общих черт, относящихся к категории первичных признаков. В первую очередь это свойственная «системность» поражения, характеризующаяся ранним метастазированием опухолевых клеток в органы кроветворения. Данное правило является закономерностью: для того чтобы возникла опухоль, составляющие ее клетки должны получить некоторые преимущества роста по сравнению со своими нормальными гомологами.

Для примера: при хроническом миелолейкозе место нормальных клеток костного мозга занимают лишь внешне нормальные, но с измененной хромосомой и потенциально злокачественные клетки, хотя они и сохраняют способность к дифференцировке, создавая иллюзию благополучия в кроветворении.

Распространение лейкозных клеток относится к первичным механизмам развития гемобластозов. Если раковые опухоли и саркомы из некроветворных клеток дают метастазы обычно не на ранних этапах развития опухоли, то при гемобластозах способность к метастазированию по системе кроветворения проявляется с самого начала, так как источником опухолевого роста служат ближайшие потомки стволовой клетки, в норме способные выходить в кровь и образовывать колонии повсюду в кроветворной ткани. Даже на самых ранних этапах болезни, когда при случайном исследовании крови обнаруживаются единичные бластные клетки, в любом участке костного мозга они уже обычно составляют десятки процентов.

Клоновое происхождение гемобластозов. Лейкозные клетки представляют собой клон, т. е. потомство одной мутировавшей клетки, и несут в себе признаки первоначально мутировавшей клетки.

Хромосомный анализ острых лейкозов, возникших у больных эритремией, леченных радиоактивным фосфором, показал в некоторых случаях однозначные специфические хромосомные изменения в опухолевых клетках. Это является прямым результатом

радиационного воздействия и доказательством мутационной природы этих форм острых лейкозов, их происхождения из одной клетки.

При секретирующих лимфоцитомах, лимфосаркомах, миеломной болезни, макроглобулинемии Вальденстрема – гемобластозах, возникших в системе лимфатических и плазматических клеток, выявляется резкое увеличение какого-либо одного иммуноглобулина. Данный факт свидетельствует об однородности опухолевых клеток в каждом таком случае по белковому синтезу и об их происхождении из одной клетки.

При хроническом лимфолейкозе также выявляется однотипность лейкозных клеток в каждом конкретном случае по цитоплазматическому и поверхностному иммуноглобулинам.

Закономерности опухолевой прогрессии

Гемобластозы имеют две стадии: моноклоновую (доброкачественную) и поликлоновую – возникновение субклонов (злокачественную). Однако смена стадий осуществляется с неодинаковой частотой при разных формах гемобластозов и с неодинаковым промежутком. Главной особенностью гемобластозов является угнетение нормальных ростков кроветворения, в частности нормального гомолога опухолевых клеток. Наблюдается закономерность в смене дифференцированных клеток, которые образуют опухоль при хронических лейкозах и лимфоцитомах, характеризующая развитие или бластного лейкоза, или гематосаркомы. Иммуноглобулинсекретирующая лимфатическая или плазматическая опухоль может потерять способность к секреции, что сопровождается качественными изменениями поведения опухоли и обычно ее бластной трансформацией.

Опухолевые клетки, особенно бласты, могут утратить ферментную специфичность цитоплазматических включений и стать морфологически и цитохимически неидентифицируемыми. Форма ядра и цитоплазмы бластных клеток может претерпевать скачкообразные или постепенные изменения от круглой к неправильной по площади.

Все внекостномозговые гемобластозы обладают способностью лейкемизироваться и метастазировать в костный мозг. Метастазы гемобластозов вне органов кроветворения отражают возникновение нового, приспособленного к данной ткани субклона, метастазы ведут себя в разных органах независимо, часто они имеют разную чувствительность к цитостатическим комбинациям.

Лейкоз может последовательно проходить разные этапы прогрессии, но в определенных случаях заболевание начинается с признаков, которые присущи конечному этапу: с угнетения нормальных ростков кроветворения, появления опухолевых конгломератов из бластных клеток в разных органах или с устойчивостью к обычным цитостатическим препаратам. Каждый последующий этап прогрессии представляет собой качественное изменение клеток, причем нередко лишь некоторой их части.

В среде опухолевых клеток существует группа элементов, наиболее способных к прогрессии и разрастанию, наряду с другими клетками, способными к разрастанию, метастазированию в определенные ткани, но не обладающими способностью к прогрессии. Опухолевая прогрессия представляет собой качественные изменения в поведении и морфологии опухолевых клеток, появляющиеся в результате повышенной изменчивости их генетического аппарата, приводящей к развитию поликлоновости и отбору наиболее автономных субклонов.

Принципы разделения злокачественных и доброкачественных опухолей системы крови

Для дифференциации злокачественных и доброкачественных опухолей системы крови зачастую принимается в качестве критерия наличие либо отсутствие у гемобластозов свойств опухолевой прогрессии. Их отсутствие в течение продолжительного периода опухолевого роста позволяет относить такой лейкоз или внекостномозговую опухоль из кроветворных клеток к категории доброкачественных, тогда как злокачественные опухоли кроветворной системы обнаруживают закономерности опухолевой прогрессии. Очень важным признаком является подвижность злокачественных опухолей, с одной стороны, и монотонное течение без проявления качественных сдвигов при доброкачественных опухолях – с другой.

Механизм угнетения нормального кроветворения при гемобластозах. Само по себе угнетение нормального кроветворения при опухолях из кроветворных клеток является главным звеном их механизма развития.

Нет какого-то одного механизма угнетения нормального кроветворения. Таких механизмов может быть несколько. Например, угнетение эритроцитопоэза и гранулоцитопоэза при сублейкемическом миелозе может находиться в связи с постепенным вытеснением нормального микроокружения кроветворной ткани за счет фиброза костного мозга, индуцируемого лейкозными клетками. Этот частный механизм редко свойствен другим лейкозам.

Определенной форме гемобластоза свойствен определенный довольно специфический эффект, которым может быть либо стимуляция, либо подавление, что далеко не всегда зависит от стадии и особенностей процесса. Специфичным является феномен, при котором между распространенностью опухолевых клеток в костном мозге и угнетением нормальных ростков нет отчетливой связи. Особенно ярка картина угнетения нормальных ростков на фоне малого распространения лейкозных клеток при так называемых предстадиях острого лейкоза, когда появление отдельных небольших групп бластных клеток в костном мозге сопровождается глубокой панцитопенией (чаще всего это предстадии острого эритромиелоза, миелобластного или миеломонобластного лейкоза).

Причины гемобластозов

В группе лейкозов встречаются опухоли, закономерно возникающие под влиянием очевидных мутагенов (некоторые острые лейкозы, хронический миелоз), и опухоли, не индуцируемые ими (хронические лимфопролиферативные процессы), но зачастую наследуемые.

1. *Роль ионизирующей радиации*. При воздействии ионизирующей радиации обнаруживается учащение случаев острого миелобластного лейкоза во всех возрастных группах, острого лимфобластного лейкоза – в группе от 2 до 19 лет. Дозовую зависимость демонстрирует большая частота этих лейкозов у лиц, находившихся на расстоянии до 1500 м от эпицентра взрыва. Весьма высока частота острых лейкозов среди больных спондилезом, которым с целью обезболивания облучали позвоночник. Если в группе необлученных частота лейкоза составляла 0,5 на 10 000 в год, то при суммарной дозе терапевтического облучения позвоночника 17,5 Гр частота этого заболевания возросла до 16–17 на 10 000, а при дозе более 22,5 Гр – до 72 на 10 000 в год. Многочисленны описания случаев острого миелобластного, миеломонобластного лейкозов, а также острого эритромиелоза при облучении взрослых больных опухолевыми заболеваниями различной локализации и лимфогранулематозом.

2. *Роль химических мутагенов*. Возможность увеличения частоты лейкозов среди лиц, которые подверглись воздействию бензола, известна давно. Вполне логичным было допущение, что и другие химические факторы являются мутагенами и индуцируют развитие лейкозов. Химическими мутагенами, индуцирующими острый миелобластный лейкоз и эритромиелоз, оказались мелфалан, азатиоприн, лейкеран (хлорбутин), метотрексат, циклофосфан. Наряду с этими препаратами цитостатического направления, часто используемыми в качестве иммунодепрессантов, препаратом, индуцирующим развитие острого миелобластного лейкоза, оказался и левомицетин. Существуют отдельные описания острых лейкозов у лиц, длительно применяющих бутадион, который обладает некоторым миелотоксическим действием. Большое число наблюдений острого миелобластного лейкоза в качестве второй болезни касается ревматоидного артрита, болезни Вегенера и других заболеваний, когда с иммунодепрессивной целью применялись цитостатические препараты.

3. *Роль вирусов*. Существуют особые вирусные онкогены – гены, способные принуждать клетку непрерывно расти после встраивания в ее геном. Идентичность вирусных онкогенов клеточным онкогенам, найденным в опухолевых клетках, говорит о связи онкогенов с опухолевым ростом, а также о связи некоторых вирусов с лейкозогенезом.

При такой опухоли, как лимфома Беркитта, в онкогенезе в качестве фактора, оказывающегося провокатором повышенной пролиферации лимфатических клеток, служит вирус Эпштейна – Барр. Измененные хромосомы исходно имеют прямое отношение к лимфатической ткани, в которой развивается опухоль, что доказывает именно мутационную, а не инфекционную природу лимфомы Беркитта, в которой четко прослеживается зависимость ее развития от повреждения определенных хромосом, а также от активации конкретных генов в них.

В пользу преимущественно вирусной природы лейкозов человека говорят случаи так называемого горизонтального распространения лейкозов в отдельных семьях, когда заболевают некровные родственники или соседи.

4. *Наследственный фактор*. Лейкоз зачастую возникает в семьях, где уже наблюдались больные лейкозом аналогичной формы, зарегистрированы генетические дефекты с изменениями или без изменений хромосом.

В литературе имеются данные о семьях, где острые и хронические лейкозы миелоидной природы встречаются у нескольких членов. Невысокая спонтанная частота лейкозов исключает случайность таких совпадений. Особый интерес представляют наследственные заболевания, которые сами по себе не имеют отношения к опухолевым процессам, но предрасполагают к развитию лейкозов.

Прежде всего, такие наследственные болезни обусловлены спонтанными разрывами хромосом, нерасхождением соматических или половых хромосом: болезни Дауна, Блюма, Фанкони, Клайнфельтера, Тернера, болезни нерасхождения пар хромосом 8–9 или 13–14. Еще до введения в практику хромосомного анализа *W. Krivit, R. A. Good* (1957) отметили связь острых лейкозов с синдромом Дауна. В 1961 г. была описана трисомия 21-й пары хромосом, характерная для синдрома Дауна, и отмечено, что частота лейкозов при этом синдроме возрастает в 18–20 раз. В последующие годы появилось много описаний больных с синдромом Дауна и острым врожденным лейкозом (так называют острые лейкозы, возникающие в первые дни и месяцы жизни ребенка) или с острым лейкозом, обнаруженным в более позднем возрасте (Воробьев А. И., Бриллиант М. Д., 1978). Большинство случаев относится к острым лейкозам из клетки – предшественницы миелопоэза.

Наследственные болезни с нерасхождением в группе половых хромосом (синдромы Клайнфелтера, Тернера) осложняются острыми лейкозами у лиц разного возраста. Нерасхождение хромосом других пар (8, 9, 13–14) также сочетается с развитием острых лейкозов, часто врожденных миелоидных.

При синдромах Блюма, Фанкони, которым свойственны спонтанные разрывы хромосом, описано учащение острых миелоидных лейкозов.

В семьях с наследственными хромосомными дефектами, особенно нерасхождением хромосом (синдромы Дауна, Клайнфельтера), нередки случаи острого миелобластного лейкоза или хронического миелолейкоза у нескольких членов, т. е. лейкоз может быть и у члена семьи, не имеющего видимого дефекта хромосом.

Следует отметить, что миелоидные лейкозы часты в семьях с разными генетическими дефектами и у лиц с генетическими заболеваниями неопухолевой природы. Например, они описаны при синдроме Марфана, несовершенном остеогенезе, при болезни Гоше. При наследственных болезнях, поражающих костный мозг, вероятность развития миелоидного лейкоза особенно высока.

Кроме подобных случаев, в литературе описаны семьи, у одних членов которых наблюдались наследственная нейтропения, у других – острый лейкоз (*Krance et al*., 1982). Как правило, острые миелоидные лейкозы и хронический миелолейкоз в семьях с генетическими заболеваниями с хромосомными дефектами и без них отличаются неблагоприятным течением – быстротой опухолевой прогрессии и плохим эффектом терапии.

Таким образом, к острым лейкозам из клетки – предшественницы миелопоэза и хроническому миелолейкозу ведут наследственные болезни, сопровождающиеся нестабильностью генотипа.

В настоящее время доказано, что хронический лимфолейкоз не индуцируется внешними факторами.

Как и в группе миелоидных лейкозов, встречаются семейные лимфатические опухоли. Нередко встречаются случаи сочетания хронического лимфолейкоза и лимфогранулематоза у одного лица или в одной семье. Вместе с тем большая частота лимфатических опухолей, лимфогранулематоза отмечается у лиц со структурными нарушениями, акромегалией (чрезмерный, непропорциональный рост конечностей и костей лица), с дефектами соединительной ткани. Например, у больных лимфогранулематозом часто встречается добавочный сосок молочной железы.

Лейкозы из клетки – предшественницы лимфопоэза нередко развиваются при наследственных болезнях, которые связаны с дефектами иммунитета; выявляемой лабораторно нестабильности хромосом при этом может и не быть.

К генетическим болезням с дефектами иммунитета с известной нестабильностью хромосом и без нее относятся:

1) атаксия – телеангиэктазия (болезнь Луи – Барр), где, кроме дефектов, отраженных в названии, имеются гипоплазия тимуса и связанные с ней дефекты клеточного иммунитета, а также отсутствует иммуноглобулин А, имеется склонность к повторным тяжелым инфекционным осложнениям;

2) синдром Вискотта – Олдрича – экзема, тромбоцитопения и недостаточность клеточного и гуморального иммунитета, ведущая к инфекционным осложнениям;

3) болезнь Братона – агаммаглобулинемия.

При данных наследственных синдромах зачастую отмечаются лимфосаркомы, острые лимфобластные (но не миелобластные) лейкозы. В семьях, где наблюдаются наследственные дефекты иммунитета, описаны так называемые семейные лейкозы лимфатической природы и лимфосаркомы. Подобные случаи подтверждают тот факт, что наследуются не сами опухоли, а генетические дефекты тех клеток, из которых развивается опухоль.

Не только наследственные, но и приобретенные нарушения иммунитета способствуют возникновению лимфосарком. Глубокая иммунодепрессия, вызываемая применением цитостатических препаратов, тотального облучения или антилимфоцитарной сыворотки в сочетании с цитостатиками при трансплантации почек или костного мозга, приводит к резкому учащению лимфосарком, в меньшей степени – острых лимфобластных лейкозов и рака разной локализации. При этом частота рака возрастает в 2,5 раза, а лимфоцитарных опухолей – в 3,5 раза.

Также отмечены заболевания человека, текущие с нарушением продукции фермента эндонуклеазы, ответственного за репарацию нарушений ДНК: пигментная ксеродерма и анемия Фанкони. При таких болезнях отмечается существенное повышение частоты новообразований: рак кожи при пигментной ксеродерме, острые лейкозы при анемии Фанкони. Это показывает, что роль мутагенов в онкогенезе не может приниматься как прямая и единственная причина.

Анализ условий, способствующих развитию лейкозов, результаты цитогенетических исследований, выявившие частые хромосомные изменения в лейкозной клетке, опыты по переносу ДНК из этой клетки в нормальную, ведущему к ее опухолевой трансформации, развитие лейкозного процесса в соответствии с законами опухолевой прогрессии свидетельствуют о том, что лейкозы имеют генетическую, мутационную основу.

При этом речь идет о специфических для отдельных форм лейкоза мутациях, касающихся определенных хромосом и определенных участков в них, а именно определенных генов, ответственных за пролиферацию клеток, с одной стороны, и за отдельные этапы дифференцировки конкретных ростков в кроветворении – с другой. Такие специфические мутации возникают лишь в условиях неспецифической повышенной мутабельности еще неопухолевых клеток, вызванной либо действием радиации, либо химическими факторами, либо вирусными инфекциями, либо наследственными болезнями или наследственными дефектами кроветворной ткани. В свою очередь, опухолевая нестабильность генотипа, характеризующая уже возникшие мутантные опухолевые клетки, приводит к повторным мутациям, обусловливающим отбор автономных субклонов и опухолевую прогрессию.

Таким образом, развитие лейкоза можно представить схематически как цепь событий, начинающихся с предшествующего лейкозу этапа, в течение которого в одной из нормальных клеток появляется специфическая мутация и активируется определенный ген, ведущий к возникновению опухолевой клетки. После, уже в опухолевой клетке, случаются повторные мутации, осуществляется отбор специфически мутировавших автономных субклонов, который ведет к прогрессии и развитию злокачественной опухоли.

Классификация лейкозов

В классификации болезней МКБ-10 лейкозы встречаются в разделах С90 – С95 включительно.

C90 Множественная миелома и злокачественные плазмо-клеточные новообразования.

Включено: морфологические коды M973, M9830 с кодом характера новообразования.

C90.0 Множественная миелома.

Исключено: солитарная миелома (C90.2).

C90.1 Плазмоклеточный лейкоз.

C90.2 Плазмоцитома экстрамедуллярная.

C91 Лимфоидный лейкоз (лимфолейкоз).

Включено: морфологические коды M982, M9940 – M9941 с кодом характера новообразования.

C91.0 Острый лимфобластный лейкоз.

Исключено: обострение хронического лимфоцитарного лейкоза (C91.1).

C91.1 Хронический лимфоцитарный лейкоз.

C91.2 Подострый лимфоцитарный лейкоз.

C91.3 Пролимфоцитарный лейкоз.

C91.4 Волосатоклеточный лейкоз.

C91.5 Т-клеточный лейкоз взрослых.

C91.7 Другой уточненный лимфоидный лейкоз.

C91.9 Лимфоидный лейкоз неуточненный.

C92 Миелоидный лейкоз (миелолейкоз).

Включено: лейкоз:

1) гранулоцитарный;

2) миелогенный.

Морфологические коды M986 – M988, M9930 с кодом характера новообразования.

C92.0 Острый миелоидный лейкоз.

Исключено: обострение хронического миелоидного лейкоза (C92.1).

C92.1 Хронический миелоидный лейкоз.

C92.2 Подострый миелоидный лейкоз.

C92.3 Миелоидная саркома.

C92.4 Острый промиелоцитарный лейкоз.

C92.5 Острый миеломоноцитарный лейкоз.

C92.7 Другой миелоидный лейкоз.

C92.9 Миелоидный лейкоз неуточненный.

C93 Моноцитарный лейкоз.

Включено: моноцитоидный лейкоз (морфологический код М989 с кодом характера новообразования).

C93.0 Острый моноцитарный лейкоз.

Исключено: обострение хронического моноцитарного лейкоза (С93.1).

C93.1 Хронический моноцитарный лейкоз.

C93.2 Подострый моноцитарный лейкоз.

C93.7 Другой моноцитарный лейкоз.

C93.9 Моноцитарный лейкоз неуточненный.

C94 Другой лейкоз уточненного клеточного типа.

Включено: морфологические коды М984, М9850, М9900, М9910,

М9931 – М9932 с кодом характера новообразования.

Исключено:

1) лейкемический ретикулоэндотелиоз (С91.4);

2) плазмоклеточный лейкоз (С90.1).

C94.0 Острая эритремия и эритролейкоз.

C94.1 Хроническая эритремия.

C94.2 Острый мегакариобластный лейкоз.

C94.3 Тучноклеточный лейкоз.

C94.4 Острый панмиелоз.

C94.5 Острый миелофиброз.

C94.7 Другой уточненный лейкоз.

C95 Лейкоз неуточненного клеточного типа.

Включено: морфологический код М980 с кодом характера новообразования.

C95.0 Острый лейкоз неуточненного клеточного типа.

Исключено: обострение неуточненного хронического лейкоза (С95.1).

C95.1 Хронический лейкоз неуточненного клеточного типа.

C95.2 Подострый лейкоз неуточненного клеточного типа.

C95.7 Другой лейкоз неуточненного клеточного типа.

C95.9 Лейкоз неуточненный.

Другие существующие классификации лейкозов основываются на отдельных стабильных свойствах клеток, которыми представлен лейкоз: это либо клетки – источники лейкоза, либо их более дифференцированное потомство.

Следует отметить, что еще в конце XIX в. все лейкозы по морфологии клеток были разделены на две группы: острые и хронические (*Roux*, 1890; *Cabot*, 1894). В начале XX в. острый лейкоз стали подразделять на лимфобластный, или лимфатический, и миелобластный, или миелоидный, варианты.

Группу острых лейкозов объединяет общий признак: субстрат опухоли составляют молодые, так называемые бластные клетки. Названия форм острого лейкоза происходят от названий нормальных предшественников опухолевых клеток: миелобласты, эритробласты, лимфобласты. Острый лейкоз из морфологически неидентифицируемых бластных клеток называется недифференцируемым.

В группу хронических лейкозов входят дифференцирующиеся опухоли системы крови. Основной субстрат этих лейкозов составляют морфологически зрелые клетки.

В прошлом деление лейкозов на острые и хронические отражало в основном течение болезни: больные острым лейкозом, как правило, жили мало, а хроническим – существенно дольше. Однако для конкретного больного диагноз устанавливается не задним числом, поэтому течение болезни нельзя принимать в расчет при отнесении лейкоза к хроническим или острым. Иногда встречаются случаи затяжного течения острых лейкозов (с применением современных цитостатических препаратов это участилось) и, напротив, бурное течение хронических лейкозов.

В 1976 г. гематологами Франции, Америки и Британии (FAB) была разработана классификация острых лейкозов, основанная на морфологических признаках клеток, а позже (1980 г.) – и на цитохимических.

Данная классификация основывается на тех же морфологических и цитохимических критериях, что и классификация острых лейкозов, разработанная в 1964 г. в Кембридже. В FAB выделяются острый миелоидный, миеломонобластный, промиелоцитарный, монобластный острый моноцитарный, лимфобластный, недифференцируемый лейкозы и эритромиелоз. Однако острые миелоидный и моноцитарный лейкозы подразделяются на варианты с созреванием и без созревания бластов, в зависимости от наличия в мазке костного мозга более дифференцированных элементов соответствующего ряда; острый лимфобластный лейкоз подразделяется на варианты, в зависимости от степени полиморфизма представляющих его бластных клеток и их ядер.

Острые лимфобластные лейкозы по FAB делятся в зависимости от формы ядра и цитоплазмы. Однако, поскольку эти признаки у бластных клеток не стабильны, а закономерно меняются в зависимости от стадии лейкоза, основанная на них классификация не очень надежна. Это именно тот случай, когда один и тот же процесс оказался в разных классификационных группах в связи с игнорированием закономерностей опухолевой прогрессии.

Перечень лейкозов

1. Острые лейкозы.

2. Острый миелобластный (спонтанный и индуцированный).

3. Острый миеломонобластный (основная форма и псевдопромиелоцитарный вариант).

4. Острый монобластный.

5. Острый промиелоцитарный (макрогранулярный, микрогранулярный вариант).

6. Острый эритромиелоз (острые эритролейкоз, эритромиелоз, эритромегакариобластный).

7. Острый мегакариобластный (основная форма и вариант с миелофиброзом).

8. Малопроцентный.

9. Острый лимфобластный лейкоз детей (ни Т-, ни В-форма, Т-форма, пре-Т-форма, В-форма, пре-В-форма, ни Т-, ни В-форма с Ph-хромосомой).

10. Острый лимфобластный лейкоз взрослых (формы те же, что и у детей).

11. Острый плазмобластный.

12. Острый макрофагальный.

13. Острый недифференцируемый.

14. Острый неклассифицируемый.

15. Хронические лейкозы.

16. Хронический миелолейкоз.

17. Ювенильный хронический миелолейкоз с Ph′-хромосомой.

18. Детская форма хронического миелолейкоза с Ph′-хромосомой.

19. Сублейкемический миелоз (собственно сублейкемический миелоз, миелофиброз, остеомиелосклероз).

20. Эритремия.

21. Хронический мегакариоцитарный.

22. Неклассифицируемые сублейкемические миелозы (вариант с высоким процентом базофилов).

23. Хронический эритромиелоз.

24. Хронический моноцитарный (собственно моноцитарный взрослый и детский и миеломоноцитарный).

25. Хронический макрофагальный.

26. Хронический тучноклеточный.

27. Хронический лимфолейкоз (костномозговая форма, основная прогрессирующая, доброкачественная, опухолевая, Т-форма, пролимфоцитарная, с секрецией парапротеина).

28. Волосатоклеточный лейкоз.

29. Болезнь Сезари.

30. Макроглобулинемия Вальденстрема.

31. Миеломная болезнь.

32. Парапротеинемические гемобластозы.

33. Болезни тяжелых цепей.

34. Болезни легких цепей.

35. Острые лейкозы.

Диагностика

Как правило, начало лейкозов не имеет типичных признаков заболевания: больные чувствуют себя абсолютно здоровыми вплоть до повсеместного расселения опухолевых клеток по кроветворной системе и появления органных расстройств, связанных с опухолевыми разрастаниями.

Появление лейкозных клеток в костном мозге приводит к угнетению нормального кроветворения. При острых лейкозах обычно развиваются инфекции, обусловленные уменьшением числа гранулоцитов в крови, появляется кровоточивость из-за тромбоцитопении, отмечаются слабость, сердцебиение и одышка в связи с анемией.

Все эти признаки могут быть лишь поводом для обращения к врачу, однако сами по себе они не имеют диагностической ценности и не могут служить ранними признаками опухолевого роста.

Диагноз острого лейкоза ставится только морфологически – по обнаружению несомненно бластных опухолевых клеток в крови или костном мозге.

При любом неясном или затянувшемся заболевании необходимо производить исследование крови (полный анализ). Оно может обнаружить явные или косвенные признаки острого лейкоза.

При выходе бластных клеток в кровь в ней встречаются одновременно молодые бластные клетки и зрелые гранулоциты, моноциты, лимфоциты.

Однако в мазке крови содержание промиелоцитов и миелоцитов при острых лейкозах невелико, в формуле между молодыми и зрелыми клетками сохраняется «провал» (В. А. Бейер). Если бластные клетки не обрели еще способность к выходу из костного мозга в кровь, но уже привели к каким-то нарушениям в организме, то их достаточно много в костном мозге. При этом, как правило, будут нарушения в составе клеточных элементов крови: лейкопения, анемия, тромбоцитопения либо панцитопения.

Необходимо считать обязательным пункционное исследование костного мозга во всех случаях повторно обнаруживаемых непонятных цитопений.

При остром лейкозе костный мозг содержит десятки процентов бластных клеток практически всегда, если в крови уже обнаруживается цитопения.

Исключением из этого правила служат случаи затяжного начала острого лейкоза, когда бластные клетки обладают выраженным цитопеническим эффектом, но еще не успели дать значительных разрастаний; точно так же при появлении с самого начала острого лейкоза аутоиммунной цитопении процент бластных клеток в костном мозге может быть невелик.

Малопроцентный острый лейкоз характеризуется невысоким содержанием бластных клеток в крови (менее 10–20%) и иногда еще меньшим бластозом в костном мозге. Однако диагностика этого сравнительно редкого острого лейкоза, встречающегося преимущественно у пожилых людей, не столь уж сложна, так как в периферической крови ни при каких реактивных состояниях бластные клетки в количестве нескольких процентов не встречаются.

Безусловно обязательным для диагностики является установление классической структуры ядра бластных клеток.

Вместе с тем следует не забывать о том, что лейкозные бласты весьма разнородны даже в одном и том же случае, в одном мазке. Только что описанных типичных форм может быть сравнительно немного, а основную массу клеток опухоли составляют элементы либо со смазанной структурой хроматина, но цитоплазмой, аналогичной типичным бластам этого препарата, либо с грубой и неправильной сетью хроматина, но с нуклеолами. Все подобные клетки при счете миелограммы или гемограммы могут относиться к категории бластов лишь тогда, когда настоящие бласты составляют десятки процентов. Во всех остальных случаях атипичные клетки к бластам относить нельзя: таким клеткам дают словесный портрет – их точно описывают, но не называют бластами.

Обнаружение более 20–30 (на 100 миелокариоцитов) круглоядерных, напоминающих бласты клеток в костном мозге обычно следует расценивать как высокое содержание атипичных, требующих точного морфологического описания клеток, но к бластам их относить нельзя.

В некоторых случаях острый миелобластный лейкоз развивается с повышения в крови уровня всех молодых клеток: и бластных, и промиелоцитов, и миелоцитов, и метамиелоцитов.

Значительные трудности в диагностике представляет острое иммунное разрушение эритроцитов, сопровождающееся резким увеличением уровня ретикулярных клеток в костном мозге – до 10–20%. Такие клетки зачастую ошибочно принимают за бласты, хотя они всегда имеют грубую структуру хроматина и крупные синие нуклеолы; кроме того, при анализе в костном мозге резко повышен уровень эритрокариоцитов, а в крови – высокий ретикулоцитоз.

Также встречаются ситуации, в которых при сравнительно невысоком проценте бластных клеток в пунктате костного мозга имеется обрыв созревания клеток гранулоцитарного ряда на уровне миелоцитов или промиелоцитов, что чаще наблюдается при иммунной нейтропении либо агранулоцитозе. Затруднение в диагностике особенно велико тогда, когда в анализах крови нет бластов и нет тромбоцитопении, а бластные клетки в пунктате костного мозга не отличаются атипизмом и по соотношению ядра и цитоплазмы, отсутствию зернистости в цитоплазме напоминают нормальные клетки-предшественницы в форме бласта.

В начале острого лейкоза зачастую отмечают анемию: нормохромную либо гиперхромную, цветовой показатель при которой достигает 1,2–1,3. Наиболее выражена тенденция к гиперхромии при остром эритромиелозе. Количество тромбоцитов в большинстве случаев либо снижено, либо нормальное.

Количество лейкоцитов в начале процесса обычно снижено, однако выявляются случаи, когда первым клиническим симптомом является высокий лейкоцитоз с преобладанием бластных клеток в гемограмме.

Довольно часто при острых лейкозах в крови встречаются единичные эритрокариоциты, которые несут достаточно важное дифференциально-диагностическое значение: их нет при реактивных состояниях (исключая гемолиз, лейкемоидные реакции на рак) и инфекционном мононуклеозе.

В отдельных, очень редких случаях отмечается эритроцитоз, предшествующий развернутой картине острого лейкоза.

СОЭ при острых лейкозах нередко увеличена более или менее значительно, но может быть и нормальной.

Описанная картина крови связана с первичным, обусловленным самим лейкозом процессом и существенно меняется под влиянием цитостатической терапии; кроме того, она неодинакова при различных формах острого лейкоза.

Предлейкоз

Начальные проявления лейкоза иногда пытаются представить в виде самостоятельной патологии, так называемого предлейкоза.

Наблюдения многих ученых за составом крови облученных людей показывают, что при развивающемся у них остром лейкозе в отдельных, крайне редких случаях могут обнаруживаться гематологические предвестники, заключающиеся в развитии цитопенического синдрома, иногда в проявлении признаков нерезко выраженного иммунного гемолиза.

Точный диагноз на данном этапе выставить крайне трудно, однако если при хромосомном анализе обнаруживается клон анеуплоидных клеток, то диагноз острого лейкоза становится несомненным.

Наиболее часты такие якобы «предлейкемические» стадии при остром эритромиелозе; нередко в данном случае выявляют клон клеток со структурно измененными хромосомами.

Во всех описываемых ситуациях, по существу, речь идет о самых ранних признаках лейкоза, но не об особом состоянии, которое еще не является лейкозом и может им не стать в результате каких-то терапевтических мероприятий.

Иммунологические тесты, направленные на выявление антител на поверхности клеток, особенно агрегатгемагглютинационная проба (Идельсон Л. И.), показали, что среди аутоиммунных гемолитических анемий около 5% составляют случаи начала острого лейкоза, который появляется у больных иногда спустя несколько лет после развития иммунного гемолиза.

Сидероахрестическая анемия, парциальная красноклеточная аплазия (ПККА) нередко предшествует развитию лейкоза – предлейкемическое состояние. Вероятно, их взаимоотношение с лейкозом неоднозначно. С одной стороны, процессы, сопровождающиеся усиленной пролиферацией клеток-предшественниц красного ростка, могут способствовать появлению нестабильности хромосомного набора этих клеток и лейкозогенезу.

Одним из наиболее ярких объектов изучения лейкозогенеза являются случаи острого лейкоза, индуцированного цитостатическим воздействием. Острый лейкоз в описываемых случаях часто начинается с длительной глубокой цитопении, причем появление аномального клона с дефектом в хромосомном наборе на месяцы предшествует развитию

бластоза, который может служить доказательным признаком острого лейкоза. И здесь, как и во всех других случаях, обнаружение клона с аномальным хромосомным набором есть признак лейкоза, уже имеющегося, но еще не давшего высокого бластоза ни в крови, ни в костном мозге.

Возникает вопрос о формальном диагнозе описываемых состояний, так как это имеет значение для выбора терапии.

Если обнаруживается аномальный клеточный клон у больного с цитопенией, то врач ставит диагноз острого лейкоза. При нормальном хромосомном наборе диагноз «острый лейкоз» невозможен, и ставится синдромологический диагноз: апластический синдром (апластическая анемия с очаговой гиперплазией недифференцированных элементов в костном мозге), тромбоцитопенический синдром, гранулоцитопения неясного генеза. Предлагаемый по FAB классификации термин «миелопоэтическая дисплазия» не способствует диагностической ясности, так как под этим названием объединены не только обсуждаемые начальные проявления острых лейкозов до развития бластоза, но и хорошо диагностируемый малопроцентный лейкоз, и хронический миеломоноцитарный лейкоз, и ряд неясных гематологических синдромов, и нелейкозные длительные зрелоклеточные моноцитозы.

Следует отметить, что лечение всех лейкозов, как и большинства других заболеваний, требует непосредственного участия врача-специалиста, далее отмечена лишь примерная схема лечения лейкоза, при нарастании бластоза целесообразно использовать цитозар с тиогуанином; другая программа лечения – цитозар по 10–20 мг подкожно 1 раз в день в течение 2 недель.

Ответ на лечение цитостатическими препаратами острых лейкозов, начинавшихся с длительной фазы «предлейкоза», в целом существенно хуже, чем обычных острых лейкозов.

Первым признаком будущего острого лейкоза зачастую служит немотивированный моноцитоз, который в отличие от хронического моноцитарного лейкоза не сопровождается структурными изменениями клеток костного мозга.

В связи с тем что после затяжного моноцитоза развивается миелобластный или миеломонобластный острый лейкоз, или острый эритромиелоз на фоне предшествующей нейтропении, следует предполагать, что сами по себе моноциты в такой ситуации не лейкемические по природе, а их уровень повышается в результате лейкемического подавления нейтрофилопоэза. Схожим образом реактивный моноцитоз развивается при наследственной нейтропении, однако данные сведения все еще нуждаются в доказательствах.

В заключение следует выделить следующее: во всех современных классификациях лейкозов до сих пор имеется группа неклассифицируемых опухолей, зачастую это относится к ситуации «предлейкоза».

Внекостномозговые поражения

Внекостномозговые поражения при острых лейкозах в большинстве случаев связаны с формой опухолевого процесса: поражение лимфатических узлов с их значительным увеличением обычно имеется при остром лимфобластном лейкозе детей, реже встречается при той же форме лейкоза у взрослых, почти не встречается при других формах острых лейкозов. Однако вышеописанные особенности специфичны для первой атаки, а именно острого лейкоза.

Гистологическая картина таких поражений показывает либо диффузное разрастание бластных клеток, либо присутствие крупных очагов, внешне и гистологически вполне соответствующих метастазам саркомы (Н. А. Краевский). Достаточно часто первым симптомом острого лейкоза оказывается внекостномозговой очаговый саркомный рост. Исследование удаленной опухоли позволяет диагностировать саркому.

Наиболее характерными внекостномозговыми очагами лейкемической инфильтрации являются лимфатические узлы, печень, мозговые оболочки, кожа, селезенка, яички, легкие, почки. Наиболее трудными для диагностики и лечения являются поражения желудочно-кишечного тракта.

Поражение нервной системы

Метастаз в мозговые оболочки, вещество мозга и нервные стволы может осложнить течение любого гемобластоза, однако чаще он встречается при детском варианте острого лимфобластного лейкоза. Пока не отмечено принципиальных отличий в течении нейролейкемии при разных лейкозах и в ее ответе на лечение.

За последние годы, по патологоанатомическим данным, частота нейролейкемии при остром лимфобластном лейкозе детей существенно возросла, составляет приблизительно 75%. По клиническим данным (Курмашов В. И., Кошель И. В.), в группах детей, не получавших специфической профилактики, частота нейролейкемии составляет около 65%. Наиболее часто нейролейкемия встречается у детей младшего возраста, до 15 лет. Метастатическая природа нейролейкемии была доказана прямыми методами хромосомного анализа Mastrangelo и соавторами еще в 1970 г., выявившими в клетках спинномозговой жидкости те же изменения хромосомного набора, что и в клетках костного мозга. Занос и фиксация клеток в мозговых оболочках происходят на самых ранних этапах болезни. Об этом свидетельствует то, что достижение улучшения в течение первых 3–4 недель после обнаружения у ребенка острого лимфобластного лейкоза не препятствует развитию нейролейкемии. А попытка отсрочить радикальную профилактику нейролейкемии на фоне достигнутого улучшения приведет к ее вспышке, при этом профилактическое введение метотрексата в спинномозговой канал на фоне индукции ремиссии и после нее позволит отсрочить появление нейролейкемии.

Клиника

Нейролейкемия обычно характеризуется менингеальным синдромом; при этом первоначально появляется головная боль, и лишь затем тошнота и рвота. Вышеописанные симптомы зачастую нарастают медленно, обычно принимаются за случайные, связанные с погрешностями в режиме, в диете. В других случаях без всяких признаков менингеального синдрома изменяется поведение ребенка: он становится капризным, раздражительным, вялым, необщительным. При исследовании нередко обнаруживается застой глазного дна, ригидность затылочных мышц, симптом Кернига, нарушение функций черепных нервов.

Следует отметить, что в данных случаях при спинномозговой пункции уже находят высокий бластный цитоз (повышенное содержание клеточных элементов) в жидкости.

Вышеописанная картина относится к наиболее частой форме нейролейкемии – поражению оболочек, гораздо реже отмечаются внутримозговые опухоли. Больной при этом становится вялым, жалуется на головную боль. Очаговая неврологическая

симптоматика связана с локализацией опухоли. При внутримозговой опухоли отмечаются застой глазного дна, повышение белка в спинномозговой жидкости при нормальном содержании клеточных элементов – белково-клеточный распад. Патологический очаг на ЭЭГ и смещение М-эхо в сторону, противоположную расположению опухоли.

Довольно редким дебютом нейролейкемии служит изолированное поражение черепных нервов, в частности глазодвигательных, слухового и зрительного. Неврологические симптомы характеризуются двоением в глазах, нарушением движения глазных яблок, снижением зрения на стороне поражения, зачастую до полной слепоты. А также развивающейся атрофией диска зрительного нерва, отмечаемой при исследовании глазного дна. Возможно и поражение лицевого нерва с вялым парезом мимической мускулатуры на стороне поражения. При этом состав спинномозговой жидкости может оставаться нормальным, либо в ней находят бластный цитоз, свидетельствующий о вовлечении в процесс оболочек мозга.

Довольно часто терминальная стадия острых лейкозов осложняется корешковым синдромом, обусловленным инфильтрацией соответствующих корешков лейкозными клетками, или компрессией позвонков в результате патологического перелома. Возможна и инфильтрация вещества спинного мозга, дающая, подобно типичной спинальной опухоли, парез ног с проводниковыми расстройствами чувствительности и тазовыми нарушениями. В спинномозговой жидкости при этом наряду с повышением белка нередок бластный цитоз.

Патологическая анатомия поражения оболочек. Клинически такой метастаз, как нейролейкемия, проявляется лишь тогда, когда клетки значительно инфильтрируют нервную ткань, что впервые было выявлено Pierce и Johnson в 1973 г. Данные авторы изучали гистологию нервной ткани в 126 случаях нейролейкемии при остром лимфобластном лейкозе у детей, лишь у 70 больных она представлена клинически. В результате своих наблюдений они пришли к выводу, что нейролейкемия – это патология прежде всего паутинной оболочки и пространства ткани между мягкой мозговой оболочкой и поверхностным мезотелием паутинной оболочки. Там, где лейкемическая инфильтрация поражала поверхностные отделы паутинной оболочки, к которым относятся соединительная ткань, сосуды и выстланные мезотелием каналы спинномозговой жидкости, образующие внутриарахноидальное пространство, в 90% случаев не было клинических признаков нейролейкемии. Кроме того, согласно наблюдениям Pierce и Johnson, если целостность трабекул не нарушена лейкемическим процессом, то лейкемические клетки не попадают в спинномозговой канал, и его пункция не позволяет диагностировать поражения. Также ими выявлено, что «лейкемические инфильтраты достигали вещества мозга лишь при вовлечении в процесс глубоких отделов паутинной оболочки, глубоких сосудистых структур полушарий» (цитата по Pierce, Johnson).

Поражение нейролейкемией вещества мозга связано с разрушением мягкой мозговой оболочки, или так называемой пиаглиальной мембраны, непосредственно покрывающей мозг. Pierce и Johnson показали, что при инфильтрации глубоких отделов паутинной оболочки и при поражении вещества мозга нейролейкемия всегда проявлялась клинически.

Таким образом, во многих случаях нейролейкемия диагностируется только спинномозговой пункцией, и в то же время даже такой диагностический метод не абсолютно надежен. Все-таки основным критерием диагноза нейролейкемии остается спинномозговая пункция, ее необходимо производить в более ранние сроки от начала острого лейкоза.

Диагноз нейролейкемии устанавливают на основании исследования спинномозговой жидкости: по обнаружению в ней цитоза выше 10 в 1 мкл и обязательно бластных клеток; отсутствие неврологической симптоматики не противоречит диагнозу нейролейкемии.

Лечение

Через день после первой же диагностической пункции, выявляющей нейролейкемию, производят повторную пункцию с эндолюмбальным введением метотрексата. С каждой последующей пункцией доза цитозара повышается при хорошей переносимости. Интервал между пункциями – 2–3 дня.

И метотрексат, и цитозин-арабинозид при введении в спинномозговой канал разводят изотоническим раствором натрия хлорида. Желательно выпускать из спинномозгового канала количество жидкости, приблизительно равное количеству вводимого раствора цитостатического препарата.

Введение препаратов в спинномозговой канал прекращают:

1) при нормальном составе спинномозговой жидкости при 3 последовательно проведенных пункциях;

2) при отчетливом нарастании признаков раздражения мозговых оболочек на фоне введения препаратов.

В отдельных случаях при неэффективном лечении нейролейкемии метотрексатом и цитозаром можно использовать лучевую терапию.

При сочетании нейролейкемии с развернутой картиной лейкоза (отсутствие костномозгового улучшения) лечение нейролейкемии проводится вместе с общим цитостатическим лечением без внутривенного введения метотрексата, без назначения его внутрь, контроль за состоянием крови производится при этом не реже 2–3 раз в неделю.

Для лечения внутримозговых опухолей начали использовать внутривенное введение больших доз метотрексата. Препарат вводят в течение 24 ч (первая треть дозы – в течение 2 ч). Поскольку до настоящего времени неизвестны надежные методы лечения внутримозговых лейкемических опухолей, в отдельных случаях может потребоваться внутривенное введение больших доз метотрексата.

После лучевой профилактики нейролейкемии, облучения головного мозга с лечебной целью введение больших доз метотрексата требует особой осторожности, так как проявление его токсического эффекта в подобных случаях более вероятно.

В случае лейкемической инфильтрации спинного мозга эффективными оказываются и локальная лучевая терапия, и эндолюмбальное введение метотрексата и цитозара в дозах, применяемых при поражении оболочек головного мозга.

Инфильтрация печени бластами отмечается при любой форме острого лейкоза. Печень при этом увеличивается, край становится плотным; обычно печень безболезненна. Поскольку изменение размеров печени, как и селезенки, является важным и ничем не дублируемым показателем, свидетельствующим об эффективности проводимого цитостатического лечения, в связи с этим врач определяет размеры этих органов.

В пункционном исследовании печени необходимость возникает редко, так как изолированное поражение ее паренхимы маловероятно, и клеточный контроль за полным улучшением осуществляют с помощью исследования костного мозга.

Гистологическая картина специфического поражения печени по материалам вскрытия характеризуется диффузной инфильтрацией ткани печени, но инфильтраты могут быть более или менее четко отграничены и находиться только в области портальных трактов или и внутри долек и в портальной зоне. При остром лимфобластном лейкозе, например, инфильтрация бывает четко отграниченной, располагающейся вокруг долек, в области портальных трактов и соединительнотканных перегородок. При остром миелобластном лейкозе инфильтраты из бластных клеток линейного типа находят и внутри долек, и в портальной зоне.

Вместе с тем нарушения функции печени при острых лейкозах часто связаны с токсическим действием цитостатических препаратов. Реже имеется механическая желтуха, вызванная сдавлением внутрипеченочных желчных ходов разрастаниями лейкозных клеток. Однако дифференцировать эти состояния бывает иногда трудно. На помощь приходит весь комплекс биохимических исследований, установление последовательности и связанности поражения печени либо с применением цитостатических препаратов, либо с обострением лейкоза.

Лейкемиды кожи при острых лейкозах, особенно при миелобластном, нередко встречаются на поздних этапах болезни; как правило, они множественные. Плотные или мягкие, они часто приподнимаются над поверхностью. Цвет их или розовый, или светло-коричневый, хотя бывают плотные лейкемиды кожи без изменения ее окраски. При пункционном исследовании лейкемида обнаруживаются бластные клетки. При гистологическом исследовании отмечается инфильтрация дермы молодыми клетками. Лейкозная инфильтрация может захватывать и подкожную клетчатку, образуя плотные, спаянные с кожей узлы.

Поражение яичек встречается при всех острых лейкозах, но преимущественно при лимфобластных. У больного внезапно, нередко на фоне улучшения, становится плотным и увеличивается одно яичко. Плотность яичка и односторонность поражения наводят на мысль об опухоли половых желез. Диагностика лейкозного поражения яичка с помощью пункционного исследования проста. Появление плотной опухоли яичка, его быстрое увеличение у больного с острым лейкозом – достаточно надежный признак метастаза лейкозных клеток в яичко. Если специфическое лечение при инфильтрации одного яичка не будет проведено, то почти неизбежно метастазом поражается и другое. Такая закономерность метастазирования довольно обычна для всех парных органов и предопределена появлением специфического клона, способного имплантироваться в ткань данного органа.

Лейкемическая инфильтрация десен чаще всего наблюдается при остром монобластном лейкозе. Десны при этом гиперемированы, имеют красные участки, напоминающие кровоизлияния, и нависают над зубами; нередко отмечается распад в области лейкемических инфильтратов.

В почках могут быть как отдельные очаги опухолевого роста, так и диффузная инфильтрация, иногда приводящая к почечной недостаточности вплоть до отсутствия мочи. Процесс обычно бывает двусторонним, увеличенные почки удается ощупывать. Поскольку локальное облучение почек устраняет лейкозную инфильтрацию, его в сомнительных случаях используют и с диагностической целью. Макроскопически очаги лейкозной инфильтрации выглядят как бугорки разного размера под капсулой почки либо на ее разрезе.

О развитии лейкемической инфильтрации миокарда свидетельствует появление у больных сердечной недостаточности, причем ей предшествуют глухость сердечных тонов, снижение вольтажа ЭКГ и отрицательные зубцы Т. При патологоанатомическом исследовании обнаруживаются неравномерность окраски сердечной мышцы в очаге инфильтрации, белесоватые участки, которые при микроскопии оказываются скоплениями бластных кроветворных клеток.

Лейкозный пневмонит характеризуется появлением сухого кашля; часто повышением температуры, одышкой; при физикальном исследовании над очагами поражения определяются усиленный выдох, реже – бронхиальное дыхание, скудные локализованные сухие хрипы, влажные хрипы выслушиваются редко.

На рентгенограмме, как правило, выявляются: локальное усиление легочного рисунка, иногда мелко– или крупноочаговые тени. Реже встречается специфическая инфильтрация плевры с выпотом в плевральную полость. Гистологически картина легочного поражения характеризуется инфильтрацией бластными клетками межальвеолярных перегородок или образованием перибронхиолярных муфт; в случаях высокого лейкоцитоза есть явления лейкостаза.

Диагностика лейкозного пневмонита осложняется еще и тем, что в терминальной стадии зачастую отмечается глубокая гранулоцитопения, на фоне которой обычная пневмония протекает атипично из-за отсутствия клеточной инфильтрации в очаге воспаления; скудны физикальные и рентгенологические данные.

При появлении одышки, цианоза, сухого кашля, интоксикации, даже если надежно локализовать пневмонический очаг не удается, назначают антибиотики широкого спектра действия. В связи с тем что лейкозный пневмонит, как правило, развивается на фоне обострения опухоли, неэффективность антибиотического лечения доказывает бластную инфильтрацию легочной ткани и необходимость смены цитостатического препарата. Нередко лейкозный пневмонит наблюдается в комбинации с бактериальной пневмонией.

В последние годы активное цитостатическое лечение, γ-облучение локальных лейкозных опухолей, применение антибиотиков широкого спектра действия, использование для лечения и профилактики кровоизлияний тромбоцитной массы, свежезамороженной плазмы, включение гепарина в лечение тромботических осложнений существенно изменили клиническую картину лейкоза. Практически исчезли обширные некрозы в полости рта, носа, развивавшиеся на почве распада лейкемических пролифератов, стали заметно менее выраженными кровоизлияниями.

Классификация стадий острого лейкоза преследует сугубо практические цели: выбор метода лечения и прогноз.

В настоящее время в связи с успехами лечения цитостатическими препаратами лейкозов четкие границы стадий процесса определяют все лечебные мероприятия. В одних случаях необходимо применение мощных комплексов цитостатических средств, направленных на искоренение (эрадикацию) лейкоза, в других – профилактика обострений с помощью длительного, но слабого цитостатического воздействия, в третьих – ликвидация местного обострения. Но очень часто борьба за искоренение опухолевого роста становится невозможной, и врач вынужден ограничиваться удерживанием достигнутого частичного эффекта.

Эти различия методов лечения легли в основу классификации стадий, которая выглядит следующим образом: первый острый период (развернутая стадия болезни), полное

улучшение, выздоровление, неполное улучшение, обострение с указанием, первое оно или повторное, его локализация, терминальная стадия.

Развернутый период болезни характеризуется выраженным угнетением нормального кроветворения, высоким бластозом костного мозга, за исключением малопроцентного лейкоза.

К полному улучшению относят состояния, при которых в пунктате костного мозга обнаруживается не более 5% бластных клеток или общее количество лимфоидных клеток менее 10%, из них бластных клеток менее 5%. Выздоровлением от острого лейкоза считается полная ремиссия на протяжении 5 лет и более.

Неполная ремиссия представляет собой довольно разнородную группу состояний, которую характеризует или отчетливое гематологическое улучшение (существенное уменьшение процента бластных клеток в костном мозге при увеличении процента нормальных клеток, сочетающееся с улучшением состава крови). Также под неполным улучшением понимают исчезновение бластных клеток из крови при сохранении бластоза костного мозга, или уменьшение количества бластных клеток в спинномозговой жидкости при ликвидации клинических симптомов нейролейкемии, или некоторое подавление других очагов лейкемической пролиферации вне костного мозга.

Обострение острого лейкоза может быть костномозговым (появление более 5% бластных клеток в пунктате) или местным – внекостномозговым с любой локализацией лейкемической инфильтрации.

Независимо от причины, вызвавшей улучшение, гематологическая и клиническая картина болезни имеет закономерную динамику. Если у больного была лейкемическая фаза болезни, то при эффективном лечении опухолевые клетки в крови часто теряют характерную структурность ядерного хроматина и превращаются в лимфоцитоподобные клетки, так называемые «леченые» клетки.

Употребляется понятие «клиническое улучшение». Под ним понимают улучшение общего состояния больного, исчезновение септических осложнений, кровоизлияний. Однако гематологическая картина болезни меняется мало.

Терминальному обострению лейкоза нередко предшествует частичное улучшение.

Терминальная стадия острого лейкоза на первый взгляд не имеет определенных черт, однако в развитии лейкоза наступает момент, когда все цитостатические средства не только оказываются неэффективными, но процесс прогрессирует и на их фоне: нарастает гранулоцитопения, тромбоцитопения, появляются некрозы на слизистых оболочках и спонтанные кровоизлияния.

Также к проявлениям терминальной стадии относится и возникновение очагов саркомного роста в коже, в миокарде, почках. Однако решающая роль в развитии терминальной стадии принадлежит полному угнетению нормальных ростков кроветворения, а не органным поражениям.

Отдельные формы лейкозов

Острый миелобластный и миеломонобластный лейкозы

Два вышеописанных лейкоза имеют гистохимические различия; однако их морфология и клиническая картина практически одинаковы. Миеломонобластный острый лейкоз может быть представлен клетками, каждая из которых имеет гистохимические признаки

как моноцитарного, так и гранулоцитарного ряда; вместе с тем встречаются случаи, когда часть бластных клеток принадлежит к миелобластам, а часть – к монобластам.

Данную группу лейкозов часто в литературе объединяют понятием «нелимфобластные» лейкозы, наряду с промиелоцитарным, монобластным лейкозами и эритромиелозом.

Среди нелимфобластных острых лейкозов взрослых миелобластная и миеломонобластная формы составляют около 80–90%, а все нелимфобластные острые лейкозы у взрослых составляют около 85% всех острых лейкозов. У детей около 85% составляют лимфобластные острые лейкозы.

Выделяют формы миелобластного и миеломонобластного лейкоза.

По кардиологическому критерию выделена также форма миеломонобластного острого лейкоза с высокой эозинофилией в крови или только в костном мозге. Почти в 100% случаев у больных с этой формой лейкоза наблюдается инверсия хромосомы 16-й пары (Yunis, 1983).

В миеломонобластной форме в настоящее время выделен еще один особый вариант, по морфологии атипичных клеток и по синдрому ДВС подобный острому промиелоцитарному лейкозу. Цитохимическая характеристика клеток, несмотря на обильную азурофильную зернистость, соответствует острой миеломонобластной форме. Клетки такого лейкоза не содержат характерных для промиелоцитарного лейкоза кислых сульфатированных мукополисахаридов. Фибробласты костного мозга при этой форме миеломонобластного лейкоза, в противоположность промиелоцитарному лейкозу, хорошо растут в монослойной культуре. Терапия формы острого миеломонобластного лейкоза должна быть такой же, как и промиелоцитарного острого лейкоза.

Клиническая картина острого миелобластного и миеломонобластного лейкоза обычно обусловлена гематологическими нарушениями. Тяжелое начало болезни с высокой температурой, некрозами в горле характерно для случаев с глубокой первичной гранулоцитопенией (менее 750–500 гранулоцитов в 1 мкл крови).

У взрослых, как правило, при лейкозах вначале нет увеличения лимфатических узлов, печени, селезенки. У детей внекостномозговые поражения бывают несколько чаще. Напротив, при врожденных формах этих лейкозов органные и кожные поражения встречаются достаточно часто.

Нейролейкемия редко бывает в начале болезни, однако если не проводится ее профилактика, наблюдается приблизительно в четверти случаев как при улучшениях, так и при обострениях.

Увеличение селезенки при остром миелобластном и миеломонобластном лейкозе умеренное; часто при миелобластном лейкозе вначале селезенка не прощупывается, а лишь при обострении она иногда определяется в глубине подреберья. Обычно увеличение селезенки совпадает и с другими признаками: уход лейкоза из-под контроля ранее эффективных цитостатических препаратов, значительное угнетение нормальных ростков кроветворения. В некоторых случаях бывает и резкое увеличение селезенки, она достигает уровня пупка. Печень обычно не увеличивается, хотя, как правило, наблюдается инфильтрация ее паренхимы лейкозными клетками.

При остром миелобластном лейкозе опухолевое поражение легких наблюдается в 35% случаев, аналогичная картина имеет место и при других формах острого лейкоза, хотя, как правило, это поражение развивается в терминальной стадии.

Рецидив таких лейкозов обуславливается различными признаками: на фоне успешно поддерживающего лечения нарастает цитопения и появляются бластные клетки в периферической крови, а также возникают внекостномозговые очаги роста, определяющие соответствующую клиническую картину. Такие больные в период улучшения должны оставаться под непрерывным гематологическим контролем с обязательным исследованием крови не реже 3 раз в месяц и костного мозга не реже 1 раза в 1–3 месяца.

Смерть при данном заболевании может наступить на любой стадии процесса. Частой причиной смерти больных становятся отравление крови токсинами, выделяемыми бактериями, а также другие инфекционные осложнения, обусловленные цитостатическим агранулоцитозом, кровоизлияния, характеризующиеся глубокой тромбоцитопенией. У детей данные формы могут протекать мягче, чем у взрослых, иногда удается получить улучшение.

Картина крови

Гематологическая картина в момент диагностирования процесса может быть различной: умеренная анемия нормо– или слегка гиперхромного типа, лейкоцитоз с бластами в крови или лейкопения с наличием или отсутствием бластов, нормальное количество тромбоцитов или тромбоцитопения различной выраженности. В отдельных случаях данная форма острого лейкоза может начинаться с уже описанной так называемой предлейкемической стадии: парциальная цитопения или панцитопения, длительное отсутствие бластных клеток в крови и невысокое их содержание в костном мозге.

При миелобластном и миеломонобластном лейкозе бластные клетки содержат в цитоплазме азурофильную зернистость, нередко четко видимые в световом и электронном микроскопе тельца Ауэра, которые являются прогностически благоприятным признаком.

Тельца Ауэра при остром миелобластном лейкозе, как правило, выражены трубчатыми структурами, ориентированными линейно, и гораздо реже гранулярными образованиями. При электронной микроскопии можно видеть переходные формы от азурофильных гранул к тельцам Ауэра, содержащим лизосомальные ферменты: кислую фосфатазу и пероксидазу. Присутствие гранул в цитоплазме миелобластов в некоторых случаях может выявляться только цитохимически. Форма ядра бластных клеток обычно круглая, иногда с небольшим вдавлением или неправильная, но соотношение ядра и цитоплазмы всегда в пользу ядра.

В течение болезни бластные клетки описываемой формы лейкоза претерпевают закономерные изменения: ядро становится не круглым, а неправильным, цитоплазма из узкого ободка делается широкой и клетки приобретают вместо круглых неправильные очертания. Зернистость, обнаруживаемая в начале болезни в большом проценте клеток, во многих из них становится невидимой при обострении, реакция на пероксидазу в миелобластах в этой стадии тоже нередко отрицательна, тогда как в начале болезни она в большинстве случаев положительна, даже в миелобластах без зернистости.

Прогноз заболевания определяется возрастом больного и тем, есть или нет у него улучшение. Гораздо меньшее значение, чем при остром лимфобластном лейкозе, имеет распространенность процесса.

Частота улучшений при остром миелобластном и миеломонобластном остром лейкозе составляет в условиях современного лечения 60–80%. Длительность улучшения достигает

1–2 лет, при этом продолжительность жизни больных может превышать 3 года. Выздоравливают до 10% больных всех возрастов.

Острый промиелоцитарный лейкоз

В 1957 г. ученым Hillestad выделена самостоятельная форма острого лейкоза, для которой характерны особая морфология бластных клеток, содержащих обильную крупную зернистость, тяжелые кровоизлияния и быстрота течения. Название «промиелоцитарный» лейкоз получил из-за внешнего сходства опухолевых клеток с промиелоцитами: крупная обильная зернистость заполняет цитоплазму и располагается на ядре. Однако ядро этих клеток атипично, и по всем остальным морфологическим особенностям, в частности гистохимическим, они отличаются от промиелоцитов.

Особенности клинической картины острого промиелоцитарного лейкоза характеризуются в выраженности кровоизлияний, которые часто бывают первым признаком болезни. На местах травм развиваются кровотечения, в половине случаев отмечаются маточные, носовые кровотечения, кровоподтеки. Данные проявления отмечаются у большинства больных на фоне умеренной тромбоцитопении, при показателях выше 2 × 104 в 1 мкл, и в отдельных случаях более чем 1 × 105 в 1 мкл.

Первые признаки кровоточивости, как правило, отмечаются за несколько месяцев до развития выраженной клинической картины, при этом признаки опухолевой интоксикации, слабость и потливость нарастают крайне медленно. Судя по инфильтрации костного мозга, масса опухоли долго остается сравнительно небольшой. Процент бластных клеток в костном мозге даже в конце болезни обычно не более 75–85%, а инфильтрация трубчатых костей бластными клетками нередко отсутствует. При этом редко увеличиваются селезенка и печень, лимфатические узлы практически не вовлекаются. На основании всего вышеперечисленного острый промиелоцитарный лейкоз относят к «медленным» лейкозами.

Яркая картина болезни, которая зачастую представляется врачу, обычно характеризует собой ее финал на фоне пока еще относительно умеренного бластоза костного мозга.

В механизме развития кровоизлияний при этой форме лейкоза решающая роль принадлежит ДВС. В тех случаях, когда данный процесс становится бурным и непрекращающимся, он заканчивается молниеносной смертью больных от кровоизлияния в мозг.

Лабораторные показатели крови

Характерно разнообразие бластных клеток. Большинство клеток имеют цитоплазматические выросты, напоминающие ложноножки. Цитоплазма окрашивается в голубой цвет различных оттенков по Романовскому – Гимзе, практически всегда густо заполнена довольно крупной разнообразной фиолетово-бурой зернистостью, многочисленной и на ядрах. В ряде клеток имеется два типа гранул: более крупные – темно-фиолетовые и более мелкие – фиолетово-розовые. В цитоплазме лейкозных клеток нередко обнаруживаются тельца Ауэра.

По особенностям морфологии лейкозных клеток выделяют два варианта острого промиелоцитарного лейкоза: типичный – макрогранулярный, а также микрогранулярный, который встречается приблизительно в 20% всех случаев данной формы лейкоза. В

типичном варианте основную массу лейкозных клеток составляют элементы, имеющие зернистость, похожую по размерам на зернистость базофилов и тучных клеток, при этом их небольшой процент составляют элементы с мелкой, иногда пылевидной азурофильной зернистостью. При варианте, определяемом как микрогранулярный, такие мелкозернистые клетки преобладают. Также они отличаются небольшими размерами, неправильными контурами, уродливостью ядер, часто дву– или многодольчатых. При микрогранулярном варианте чаще, чем при макрогранулярном, наблюдаются лейкоцитоз в крови и выход лейкозных клеток в кровь.

Начало острого промиелоцитарного лейкоза зачастую сопровождается нормальными или слегка пониженными показателями красной крови. В 50% случаев уровень гемоглобина выше 100 г/л. Содержание тромбоцитов у большинства больных значительно снижено. Число лейкоцитов, как правило, также снижено (менее 1 × 103 в 1 мкл).

Диагностика острого промиелоцитарного лейкоза возможна уже на основании обычного анализа морфологии лейкозных клеток. Цитохимический тест подтверждает диагноз: гранулы патологических клеток содержат кислые сульфатированные мукополисахариды. Этот тест является специфичным для острого промиелоцитарного лейкоза.

Течение

В развитии и кровотечений, и токсикоза важная роль принадлежит самим лейкозным клеткам, содержащим и на поверхности, и в цитоплазматических гранулах избыток тромбопластина. Распад этих клеток, выход тромбопластина и лизосомальных протеаз провоцирует развитие ДВС-синдрома. О роли лейкозных клеток говорит резкое изменение картины болезни после начала эффективного цитостатического лечения: иногда уже на 2-й день падает температура и прекращается кровоточивость, хотя никакого восстановления кроветворения еще нет, а реализуется лишь цитостатический эффект.

Дифференциальная диагностика

Микрогранулярный вариант острого промиелоцитарного лейкоза приходится дифференцировать с вариантом миеломонобластного лейкоза, характеризующимся сходной морфологией клеток и таким же, как при промиелоцитарном лейкозе, синдромом ДВС. Дифференциальным признаком служат цитохимические особенности клеток: яркая реакция на α-нафтилэстеразу, подавляемую фторидом натрия, положительна у миеломоноцитарных клеток, в отличие от промиелоцитарных. Отличают острый промиелоцитарный и сходный с ним миеломонобластный варианты острого лейкоза и особенности роста фибробластов костного мозга в культуре: при остром промиелоцитарном лейкозе они практически не дают роста в монослойной культуре, тогда как фибробласты костного мозга при остром миеломонобластном лейкозе хорошо растут *in vitro* (в пробирке).

Прогноз

Частота улучшений превышает 80%. Участились случаи многолетнего течения процесса, когда улучшение составляет 2–3 года и более.

Острый монобластный лейкоз

Монобластная форма острых лейкозов наблюдается у 6–8% взрослых и у 2,6% детей.

Клиническая картина данной формы лейкоза мало отличается от острого миелобластного лейкоза, хотя чаще выражены интоксикация и повышение температуры. Гораздо чаще выявляются осложнения, связанные с нейтропенией, среди которых преобладают некротические изменения слизистой оболочки рта и глотки, чему способствует характерная для этой формы острого лейкоза лейкемическая инфильтрация десен, ведущая к гипертрофии сосочков. Воспаление языка может быть обусловлено и самой нейтропенией.

При монобластном остром лейкозе процесс локализуется в основном в костном мозге, но отдельные группы лимфатических узлов и селезенка могут быть увеличены. Нередко развивается инфильтрация миндалин и десен, а на поздних этапах прогрессии возможно появление инфильтратов во всех внутренних органах и лейкемидов в коже, на серозных оболочках.

Лабораторные показатели крови

Данный лейкоз характеризуется крупными бластными клетками, имеющими бобовидное, с неглубоким вдавлением, структурное ядро с несколькими нуклеолами. Цитоплазма таких клеток меньше, чем у моноцита, однако больше, чем у миелобласта, ее цвет бывает разных оттенков – от серо-голубого до интенсивно синего. Иногда такие клетки встречаются только в костном мозге, а в крови имеются более зрелые элементы, напоминающие моноциты, иногда почти ничем не отличимые от них. Встречаются случаи монобластного лейкоза с нейтрофилезом в крови и с «омоложением» лейкограммы до миелоцитов. Количество тромбоцитов обычно снижается.

При монобластном лейкозе в крови и костном мозге могут быть бластные клетки с круглым ядром и узким ободком цитоплазмы, и только цитохимические особенности свидетельствуют об их принадлежности к элементам моноцитарной природы.

Особенностью данной формы острого лейкоза служит цитохимическая характеристика моноцитарных элементов: они дают положительную реакцию на неспецифическую α-нафтилэстеразу и α-нафтилэстеразу, подавляемую фторидом натрия.

В сыворотке и моче больных монобластным и миеломонобластным лейкозами содержится много лизоцима (мурамидазы) – фермента, содержащегося в большом количестве в нормальных моноцитах.

В ряде случаев острого монобластного и миеломонобластного лейкоза возможно появление в сыворотке иммуноглобулина G или M. В подобных случаях учеными при помощи иммунофлюоресцентного метода было доказано, что иммуноглобулины находятся на лейкозных клетках (*Law et al.*, 1976).

Частота полного улучшения при остром монобластном лейкозе в условиях современного лечения такая же, как при остром миелобластном лейкозе, – более 60%.

Острый эритромиелоз (болезнь Ди Гульельмо)

Острый эритромиелоз встречается у взрослых приблизительно в 5% случаев всех форм нелимфобластных острых лейкозов, у детей – не более чем в 1%.

В анамнезе больных острым эритромиелозом имеется, как правило, лучевая или химиотерапия, данная форма острого лейкоза наиболее часто описывается в качестве вторичного лейкоза у лиц, больных лимфогранулематозом, миеломной болезнью, эритремией.

Клиника

В большинстве случаев начало острого эритромиелоза характеризуется анемическим синдромом, который нарастает медленно, сопровождается легкой желтушностью. Анемия обычно умеренно гиперхромная, в крови у больного встречаются эритрокариоциты, при этом ретикулоцитов не более 1–3%. Картина крови может быть и алейкемической, но по мере развития болезни наступает лейкемизация: в кровь выходят или эритрокариоциты, или бласты, или те и другие. Лейкопения, тромбоцитопения нередко наблюдаются уже с самого начала, иногда появляются позже. Билирубин несколько повышен за счет непрямой фракции.

В отличие от предыдущих форм острого лейкоза, где диагностика базировалась на обнаружении в пунктате костного мозга атипических бластных клеток, при остром эритромиелозе пунктат часто сам по себе становится загадкой.

Картина костного мозга и крови

Для данного заболевания характерно резкое увеличение содержания клеток красного ряда в костном мозге. Такая картина встречается при гемолитических и В12-дефицитной анемиях, при неэффективном кроветворении любой природы, а именно при разрушении эритрокариоцитов. В отличие от других форм острого лейкоза при остром эритромиелозе дифференцировка опухолевых клеток красного ряда происходит нередко до стадии полихроматофильных и оксифильных эритрокариоцитов или до эритроцитов. Однако наряду с клетками красного ряда, иногда атипичными, многоядерными, в костном мозге, а позже и в крови появляются бластные элементы, которые и позволяют поставить диагноз.

По морфологии бластных клеток эритромиелоз подразделяется на два варианта: собственно эритромиелоз, при котором субстрат опухоли представлен эритрокариоцитами и недифференцируемыми бластами, и эритролейкоз, при котором наряду с эритрокариоцитами много и миелобластов.

При первом варианте происходит постепенный переход к преобладанию недифференцируемых бластов, при втором – к миелобластозу. Клинические различия между этими вариантами неотчетливы.

В тех случаях, когда отмечается выраженное угнетение нормальных ростков кроветворения (лейко-, тромбоцитопения, анемия, содержание ретикулоцитов не более 2–3%), а в костном мозге – обилие уродливых эритрокариоцитов и много атипичных недифференцированных бластных клеток или миелобластов, диагноз острого эритромиелоза становится очевидным. Если же морфологически клетки красного ряда мало отличаются от нормальных, недифференцированных бластных клеток немного (до 10%), а в периферической крови нет отчетливых признаков угнетения нормальных

ростков кроветворения, то с определенностью диагностировать острый эритромиелоз не удается.

В этой ситуации обнаружение в трепанате пролифератов недифференцированных клеток свидетельствует в пользу данного диагноза. В случае острого эритромиелоза в динамике обязательно должен нарастать процент бластных клеток в костном мозге.

До точного определения диагноза ни в коем случае не следует проводить цитостатическое лечение. До такого момента следует в терапии использовать малые дозы преднизолона, симптоматическую терапию (переливание крови при глубокой анемии), для того чтобы не затруднять дальнейшую диагностику.

В диагностике эритромиелоза существенную роль играет исследование хромосомного аппарата клеток костного мозга: при обнаружении в клетках красного ряда анеуплоидного клона диагноз можно считать доказанным.

Анеуплоидия при данном заболевании встречается приблизительно в 40% случаев. Беспорядочная (без образования клонов) анеуплоидия в красном ростке не является признаком опухолевого роста, так как этот феномен встречается и при гемолитических анемиях, и при пернициозной анемии. Острый эритромиелоз отличается изменениями в хромосомном наборе лейкозных клеток: чаще, чем при других формах лейкозов, встречаются разнообразные структурные изменения хромосом.

Морфология эритроцитов при эритромиелозе бывает различной. Обычно, как и при других острых лейкозах, несмотря на анемию, нет анизоцитоза, пойкилоцитоза. Если анизоцитоз и есть, то он не столь резкий, как при В12-дефицитной анемии, также нет характерной для нее полисегментации нейтрофилов. Зачастую наблюдается гиперхромия эритроцитов с увеличением цветового показателя до 1,2–1,3.

Какой-либо типичной патологии внутренних органов при остром эритромиелозе нет. Лимфатические узлы обычно не увеличены; печень и селезенка, как и при других формах острого лейкоза, могут увеличиваться, но чаще остаются в норме.

Динамика гематологических показателей может иметь два направления: в одном случае нарастает число бластных клеток как в костном мозге, так и в периферической крови, вплоть до почти полного вытеснения патологического красного ростка, в других – до самого конца в костном мозге сохраняется высокое содержание элементов красного ряда при умеренном нарастании процента бластных клеток. Следует отметить, что как в одном, так и в другом случае закономерно усиливаются гранулоцитопения, тромбоцитопения и анемия. Как и при других формах острого лейкоза, недостаточность кроветворения становится причиной смерти больных.

Несмотря на сравнительную редкость полного улучшения, острый эритромиелоз не отличается быстрым прогрессированием. Средняя продолжительность жизни больных – около 6 месяцев, а 20% больных живут около 2 лет и более. Вместе с тем обычно не удается замедлить процесс, получить отчетливое улучшение в составе крови на фоне лечения цитостатическими препаратами и переливаний эритроцитной массы.

Острый мегакариобластный лейкоз

К достаточно редким формам относится и острый мегакариобластный лейкоз.

В крови и костном мозге наряду с недифференцируемыми клетками присутствуют и мегакариобласты: элементы с грубоватым и гиперхромным ядром, узким ободком

цитоплазмы, имеющей нередко неровный контур из-за своеобразных отростков. При изучении мегакариобластов методом электронной микроскопии с использованием цитохимической окраски на миелопероксидазу в них было обнаружено специфическое расположение фермента (*Breton – Gorius*). Вышеописанная методика применяется для идентификации мегакариобластов. Мегакариобластная природа клеток определяется не только с помощью электронной микроскопии в сочетании с цитохимическим исследованием на пероксидазу, но также с помощью антипластиночных антисывороток, выявляющих на клетках данного ряда специфические маркеры.

При такой форме в крови и костном мозге нередко встречаются уродливые мегакариоциты, осколки их ядер и скопления тромбоцитов. Уровень тромбоцитов в крови, как правило, превышает норму.

Клиническая картина острого мегакариобластного лейкоза большей частью лишена специфических особенностей. В исходе болезни наблюдаются подавление нормальных ростков миелопоэза и другие признаки терминальной стадии. В ряде случаев острый мегакариобластный лейкоз может иметь клинико-гематологическую картину острого малопроцентного лейкоза, а по гистологии костного мозга – картину миелофиброза. Такая форма мегакариобластного лейкоза характеризуется невысоким процентом бластных клеток в костном мозге и крови, полиморфно-клеточным составом костного мозга, нередко выраженным мегакариоцитозом в костном мозге и диффузным миелофиброзом, иногда и остеомиелосклерозом. Миелофиброз, как правило, не позволяет на протяжении всей болезни получить пунктат костного мозга. Цитологический и цитохимический анализ бластных клеток, выходящих в кровь, большей частью не выявляет в них специфических признаков принадлежности к какому-либо ростку кроветворения.

Данную форму острого лейкоза трудно отличить от сублейкемического миелоза с цитопенией и ранним появлением бластных клеток в костном мозге и крови.

Миелофиброз и невысокое содержание редко делящихся бластов затрудняют цитостатическую терапию, необходимую из-за глубокой цитопении. В большинстве случаев цитостатическая терапия не дает хорошего эффекта и даже усугубляет цитопению. Наиболее эффективным методом лечения острого мегакариобластного лейкоза с выраженным миелофиброзом является пересадка костного мозга.

Острый малопроцентный лейкоз

Острый малопроцентный лейкоз – любой острый лейкоз с невысоким, независимо от лечения, и медленно нарастающим бластозом в крови и в костном мозге. По FAB-классификации, малопроцентный острый лейкоз – рефрактерная анемия с бластозом менее 30. Опухолевая прогрессия приводит эту форму лейкоза к тотальному бластозу с плохим ответом на цитостатическую терапию. Редкие улучшения, как правило, оказываются кратковременными.

Нередко трудно отличить острый малопроцентный лейкоз от сублейкемического миелоза с невысоким лейкоцитозом или даже с лейкопенией. В дифференцировке этих форм лейкоза помогает культура костного мозга: агаровая, характеризующая гранулоцитарно-моноцитарные клетки-предшественницы, и монослойная культура фибробластов костного мозга. При остром малопроцентном лейкозе гранулоцитарно-моноцитарные клетки-предшественницы в агаре дают низкую эффективность колониеобразования, в то время как при сублейкемическом миелозе рост агаровых колоний имеет гиперпластический тип – эффективность колониеобразования высокая.

Фибробласты костного мозга при остром малопроцентном лейкозе имеют высокую эффективность колониеобразования в культуре, а при сублейкемическом миелозе, как правило, вообще не удается обнаружить роста колоний фибробластов.

Вторичные острые нелимфобластные лейкозы

К этой группе относятся индуцированные цитостатиками, радиацией и химическими мутагенами лейкозы, возникшие у больных другими формами гемобластозов, лимфогранулематозом, у лиц с эпителиальными опухолями и с неопухолевыми заболеваниями.

Вторичные лейкозы, как правило, не дают улучшений, или улучшения бывают очень короткими. В целом процесс занимает менее полугода.

Острый лимфобластный лейкоз

Острый лимфобластный лейкоз чаще поражает детей. Его пик приходится на 2–4 года. Среди взрослых эта форма острого лейкоза встречается у 10–15% больных.

К моменту диагностирования острого лимфобластного лейкоза опухоль уже достаточно велика, и ее масса достигает, как правило, 1 × 1012 клеток на 1 м2 поверхности тела и составляет около 3–4% его массы тела. Такое число лейкозных клеток может образоваться за 1–3 месяца болезни при удвоении числа лейкозных клеток в костном мозге за 4–10 дней. К моменту наступления улучшения от преднизолона и винкристина содержание лейкозных клеток снижается до 1 × 108 – 1 × 109 на 1 м2.

Особенность клинической картины данного лейкоза у детей заключается в частом увеличении лимфатических узлов и селезенки. В зависимости от места преимущественного увеличения лимфатических узлов меняются и признаки заболевания. При их локализации в области грудной клетки у больных появляется сухой кашель, одышка; увеличенные мезентериальные узлы могут вызывать боли в животе. Характерны боли в голенях. Однако начало острого лимфобластного лейкоза у детей достаточно редко сопровождается глубоким угнетением кроветворения, обычно отмечаются лишь нормохромная анемия и умеренная лейкопения.

Картина крови

Клиническое начало болезни может совпадать с алейкемической и лейкемической фазой. Нередко появляются неспецифические изменения в крови, связанные с нарушением структуры костного мозга: единичные эритрокариоциты, миелоциты, промиелоциты – признаки миелемии. Пункция костного мозга, выявляющая бластные клетки в большом проценте, разрешает все диагностические трудности.

Морфология бластных клеток имеет некоторые особенности: ядро с нежной сетью хроматина, как у всех бластов, обычно круглое, имеет 1–2 крупные нуклеолы во многих ядрах, цитоплазма зернистости не содержит. Как и при всех острых лейкозах, форма ядра в процессе болезни меняется: оно становится неправильным, его размеры растут; также увеличивается и ободок цитоплазмы.

Специфические гистохимические особенности этого лейкоза: бластные клетки не обнаруживают пероксидазы, фосфолипидов, эстераз, а гликоген, выявляемый PAS-реакцией, распределяется в цитоплазме глыбками в виде ожерелья вокруг ядра.

Изучение Т– и В-маркеров на бластных клетках острого лимфобластного лейкоза показало, что он представляет собой неоднородную группу. Имеются по крайней мере 3 формы этого лейкоза, выявляемые по антигенным маркерам: острый лимфобластный лейкоз с бластными клетками, имеющими маркеры В-лимфоцитов, маркеры Т-лимфоцитов и не имеющими маркеров Т– или В-лимфоцитов.

К В-форме острого лимфобластного лейкоза относятся лейкемизирующиеся стадии лимфосарком, лимфосаркомы Беркитта, очень редкие бластные кризы хронического лимфолейкоза. Лейкозным клеткам при этой форме свойственна высокая плотность IgM на их поверхности.

Клинически более четко изучены особенности Т-формы острого лимфобластного лейкоза. Вышеописанная форма наиболее часто выявляется у детей старшей возрастной группы, при этом средний возраст больных составляет 10 лет. Согласно большинству данных средняя продолжительность жизни больных с этой формой острого лейкоза составляет менее 24 месяцев, обострение в половине случаев начинается с экстрамедуллярного роста – чаще с поражения нервной системы.

Бластные клетки по своей антигенной структуре скорее напоминают тимоциты и претимоциты, чем периферические Т-клетки. Также данные клетки сохраняют некоторые функциональные свойства супрессоров. Цитохимической особенностью Т-бластов является высокая активность кислой фосфатазы, ее локализованность в цитоплазме.

Общая характеристика острого лимфобластного лейкоза относится преимущественно к его ни Т-, ни В-форме, включающей около 70% случаев.

По антигенным и энзиматическим особенностям представляющие ни Т– ни В-форму клетки лишены детерминант периферических Т– и В-лимфоцитов. Однако такие клетки имеют черты предшественников тимоцитов: реагируют с антисывороткой к тимусным антигенам, с некоторыми антисыворотками хронического лимфолейкоза, содержат много дезоксинуклеотидилтрансферазы. Следующей особенностью данных клеток является то, что они имеют много Ia-антигена, свойственного В-клеткам.

В остром лимфобластном лейкозе, кроме 3 основных выделенных по антигенным маркерам лимфоцитов форм (Т-острый лимфобластный лейкоз, В-острый лимфобластный лейкоз и ни Т– ни В-острый лимфобластный лейкоз), определено еще несколько.

Новые формы в основном отделились от ни Т– ни В-формы. Так, выделена пре-В-форма острого лимфобластного лейкоза: представляющие его бласты относятся к ранним клеткам – предшественницам В-лимфоцитов, так как они содержат цитоплазматический иммуноглобулин – тяжелую цепь IgM – и не имеют иммуноглобулинов на поверхности. Вышеописанная форма острого, по существу, В-клеточного лейкоза отличается значительно более благоприятным течением, чем В-форма.

От ни Т– ни В-формы отделился лейкоз, представленный лимфобластами с теми же антигенными маркерами, но содержащими Ph′-хромосому. Эта форма острого лимфобластного лейкоза встречается у детей старшего возраста – после 10 лет; она течет неблагоприятно, давая короткое улучшение.

В небольшом проценте случаев встречается острый лимфобластный лейкоз, бласты которого относятся по иммунологической характеристике к пре-Т-лимфоцитам, к

клеткам-предшественницам Т-лимфоцитов. В отличие от пре-В-формы острого лимфобластного лейкоза пре-Т, как и другие Т-клеточные острые лейкозы, относится к неблагоприятным по течению формам.

Т-клеточные формы острого лимфобластного лейкоза могут сопровождаться высокой эозинофилией. В крови при этом бывает лейкоцитоз, эозинофилия достигает 80–90%, а бластные клетки могут отсутствовать. Высокая эозинофилия требует пункции костного мозга, при которой в случае лейкоза находят высокий процент бластных клеток. В ремиссии эозинофилия исчезает и появляется вновь, иногда как первый признак рецидива.

У детей увеличение подчелюстных лимфатических узлов встречается часто из-за хронического тонзиллита, а увеличение селезенки – обычная реакция на инфекцию. Лейкозная инфильтрация лимфатических узлов придает им плотность (узлы обычно безболезненны), чаще увеличиваются надключичные лимфатические узлы, а не подчелюстные, как при тонзиллите. В сомнительных случаях всегда показана пункция органа: особенно это касается селезенки, так как в ней может быть местный рецидив с почти сплошным содержанием бластов в пунктате. Своевременная диагностика острого лимфобластного лейкоза как «быстрого» лейкоза имеет важнейшее значение не только из-за стремительности самого процесса, но и из-за заноса патологических клеток в мозговые оболочки.

По клинической картине, способности оставлять сохранными нормальные ростки кроветворения, частоте первой ремиссии острый лимфобластный лейкоз у взрослых похож на детский вариант.

Селезенка и лимфатические узлы при остром лимфобластном лейкозе увеличиваются большей частью одновременно с процессом в костном мозге. В отличие от острого миелобластного лейкоза это увеличение при данном лейкозе не есть новый этап прогрессии. Лейкемические клетки, инфильтрирующие лимфатические узлы и селезенку, оказываются, как правило, чувствительными к тем же цитостатическим препаратам, что и клетки в костном мозге.

Как правило, улучшение достигается применением комплекса цитостатических средств. Дальнейшее непрерывное лечение цитостатическими препаратами удерживает улучшение месяцы или годы. Однако у взрослых часто возникают обострения болезни. Обострение может быть либо только местным: появление нейролейкемии, инфильтрации нервных корешков или инфильтрации яичка, лейкемического эписклерита (воспаление наружной оболочки глазного яблока), либо костномозговым. Местное обострение определяется при спинномозговой пункции, либо у больных появляются боли, обусловленные инфильтрацией корешков. Костномозговое обострение может не сопровождаться выходом бластных клеток в кровь, поэтому грудную пункцию врач проводит регулярно: ежемесячно в первый год улучшения, а затем – 1 раз в 3 месяца. Кроме того, грудную пункцию делают при появлении бластов в крови и цитопении, не зависящей от цитостатиков.

Безусловным показанием к исследованию костного мозга должны быть явные клинические признаки обострения: увеличение лимфатических узлов, появление болей в костях, корешковый синдром, субфебрилитет, просто немотивированное ухудшение общего состояния. Признаки заболевания в период обострения острого лимфобластного лейкоза сильнее, чем при его первом приступе. Каждое последующее обострение развивается более злокачественно, чем предыдущие, и имеет худший прогноз.

Метастазирование процесса в яички и мозговые оболочки, наиболее частое при остром лимфобластном лейкозе детей, представляет собой новый этап опухолевой прогрессии.

Прогноз

Частота улучшений у детей при этой форме лейкоза составляет 94%, у лиц старше 15 лет – около 80%. Частота выздоровления у детей – более 50%. Прогностически неблагоприятными факторами, которые влияют на продолжительность жизни больных острым лимфобластным лейкозом, являются распространенность процесса к моменту постановки диагноза, лейкоцитоз выше 15 × 103 в 1 мкл, увеличение селезенки, вовлечение в процесс узлов средостения, раннее поражение центральной нервной системы и возраст моложе 1 года и старше 10 лет.

Острый плазмобластный лейкоз

Особенностью данной формы лейкоза служит способность образующих его клеток продуцировать патологические иммуноглобулины. Острый плазмобластный лейкоз представлен в костном мозге и крови преимущественно плазмобластами, нередко атипичными, и недифференцируемыми бластами с лишенной базофилии цитоплазмой.

Острый плазмобластный лейкоз протекает с подавлением кроветворения, а также с внекостномозговыми очагами лейкемического роста, с увеличением селезенки, лимфатических узлов, печени.

Лечение острых лейкозов

Проводится немедленное лечение цитостатическими препаратами и только по специальным программам.

Целью лечения острых лейкозов является достижение и максимальное продление улучшения или выздоровление.

Острые лимфобластный и недифференцируемый лейкозы у детей. Лечение проводится по программам (разработанным различными авторами), которые позволяют более чем у 50% детей сохранять улучшение дольше 5 лет.

Улучшение достигается за 4–6 недель с помощью одной из 3 схем, следует отметить, что данные схемы были внедрены еще в 1980–1990 гг. и до сих пор не потеряли свою актуальность.

Винкристин по 1,4 мг/м2 1 раз в 7 дней внутривенно, преднизолон по 40 мг/м2 в день (в схемах, рассчитанных на 4–6 недель, преднизолон отменяют в течение 6–8 дней).

Винкристин по 1,4 мг/м2 1 раз в 7 дней внутривенно, преднизолон по 40 мг/м2 в день, рубомицин по 60 мг/м2 2 дня подряд на 2-й неделе терапии (на 10-й и 11-й дни курса).

Винкристин по 1,4 мг/м2 1 раз в 7 дней внутривенно, преднизолон по 40 мг/м2 в день, L-аспарагиназа в течение 10 дней по 100 ЕД/кг в день внутривенно после 4–6 недель применения винкристина и преднизолона (если нет полного эффекта).

При неэффективности лечения по схеме 1 в течение 4–6 недель (у лиц моложе 10 лет) назначают лечение по схеме 2 или 3.

При отсутствии эффекта от лечения по схемам врач назначает комбинации с онковином или с винбластином.

Закрепляющие курсы проводят 1–3 раза, в зависимости от значительности нарушения условий выполнения лечения в период улучшения, протяженности этого периода, распространенности лейкемического процесса в начале лечения, полноты полученного улучшения. Если врач обнаруживает селезенку в глубине подреберья, то это может послужить основанием для повторения курса закрепляющего лечения. Если селезенка увеличена, то врач ее пунктирует и в случае ее лимфоцитарного состава назначает лечение, направленное на поддержание улучшения.

Сразу после установления диагноза проводят спинномозговую пункцию с введением в спинномозговой канал метотрексата в дозе 12,5 мг/м2; во время улучшения и курса, закрепляющего улучшение, регулярно 1 раз в 2 недели повторяют спинномозговые пункции с введением метотрексата в дозе 12,5 мг/м2. В случае обнаружения любого числа бластных клеток в спинномозговой жидкости начинают лечение нейролейкемии, профилактическое облучение головы отменяется.

Достижение улучшения обязательно подтверждается контрольной пункцией костного мозга; первую после диагностической пункцию костного мозга в период улучшения производят через 7 дней после начала лечения (уменьшение бластоза в этом пунктате на 50% от исходного и более означает хороший прогноз), затем через 4 недели от начала лечения.

Пролиферативная активность лейкозных клеток резко возрастает после периода улучшения, как и после любого цитостатического курса. В связи с этим непосредственно после достижения улучшения врач назначает поддерживающее лечение.

В комбинации в период поддерживания улучшения дозы цитостатических препаратов, исключая винкристин и преднизолон, уменьшают вдвое.

Развитие полиневрита (снижение сухожильных рефлексов, мышечного тонуса, онемение в пальцах рук и ног и в дальнейшем развитие пареза конечностей с атрофией мышц), обусловленное токсическим действием винкристина, требует снижения дозы этого препарата вдвое, а при выраженности или нарастании изменений – замены его винбластином (через несколько недель после отмены препарата полиневрит проходит). Лечение цитостатическими препаратами отменяется при уровне лейкоцитов ниже 1 × 103 (1000) в 1 мкл, язвенном стоматите, диарее, тяжелой рвоте, при высокой температуре, сохраняющейся более 2 дней.

Профилактику нейролейкемии при острых лимфобластном и недифференцируемом лейкозах у детей проводят при цитологически нормальном составе спинномозговой жидкости (бластных клеток нет, цитоз менее 10 в 1 мкл) с первой недели улучшения.

Первая схема профилактики: облучение головы в суммарной дозе 24 Гр и параллельно 5 введений метотрексата эндолюмбально. Профилактику можно проводить в основном амбулаторно.

Профилактика

Дозу 24 Гр на голову дают на 3 недели по 1,5 Гр за сеанс с двух латеральных полей.

Одну из двух инъекций метотрексата, вводимого 2 раза в неделю в спинномозговой канал, во время облучения головы целесообразно производить в субботу, так как в этот день, как правило, не бывает лучевой терапии, другую – в один из первых дней недели

после сеанса облучения головы; в день эндолюмбального введения метотрексата больной остается в стационаре.

В период профилактики нейролейкемии с помощью как облучения, так и введения метотрексата и цитозара, больные получают внутрь 6-меркаптопурин ежедневно в дозе 25 мг/м2 и циклофосфамид в дозе 100 мг/м2 1 раз в неделю.

После окончания профилактики нейролейкемии делают пункцию костного мозга, и если признаков рецидива нет, то начинают поддерживающую терапию.

Вторым методом профилактики нейролейкемии является эндолюмбальное введение метотрексата и цитозара. Препараты вводят с интервалом 3–4 дня, при плохой переносимости 1 раз в неделю.

Оба метода профилактики нейролейкемии надежны и позволяют отказаться от поддерживающих интралюмбальных введений метотрексата.

Непрерывное поддерживающее лечение в период улучшения острых лимфобластного и недифференцируемого лейкозов детей проводится амбулаторно, в течение 5 лет до полного улучшения. Начинают лечение сразу после достижения полного улучшения или после курсов, закрепляющих достигнутое улучшение.

Дети получают непрерывное лечение тремя препаратами по следующей схеме: 6-меркаптопурин внутрь ежедневно; метотрексат внутрь на 6-й день недели; циклофосфамид внутрь на 7-й день недели, в эти дни 6-меркаптопурин не отменяют.

Для «группы риска» в период непрерывного поддерживающего лечения тремя препаратами каждые 1,5–2 месяца проводится курс COAP. Во время данного курса в течение недели после него поддерживающее лечение тремя препаратами отменяется, а затем в течение недели проводится половинными дозами. После этого поддерживающее лечение проводится полными дозами.

Условия проведения непрерывного лечения:

1) анализ крови с определением тромбоцитов и ретикулоцитов 1 раз в неделю;

2) при снижении уровня лейкоцитов до 1 × 103 – 2 × 103 (1000–2000) в 1 мкл врач снижает дозу цитостатических препаратов вдвое, при последующем его повышении более 2,5 × 103 (2500) в 1 мкл восстанавливают прежнюю дозу;

3) лечение прерывают на любом этапе при падении уровня лейкоцитов в крови ниже 1000 в 1 мкл, при значительном повышении температуры, стоматите, диарее;

4) пункцию костного мозга в первый год улучшения производят 1 раз в месяц; на 2–5-м году улучшения – 1 раз в 3 месяца.

Лечение острого лимфобластного лейкоза усиливается, когда речь идет о процессе Т-клеточной природы. По программе американских педиатров-онкологов для устранения проявлений болезни при Т-лимфобластном остром лейкозе начинают с внутривенного введения циклофосфана по 1200 мг/м2 в 1-й день лечения или между 2-м и 5-м днем (при уровне лейкоцитов более 5 × 104 (50 000) в 1 мкл и значительной органомегалии, требующих предварительного назначения аллопуринола из-за высокого уровня мочевой кислоты в сыворотке и опасности развития мочекислого диатеза). С 3–4-го дня (или в 1-й день, если введение циклофосфана отсрочено) еженедельно (1 раз в неделю) по этой программе, как и по программе Aur, вводится винкристин в течение 4 недели, а также

применяют преднизолон и рубомицин в дозах и в сроки, соответствующие схеме 2 лечения острого лимфобластного лейкоза.

При достижении ремиссии проводится курс ее консолидации, включающий 5-дневное непрерывное введение цитозара по 100 мг/(м2/сут.), прием тиогуанина (или 6-меркаптопурина) по 50 мг/м2 каждые 12 ч в течение 5 дней введения цитозара. Проводят 3 курса лечения цитозаром и тиогуанином (6-меркаптопурин) с интервалом между курсами 14 дней.

Затем в течение 7–14 дней внутривенно капельно вводят L-аспарагиназу по 200–300 ЕД/кг. В случае высокого уровня лейкоцитов и большой массы опухолевых лимфатических узлов спленомегалии или гепатомегалии терапию нужно проводить, назначая больному большое количество жидкости, щелочное питье, наряду с аллопуринолом для профилактики мочекислого диатеза.

Если при Т-клеточном остром лейкозе в средостении определяются увеличенные лимфатические узлы, плохо сокращающиеся от химиотерапии, то рекомендуется локальное облучение этой области в дозе 30 Гр; локальное облучение целесообразно и при значительном увеличении лимфатических узлов любой другой области.

Лечение в период улучшения при Т-клеточном лейкозе должно быть усилено: наряду с непрерывной терапией 6-меркаптопурином, метотрексатом, циклофосфаном.

Лечение острых нелимфобластных лейкозов

Основным принципом лечения острых нелимфобластных лейкозов взрослых является быстрое освобождение костного мозга от опухолевых клеток с помощью комбинации цитостатических препаратов в достаточных дозах. Более быстрое исчезновение бластов из костного мозга ведет к более быстрому восстановлению нормального кроветворения.

Другим принципом лечения острых нелимфобластных лейкозов является обеспечение периода улучшения вспомогательной терапией, тоже называемой терапией поддерживания.

Вспомогательное лечение в период улучшения включает изоляцию больных в палатах, предотвращающую инфицирование, применение антибиотиков, предотвращающих активацию внутренней инфекции, профилактическое применение тромбоцитной массы, защищающее от кровоизлияний. Такие мероприятия, как правило, не нужны при лечении острого лимфобластного лейкоза детей. Наконец, программное лечение острых нелимфобластных лейкозов взрослых, достаточно интенсивное, проводится у больных как моложе, так и старше 60 лет. Исследования последних лет показали, что эффективность применяемых при этих лейкозах средств существенно не зависит от возраста больных.

Лечение должно начинаться сразу после постановки диагноза, если речь не идет о малопроцентной форме острого лейкоза.

Лечение должно проводиться сразу по программе (эффективность терапии снижается при предшествующем программному лечению применении преднизолона, 6-меркаптопурина, комбинаций VAMP).

Для устранение проявлений болезни при программном лечении острых нелимфобластных лейкозов используются комбинации:

1) цитозара и рубомицина (даунорубицина) – схемы «7 + 3», «5 + 2»;

2) рубомицина (даунорубицина), цитозара и тиогуанина (ДАТ);

3) сначала только цитозара и тиогуанина, к которым, если они не дают полного эффекта, присоединяют рубомицин;

4) адриабластина, винкристина, преднизолона и цитозара (АД-ОАР); рубомицина, винкристина, цитозара и преднизолона.

Одной из лучших комбинаций снижения проявлений болезни при острых нелимфобластных лейкозах оказалось сочетание цитозара и рубомицина (*Rai, Holland et al.*, 1981). Данная комбинация позволяет достичь улучшения в 77% случаев у лиц моложе 60 лет и в 47% у лиц старше 60 лет. При изучении эффективности вышеуказанных схем лечения было выявлено, что эффект оказался сходным при остром промиелоцитарном, монобластном и миеломонобластном лейкозах.

Ввиду быстрого разрушения в крови дозировка цитозара связана со скоростью его введения: доза увеличивается при быстром введении и уменьшается при непрерывном круглосуточном. Цитозар для индукции ремиссии вводят внутривенно капельно в течение 7 дней через катетер непрерывно в дозе 100 мг/(м2/сут.) или внутривенно одномоментно в дозе 100 мг/м2 2 раза в день. Рубомицин вводят в 1-й, 2-й, 3-й дни 7-дневного курса внутривенно одномоментно в дозе 45 мг/(м2/сут.).

Комбинация 2 этих же препаратов применяется в схеме «5 + 2»: 5 дней вводят цитозар, при этом первые 2 дня параллельно вводят рубомицин. Комбинация «5 + 2» используется в качестве второго и последующих курсов после комбинации «7 + 3». Комбинация «5 + 2» обычно применяется у лиц старше 60 лет, но лучший эффект и у этих больных дает комбинация «7 + 3», причем дозу рубомицина нужно уменьшить до 30 мг/м2.

В большинстве случаев улучшение достигается после 2–3 курсов лечения цитозаром и рубомицином, но возможно и после первого такого курса. Иногда после него обнаруживаются лишь отдельные признаки улучшения (исчезновение или уменьшение бластных клеток в крови, уменьшение бластоза в костном мозге, повышение содержания тромбоцитов в случае тромбоцитопении, ретикулоцитоз как показатель восстановления красного ростка, увеличение содержания нейтрофилов в крови). Если 3 полных курса «7 + 3» и «5 + 2» не дают эффекта, то следует отказаться от этой комбинации.

При содержании лейкоцитов меньше 2 × 103 (2000) в 1 мкл и/или тромбоцитов меньше 5 × 104 (50 000) в 1 мкл дозу цитозара и рубомицина уменьшают вдвое.

Через 7 дней после проведенного курса лечения, если бластные клетки исчезают из крови или остаются единичными, то производится пункция костного мозга. При наличии в пунктате костного мозга больше 5% бластных клеток и достаточной клеточности (более 25% исходной) нужно повторять курс лечения цитозаром и рубомицином. Если клеточность костного мозга при этой пункции резко снижена (менее 25% исходной), необходимо продлить перерыв до 14 дней, повторить пункцию и при повышении клеточности возобновить лечение цитозаром и рубомицином.

Рубомицин в программе, описываемой Rai, Holland и соавторами, можно заменить адриабластином, при этом авторы показали, что токсичность адриабластина уменьшается при его использовании в дозе 30 мг/м2 (как и рубомицин, препарат вводится в 1-й, 2-й и 3-й дни курса одномоментно).

Для ослабления болезни по некоторым программам (*Shaikh*) применяется тиогуанин. Оказалось, что сочетание тиогуанина с цитозаром позволяет достичь улучшения только в

14% случаев острого нелимфобластного лейкоза, и лишь добавление рубомицина повышает процент улучшения до 50% и более.

Peterson и соавторы опубликовали программу химиотерапии острого нелимфобластного лейкоза, по которой для снижения проявлений болезни используют 5 цитостатических препаратов: адриабластин, цитозар, винкристин, тиогуанин, преднизолон. Дни введения и дозы адриабластина и цитозара такие же, как в программе «7 + 3»: винкристин вводят в 1-й день в дозе 1,2 мг/м2, преднизолон дают внутрь по 40 мг/м2 ежедневно в течение 7 дней, тиогуанин – внутрь каждые 12 ч по 80 мг с 1-го по 7-й день. Второй курс, если он необходим, начинают через 14–21 день (в зависимости от времени выхода из цитопении); общая длительность этого курса – 5 дней, причем адриабластин вводят в 1-й и 2-й день. Авторы программы отметили улучшение в 82% случаев.

Поддерживающее лечение до улучшения можно проводить разными способами. Принятая в нашей стране тактика: повторять в период ремиссии ту комбинацию цитостатических препаратов, в частности цитозара и рубомицина, которая позволила достичь ремиссии (Л. Г. Ковалева).

Курс повторяют через 2 недели (максимум 3 недели) после окончания предыдущего курса с теми же дозами препаратов, что для снижения выраженности заболевания. Сейчас для поддержания улучшения чаще используют несколько комбинаций цитостатиков, сменяющих друг друга.

Наиболее удобна программа терапии поддерживания ремиссии, предлагаемая авторами комбинации «7 + 3» (Rai, Holland с соавторами). Она состоит из ежемесячных 5-дневных курсов цитозара, вводимого подкожно 2 раза в день по 100 мг на каждое введение, в сочетании или с тиогуанином, даваемым внутрь 2 раза в сутки по 100 мг/м2 (каждые 12 ч) в течение 5 дней, или с циклофосфамидом, вводимым внутривенно в дозе 1000 мг/м2 в 1-й день 5-дневного курса цитозара, или в сочетании с CCNU, даваемым однократно в дозе 75 мг/м2 внутрь, или в сочетании с рубомицином, вводимым в 1-й и 2-й день 5-дневного курса цитозара в дозе 45 мг/м2 внутривенно.

Лечение острого промиелоцитарного лейкоза

Эффективно лечение рубомицином либо рубомицином в комбинации с цитозаром, проведение которого в полной дозе возможно при уменьшении кровоизлияний и повышении уровня тромбоцитов.

При остром промиелоцитарном лейкозе врачу следует иметь в виду частоту ДВС-синдрома, существование в связи с ним тримбоцитопении потребления, необходимость использования контрикала, гепарина, свежезамороженной плазмы для подавления ДВС-синдрома.

Поскольку нередко при этой форме острого лейкоза наблюдается глубокая нейтропения, больного госпитализируют в палату-изолятор. В первые дни наблюдения за таким больным, если нет тромбоцитной массы, для снижения кровоизлияний используют большие дозы преднизолона, препятствующего выходу протеолитических ферментов из клеток, и контрикал по 80 000–100 000 ЕД несколько раз в сутки внутривенно капельно как антипротеолитическое средство и средство, помогающее поддерживать нормальную гемодинамику, что необходимо в случаях тяжелой интоксикации. ДВС-синдром требует применения гепарина по 1000–2000 ЕД каждые 2–4 ч внутривенно. Кровотечения, обусловленные ДВС-синдромом, останавливает наряду с большими дозами контрикала и

гепарина переливание больших количеств свежезамороженной плазмы – 600 мл и более одномоментно струйно.

Переливания тромбоцитной массы по 2–4 дозы 2–3 раза в неделю – мероприятие, необходимое для достаточной цитостатическои терапии как при промиелоцитарном, так и при других формах лейкоза с глубокой тромбоцитопенией (ниже 20 × 103 в 1 мкл). При повышении уровня тромбоцитов применение рубомицина или рубомицина с цитозаром в комбинации «5 + 2» или «7 + 3» становится менее опасным. Рубомицин в этих курсах вводят в суммарной дозе 120–200 мг на курс за 3–5 дней. При отсутствии тромбоцитной массы приходится вводить рубомицин в малых дозах (20–40 мг в день), добавляя преднизолон, переливая контрикал; можно использовать 6-меркаптопурин в сочетании с преднизолоном и винкристином, но достижение ремиссии становится существенно менее вероятным.

Переливания эритроцитной массы или отстоя цельной крови при остром промиелоцитарном лейкозе производят лишь по жизненным показаниям (появление гемодинамических нарушений); они возможны лишь после подавления геморрагического синдрома, так как усиливают ДВС-синдром. При остром промиелоцитарном лейкозе цитостатические препараты, ведущие к ликвидации лейкемических клеток, являются основным средством стойкого подавления ДВС-синдрома.

Плохие результаты дает цитостатическая терапия при острых нелимфобластных лейкозах, которые какое-то время текут с относительно невысоким процентом бластов в костном мозге, но с парциальной цитопенией или с панцитопенией, а именно те формы, которые по классификации относят к так называемой миелопоэтической дисплазии. На стадии невысокого бластоза и в период лейкемизации процесса он, как правило, не контролируется цитостатиками, назначаемыми в комбинации или по отдельности. Процент улучшений при этих формах острого лейкоза – не более 20%.

Лишь в 10% случаев удается достичь улучшения при так называемых вторичных острых нелимфобластных лейкозах, развивающихся у лиц, лечившихся цитостатиками и облучением или только цитостатиками от лимфогранулематоза, рака и других заболеваний. Такие улучшения короткие и продолжаются примерно 3 месяца.

Малопроцентная форма острого лейкоза не требует активного лечения цитостатическими препаратами. Лечение ограничивается назначением небольших доз стероидных гормонов (20 мг/сут), или подключением на 10–14 дней каждого месяца к этому лечению небольших доз 6-меркаптопурина (100 мг), если он не вызывает нарастания нейтропении, или небольших доз цитозара (10 мг/сут). Чаще всего такие больные нуждаются в поддержании показателей красной крови, гемоглобина приблизительно на уровне 8,3 г/л с помощью повторных переливаний эритроцитной массы (лучше замороженной).

Лечение острых нелимфобластных лейкозов в период обострения. Эффективными при обострениях данных форм лейкозов могут оказаться те цитостатические препараты, которые использовались ранее. В период обострения врач назначает либо комбинацию цитостатиков, позволившую добиться первого улучшения, если обострение возникло не на фоне использования именно этой комбинации цитостатиков, либо другие комбинации активных цитостатических препаратов. Могут оказаться эффективными также высокие дозы цитозара – по 3 мг/м2 2 раза в день в течение 6 дней при двухчасовом внутривенном введении.

Повторные улучшения при нелимфобластных лейкозах, при острых лейкозах лимфатической природы, как правило, короче предыдущих, особенно первого.

В связи с малой перспективностью химиотерапии острых нелимфобластных лейкозов разрабатывается лечение этих форм лейкозов в период обострения, и особенно в период улучшения, с помощью пересадки костного мозга. Профилактика обострения острого лейкоза с помощью пересадки костного мозга в период первого улучшения является наиболее эффективной. Для подготовки к пересадке костного мозга используются разные схемы: например, циклофосфан в дозе 50 мг/кг в день 4 дня и затем одномоментное полное облучение в дозе 10 Гр или фракционированное в суммарной дозе 14 Гр; или комбинация сильных цитостатических препаратов типа миелосана в дозе 4 мг/ (кг/сут) 4 дня и циклофосфана 50 мг/(кг/сут) 4 дня. После такой подготовки может оказаться эффективной и пересадка собственного костного мозга, заготовленного в период улучшения. Для уничтожения переживающих в таком нормальном костном мозге опухолевых клеток используют (4-НС), предложенный в США, или синтетический аналог этого соединения – ASTA, моноспецифические антитела (при остром лимфобластном лейкозе в ряде случаев антитимоцитарный глобулин – АТГ).

Лечение острого лимфобластного и недифференцируемого лейкозов взрослых. Острый лимфобластный и недифференцируемый лейкозы взрослых, как и детский, целесообразно лечить по программе.

Для устранения проявлений болезни при этих формах лейкозов взрослых эффективной оказывается комбинация винкристина, преднизолона и рубомицина (или адриабластина), которая применяется в программе лечения острого лимфобластного и недифференцированного лейкозов детей из группы риска. Как и в детской программе, лечение проводится 4–6 недель, препараты назначаются в тех же дозах.

Профилактика нейролейкемии у взрослых больных с острым лимфобластным лейкозом проводится по тем же схемам, что и у детей.

Лечение периода обострений при лимфобластном и недифференцируемом лейкозе у детей и взрослых

Обострение острого лимфобластного лейкоза возникает в костном мозге или в центральной нервной системе, возможно в яичках, причем в этом органе чаще у детей, чем у взрослых.

Повторные улучшения, как правило, бывают короткими.

Первой схемой лечения, способствующей улучшению, является комбинация винкристина, преднизолона и рубомицина, применяемых 4–6 недель. Если данный метод лечения не дает эффекта, то можно пробовать последовательно COAP, РОМП, СОР. Как правило, при обострении эффективна L-аспарагиназа (доза 300 ЕД/кг в день в течение 10–30 дней).

В качестве терапии поддерживания улучшений врачи используют COAP, СОР, РОМР, если они позволили снизить основные проявления заболевания, или винкристин, преднизолон, рубомицин. Поддерживающее лечение осуществляется тремя препаратами (6-меркаптопурин, метотрексат, циклофосфамид), если они применялись во время первого улучшения, во второй нецелесообразно, поскольку обострение сформировалось на фоне лечения этими препаратами.

При обострении лимфобластного лейкоза у детей врач назначает спинномозговую пункцию и эндолюмбально метотрексат в дозе 12,5 мг/м2, повторяя затем это введение

каждые 2 недели в период улучшения. При достижении улучшения проводят профилактику нейролейкемии метотрексатом и цитозаром по принятой схеме.

Если не удается достичь улучшения, то нейролейкемия, развившаяся в период обострения, нередко не контролируется, процесс в центральной нервной системе обостряется даже при лечении метотрексатом и цитозаром. Для взрослых с обострением лимфобластного и недифференцируемого лейкоза, как и для детей, врач назначает контрольную спинномозговую пункцию при диагностике обострения и введение метотрексата. При достижении повторного улучшения у взрослых также целесообразна профилактика нейролейкемии.

При обострении лимфобластного и недифференцируемого лейкоза у взрослых и детей возможна пересадка костного мозга.

Миелопролиферативные опухоли

Под данным собирательным термином расценивают группу опухолей системы крови – хронических лейкозов, которые развиваются на уровне ранних предшественников миелопоэза, все потомство которых – гранулоциты, моноциты, эритрокариоциты, мегакариоциты (но не лимфоциты) – принадлежит к опухолевому клону. Вместе с тем при таких лейкозах в большинстве случаев безграничное разрастание касается преимущественно какого-нибудь одного или двух ростков, хотя при некоторых заболеваниях этой группы отмечается и трехростковое разрастание, в данной ситуации необходимо говорить о «панмиелозе».

Наиболее типичными заболеваниями в данной группе лейкозов являются хронический миелолейкоз, сублейкемический миелоз, эритремия, хронический моноцитарный лейкоз, которые, в свою очередь, подразделяются на ряд форм, близких по механизму развития и клиническим проявлениям.

Хронический миелолейкоз

Хронический миелолейкоз – опухоль, возникающая из ранних клеток, так называемых предшественниц миелопоэза, дифференцирующихся до зрелых форм. Клеточный субстрат лейкоза представлен обычно гранулоцитами, нейтрофилами. Заболевание проходит 2 стадии: развернутую доброкачественную (моноклоновую) и терминальную злокачественную (поликлоновую). Хронический миелолейкоз наиболее часто встречается у лиц 30–70 лет; среди больных отмечено преобладание мужчин. В 86–88% случаев хронического миелолейкоза отмечается появление измененной Rh′-хромосомы (филадельфийской), которая присутствует почти во всех клетках костного мозга – гранулоцитах, моноцитах, эритрокариоцитах и мега-кариоцитах.

Болезнь выявляется на стадии полного распространения опухоли по костному мозгу с обширным разрастанием опухолевых клеток в селезенке, а часто и в печени, особенно в развернутой стадии.

Механизм развития развернутой стадии хронического миелолейкоза состоит в развитии в первую очередь астенического синдрома (слабость, утомляемость), обусловленного повышенным клеточным распадом, который в отдельных случаях может сопровождаться ростом содержания мочевой кислоты в крови (гиперурикемия) и в моче (гиперурикурия), появлением камней в почках, но может быть обусловлен и особенностями продукции гранулоцитов, например гистаминемиеи. При очень высоком лейкоцитозе, достигающем 5

× 105 в 1 мкл и более, возможно нарушение кровообращения в первую очередь в головном мозге в связи с застоем лейкоцитов (в желудочно-кишечном тракте такие закупорки могут осложниться кровотечением в связи с последующим развитием ДВС-синдрома).

Развернутая стадия хронического миелолейкоза характеризуется моноклональностью миелоидных клеток, элементы нормального кроветворения практически вытеснены: процент клеток с Ph′-хромосомой в костном мозге составляет около 98–100%.

Патологическая анатомия развернутой стадии хронического миелолейкоза характеризуется разрастанием миелоидной ткани в костном мозге с почти полным вытеснением жира в плоских костях, появлением костномозгового кроветворения в трубчатых костях (эпифиз, диафиз), разрастанием миелоидной ткани в селезенке, печени.

Практически везде имеется трехростковое разрастание, резко преобладает гранулоцитарный росток. В костном мозге обычно несколько увеличено содержание мегакариоцитов; они встречаются и в селезенке. Лимфатические узлы в развернутой стадии болезни обычно не поражены лейкозным процессом. В отдельных случаях в костном мозге может развиваться миелофиброз, однако это чаще бывает после длительного лечения миелосаном. Лечение миелосаном довольно быстро приводит женщин к аменорее (отсутствие менструаций). Отмечаются структурные изменения в матке и яичниках. Кожа больных, особенно женщин, длительно принимавших миелосан, имеет серовато-коричневый оттенок. Как следствие длительного лечения миелосаном, возможен пневмосклероз. Печень в большинстве случаев мало инфильтрирована опухолевыми клетками.

Клинически начальную стадию болезни определить не удается. Первым симптомом является нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом до миелоцитов и промиелоцитов при нормальном самочувствии больного. С нарастанием лейкоцитоза у больных появляются потливость, слабость, повышенная утомляемость. Эти признаки обычно появляются уже при лейкоцитозе, превышающем 20 × 103 – 30 × 103 в 1 мкл. Иногда первыми симптомами служат тяжесть и небольшая боль в левом подреберье в связи с увеличением селезенки.

Если цитостатическая терапия не проводится, то болезнь постепенно прогрессирует: нарастает лейкоцитоз, увеличиваются селезенка, печень, ухудшается самочувствие (слабость, утомляемость, потливость).

Спонтанное течение хронического миелолейкоза без цитостатического лечения в последние годы практически не наблюдается.

В настоящее время нелеченые больные с огромной селезенкой и высоким лейкоцитозом встречаются редко.

Картина крови в развернутой стадии характеризуется нейтрофильным лейкоцитозом со сдвигом до миелоцитов и промиелоцитов. Красная кровь в начале болезни существенно не меняется; иногда в крови присутствуют единичные эритрокариоциты. Количество тромбоцитов в отдельных случаях может быть снижено, чаще оно нормально. В 20–30% случаев с самого начала отмечается тромбоцитоз, который может достигать высоких цифр: 1,5 × 106 – 2 × 106 в 1 мкл и более. Без лечения лейкоцитоз неуклонно растет, количество тромбоцитов либо стабильно, либо медленно увеличивается.

Костный мозг в развернутой стадии очень богат клеточными элементами. В костном мозге отмечается почти полное вытеснение жира преимущественно гранулоцитарными клетками. При высоком тромбоцитозе много мегакариоцитов. В мазке костного мозга

преобладают гранулоциты: соотношение лейкоцитов и эритроцитов достигает 10 : 1, 20 : 1 и более в результате увеличения гранулоцитов.

Строение клеток крови и костного мозга в развернутой стадии существенно не отличается от нормы. Лишь в гранулоцитах нередко бывает скудность зернистости.

Патологический характер созревания клеток гранулоцитарного ростка в развернутой стадии хронического миелолейкоза проявляется изменением содержания азурофильных и специфических гранул, иногда их отсутствием, низким содержанием миелопероксидазы в промиелоцитах, миелоцитах и в зрелых нейтрофилах, в ряде случаев присутствием в миелоцитах наряду с ферментами гранулоцитарного ряда ферментов моноцитарного ряда. Снижение содержания щелочной фосфатазы в зрелых нейтрофилах (иногда до нуля) является специфическим признаком развернутой стадии хронического миелолейкоза.

Изучение хронического миелолейкоза в культуре показало ряд свойственных ему регуляторных нарушений. При хроническом миелолейкозе очень высок уровень гистамина в сыворотке, он выше, чем при любой другой форме хронического лейкоза, происходящего из клетки – предшественницы миелопоэза.

Одна из особенностей хронического миелолейкоза – повышенное содержание витамина В12 в сыворотке крови и высокая витамин В12-связывающая способность сыворотки. Это повышенное содержание витамина В12 в сыворотке объясняют высоким уровнем транскобаламина, одного из транспортных белков, который секретируют клетки гранулоцитарного ряда.

В лейкоцитарной формуле, кроме омоложения состава гранулоцитов, может быть увеличен процент базофилов или эозинофилов, редко и тех и других одновременно («базофильно-эозинофильная ассоциация»). Кроме того, в крови могут быть единичные бластные клетки без признаков атипизма.

В пунктате увеличенной селезенки в развернутой стадии обнаруживается преобладание миелоидных клеток.

Постепенно процесс прогрессирует. Это выражается в медленном, но неуклонном увеличении селезенки, в постепенном нарастании лейкоцитоза, требующего увеличения дозы миелосана, в некотором снижении показателей красной крови и тромбоцитов.

Развитие терминальной стадии меняет всю клиническую и гематологическую картину болезни. Какого-либо одного обязательного симптома терминальной стадии нет, так же как нет и обязательных сочетаний признаков. Терминальная стадия лейкоза характеризуется качественными изменениями процесса. В этой стадии становятся яркими признаки опухолевой прогрессии, отсутствовавшие прежде. Обычно наступает тромбоцитопения, в ряде случаев наблюдается глубокая лейкопения, а бластоза крови еще нет. Чаще бластозу предшествует своеобразная «деформация» лейкоцитарной формулы – процент сегментов и палочкоядерных нейтрофилов уменьшается, но увеличивается процент миелоцитов, промиелоцитов и бластных клеток.

Гематологические изменения в терминальной стадии чаще проявляются бластным кризом. Какого-то определенного уровня бластов, несомненно, соответствующего терминальной стадии, нет. В очень редких случаях и в развернутой стадии содержание бластов может достигать 5–10% и даже 15%. Криз характеризуется нарастанием содержания бластов в костном мозге и крови. Строение бластов в терминальной стадии меняется по сравнению с той, что была у бластов в развернутой стадии: появляются атипичные формы с широкой цитоплазмой, с неправильными контурами ядра и цитоплазмы.

Морфология бластного криза отличается большим разнообразием. Он может быть преимущественно миелобластным, или миеломонобластным, или монобластным, или эритробластным (картина острого эритромиелоза), или мегакариобластным. Цитохимический анализ, как правило, позволяет идентифицировать бластные клетки, которыми представлен криз.

Бластные клетки могут содержать ферменты ранних стадий созревания гранулоцитарного ряда и одновременно ферменты моноцитарного ряда, что свидетельствует об их принадлежности к раннему потомству колониеобразующей клетки культуры (КОЕ-ГМ), до ее дифференцировки на миелобласты и монобласты. Эритробластическую природу бластного криза можно подтвердить и морфологически, и с помощью сочетания цитогенетического анализа с цитохимическим. Вместе с бластными клетками, имеющими четкие цитохимические признаки родоначальников того или иного ряда, в крови и костном мозге находят и недифференцируемые бластные элементы.

В терминальной стадии иногда резко возрастает процент базофилов; они представлены преимущественно зрелыми формами или молодыми, вплоть до бластных форм с зернистостью, как у базофилов. Довольно редким вариантом является моноцитарный криз – появление и нарастание числа зрелых, молодых и атипичных моноцитов в крови и костном мозге.

В связи с нарушением костномозговых барьеров в терминальной стадии обнаруживают в крови осколки ядер мегакариоцитов (в развернутой стадии они появляются крайне редко, лишь при очень высоком уровне тромбоцитов) и много эритрокариоцитов – миелемия. Важнейшим элементом терминальной стадии, независимо от ее морфологической картины, является угнетение нормального кроветворения. Именно гранулоцитопения, тромбоцитопения и анемия непосредственно отягощают состояние больных.

В ряде случаев начало терминальной стадии сопровождается быстрым увеличением селезенки. При ее пункции обнаруживают высокий процент бластов.

Если имеется диссоциация между бластозом в селезенке и костном мозге, где содержание бластов может быть и нормальным, то появляются показания к удалению селезенки. В крови при этом может быть высокий бластоз в результате выхода этих клеток из селезенки. Нередким симптомом терминальной стадии становится увеличение печени с развитием в ней миелоидной ткани.

Одно из проявлений терминальной стадии – возникновение лейкемидов в коже. Как правило, они представлены бластными клетками, однако встречаются (довольно редко) лейкемиды и из более зрелых гранулоцитов – промиелоцитов, миелоцитов вплоть до сегментоядерных. Лейкемиды кожи выглядят слегка приподнимающимися над поверхностью пятнами коричневатого или розового цвета (лейкемиды из зрелых миелоидных клеток не меняют цвет кожи). Лейкемиды обычно плотной консистенции, на ощупь безболезненны. Появление лейкемидов, как правило, определяет терминальную стадию, так как отражает возникновение нового субклона клеток, лишенных тканевой специфичности. Вместе с тем зрелоклеточные лейкемиды могут долго не трансформироваться в бластные. Появившиеся в одном месте бластные лейкемиды склонны к метастазированию по коже, а затем и в другие органы и системы.

В последнее время в связи с продлением жизни больных в терминальной стадии стала сравнительно часто встречаться нейролейкемия, клинически ничем не отличающаяся от таковой при острых лейкозах.

Другим очагом роста клеток являются лимфатические узлы, где развиваются опухоли типа сарком, в клетках которых (бластах) обнаружена Ph′-хромосома. Появление саркомного лимфатического узла при хроническом миелолейкозе обычно означает наступление терминальной стадии. Очаги саркомного роста в терминальной стадии хронического миелолейкоза могут возникать в любом органе, вызывая нарушения его функции, а также в костной ткани.

Когда терминальная стадия начинается с разрастания бластов вне костного мозга, в ряде случаев удается подавить этот какое-то время локальный процесс или химиотерапией, или лучевой терапией, или удалением селезенки и добиться улучшения, возможно, даже длительного. Однако это не означает, что опухолевая прогрессия при хроническом миелолейкозе связана с селезенкой.

Важнейшим и ранним признаком терминальной стадии и приближающегося бластного криза является развитие невосприимчивости к миелосану. Нередко в начале терминальной стадии миелосан ведет к снижению количества лейкоцитов, однако остается увеличенной или даже растет селезенка или печень. В этом случае уже появляется разнокачественность лейкоцитов: одни подавляются миелосаном, другие к нему невосприимчивы. Такая своеобразная «парциальная» устойчивость к миелосану иногда развивается до отчетливых признаков бластного криза.

В 90% случаев в терминальной стадии хронического миелолейкоза обнаруживается анеуплоидия; преобладают гипердиплоидные клоны.

Хронический миелолейкоз детей разделяется на 2 формы – инфантильную, которая преобладает у детей моложе 3 лет, и ювенильную, встречающуюся чаще после 5 лет. Хронический миелолейкоз у детей составляет 1,5–3% всех лейкозов.

Инфантильная форма хронического миелолейкоза отличается от хронического миелолейкоза взрослых рядом особенностей: отсутствует Ph′-хромосома, хотя возможны иные неспецифические хромосомные аномалии, в эритроцитах значительно повышено содержание фетального гемоглобина: его уровень достигает 100% (при норме менее 2%).

В крови при инфантильной форме хронического миелолейкоза отмечаются тенденция к тромбоцитопении уже в развернутой стадии болезни, нередко моноцитоз и эритрокариоцитоз, повышение процента незрелых форм. В сыворотке и моче значительно повышено содержание лизоцима. В клинической картине при инфантильной форме наблюдаются лимфаденопатия, тогда как селезенка нередко лишь умеренно увеличена, высыпания на лице, повышается восприимчивость к инфекции. Инфантильная форма хронического миелолейкоза течет неблагоприятно, средняя продолжительность жизни не превышает 8 месяцев.

Ювенильная форма характеризуется наличием Ph′-хромосомы в миелоидных клетках; она мало отличается от хронического миелолейкоза взрослых, хотя у детей и при этой форме нередко в развернутой стадии обнаруживается лимфаденопатия и увеличение не только селезенки, но и печени.

Форма хронического миелолейкоза без Ph′-хромосомы встречается у детей и взрослых больных. Она отличается неблагоприятным течением и малой средней продолжительностью жизни больных.

Неблагоприятный прогноз имеет хронический миелолейкоз с Ph'-хромосомой, протекающий с тенденцией к тромбоцитопении уже в развернутой стадии или с высоким содержанием миелоцитов или базофильных клеток в периферической крови (при умеренном повышении уровня лейкоцитов).

Следует выделять хронический миелолейкоз с Ph′-хромосомой у лиц старше 60 лет. Нередко он развивается медленно, больные живут долго.

Лечение

В развернутой стадии в настоящее время основным средством лечения является миелосан (милеран, бусульфан). Применяют малые дозы препарата – 4–6 мг/сут. От лечения большими дозами отказались в связи с трудностью контроля за лечением. Непреложное правило лечения миелосаном в дозе 4–6 мг/сут – уменьшение ее вдвое при снижении уровня лейкоцитов наполовину от исходной величины и отмена лечения, а затем переход к поддерживающим дозам препарата при падении лейкоцитов до 15 × 103 – 20 × 103 в 1 мкл. Это определяется тем, что число лейкоцитов продолжает снижаться и после отмены препарата, вследствие чего возникает угроза аплазии.

Показанием к назначению миелосана служит установление диагноза хронического миелолейкоза, хотя у больных при очень медленно развивающемся процессе (нередко у пожилых людей) цитостатическую терапию начинают лишь при прогрессирующем увеличении числа лейкоцитов. Так называемое первично сдерживающее лечение направлено на подавление плацдарма еще относительно небольшой опухоли.

Когда уровень лейкоцитов в крови становится близким к нормальному, переходят к поддерживающему лечению – постоянному применению небольших доз (например, 2 мг 1–3 раза в неделю, в зависимости от уровня лейкоцитов и его стабильности). Иногда пользуются интермиттирующим методом лечения: полная отмена миелосана после снижения лейкоцитов до 15 × 103 – 20 × 103 в 1 мкл и возобновление лечения обычными дозами препарата, когда число лейкоцитов вновь повысится до 40 × 103 – 50 × 103 в 1 мкл. Результаты лечения этими методами существенно не различаются.

Иногда даже один курс (20–40 дней) лечения миелосаном приводит к длительной (несколько месяцев или год) нормализации уровня лейкоцитов в крови; чаще уровень лейкоцитов стабилизируется при поддерживающих дозах миелосана. Долго не требуется изменения ритма лечения. Отмена препаратов в развернутой стадии процесса не приводит к быстрому нарастанию лейкоцитоза. Такая особенность частично обусловлена медленной пролиферацией клеток при хроническом миелолейкозе, но в большей мере – механизмом действия миелосана.

В развернутой стадии болезни, как правило, не происходит «привыкания» к миелосану; лечение эффективно в течение всей этой стадии. Больные хроническим миелолейкозом сохраняют хорошее самочувствие в течение всего развернутого этапа болезни: они работоспособны.

Длительное применение миелосана ведет к повреждению клеток эпителия большинства органов, особенно бронхов, легочных альвеол, шейки матки и т. д. Это обусловливает фиброз легочной ткани; в эксперименте показано развитие катаракты у кроликов, длительно получающих миелосан.

Наряду с миелосаном в лечении развернутой стадии хронического миелолейкоза в ряде случаев используют такие препараты, как миелобромол, гексафосфамид, гидроксимочевина. В отличие от миелосана эти препараты действуют преимущественно на разрастающиеся клетки, следовательно, в основном на более низкие уровни кроветворения, чем миелосан. Эффект этих препаратов (уменьшение массы клеток, снижение лейкоцитоза в крови) наступает раньше, чем миелосана. Однако улучшение менее стабильно и требует более частого контроля показателей крови. Если после

нормализации уровня лейкоцитов препараты отменяют без назначения поддерживающего лечения, то вскоре может начаться бурный рост числа лейкоцитов.

Удаление селезенки как метод лечения больных хроническим миелолейкозом применялось еще в конце XIX века. Его цель – уменьшение массы опухолевых клеток. На это же рассчитан и лейкаферез, проводимый в развернутой стадии хронического миелолейкоза. Интермиттирующий (4–5 раз в месяц) или интенсивный (4–5 раз в неделю) лейкаферез уменьшает лейкоцитоз на 75%, а тромбоцитоз – на 35%; удается поддерживать состояние компенсации иногда в течение многих лет.

Целью интенсивной терапии, включающей комбинацию химиопрепаратов, облучение и удаление селезенки, является достижение истинного улучшения: уничтожения Ph′-позитивных клеток.

Для того чтобы добиться длительного периода без обострений заболевания, применяют цитозар, вводимый в течение 4 дней, параллельно которому в первом цикле применяют гидроксимочевину, во втором – метотрексат, в третьем – тиогуанин, в четвертом – циклофосфан и винкристин, в пятом – рубомицин и тиогуанин. Перерыв между курсами – 3–4 недели. За периодом консолидации следует терапия поддерживания ремиссии, которая может быть такой же, как при остром нелимфобластном лейкозе.

Вышеописанная программа L-15 позволила добиться улучшения у 50% больных хроническим миелолейкозом в развернутой стадии.

В развернутой стадии хронического миелолейкоза эффективной может являться пересадка костного мозга. Описаны десятилетние улучшения после такой пересадки.

Лечение хронического миелолейкоза в терминальной стадии существенно отличается от его лечения в развернутой стадии. Лечение рассчитано на ликвидацию бластных клеток.

В течение первых месяцев терминальной стадии, иногда года, еще эффективна длительная непрерывная монотерапия – сначала ежедневно, затем с интервалами, с последующим коротким перерывом, отменяемым в случае начинающегося повышения лейкоцитов. Монотерапия нередко позволяет добиться исчезновения бластных клеток, а в отдельных случаях даже возврата чувствительности лейкозных клеток к миелосану.

Если терминальная стадия начинается с цитопении, то могут быть эффективными сочетания винкристина и преднизолона (4–6-недельный курс), винкристина, преднизолона и рубомицина (4–6-недельный курс), ВАМП.

В целом описываемая тактика в терминальной стадии позволила продлить жизнь больных приблизительно до 10–12 месяцев. Однако и при этом лечении процесс в терминальной стадии остается прогрессирующим.

Добиться истинного улучшения в терминальной стадии, особенно в ее начале, иногда удается с помощью программы интенсивной терапии L-15 и пересадки костного мозга. Наряду с пересадкой костного мозга в терминальной стадии можно применить аутологичный костный мозг или аутологичные клетки крови, полученные от данного больного в развернутой стадии процесса. Клетки – предшественницы гранулоцитов, эритроцитов, смешанные клетки-предшественницы – КОЕ-ГЭММ в костном мозге, в лейкоконцентрате сохраняют в жидком азоте в течение нескольких лет и используют после интенсивной цитостатической и лучевой подготовки больного.

Внекостномозговые лейкемические инфильтраты, нередкие в терминальной стадии, лечат чаще всего облучением, но они могут оказаться избирательно чувствительными к

цитостатической терапии. При инфильтрации мозговых оболочек, как и для лечения нейролеикемии при остром лейкозе, с хорошим эффектом применяют метотрексат с цитозаром эндолюмбально.

Сублейкемический миелоз

Сублейкемический миелоз (миелосклероз с миелоидной метаплазией, идиопатический – первичный миелофиброз, миелоидное увеличение селезенки, алейкемический миелоз) относится к гемобластозам, проявляющимся миелопролиферацией типа панмиелоза или миеломегакариоцитарного миелоза, ранним развитием миелофиброза и остеомиелосклероза, трехростковой миелоидной метаплазией селезенки и лейко-эритробластической картиной периферической крови.

Механизм развития миелофиброза и остеомиелосклероза при данном заболевании мало изучен. Допускаются индукция фибробластной активности неопластическим клоном, серотонинемией, свойственной сублейкемическому миелозу аноксией. Также отводят роль пролиферации мегакариоцитов в развитии миелофиброза. Топография миелофиброза соответствует участкам скопления мегакариоцитов.

Согласно одной из концепций, развитие миелофиброза обусловлено при данной форме лейкоза мегакариоцитами и тромбоцитами, продуцирующими ростовый фактор, усиливающий пролиферацию фибробластов.

С помощью прижизненного морфологического исследования костного мозга больных установлено, что морфологической основой заболевания является миелопролиферация типа панмиелоза или миеломегакариоцитарного миелоза. Выявлена определенная морфологическая стадийность заболевания: оно начинается с неравномерного разрастания клеток 3 рядов и особенно мегакариоцитов, а затем наступает остеомиелосклероз (III – IV стадии). Мегакариоциты отличаются большими размерами и нетипичным строением. В гиперпластическом костном мозге, как правило, уже имеется ретикулиновый миелофиброз, выявляемый пропитыванием нитратом серебра. Позднее появляются очаги грубоволокнистого коллагенового миелофиброза, нарушающие строение костного мозга, вплоть до беспорядочного его строения. В тяжах соединительной ткани сохраняются очаги кроветворения, среди которых по-прежнему преобладают мегакариоциты, запаянные между волокон, сдавленные.

В стадии образования неполноценной костной ткани резко увеличивается число трабекул, имеющих причудливый вид, суживаются костномозговые пространства, заполненные тяжами соединительной ткани и редуцированным кроветворным костным мозгом. В отдельных полях зрения видна жировая ткань, прежде отсутствовавшая. Наблюдаются случаи ассоциации миелофиброза и остеосклероза с полным жировым перерождением костного мозга, чаще в одном и том же препарате имеются участки локальных структурных нарушений кроветворных клеток, рядом участки жира, грубоволокнистого миелофиброза и остеосклероза.

В селезенке, а также в печени выявляется трехростковое кроветворение с локализацией в синусах. Фолликулярная структура часто сохраняется, но в далеко зашедших случаях заболевания она нарушается; фолликулы малых размеров, имеются очаги фиброза, отложения гемосидерина, увеличено содержание макрофагов. Преобладают элементы образования эритроцитов, но не редкость – преимущественно гранулоцитарная или мегакариоцитарная направленность миелоидной метаплазии.

Особенностью экстрамедуллярного кроветворения при сублейкемическом миелозе является его локализация в селезенке и печени, однако изредка он выявляется и в других органах (легкие, почки), возможно, в мезентериальных или забрюшинных лимфатических узлах.

Функциональные и топографические особенности кроветворения. Радиологическими методами исследования функционального состояния кроветворения установлено, что образование эритроцитов при данном заболевании усилено и часто неэффективно, образование тромбоцитов значительно усилено, но тромбоцитемия (заболевание, характеризующееся аномальным разрастанием клеток) часто отсутствует.

Регистрируется экстрамедуллярное образование эритроцитов в селезенке (и печени), а также в трубчатых костях; захват изотопа костным мозгом плоских костей часто снижен, вплоть до полного отсутствия; в отдельных случаях единственным местом образования эритроцитов является селезенка.

Клиническая картина заболевания определяется его продолжительностью и тяжестью. Увеличение селезенки – самый частый и ранний признак заболевания – нередко выявляется за 10 лет и более до появления гематологических сдвигов и постановки диагноза. Иногда увеличение селезенки отмечается с детских лет.

Анемический синдром, выходящий на передний план у многих больных, имеет различный механизм развития. К анемии чаще всего приводит усиление периферического разрушения эритроцитов в резко увеличенной селезенке, которое не может быть компенсировано повышением продукции эритроцитов из-за их нарушенного образования.

Заболевание может осложняться портальной гипертонией, частота которой составляет 10–20% . Ее причинами являются циррозы, вторичные по отношению к миелоидной метаплазии, с сопутствующим образованием фиброзной ткани; обструкция тока крови очагами миелопоэза в печени и тромбозы в системе воротной вены.

Часто бывают урикемия и урикозурия с осложнениями в виде пиелонефрита, нефросклероза, артериальной почечно-паренхиматозной гипертонии. Патологии почек способствует их смещение увеличенной селезенкой или печенью.

Нередко наблюдаются гиперагрегационные тромботические синдромы, особенно на клеточно-пролиферативной стадии заболевания, когда часты тромбоцитозы и тромбоцитемии; в их реализации, а также в развитии истинных тромботических осложнений имеют значение не только количество, но и вышеупомянутые «дефекты хранения» тромбоцитов. Опыт удаления селезенки показал исходную несостоятельность гемостаза у многих больных, чаще гипокоагуляцию, а также хронический ДВС-синдром с острой геморрагической фазой, развивающейся после удаления.

Несостоятельность гемостаза, а также тромбоцитопения определяют различные геморрагические осложнения, в частности нередкие кровотечения из вен пищевода и желудка, особенно если одновременно имеется портальная гипертония.

Больные часто прогрессивно худеют, особенно при большой селезенке. Истощение связано с клеточным гиперкатаболизмом. Ему способствуют сдавление желудка и кишечника увеличенной селезенкой, нарушения пищеварения, иммунные осложнения.

Лихорадочный синдром наблюдается у 10–15% больных; причем интервал между появлением лихорадки и диагностикой криза может составлять 2–3 года.

Заболевание часто сопровождается скрытой недостаточностью кровообращения из-за увеличенного объема циркулирующей крови, снижением сопротивляемости вирусным и бактериальным инфекциям, аллергическими осложнениями.

Преобладает доброкачественное многолетнее течение с медленным увеличением селезенки, но возможно острое и подострое развитие болезни с быстро прогрессирующим увеличением селезенки, лихорадкой, ранней анемизацией, тромбоцитопенией и другими осложнениями. Заболевание без увеличения селезенки может быть хроническим и острым; первому чаще свойственна высокая тромбоцитемия, второму – подобная аплазии картина крови, напоминающая злокачественный миелофиброз (*Lewis*).

По данным А. И. Воробьева, А. В. Демидовой, заболевание проходит те же фазы, что и хронический миелолейкоз. Симптомы терминальной фазы: высокий бластоз, нарастающее омоложение формулы крови или наводнение крови эритрокариоцитами и осколками ядер мегакариоцитов, нередко лихорадка. Ей часто соответствуют III – IV морфологические стадии заболевания и повышение функций селезенки.

Возможна и ускоренная терминальная фаза. Причинами смерти становятся недостаточность кроветворения, сердечная, почечная, печеночная недостаточность, дистрофия, инфекционные осложнения. Главный фактор отрицательного прогностического значения – развитие миелофиброза и остеосклероза.

Критерии диагноза: увеличение селезенки с миелоидной метаплазией, преобладающим эритропоэзом, лейкоэритробластическая картина периферической крови (умеренный лейкоцитоз, нейтрофилез, сдвиг в формуле крови до единичных миелоцитов, эритрокариоцитоз); миелофиброз и остеомиелосклероз в гистологических препаратах костного мозга в сочетании с мегакариоцитозом, миеломегакариоцитарным миелозом или панмиелозом.

Необходимо исключить заболевания, которые могут сопровождаться реактивным миелофиброзом и остеосклерозом: эритремию, хронический миелолейкоз, хронический мегакариоцитарный миелоз, острые лейкозы, лимфопролиферативные заболевания, миелокарциноматоз.

При дифференциальной диагностике с хроническим миелолейкозом, который может сопровождаться реактивным миелофиброзом и выраженным увеличением селезенки, а иногда невысоким лейкоцитозом, вопрос решается в его пользу, если обнаруживают Ph′-хромосому, низкое содержание щелочной фосфатазы в нейтрофилах периферической крови и преимущественно одноростковый (миелоидный) тип клеточного разрастания.

Возможны «гибридные» формы заболеваний с признаками 2 и 3 миелопролиферативных заболеваний и миелофиброза.

Трудности диагностики особенно велики при атипичных формах миелофиброза без увеличенной селезенки, с апластически подобной картиной периферической крови, нейтропенией, умеренным сдвигом гранулоцитарной формулы влево с единичными бластами и эритрокариоцитами. В литературе эти формы описаны под названием «злокачественный» или «острый миелофиброз».

При сравнительной диагностике с раковым остеосклерозом врач основывается на обнаружении при исследовании подвздошной кости или костного мозга раковых клеток и выявлении ракового (или саркомного) поражения того или иного органа. Увеличение селезенки и миелоидное кроветворение в селезенке возможны и при раковом остеосклерозе.

В отдельных случаях необходима сравнительная диагностика с заболеваниями печени и внепочечной портальной гипертонией. Проблема осложняется тем, что при сублейкемическом миелозе изменения в периферической крови могут отсутствовать, как и при заболеваниях портального тракта может отсутствовать цитопения. Во всех спорных случаях необходимо комплексное обследование: костного мозга, пункция селезенки, биопсия печени, уточняющие диагноз. Следует помнить о возможности осложнения сублейкемического миелоза портальной гипертонией и циррозами печени, чтобы не принять осложнения за самостоятельное и единственное заболевание.

Лечение

Цитостатическая терапия проводится лишь по определенным показаниям: при нарастающем лейкоцитозе; тромбоцитемическом и плеторическом вариантах заболевания; выраженном увеличении селезенки с компрессионными явлениями; повышением функции селезенки.

Применяют цитостатики в комплексе с преднизолоном. Используют миелосан, имифос, гидроксимочевину, алкеран. Следует проявлять осторожность в определении суточной дозы (рекомендуются половинные дозы по отношению к применяемым при хроническом миелолейкозе) и систематически контролировать гематологические показатели.

Лучевая терапия назначается, главным образом, при большой селезенке, обычно в комплексе с преднизолоном.

При бластном кризе используют принципы лечения острого лейкоза.

При анемическом синдроме иногда проводят переливания крови. Глюкокортикостероидные гормоны являются средством выбора для лечения гемолитической анемии, тромбоцитопении как аутоиммунной, так и гиперсеквестрационной. В зависимости от тяжести анемии применяют 2 схемы лечения: при одной назначают средние дозы преднизолона (30–50 мг/сут), при второй – большие (2 мг/кг) на 2 недели с последующим переходом на средние и небольшие дозы до получения эффекта.

Глюкокортикостероидные гормоны можно назначать и при анемии другого генеза, в том числе и вызванной нарушением образования эритроцитов, обычно в средней или небольшой (15–20 мг) дозе сроком на 2–3 месяца.

Андрогены обычно используют при анемии с низким числом ретикулоцитов и неэффективности терапии преднизолоном. В соответствии с ней назначают или оксиметолон по 2,5 мг/(кг сут), или масляный раствор тестостерона энантата по 600 мг 1 раз в неделю на протяжении 6 месяцев на фоне ежемесячного контроля за функциональными пробами печени и побочным действием терапии в целом. Вместо андрогенов можно применять анаболические гормоны – неробол по 30 мг/сут. Если их назначают для борьбы с истощением, то доза уменьшается до 10–15 мг/сут.

Осложнение мочекислым диатезом – показание к назначению аллопуринола (милурит).

В практике лечения ряда осложнений заболевания применяется удаление селезенки, вместе с тем данная операция остается серьезным вмешательством, чреватым опасными непосредственными осложнениями: кровотечениями, некрозом поджелудочной железы, пневмонией, тромбозами сосудов и более отдаленными – так называемым послеоперационным гематологическим синдромом – лейкемизацией трехростковой

направленности с наводнением периферической крови эритрокариоцитами и молодыми элементами гранулоцитарного ряда, с тромбоцитозом или тромбоцитопенией.

Показания к удалению селезенки:

1) выраженная гемолитическая анемия, не поддающаяся консервативному лечению и требующая частых переливаний крови;

2) тромбоцитопения ниже 1 × 105 в 1 мкл при неэффективности консервативного лечения в отношении геморрагического синдрома;

3) обостряющиеся инфаркты селезенки и механические компрессионные явления;

4) внепеченочный портальный блок.

Противопоказания к удалению селезенки:

1) ДВС-синдром;

2) одновременное значительное увеличение печени;

3) терминальные в гематологическом и клиническом отношении стадии заболевания с быстрым ростом селезенки, бластозом, цитопенией, лихорадкой;

4) лейкоцитозные формы заболевания;

5) тромбоцитоз.

Обязательными условиями для удаления селезенки являются коррекция нарушений кроветворения, профилактика и лечение тромбозов и ДВС-синдрома с помощью гепарина, который следует назначать с первых же дней послеоперационного периода, если нет противопоказаний, в малых дозах (5000 ЕД под кожу живота дважды в сутки) или в лечебных дозах по показаниям. При послеоперационных тромбоцитозах показаны дезагреганты: ацетилсалициловая кислота до 1 г/сут, курантил до 200 мг/сут, в острых случаях – реополиглюкин.

При удалении селезенки достигается значительный лечебный эффект до 5 лет и более.

Эритремия

Эритремия – хронический лейкоз с поражением на уровне клетки – предшественницы миелопоэза с характерным для опухоли неограниченным ростом этой клетки, сохранившей способность дифференцироваться по 4 росткам, преимущественно по красному. На определенных этапах заболевания, а иногда и с самого начала, к разрастанию клеток в костном мозге присоединяется миелоидная метаплазия в селезенке.

Механизм развития

Специфических цитогенетических аномалий при эритремии не найдено.

Количественные дефекты хромосом, структурные аберрации имеют клональный характер и не обнаруживаются в лимфоцитах. У больных, прошедших лечение цитостатиками, они встречаются чаще. По данным авторов, больные с первоначально

обнаруженными нарушениями хромосомного набора не предрасположены к более злокачественному течению заболевания.

Хотя морфологических, ферментных и цитогенетических признаков поражения лимфатической системы при эритремии не имеется, функциональное состояние Т-лимфоцитов изменено: обнаружен сниженный ответ на известные митогены и повышение их спонтанной активности.

В эритремической стадии в костном мозге обычно наблюдается полное нарушение структуры ростков с вытеснением жира.

Помимо этого классического варианта, могут наблюдаться изменения еще 3 типов: увеличение эритроидного и мегакариоцитарного ростков, увеличение эритроидного и гранулоцитарного ростков; увеличение преимущественно эритроидного ростка. Запасы железа в костном мозге значительно уменьшены. Плацдарм кроветворения часто расширен, жировой костный мозг может выглядеть красным, кроветворным.

Селезенка переполнена кровью, содержит участки инфарктов различной давности, агрегаты тромбоцитов и нередко начальные, умеренные или значительные признаки миелоидной метаплазии с локализацией в синусах. Фолликулярная структура обычно сохранена.

В печени наряду с полнокровием наблюдаются очаги фиброза, соединение печеночных балок, иногда миелоидная метаплазия с локализацией в синусоидах. В желчном пузыре часто видны очень густая желчь и пигментные камни.

Нередкой находкой являются уратовые камни, пиелонефрит, сморщенные почки, значительная патология их сосудов.

В анемической стадии заболевания наблюдается выраженное миелоидное преобразование селезенки и печени, а также их увеличение. Костный мозг часто фиброзирован. При этом миелоидная ткань может быть и гиперплазированной, и редуцированной, сосуды костного мозга резко увеличены в количестве и структурно изменены. В паренхиматозных органах выявляются дистрофические и склеротические изменения. Нередки проявления тромботического синдрома или геморрагического диатеза.

Функциональное состояние продукции эритроцитов, по данным радиологических исследований, резко усилено: укорочен период полувыведения радиоактивного железа, введенного в вену, усилена его утилизация костным мозгом и ускорен кругооборот.

Средняя продолжительность жизни тромбоцитов часто укорочена, имеется отрицательная связь между их выживаемостью и величиной селезенки.

Клиника

Заболевание начинается постепенно. Нарастает покраснение кожных покровов, слабость, тяжесть в голове, увеличение селезенки, артериальная гипертония, а у половины больных – мучительный кожный зуд после умывания, мытья, плавания. Иногда первыми проявлениями заболевания становятся некрозы пальцев, тромбозы более крупных артерий нижних и верхних конечностей, тромбофлебит, тромботический инсульт, инфаркт миокарда или легкого и особенно острые жгучие боли в кончиках пальцев, устраняемые ацетилсалициловой кислотой на 1–3 дня. У многих больных задолго до установления

диагноза наблюдались кровотечения после удаления зубов, кожный зуд после ванны и «хорошие» показатели красной крови, которым врачи не придавали должного значения.

В I стадии, продолжительность которой составляет 5 лет и более, наблюдается умеренное увеличение циркулирующей крови, селезенка не прощупывается. В крови на этой стадии преобладает умеренное образование эритроцитов. В костном мозге – увеличение всех ростков кроветворения. Сосудистые и висцеральные осложнения в это время возможны, но не часты.

Выделение начальной (I) стадии эритремии условно. По существу, это стадия с малосимптомными проявлениями, более свойственная пожилым больным. Селезенка обычно не прощупывается, но ее исследование нередко выявляет небольшое увеличение. Тромботические осложнения возможны и в этой стадии заболевания.

IIA стадия процесса – эритремическая – является развернутой, для нее нехарактерно миелоидное преобразование селезенки. Продолжительность этой стадии составляет 10–15 лет и более. Повышен объем циркулирующей крови, увеличена селезенка, а несколько ранее возможно увеличение печени. Тромбозы артериальных и венозных сосудов, геморрагические осложнения на этой стадии наблюдаются чаще. Анализ крови указывает на «чистую» эритроцитемию или эритроцитемию и тромбоцитоз или панмиелоз и нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом, увеличением числа базофилов. В костном мозге наблюдается тотальная трехростковая гиперплазия с выраженным мегакариоцитозом, возможны ретикулиновый и очаговый коллагеновый миелофиброзы.

Ко IIБ стадии также относится эритремический, развернутый процесс, но с миелоидной метаплазией селезенки. Увеличение объема крови может быть выражено в большей или меньшей степени, наблюдается увеличение печени и селезенки. В крови в этой стадии отмечается увеличение эритроцитов, тромбоцитов с лейкоцитозом выше 15 × 103 в 1 мкл и сдвигом лейкоцитарной формулы до миелоцитов, единичные эритрокариоциты. В костном мозге, как и во IIA стадии, может преобладать увеличение гранулоцитарного ростка, возможен ретикулиновый и очаговый коллагеновый миелофиброз.

В клинической картине нередко ведущими оказываются аллергические осложнения и уратовый диатез.

В этой стадии могут наблюдаться истощение больного, обостряющиеся тромботические осложнения и кровоточивость.

III стадию эритремии называют анемической. В костном мозге может быть выражен миелофиброз, миелопоэз в одних случаях сохранен, а в других снижен. В увеличенных селезенке и печени наблюдается миелоидное преобразование. Исходом эритремии в этой стадии могут быть острый лейкоз, хронический миелолейкоз, гипопластическое состояние кроветворения и трудно классифицируемые гематологические изменения.

Артериальная гипертония, возникающая при эритремии в 35–50% случаев, обусловлена повышением периферического сопротивления в ответ на увеличенную вязкость крови, развитием уратового диатеза, хронического пиелонефрита, нарушениями кровообращения в паренхиме почек, тромбозом и склерозом почечных артерий.

Специфичный для эритремии кожный зуд, связанный с мытьем, наблюдается у 50–55% больных. У многих больных он становится главной жалобой, возникает не только от контакта с водой, но и спонтанно, сказывается на работоспособности.

Частыми осложнениями развернутой стадии заболевания являются микроциркуляторные расстройства с клиникой эритромелалгии, преходящих нарушений

церебрального и коронарного кровообращения и геморрагических отеков голеней, а также тромбозы венозных и артериальных сосудов и кровотечения. Уже на этой стадии могут быть нарушения гемостаза, которые выглядят нередко как латентная тромбогенная опасность, выявляемая только лабораторно и не имеющая клинических проявлений. Вместе с тем нарушения гемостаза могут быть и более выраженными, вести к локальному внутрисосудистому свертыванию по типу микротромбозов или к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию – ДВС-синдрому.

Механизм развития тромботических осложнений эритремии состоит в увеличении массы циркулирующих эритроцитов, замедлении тока крови и повышении ее вязкости. Их развитию способствуют тромбоцитоз и качественные нарушения тромбоцитов. В плазме крови нередко определяются циркулирующие агрегаты тромбоцитов, что бывает следствием не только их количественного увеличения, но и нарушения функциональных свойств тромбоцитов.

Геморрагические осложнения эритремии полностью ликвидируются у больных, леченных кровопусканиями, когда нормализуется показатель гематокрита.

С развитием эритремии нередко наблюдается дефицит железа, устраняющий полнокровие. Клинические проявления дефицита железа – слабость, воспаление языка, снижение сопротивляемости инфекциям, истончение ногтей – чаще наблюдаются у лиц старшего возраста.

Развитию анемической стадии предшествует определенная динамика клинико-геморрагических данных, в частности увеличение селезенки, постепенное уменьшение полнокровия, появление лейкоэритробластической картины периферической крови. В костном мозге постепенно развивается миелофиброз, которому могут сопутствовать смена типа, клеточное разрастание, нарастание патологии сосудов костного мозга и неэффективность кроветворения – исход эритремии во вторичный миелофиброз.

Существуют и другие формы и варианты течения заболевания, при которых с самого начала выявляется увеличение селезенки за счет миелоидного преобразования. Обострения заболевания после лечения цитостатиками протекают преимущественно с полнокровием и увеличением селезенки. Это всегда панцитозные формы заболевания с лейкоэритробластической картиной крови, более тяжелые, чем обычная эритремия.

От эритремии они отличаются ранним и выраженным внекостномозговым распространением, большей трехростковой направленностью роста и ретикулиновым миелофиброзом, а от идиопатического миелофиброза – наличием полнокровия и длительностью миелопролиферации, отсутствием тенденции к быстрому завершению ретикулинового миелофиброза.

Вместе с тем анемия, развивающаяся при эритремии, может иметь различный механизм развития, не всегда связана с прогрессией процесса и во многих случаях с успехом лечится.

Анемия может быть железодефицитной, обусловленной кровотечениями и кровопусканиями; гемодилюционной, связанной с увеличением объема циркулирующей плазмы вследствие увеличения селезенки, гемолитической, вызванной повышением функции селезенки. Наконец, анемия при эритремии может быть следствием неэффективного кроветворения. При исходе эритремии в острый лейкоз или в гипоплазию кроветворения наблюдается анемия, свойственная этим процессам.

Частота исхода эритремии в острый лейкоз составляет 1% у нелеченных и 11–15% у леченных цитостатиками (хлорбутином), чаще развивается острый миелобластный лейкоз

и эритромиелоз. Предвестниками острого лейкоза, возникающими иногда за 2–3 года до его диагностики, являются неинфекционная лихорадка, немотивированные лейкопения, тромбо– или панцитопения, иногда дерматиты.

Постэритремический миелофиброз – результат естественной эволюции заболевания. Он наблюдается у каждого больного эритремией, доживающего до этого периода. Поразительно различие его гематологических проявлений и течения – от доброкачественного, с гематологической компенсацией, до злокачественного, с быстрой анемизацией, депрессией грануло– и тромбоцитопоэза, иногда с малопроцентной бластемией. В этих случаях, вероятно, следует предполагать опухолевую прогрессию заболевания, до проявлений которой в форме бластного криза могут пройти месяцы и годы.

Диагностика эритремии осложняется тем, что она не является единственной причиной эритроцитоза.

Различают следующие виды краснокровия.

1. Эритремия.

2. Вторичные абсолютные эритроцитозы (вследствие повышенного образования эритропоэтинов).

3. При генерализованной тканевой гипоксии (гипоксические, компенсаторные):

1) с артериальной гипоксемией: «высотная» болезнь, хронические обструктивные заболевания легких, врожденные «синие» пороки сердца, артериовенозные соустья, карбоксигемоглобинемия (преимущественно вследствие курения табака);

2) без артериальной гипоксемии: гемоглобинопатии с повышенным сродством к кислороду, дефицит 2, 3-дифосфоглицерата в эритроцитах.

При опухолях: рак почек, гемангиобластома мозжечка, синдром Гиппеля – Линдау, гепатома, миома матки, опухоли коркового и мозгового слоев надпочечников, аденома и киста гипофиза, маскулинизирующие опухоли яичников.

При локальной ишемии почек (дисрегуляторные): кисты почек (солитарные и множественные), гидронефроз, отторжение почечного трансплантата, стеноз почечных артерий.

4. Кобальтовые (преимущественно экспериментальные).

5. Вторичные относительные, гемоконцентрационные эритроцитозы: стресс-эритроцитоз, синдром Гайсбека, псевдополицитемия.

6. Первичный эритроцитоз.

Эритремию диагностируют по определенным стандартизированным критериям. Можно заподозрить эритремию по увеличению показателей красной крови и гематокрита в периферической крови: для мужчин более 5,7 × 106 эритроцитов в 1 мкл, HB более 177 г/л, Ht 52%; для женщин более 5,2 × 106 эритроцитов в 1 мкл.

Критерии диагностики эритремии следующие.

1. Увеличение массы циркулирующих эритроцитов: для мужчин – более 36 мл/кг, для женщин – более 32 мл/кг.

2. Нормальное насыщение артериальной крови кислородом (более 92%).

3. Увеличение селезенки.

4. Лейкоцитоз более 12 × 103 в 1 мкл (при отсутствии инфекций и интоксикаций).

5. Тромбоцитоз более 4 × 105 в 1 мкл (при отсутствии кровотечений).

6. Увеличение содержания щелочной фосфатазы нейтрофилов (при отсутствии инфекций и интоксикаций).

7. Увеличение ненасыщенной витамин В12-связывающей способности сыворотки крови.

Диагноз достоверен при 3 любых положительных признаках.

При полнокровии, увеличении селезенки, лейкоцитозе и тромбоцитозе диагноз эритремии сложностей не представляет, однако даже в этих случаях обязательно исследование подвздошной кости с целью подтверждения диагноза и сравнительной диагностики с другими миелопролиферативными заболеваниями.

Диагностические проблемы возникают в отношении чисто эритроцитемических форм полицитемии без увеличения селезенки, которые могут оказаться как эритремией, так и эритроцитозами: около 30% больных эритремией при диагностике не имеют лейкоцитоза и тромбоцитоза.

Для сравнительной диагностике необходимо радиологическое измерение массы циркулирующих эритроцитов, а иногда и объема циркулирующей плазмы с помощью сывороточного альбумина.

При обнаружении нормальной массы циркулирующих эритроцитов и уменьшенного объема плазмы диагностируется относительное увеличение эритроцитов.

Относительный эритроцитоз следует предполагать тогда, когда при повышенных показателях красной крови больные имеют обычную окраску кожи и слизистых оболочек.

При увеличении массы циркулирующих эритроцитов проводится сравнительная диагностика между эритремией и абсолютными эритроцитозами. У курящих исследование содержания карбоксигемоглобина проводят утром, днем и вечером, а также через 5 дней после прекращения курения.

При исключении гипоксических эритроцитозов объектом исследования должны стать почки, а затем другие органы и системы, заболевания которых сопровождаются эритроцитозом.

Гистологическое исследование подвздошной кости позволяет установить врачу правильный диагноз в 90% случаев. Изредка изменений костного мозга при эритремии нет, и тогда диагноз эритремии врач может поставить лишь при убедительной клинико-гематологической картине.

Для сравнительной диагностики эритремии и эритроцитозов исследуют эритропоэтины, количество которых при эритремии снижено, а при эритроцитозах увеличено.

Следует учитывать морфологические и функциональные характеристики клеток крови. Эритремию подтверждают крупные формы тромбоцитов и нарушение их агрегационных свойств; увеличение количества нейтрофилов более 7 × 103 в 1 мкл; повышение содержания в них щелочной фосфатазы; обнаружение высокого содержания на мембране нейтрофилов рецепторов к IgG; повышение содержания лизоцима; увеличение

абсолютного числа базофилов (окраска акриловым синим) более 65/мкл; увеличение содержания гнетамина в крови и моче (продукт секреции базофилов).

Больные, у которых причины полицитемии выяснить не удалось, должны относиться к группе больных неклассифицируемой полицитемией. Цитостатическое лечение таким больным не показано.

Лечение

Задача лечения – нормализация количества гемоглобина до 140–150 г/л (85–90 ЕД) и показателя гематокрита (46–47%), поскольку именно при этом риск сосудистых осложнений резко снижается. Кровопускания назначают по 500 мл через день в стационаре и через 2 дня при амбулаторном лечении. Вместо кровопусканий лучше проводить эритроцитаферез. Количество кровопусканий определяется достижением нормальных показателей красной крови.

У больных пожилого возраста, или имеющих сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, или плохо переносящих кровопускания, однократно удаляют не более 350 мл крови, а интервалы между кровопусканиями несколько удлиняют. Для облегчения кровопусканий и профилактики тромботических осложнений накануне и в день процедуры или в течение всего периода кровопусканий, а также 1–2 недель после окончания лечения следует назначать дезагрегантную терапию – ацетилсалициловую кислоту по 0,5–1 г/сут и курантил по 150–200 мг/сут одновременно. Дополнительно непосредственно перед кровопусканием рекомендуется введение 400 мл реополиглюкина.

При противопоказаниях к применению ацетилсалициловой кислоты врач назначает курантил, папаверин или препараты никотиновой кислоты. По окончании лечения состояние больных и картину крови контролируют каждые 6–8 недель.

Показанием к назначению цитостатиков служат эритремия с лейкоцитозом, тромбоцитозом и увеличение селезенки, кожным зудом, висцеральными и сосудистыми осложнениями, тяжелым состоянием больного, а также недостаточная эффективность предшествующего лечения кровопусканиями, необходимость в их частом повторении, плохая переносимость и осложнение как стабильным тромбоцитозом, так и клинически проявляющимся дефицитом железа. В последнем случае на фоне лечения цитостатиками проводится заместительная терапия препаратами железа. Пожилой возраст больных (старше 50 лет), невозможность организовать терапию кровопусканиями расширяют показания к лечению цитостатиками.

Цитостатическая терапия обычно комбинируется с кровопусканиями, назначаемыми до нормализации гематокрита и количества гемоглобина с самого начала цитостатической терапии.

Гематологический контроль за ходом лечения проводят еженедельно, а к концу лечения – каждые 5 дней.

Поддерживающая терапия цитостатиками не рекомендуется из-за малой эффективности и опасности лейкозогенного действия. Предпочтительно своевременное курсовое лечение в полном или сокращенном объеме при склонности к обострениям.

Уратовый диатез является показанием к назначению милурита (аллопуринола) в суточной дозе от 0,3 до 1 г. Препарат уменьшает синтез мочевой кислоты из гипоксантина, содержание которого увеличивается вследствие клеточного

гиперкатаболизма. При лечении цитостатиками препарат назначают профилактически в суточной дозе от 200 до 500 мг и более.

Микроциркуляторные расстройства и, в частности, эритромелалгия (приступы внезапных жгучих болей преимущественно в конечностях с местным покраснением и отеком кожи), обусловленные преимущественно агрегационным блоком артериального кровотока на уровне капилляров и мелких артерий, с успехом лечатся ацетилсалициловой кислотой по 0,3–1 г в день. Эффективность одного курантила при эритромелалгии значительно ниже.

Нельзя не отметить появившихся в связи с широким применением ацетилсалициловой кислоты желудочно-кишечных кровотечений, в том числе длительных и представляющих реальную опасность. Возможны длительные носовые и десневые кровотечения.

Это осложнение лечения вызвано как нераспознанными язвенными поражениями желудочно-кишечного тракта, свойственными эритремии и протекавшими бессимптомно, так и исходной функциональной дефектностью тромбоцитов, усугубляемой ацетилсалициловой кислотой.

Острые тромбозы сосудов – показание к назначению не только дезагрегантов тромбоцитов, но и гепарина, переливаний свежезамороженной плазмы.

При лечении в анемической фазе учитывают механизм развития анемии, тромбоцитопении и других симптомов. При анемии, вызванной дефицитом железа или фолиевой кислоты, назначается соответствующая заместительная терапия. Лечение гемодилюционной анемии должно быть направлено на уменьшение селезенки с помощью лучевой терапии, цитостатиков и преднизолона. Анемию, вызванную недостаточным образованием эритроцитов, предпочтительно лечить андрогенами или анаболическими стероидами. Преднизолон назначают преимущественно при подозрении на аутоиммунное происхождение анемии и тромбоцитопении, а также с целью уменьшения селезенки.

Используют 2 схемы лечения:

1) назначение высокой дозы преднизолона – 90–120 мг/сут на 2 недели с последующим переходом на средние и небольшие дозы при эффекте и отменой препарата при неэффективности;

2) назначение с самого начала средних суточных доз (20–30 мг), а затем малых доз (15–10 мг) на 2–3 месяца с обязательной отменой препарата. Во многих случаях наблюдается четкий положительный эффект стероидной терапии, хотя механизм ее действия до конца не ясен.

При исходах в острый лейкоз используют полихимиотерапию с учетом гистохимического варианта, а при исходах в типичный и атипичный миелолейкоз – миелосан и миелобромол, гидроксимочевину, но с малым эффектом. При постэритремическом миелофиброзе, нарастающем лейкоцитозе и прогрессировании спленомегалии целесообразны короткие курсы терапии миелобромолом (по 250 мг/сут) или миелосаном (4–2 мг/сут в течение 2–3 недель).

При анемическом и тромбоцитопеническом синдромах применяют глюкокортикостероиды, нередко в сочетании с цитостатиками (в небольших дозах) при подозрении на увеличение селезенки. С этой же целью можно применять γ-терапию на область селезенки в курсовой дозе 5 Гр, иногда несколько больше, если позволяет число тромбоцитов. Замечено положительное действие небольших доз преднизолона (15–20 мг/сут), назначаемых 2–3 месяца, на размеры селезенки, общие проявления заболевания и

картину крови, но оно ограничивается периодом лечения и ближайшим временем после его отмены.

Хронический эритромиелоз

Хронический эритромиелоз встречается весьма редко, он относится к лейкозам, происходящим из общей клетки – предшественницы миелопоэза, представлен в костном мозге и крови преимущественно эритрокариоцитами. От острого эритромиелоза этот процесс отличается полным или почти полным отсутствием в крови, небольшим процентом в костном мозге эритробластов и миелобластов (в развернутой стадии).

Клинически заболевание проявляется упорной нормо– или гиперхромной макроцитарной анемией. Уровень ретикулоцитов в крови нормален или незначительно повышен. Вместе с тем в крови наблюдается высокий эритрокариоцитоз; в костном мозге – резкая гиперплазия красного ростка, нередко мегалобластного, хотя нет снижения уровня витамина В12 в сыворотке. Гранулоцитарный росток в костном мозге нередко омоложен, встречаются уродливые метамиелоциты, палочкоядерные клетки с нарушенной сегментацией ядра, микрогенерации одноядерных мегакариоцитов. Все изменения (анемия без ретикулоцитоза, гиперплазия красного ростка в костном мозге) указывают на неэффективное кроветворение. Однако в отличие от реактивных процессов, при которых картина так называемого неэффективного кроветворения разной природы обусловлена внутрикостномозговым разрушением эритрокариоцитов, в данном случае речь идет об опухоли красного ростка и определяемом ею нарушении его дифференцировки. Строение эритрокариоцитов может быть нормальным, что затрудняет диагностику опухолевого процесса.

У больного часто находят увеличение селезенки, которое может быть значительным. В пунктате селезенки обнаруживается миелоидное преобразование с большим числом эритрокариоцитов.

Цитохимически эритрокариоциты могут давать положительную реакцию на α-нафтилацетатэстеразу, не полностью подавляемую фторидом натрия, положительную в отдельных клетках гранулярную PAS-реакцию и диффузную реакцию на кислую фосфатазу – все это неспецифические признаки, свойственные эритрокариоцитам или гиперплазии красного ростка как опухолевой, так и реактивной природы.

В отличие от острого хронический эритромиелоз может протекать 3–5 лет и более.

В терминальной стадии процесс сопровождается бластозом в костном мозге и крови, саркомным ростом в лимфатических узлах, селезенке или других органах.

Как правило, необходимы повторные переливания эритроцитной массы. Целесообразно применение антисыворотки к эритрокариоцитам.

Хронический моноцитарный лейкоз

Под хроническим моноцитарным лейкозом имеется в виду опухолевый процесс с существенным увеличением количества моноцитарных клеток в крови и костном мозге при нормальном или невысоком лейкоцитозе.

У некоторых больных хроническим моноцитарным лейкозом долго не наблюдается подавления эритроцитарного и тромбоцитарного ростков, возможно появление анемии, которая может несколько лет оставаться единственным признаком болезни.

Поскольку увеличение числа моноцитов и моноцитоидных клеток в периферической крови бывает реактивным, например при туберкулезе, макроглобулинемии Вальденстрема, раке, для диагностики хронического моноцитарного лейкоза иногда требуются более или менее длительное наблюдение за картиной крови, исключение иных соматических заболеваний как причины реактивного моноцитоза.

Заболевают хроническим моноцитарным лейкозом пожилые люди, как правило, старше 50 лет, редкую форму болезни представляет собой хронический моноцитарный лейкоз, развивающийся у детей первого года жизни.

Клиническая картина болезни долго не имеет характерных особенностей. Бессимптомность отличает хронический моноцитарный лейкоз от реактивного моноцитоза, означающего, как правило, обострение того процесса, которым он обусловлен (туберкулез, рак).

Анемия, как правило, нормо– или гиперхромная. Увеличение селезенки отмечено приблизительно у половины больных; существенного увеличения печени и лимфатических узлов не наблюдается.

Гематологическая картина болезни так же скромна, как и клиническая. Костномозговое кроветворение при этом лейкозе долго почти не нарушается. Соотношение лейкоцитов и эритроцитов близко к нормальному, хотя при исследовании обнаруживается многоклеточное разрастание костного мозга, причем крупные мононуклеары не образуют больших скоплений.

В типичных случаях строение моноцитов ничем не примечательно, поэтому годами моноцитоз у таких больных не считают признаком опухолевого процесса. В отдельных случаях моноциты имеют некоторое своеобразие: круглые, с небольшим вдавлением ядер грубоватой структуры, почти бесцветную цитоплазму со скудной, иногда пылевидной зернистостью. Иногда моноциты имеют причудливо изрезанные контуры. Молодые формы – промоноциты и монобласты – можно обнаружить в основном в терминальной стадии болезни.

В крови больных хроническим моноцитарным лейкозом часто встречаются единичные ядросодержащие клетки красного ряда.

У большинства больных отмечается значительное ускорение СОЭ; в отдельных случаях это может служить одним из наиболее ранних лабораторных признаков болезни.

При моноцитарных лейкозах (остром и хроническом) в сыворотке и моче больных содержится много лизоцима, иногда в десятки раз больше нормального. Если в норме в сыворотке находят 4–7 мкг/мл лизоцима, то при моноцитарном лейкозе – 40–150 мкг/мл, в моче – 24–420 мкг/мл и более. По этому признаку можно отличить моноцитарные лейкозы от других лейкозов и от лейкемоидных моноцитарных реакций, при которых содержание лизоцима в сыворотке и моче если и повышено, то не столь резко.

Диагностика хронического моноцитарного лейкоза основывается на моноцитозе в крови, моноцитозе в костном мозге, полиморфноклеточной гиперплазии костного мозга в трепанате с диффузным, не образующим пролифератов разрастанием клеток моноцитарного ряда, на выявлении высокого уровня лизоцима в сыворотке и моче больного.

Вариантом хронического моноцитарного лейкоза является хронический миеломоноцитарный лейкоз, при котором в крови и костном мозге наблюдается не только моноцитоз, но и повышенное содержание миелоцитов (если при кариологическом исследовании хромосом находят Ph′-хромосому, то речь идет о варианте хронического миелолейкоза). Морфологически отдельные клетки трудно с определенностью отнести к моноцитам или миелоцитам. В миелограмме нередко в таких случаях можно обнаружить лишь превышающий нормальный процент миелоцитов – 30% и более. Цитохимически в части таких миелоцитов при хроническом миеломоноцитарном лейкозе можно обнаружить признаки как гранулоцитарного, так и моноцитарного ростка. Уровень лизоцима в сыворотке и моче повышен и при этом варианте моноцитарного лейкоза. Клиническая картина хронического миеломоноцитарного лейкоза мало отличается от картины моноцитарного лейкоза, однако чаще наблюдается увеличение селезенки, иногда значительное.

По мере развития патологического процесса признаки подавления нормальных ростков кроветворения становятся все более выраженными, и еще до терминальной стадии выявляются умеренная тромбоцитопения и анемия. Процесс иногда заканчивается терминальной стадией, как при хроническом миелозе.

Продолжительность жизни больных хроническим моноцитарным лейкозом превышает 5–10 лет.

Лечение

Хронический моноцитарный лейкоз в доброкачественной стадии долго не требует никакого специального лечения. Больные с анемией нуждаются в повторных переливаниях эритроцитной массы. При нарастании тромбоцитопении и появлении геморрагического синдрома целесообразно назначить небольшие дозы глюкокортикостероидов. В терминальной (злокачественной) стадии процесса показан весь комплекс цитостатической терапии, применяемый для лечения острого лейкоза.

Наряду с формой хронического моноцитарного лейкоза, свойственной лицам старше 50–60 лет, есть хронический моноцитарный лейкоз детей. Как и у взрослых больных хроническим моноцитарным лейкозом, у детей основным проявлением остается постоянный моноцитоз в крови. Такую особенность можно принять за наследственную нейтропению, для которой тоже характерен моноцитоз. Предположение о наследственной нейтропении подкрепляется тем, что и то, и другое заболевание обнаруживают уже в период новорожденности.

В действительности картина крови при хроническом моноцитарном лейкозе отличается от таковой при наследственной нейтропении: при хроническом моноцитарном лейкозе нейтрофилы в крови есть всегда, возможен даже небольшой левый сдвиг в формуле, хотя бывает более или менее выраженная нейтропения. При хроническом моноцитарном лейкозе детей часто лейкоцитоз в крови, увеличение печени и селезенки. Данные признаки не характерны для наследственной нейтропении.

Впервые обнаруженные изменения зачастую ошибочно наводят врача на мысль об инфекционном мононуклеозе, особенно если они сочетаются с повышением температуры, катаральными явлениями в носоглотке, ангиной, которые нередки при данной форме лейкоза у ребенка, прежде всего при выраженной нейтропении.

Данную ситуацию разрешают наблюдение и повторные анализы крови, вновь повторно выявляющие моноцитоз, в конечном счете диагноз «лейкоз» уточняется с помощью

исследования костного мозга. В костном мозге при хроническом моноцитарном лейкозе ребенка, как и у взрослого, имеется полиморфная миелоидная гиперплазия, хотя очаги скопления моноцитов могут быть более отчетливыми, чем у взрослого. Содержание клеток моноцитарного ряда в костном мозге повышено (достигая десятков процентов), причем наряду с моноцитами есть промоноциты и даже бластные клетки. Исследование костного мозга подтверждает диагноз лейкоза. Этот хронический лейкоз, как и другие, заканчивается терминальной стадией: в крови и костном мозге появляется бластоз, увеличиваются печень и селезенка, нередко повышается температура тела, не обусловленная инфекцией.

В отдельных случаях хронический моноцитарный лейкоз ребенка наряду с моноцитозом в крови сопровождается значительным увеличением и уплотнением подчелюстных лимфатических узлов, содержащих преимущественно зрелые моноцитарные элементы.

Длительность заболевания у ребенка с хроническим моноцитарным лейкозом может превышать 10 лет.

Лечение

В развернутой стадии хронический моноцитарный лейкоз детей не требует применения цитостатических препаратов. Если процесс характеризуется выраженной анемией, нейтропенией или значительным увеличением лимфатических узлов, то следует длительное время вести больных на глюкокортикостероидной терапии, назначая препарат курсами по 15 мг/м2 в день в течение месяца с последующим перерывом в 3–4 месяца. При необходимости глюкокортикостероидного лечения целесообразно пользоваться методом пульс-терапии: препарат принимают 3 дня подряд или 3 раза через день одну неделю, суточная доза составляет при этом 30–40 мг/м2; интервалы между такими курсами зависят от эффекта и могут быть многомесячными. Переливания эритроцитной массы детям нужны при снижении гемоглобина до 55 г/л и ниже.

Хронический мегакариоцитарный лейкоз

Хронический мегакариоцитарный лейкоз относится к группе миелопролиферативных опухолей, данную форму лейкоза нередко не отграничивают от похожего на нее сублейкемического миелоза или описывают под названием «геморрагическая тромбоцитемия», хотя кровотечения – совсем необязательный признак этого лейкоза. Хронический мегакариоцитарный лейкоз сопровождается гипертромбоцитозом в крови, иногда 3–4 млн в 1 мкл. Лейкоцитоза, сдвига лейкоцитарной формулы влево, эритроцитоза при этой форме миелоза либо нет, либо они выражены слабо. Иными словами, это опухоль преимущественно мегакариоцитарного ростка.

В отличие от сублейкемического миелоза, хронического миелолейкоза при данной форме лейкоза полной (трехростковой) миелоидной гиперплазии в костном мозге, как правило, нет, соотношение жира и костномозговых элементов может быть нормальным при гиперплазии мегакариоцитарного ростка: в поле зрения более 5–6 мегакариоцитов (в норме 1–2). Селезенка при хроническом мегакариоцитарном лейкозе большей частью несколько увеличена; прощупывается у реберного края.

Клинически хронический мегакариоцитарный лейкоз может проявляться нарушениями остановки кровотечений: с одной стороны, повышенной наклонностью к тромбозам и в результате частыми сухими отмираниями концевых фаланг пальцев стоп, с другой –

наклонностью к кровоточивости и кровоподтекам. Если повышенная тромбогенная активность легко объяснима при гипертромбоцитозе, то для выяснения природы повышенной кровоточивости необходимо исследовать все факторы свертывания. Она может быть обусловлена нарушенной агрегацией тромбоцитов, повышенным местным растворением, хроническим ДВС-синдромом с потреблением факторов гемостаза. Хронический мегакариоцитарный лейкоз может клинически проявляться эритромелалгиями, как и эритремия, что обусловлено застоями в сосудах, повышенной агрегацией тромбоцитов. Возможны вторичные изменения эндотелия сосудов при этом процессе, в связи с нарушением его «подкормки» тромбоцитами, и развитие эндартериита. Это осложнение может быть обусловлено размножением фибробластов под влиянием росткового фактора, вырабатываемого мегакариоцитами.

Хронический мегакариоцитарный лейкоз приходится дифференцировать с реактивным тромбоцитозом. Гипертромбоцитоз бывает при сепсисе более 1 млн в 1 мкл. В таком случае диагностике заболевания помогает клиническая и лабораторная картина сепсиса, тяжесть состояния больного. Более сложно оценивать хронический мегакариоцитарный лейкоз и цирроз печени с увеличением печени и селезенки. Необходима биопсия печени, где при хроническом мегакариоцитарном лейкозе можно ожидать миелоидной и мегакариоцитарной инфильтрации.

Хронический мегакариоцитарный лейкоз требует лечения в случае упорной эритромелалгии и наклонности к тромбозам. При этом назначают дезагреганты, гепарин и небольшие дозы миелосана или миелобромола.

В терминальной стадии лечение такое же, как при хроническом миелозе.

Неидентифицируемые хронические миелоидные лейкозы. Наряду с классическими формами хронического миелолейкоза и сублейкемического миелоза есть группа хронических миелоидных лейкозов, не выделенных в отдельную форму в связи с неоднородностью и малочисленностью, затрудняющей обнаружение специфических особенностей процесса. Клинически эти хронические миелозы проявляются нередко анемией гемолитической природы или обусловлены парциальной красноклеточной аплазией, иногда анемией и тромбоцитопенией. Как правило, у больных прощупывается селезенка, но она бывает небольшой (определяется у реберного края).

Уровень лейкоцитов в крови этой группы больных нормальный или даже несколько снижен, редко слегка повышен.

Диагноз лейкоза миелоидной природы в одних случаях удается поставить по результатам исследования, выявляющего резкую полиморфноклеточную миелоидную гиперплазию. Иногда при первых исследованиях миелоидной гиперплазии в костном мозге нет, она обнаруживается лишь спустя несколько месяцев.

Лечение форм лейкоза долго складывается из применения неспецифических средств: переливания эритроцитной массы, лечения дополнительных инфекционных осложнений. Цитостатического воздействия может потребовать симптом парциальной красноклеточной аплазии. Терминальное бластное обострение лечится как бластный криз хронического миелолейкоза.

Тучноклеточный лейкоз

Тучные клетки встречаются почти повсеместно, как большинство клеток гематогенного происхождения.

Опухоли из тучных клеток бывают редко. Среди них наиболее распространена пигментная крапивница – опухолевое тучноклеточное поражение кожи, проявляющееся мелкими розоватыми высыпаниями. Процесс может прогрессировать и захватывать внутренние органы: костный мозг, печень, селезенку, лимфатические узлы. При костном поражении имеет место диффузное растворение костной ткани или остеосклероз. В первом случае рентгенологически наблюдается рассасывание костей вплоть до образования больших деструктивных зон.

Поражение костного мозга, печени и селезенки позволяет говорить о тучноклеточном лейкозе; его следует отнести к хроническим формам, так как он представлен преимущественно зрелыми с малым атипизмом тучными клетками.

Мастоцитозы встречаются и у новорожденных, и у детей, и у взрослых. Заболевание прогрессирует очень медленно; у детей иногда бывает обратное развитие процесса.

Острая форма тучноклеточного лейкоза, будучи также очень редкой, до последнего времени относилась, по-видимому, к промиелоцитарной форме. В отличие от клеток острого промиелоцитарного лейкоза клетки тучноклеточного острого лейкоза дают отрицательную реакцию на пероксидазу при положительной реакции на хлорацетатэстеразу. Реакция на кислые сульфатированные гликозаминогликаны (мукополисахариды) у тучных клеток выше, чем у атипичных элементов острого промиелоцитарного лейкоза, и окраска продукта реакции несколько различается у этих типов клеток.

Макрофагальные лейкозы

В Англии ученые Scott, Robb-Smith еще в 1938 г. описали новую форму опухоли, которую они отнесли к ретикулезам, ранее так назывались гемобластозы. Микроскопия пораженных тканей выявляла гиперплазию гистиоцитов разной дифференцированности: от нефагирующих (прогистиоцитов) и фагирующих эритроциты гистиоцитов до отдельных многоядерных клеток той же природы. Вышеуказанные авторы показали, что в лимфатических узлах и селезенке гистиоциты располагаются преимущественно в синусах и мозговом слое (в селезенке – в красной пульпе), более или менее сохраняя фолликулярную структуру этих органов. Исходя из клеточного состава опухоли и особенностей гистологии, авторы дали этой форме название «гистиоцитарный медуллярный ретикулез» (от слова *medulla* – «мозговой слой лимфатических узлов и селезенки»). Длительность болезни в случаях, описанных ими, не превышала 8 месяцев, все больные умерли.

Клиническая картина болезни прежде всего проявляется повышением температуры, как правило, фебрильным, нередко ознобом и выраженной потливостью. У многих больных постепенно увеличивается селезенка. Печень в начале болезни немного увеличена. В дальнейшем инфильтрация печени, выраженная желтуха могут стать основным признаком.

Увеличение лимфатических узлов непостоянно, большей частью увеличены не периферические, а висцеральные группы. Поражение серозных оболочек сопровождается экссудацией (асцит, плеврит, перикардит), в экссудате определяется много атипичных макрофагов. На коже живота, спины, конечностей или других частей тела появляются красноватые крупные (2–3 см в диаметре) папулы (зудящие, иногда болезненные). Макрофагальные инфильтраты бывают в подкожной клетчатке. На местах исчезнувших после лечения инфильтратов образуются провалы клетчатки.

Воспаление языка, характерное для острого монобластного лейкоза, при макрофагальных опухолях обычно не встречается, хотя специфическая инфильтрация слизистой оболочки полости рта может быть, появляясь в виде плотных инфильтратов под слизистой оболочкой. Поражение костей (весьма редкий признак макрофагальных опухолей) характеризуется диффузной инфильтрацией и появлением крупных очагов деструкции, преимущественно в плоских костях скелета. Костная патология обусловливает поражение турецкого седла со сдавлением гипофиза и развитием несахарного диабета. На поздних стадиях болезни при макрофагальных опухолях могут быть поражения оболочек и вещества мозга, подобные таковым при остром лейкозе.

В крови бывает как нейтрофильный лейкоцитоз, так и глубокая лейкопения с палочкоядерным сдвигом; нередко моноцитоз. Уровень тромбоцитов нормальный или сниженный. Красная кровь в начале процесса обычно существенно не изменена, затем нарастает анемия, она может быть гипохромной, но чаще – нормохромная. СОЭ при типичной форме макрофагальной опухоли нередко нормальная, что говорит против инфекционной природы гипертермии. При макрофагальных опухолях возможна эозинофилия, хотя чаще она наблюдается при реактивных макрофагальных процессах. В отдельных случаях в костном мозге уже с первых недель болезни можно обнаружить повышенное число не только моноцитарных клеток (5–10%) и макрофагов, но и лимфоидных клеток, которые при гистохимическом исследовании оказываются макрофагально-моноцитарными элементами. Строение макрофагальных и моноцитарных клеток в мазке костного мозга при описываемых опухолях своеобразно. Во-первых, они довольно полиморфны: имеют иногда очень молодое ядро бластной структуры, содержащее нуклеолы, они могут быть разных размеров, с широкой голубой или светлой серо-голубой цитоплазмой без зернистости, но иногда с азурофильной зернистостью в отдельных клетках при круглой, овальной, часто отростчатой их форме. Ядра могут быть и круглыми, и неправильной формы в одном и том же мазке. Моноцитарно-макрофагальные элементы в мазках костного мозга могут лежать небольшими группами по нескольку клеток разной зрелости.

Диагностика типичных форм макрофагальных лейкозов при всей запутанности клинической картины оказывается не столь уж сложной, если помнить, что во всех случаях необъяснимого повышения температуры необходимо иметь в виду макрофагальную опухоль.

Обнаружение в кожном инфильтрате при цитологическом исследовании почти чистой культуры макрофагально-моноцитарных элементов, а в гистологической картине – выраженной инфильтрации дермы крупными неправильной формы клетками, с грубым бесструктурным ядром, доказывает опухолевую природу кожного пролиферата. Для макрофагальной опухоли в отличие от гистиоцитоза характерно поражение глубоких слоев дермы.

Гистологическая картина пораженного костного мозга в типичном случае выглядит как полиморфноклеточная гиперплазия, лишь при большом увеличении можно найти скопления «ретикулярных» клеток с широкой розовой цитоплазмой. Гистологическая картина макрофагальных опухолей в селезенке характеризуется пролиферацией макрофагальных элементов в мозговом веществе и под капсулой органа, обычно при сохранных фолликулах, хотя при далеко зашедшем процессе фолликулы могут быть заметно редуцированы. Опухолевые клетки обычно не инфильтруют капсулу селезенки.

В пунктате или в отпечатке удаленной селезенки при макрофагальных лейкозах, как правило, можно обнаружить преобладание клеток с положительной реакцией на α-нафтилэстеразу, подавляемой фторидом натрия, и обилие атипичных описанных выше

клеток. Макрофагальное преобладание в цитологическом препарате селезенки (при атипизме этих клеток) – один из тестов на макрофагальный опухолевый процесс.

Поражение лимфатического узла гистологически выглядит как разрастание на фоне сохранных фолликулов макрофагальных элементов, образующих местами большие (по нескольку десятков клеток и более) группы, преимущественно в мозговом веществе. Сколько-нибудь существенного прорастания капсулы узла обычно не бывает. С момента повышения температуры болезнь неуклонно прогрессирует. Она может быть как бурной, так и постепенной (месяцы и годы). Температура остается повышенной и месяцы, и годы. Повышение температуры обусловлено влиянием внутренний факторов.

Применение комбинации адриабластина с циклофосфаном, преднизолоном и винкристином (винбластином) настолько изменило течение болезни, что сейчас невозможно определять прогноз без учета этого лечения, а его эффективность для отдаленного прогноза покажет будущее. Описаны 3-летние улучшения при таком лечении. Вместе с тем длительное время может быть эффективно непрерывное лечение преднизолоном (дозы произвольны) или пульс-терапия преднизолоном по 60 мг/сут 3 раза в неделю в течение 2 недель с последующим 2-недельным перерывом. Клинические и морфологические отличия макрофагальных опухолей от моноцитарно-монобластных и отсутствие их взаимопереходов заставляет полагать, что макрофагальные опухоли возникают (или начинают свое опухолевое разрастание) на уровне своих собственных предшественников, имеющих внешний вид лимфоидных клеток.

Существенно реже встречается острый макрофагальный лейкоз.

Клиническая картина определяется одними и теми же признаками, описанными выше. Различия заключаются в строение опухолевых клеток: преобладание бластных элементов свидетельствует о саркомном росте, а зрелых макрофагов – о зрело-клеточной макрофагальной опухоли. Если описываемые клетки обнаруживаются в костном мозге, то речь идет о соответствующих лейкозах.

Лимфопролиферативные опухоли

К лимфопролиферативным относится группа опухолей лимфатической системы, происходящих из В– и Т-лимфоцитов: острые лимфобластные лейкозы, все формы хронического лимфолейкоза, включая и волосатоклеточный лейкоз, который обычно описывается в качестве самостоятельной нозологической единицы;
к лимфопролиферативным процессам следует отнести и внекостномозговые лимфоцитарные новообразования – лимфоцитомы и лимфосаркомы, и секретирующие иммуноглобулины лимфоцитарные и плазмоцитарные опухоли – парапротеинемические гемобластозы; а также кожные лимфоцитарные опухоли – болезнь Сезари, грибовидный микоз и В-клеточные поражения кожи.

Хронический лимфолейкоз

Хронический лимфолейкоз представляет собой доброкачественную опухоль, ее субстрат составляют преимущественно морфологически зрелые лимфоциты. Болезнь проявляется лимфатическим лейкоцитозом, диффузным лимфоцитарным разрастанием в костном мозге, увеличением лимфатических узлов, селезенки и печени.

Механизм развития

Основные внешние признаки хронического лимфолейкоза – лимфатический лейкоцитоз и увеличение лимфатических узлов, а позже селезенки и печени – обусловлены разрастанием лимфоцитов.

Поскольку в опухолевый процесс при хроническом лимфолейкозе вовлекаются в разных случаях разные клоны лимфоцитов, строго говоря, нозологическая форма «хронический лимфолейкоз» должна состоять из множества заболеваний, хотя и обладающих рядом общих черт. Уже клеточный анализ хронического лимфолейкоза выявляет разнообразие клеточных вариантов: преобладание узкоплазменных или, напротив, широкоплазменных форм, клеток с ядрами более молодыми или грубо пикнотичными, с цитоплазмой выраженно базофильной или почти бесцветной.

Клоны лимфоцитов с аберрантным набором хромосом получены при Т-формах с помощью действия на лимфоциты ФГА как митогена. При В-лимфолейкозе, чтобы вызвать деление лимфоцитов, понадобилось воздействие поливалентных митогенов: вируса Эпштейна – Барр, липополисахарида из *E. coli*. Кариологические данные доказывают не только клональность, но и мутационную природу хронического лимфолейкоза и появление субклонов по мере развития процесса, о чем можно судить по эволюции хромосомных изменений в отдельных случаях.

Доказано, что большинство лейкемических В-лимфоцитов при хроническом лимфолейкозе содержит моноклональный цитоплазматический иммуноглобулин, вернее, тяжелую цепь иммуноглобулина. Моноклональность цитоплазматического иммуноглобулина доказывается легче, чем поверхностного. Обнаружение цитоплазматического иммуноглобулина в В-лимфоцитах хронического лимфолейкоза подтверждает предположение о том, что эти лимфоциты представляют собой клетки одной из ранних ступеней дифференцировки В-лимфоцита, и делает понятным малое содержание иммуноглобулинов на их поверхности.

Цитопения при хроническом лимфолейкозе может быть разной природы. Хотя хронический лимфолейкоз чаще происходит из клетки – предшественницы В-лимфоцитов, при нем может повышаться содержание Т-супрессоров в крови и селезенке. Повышенное содержание этих клеток, неопухолевых по природе, может вести к подавлению пролиферации клеток – предшественниц кроветворения, в частности БОЕ-Э, гранулоцитарно-макрофагальной клетки-предшественницы – КОЕ-ГМ, возможно, и общей клетки – предшественницы миелопоэза.

Другой генез цитопении при хроническом лимфолейкозе – аутоиммунный, связанный с образованием антител к кроветворным клеткам, к созревающим клеткам костного мозга или к зрелым элементам крови и костного мозга. Аутоиммунный характер разрушения эритроцитов при хроническом лимфолейкозе доказывается появлением положительной прямой пробы Кумбса, а само разрушение – ретикулоцитозом в крови, повышенным содержанием эритрокариоцитов в костном мозге, сокращением продолжительности жизни эритроцитов, билирубинемией. Если анемия не сопровождается ретикулоцитозом, а в костном мозге повышено содержание эритрокариоцитов и имеется непрямая билирубинемия, то можно предполагать внутрикостномозговой лизис эритрокариоцитов. Иммунная природа анемии доказывается в этих случаях положительной агрегатгемагглютинационной пробой.

Кроме того, цитолитический процесс может быть обусловлен собственно лейкозными клетками, если они функционально обладают киллерными свойствами.

Клиника

Многие годы может отмечаться лишь лимфоцитоз – 40–50%, хотя общее количество лейкоцитов колеблется около верхнего предела нормы. Лимфатические узлы могут быть нормальных размеров, но они увеличиваются при различных инфекциях, а после ликвидации воспалительного процесса сокращаются до исходной величины.

Лимфатические узлы постепенно увеличиваются, обычно в первую очередь на шее, в подмышечных впадинах, затем процесс распространяется на средостение, брюшную полость, паховую область. Возникают общие для всех лейкозов неспецифические явления: повышенная утомляемость, слабость, потливость. На ранних этапах болезни в большинстве случаев анемия и тромбоцитопения не развиваются.

Лимфоцитоз в крови постепенно нарастает; 80–90% лимфоцитов, как правило, наблюдается при почти полном замещении костного мозга лимфоцитами. Распространение лимфатической ткани в костном мозге может годами не угнетать продукцию нормальных клеток. Даже при достижении высоких цифр лейкоцитов в крови, 100 000 в 1 мкл и более, анемии часто нет, количество тромбоцитов нормально или незначительно снижено.

Исследования костного мозга показывают увеличение содержания лимфоцитов в миелограмме – обычно более 30%, а также отмечаются характерные разрастания лимфоидных клеток, чаще диффузные.

Строение лимфоцитов при хроническом лимфолейкозе не имеет стабильных и типичных признаков. Оно может меняться в течение болезни под влиянием вирусных инфекций. В отличие от других лейкозов преобладание в крови клеток с одним названием (в данном случае лимфоцитов) не означает преобладания лейкозных клеток, так как в циркуляции нередко одновременно находятся как В-лимфоциты лейкозного клона, так и увеличенное число поликлональных Т-лимфоцитов. В крови большинство клеток составляют зрелые лимфоциты, ничем не отличающиеся от нормальных. Наряду с такими клетками могут быть лимфоцитарные элементы с более гомогенным ядром, не имеющие еще грубой глыбчатости хроматина зрелого лимфоцита, с широким ободком цитоплазмы, которая иногда, как при инфекционном мононуклеозе, имеет перинуклеарное просветление. Ядра клеток могут иметь своеобразную скрученность петель или быть правильно круглыми; встречаются и бобовидные ядра; цитоплазма бывает с обрывчатыми контурами, иногда с элементами «волосатости», но без гистохимических особенностей волосатоклеточного лейкоза.

Характерный признак хронического лимфолейкоза – полуразрушенные ядра лимфоцитов – тени Гумнрехта. Их количество не является показателем тяжести процесса.

В начале болезни пролимфоцитов и лимфоцитов в лейкоцитарной формуле обычно нет.

На этом основании выделяют пролимфоцитарную форму хронического лимфолейкоза. Иногда такой лейкоз может протекать с секрецией моноклонального иммуноглобулина.

По мере развития болезни в крови начинают встречаться единичные пролимфоциты и лимфобласты. Их большое количество появляется лишь в терминальной стадии болезни.

Стадии хронического лимфолейкоза. В начальной стадии процесса отмечается незначительное увеличение нескольких лимфатических узлов одной или двух групп, лейкоцитоз не превышает 30 × 103 – 50 × 103 в 1 мкл и, самое главное, на протяжении месяцев не обнаруживается тенденции к заметному его увеличению. В данной стадии больные остаются под наблюдением гематолога, а цитостатическая терапия не

проводится. Развернутая стадия характеризуется нарастающим лейкоцитозом, прогрессирующим или генерализованным увеличением лимфатических узлов, появлением рецидивирующих инфекций, аутоиммунными цитопениями. Эта стадия требует активной терапии. К терминальной стадии относят случаи злокачественной трансформации хронического лимфолейкоза.

Диагностика хронического лимфолейкоза нетрудна. Критерии следующие: абсолютный лимфоцитоз в крови, более 30% лимфоцитов в пунктате костного мозга при диффузной лимфатической гиперплазии в трепанате костного мозга. Увеличение лимфатических узлов и селезенки – необязательный признак хронического лимфолейкоза, но при вовлечении в процесс в этих органах наблюдается диффузная пролиферация лимфоцитов. Вспомогательным диагностическим признаком лимфатической опухолевой пролиферации являются тени Гумпрехта в мазке крови.

Хронический лимфолейкоз приходится дифференцировать с другим зрелоклеточным лимфоцитарным опухолевым процессом – лимфоцитомой. От лимфоцитомы его отличает преимущественная локализация лимфатической пролиферации в костном мозге, диффузный ее характер в этом органе, как и в других, вовлеченных в процесс, подтверждаемый при гистологическом исследовании.

Осложнения

Могут быть снижены все 3 обычно исследуемых иммуноглобулина (A, G и M) или некоторые из них. При секретирующих лимфопролиферативных процессах наряду с увеличением моноклонального иммуноглобулина обычно снижается уровень нормальных иммуноглобулинов. В сомнительных диагностических ситуациях, при невысоком лимфоцитозе, снижение уровня нормальных иммуноглобулинов может служить аргументом в пользу лимфопролиферативного процесса. Вместе с тем возможна типичная картина при нормальном уровне γ-глобулинов и иммуноглобулинов в сыворотке крови. Гипогаммаглобулинемия не связана с длительностью болезни и выраженностью лимфоцитоза. Она может быть обусловлена нарушением взаимодействия Т– и В-лимфоцитов, повышенным содержанием Т-супрессоров, неспособностью лейкозных В-лимфоцитов отвечать на лимфокины, вырабатываемые нормальными Т-лимфоцитами.

Повышенная чувствительность к инфекции больных хроническим лимфолейкозом является одним из важнейших факторов, приводящих к летальному исходу. Причины такой восприимчивости не совсем ясны и, по-видимому, их несколько. По данным Э. Г. Брагиной, склонность к инфекционным осложнениям не всегда параллельна гипогаммаглобулинемии, она может быть и при нормальном уровне γ-глобулинов в сыворотке. Частые инфекционные осложнения не всегда параллельны росту лейкоцитоза.

Частоте воспаления легких, особенно при хроническом лимфолейкозе, способствуют лимфатическая инфильтрация самой легочной ткани, увеличение лимфатических фолликулов бронхиального дерева, ведущие к спадению всего или части легкого, нарушению вентиляции легких и дренирующей функции бронхов. Обычно с течением болезни эти явления нарастают. Частыми осложнениями бывают воспалительные процессы в клетчатке, вызываемые стафилококком или грам-отрицательными бактериями.

Вместе с тем повышенная восприимчивость к инфекции, которую определяют термином «инфекциозность», в начальной стадии процесса, по-видимому, связана с дефектами иммунного ответа, нарушениями взаимодействия Т– и В-лимфоцитов. Повторению и затяжному течению инфекций могут способствовать недостаточные курсы

антибиотикотерапии. В специализированных гематологических и онкологических стационарах, где скапливаются больные с выраженной иммунодепрессией и появляются новые патогенные штаммы возбудителей, очень часто вспыхивают своеобразные «эпидемии».

Чаще больные страдают опоясывающим лишаем (*herpes zoster*). Он может быть как типичным, так и генерализованным, вызывая полное поражение кожи, при этом локальное сегментарное высыпание пузырьков быстро становится сливным. Герпетические высыпания могут захватить и слизистые оболочки пищеварительного тракта, бронхов. Такое же поражение бывает при простом герпесе (*herpes simplex*), ветряной оспе.

У больных хроническим лимфолейкозом нередко возникает выраженная инфильтрация на месте укусов комаров; при множественных укусах возможна тяжелая интоксикация.

Иммунокомплексные осложнения хронического лимфолейкоза и других лимфопролиферативных заболеваний встречаются нечасто. Они могут выражаться синдромом Шенлейна – Геноха, полиневритом.

При хроническом лимфолейкозе нередко бывает инфильтрация VIII пары черепных нервов с ослаблением слуха, чувством «заложенности», шумом в ушах. Как и при других лейкозах, возможно развитие нейролейкемии; как правило, это терминальное обострение, когда мозговые оболочки инфильтрируются молодыми лимфоидными клетками. Клиническая картина нейролейкемии не отличается от таковой при остром лейкозе; в мозговых оболочках процесс удавалось ликвидировать интралюмбальным введением цитозара с метотрексатом. Одновременно с инфильтрацией мозговых оболочек может возникать инфильтрация вещества мозга, для лечения которой необходимо облучение. Корешковый синдром, вызванный лимфатической инфильтрацией корешков, обычно встречается в терминальной стадии болезни.

Одно из тяжелых проявлений хронического лимфолейкоза – экссудативный плеврит. Его природа может быть различной: пара– или метапневмонический плеврит при банальной инфекции, туберкулезный плеврит, лимфатическая инфильтрация плевры, сдавление или разрыв грудного лимфатического протока. При плеврите инфекционного происхождения в экссудате наряду с лимфоцитами много нейтрофилов. При инфильтрации плевры, сдавлении и разрыве лимфатического протока экссудат будет лимфатическим, но если жидкость поступает из протока, то она будет содержать большое количество жира (хилезная жидкость).

Активное лечение должно быть своевременным, так как вынужденные повторные удаления плеврального экссудата довольно быстро приводят к истощению, гипоальбуминемическим отекам. При разрыве грудного протока показано оперативное восстановление его целостности.

Больные умирают, главным образом, в связи с тяжелыми инфекционными осложнениями, нарастающим истощением, кровотечениями, анемией, саркомным ростом.

Как правило, при хроническом лимфолейкозе долго нет качественного изменения в поведении опухолевых клеток. Признаков прогрессии с выходом патологических клеток из-под контроля цитостатических препаратов может не быть на протяжении всей болезни.

Если процесс все-таки переходит в терминальную стадию, то она имеет те же признаки, что и при других лейкозах (угнетение нормальных ростков кроветворения, тотальное замещение костного мозга бластными клетками).

Переход хронического лимфолейкоза в терминальную стадию чаще сопровождается саркомным ростом в лимфатическом узле, чем бластным кризом. Такие лимфатические узлы начинают быстро расти, приобретают каменистую плотность, инфильтрируют и сдавливают соседние ткани, вызывая отек и болевой синдром, не свойственные развернутой стадии хронического лимфолейкоза. Нередко саркомный рост в лимфатических узлах сопровождается повышением температуры. Иногда такие узлы располагаются в подкожной клетчатке лица, туловища, конечностей, под слизистой оболочкой в полости рта, носа, а разрастающиеся в них сосуды придают им вид кровоизлияния; лишь плотность и выбухание такого «кровоизлияния» указывает на его природу.

В терминальной стадии, начало которой иногда установить невозможно, большие трудности представляет расшифровка внезапно появившегося повышения температуры. Она может быть обусловлена саркомной трансформацией процесса; тогда следует применить достаточно мощную цитостатическую терапию. С такой же вероятностью при длительном хроническом лимфолейкозе возможно возникновение инфекции, прежде всего туберкулезной (туберкулезная инфильтрация легких при гранулоцитопении рентгенологически выявляется не всегда). В этих ситуациях определение причины повышения температуры занимает много времени, требует последовательного применения бактериостатических препаратов.

Одним из проявлений терминальной стадии болезни может стать тяжелая почечная недостаточность вследствие инфильтрации паренхимы органа опухолевыми клетками. Внезапное прекращение мочевыделения всегда должно наводить врача на такое предположение. Если все остальные причины поражения почек исключены, то следует провести облучение почек, которое быстро устраняет нарушенное мочевыделение.

Прогноз

Выздоровления от лимфолейкоза до последнего времени не наблюдалось. В отдельных случаях комплексная химиотерапия позволяла получить многолетние улучшения. Продолжительность жизни больных колеблется в очень широких пределах – от нескольких месяцев до 2–3 десятилетий.

Формы хронического лимфолейкоза

Классификация хронического лимфолейкоза построена на основании морфологических и клинических признаков, включающих также ответ на лечение.

Выделяют следующие формы:

1) доброкачественная;

2) прогрессирующая (классическая);

3) опухолевая;

4) спленомегалическая (увеличение селезенки);

5) костномозговая;

6) хронический лимфолейкоз, осложненный цитолизом;

7) пролимфоцитарная;

8) хронический лимфолейкоз, протекающий с парапротеинемией;

9) волосатоклеточный лейкоз;

10)Т-клеточная.

Доброкачественная форма хронического лимфолейкоза вызывает очень медленное, заметное лишь на протяжении лет, но не месяцев нарастание лимфоцитоза в крови параллельно с ростом числа лейкоцитов. На первых этапах лимфатические узлы либо не увеличены, либо шейные увеличены весьма незначительно. При инфекции бывает высокий 2–3 × 104 (20–30 тыс.) в 1 мкл лимфатический лейкоцитоз, исчезающий вместе с инфекционным осложнением. Очень медленное нарастание лимфоцитоза до заметного увеличения лимфатических узлов может продолжаться и годы, и десятилетия. Все это время больные находятся под диспансерным наблюдением, они полностью трудоспособны, им только запрещают повышенную инсоляцию. Исследования крови с подсчетом тромбоцитов и ретикулоцитов делают каждые 1–3 месяца. При описываемой форме до того момента, когда ухудшение состояния может потребовать лечения, во многих случаях не делают диагностической стернальной пункции, гистологического исследования лимфатического узла. Эти исследования существенно травмируют психику больного, которому зачастую до конца дней не потребуется цитостатических препаратов.

Прогрессирующая (классическая) форма хронического лимфолейкоза начинается так же, как и доброкачественная, но количество лейкоцитов нарастает от месяца к месяцу, как и величина лимфатических узлов. Консистенция узлов может быть тестоватой, мягкой или слегка эластичной.

Цитостатическая терапия этим больным обычно назначается при заметном нарастании всех проявлений болезни, лейкоцитоза и размеров лимфатических узлов в первую очередь.

Опухолевая форма хронического лимфолейкоза. Особенностью этой формы, определившей ее название, является значительное увеличение и плотная консистенция лимфатических узлов при невысоком лейкоцитозе. Миндалины увеличены, часто они почти смыкаются друг с другом. Увеличение селезенки обычно умеренное, но бывает и значительным, зачастую она на несколько сантиметров выступает из-под реберного края.

В лейкоцитарной формуле сохраняется достаточный – 20% и более – процент нейтрофилов. В костном мозге обычно не более 20–40% лимфоцитов, хотя бывает и полное его поражение.

Несмотря на значительную гиперплазию лимфатической ткани, интоксикация долго мало выражена в отличие от генерализованной лимфосаркомы, с которой зачастую путают эту форму хронического лимфолейкоза.

Костномозговая форма хронического лимфолейкоза lymphadenia ossium. Быстро прогрессирующая панцитопения, тотальное или частичное замещение костного мозга диффузно растущими зрелыми лимфоцитами. Лимфатические узлы не увеличены, селезенка за очень редким исключением также не увеличена, печень нормальных размеров. Морфологически отмечается гомогенность структуры ядерного хроматина, иногда его пикнотичность, реже имеются элементы структурности, отдаленно напоминающей бластную; цитоплазма с выраженной базофилией, узкая, часто обрывчатая. Раньше эта форма быстро приводила больных к смерти, продолжительность жизни редко превышала 2 года (14–26 мес.).

Введение в терапию этой формы болезни схемы ВАМП, а также дальнейшая ее модернизация позволила и добиваться улучшения и существенно удлинять жизнь больных.

Хронический лимфолейкоз, осложненный цитолизом, не представляет собой самостоятельной формы. Возможно как значительное увеличение лимфатических узлов, так и отсутствие лимфаденопатии, может быть очень высоким лимфатический лейкоцитоз, или болезнь протекает по опухолевому сублейкемическому варианту. Разрушение эритроцитов объясняется ретикулоцитозом, повышением уровня билирубина и процента эритрокариоцитов в костном мозге, а иммунная форма – положительной прямой пробой Кумбса. Повышенное растворение тромбоцитов определяется тромбоцитопенией, высоким или нормальным мегакариоцитозом в костном мозге.

Гораздо труднее определить повышенное растворение гранулоцитов, так как содержание их предшественников в костном мозге на фоне полной лимфатической пролиферации определить не удается. О повышенном распаде гранулоцитов с некоторой долей вероятности можно судить по их внезапному исчезновению из периферической крови.

В некоторых случаях хронический лимфолейкоз, протекающий с цитолизом, сопровождается выраженным повышением температуры. Парциальное исчезновение какого-либо ростка в костном мозге позволяет предположить внутрикостномозговой цитолиз.

Пролимфоцитарная форма хронического лимфолейкоза, как ее описывают в литературе (Волкова М. А.; *Taylor et al*), отличается, прежде всего, морфологией лимфоцитов, которые в мазках (крови и костного мозга), отпечатках имеют крупную четкую нуклеолу, конденсация хроматина в ядре, как показывает электронная микроскопия, выражена умеренно и в основном по периферии. В гистологических препаратах лимфатических узлов и селезенки при этой форме лейкоза лимфоциты также содержат нуклеолы. Цитохимических особенностей у этих клеток нет. Иммунологическая характеристика выявляет то В-, то Т-клеточную природу лимфолейкоза, чаще первую. В отличие от В-лимфоцитов типичного хронического лимфолейкоза при данной форме на поверхности лейкозных лимфоцитов обнаруживается обилие иммуноглобулинов, чаще М– или D-типа.

Клиническими особенностями данной формы являются быстрое развитие, значительное увеличение селезенки и умеренное увеличение периферических лимфатических узлов.

Хронический лимфолейкоз, протекающий с парапротеинемией, характеризуется обычной клинической картиной одной из перечисленных ранее форм процесса, но сопровождается моноклональной М– или G-гаммапатией.

Волосатоклеточная форма. Название формы происходит от структурных особенностей представляющих ее лимфоцитов. Эти клетки имеют «моложавое» ядро: гомогенное, иногда напоминающее структурное ядро бластов, иногда остатки нуклеол, нередко имеющее неправильную форму и нечеткие контуры. Цитоплазма клеток разнообразна: может быть широкой и иметь фестончатый край, бывает обрывчатой, не окружающей клетку по всему периметру, может иметь ростки, напоминающие волоски или ворсинки. В отдельных случаях цитоплазма лимфоцитов при данной форме хронического лимфолейкоза базофильная, чаще серовато-голубая. Зернистости в цитоплазме нет. Особенности структуры лимфоцитов, заставляющие заподозрить волосатоклеточную форму хронического лимфолейкоза, видны в световом микроскопе, но более детально – в фазово-контрастном микроскопе и при электронной микроскопии.

Диагностическим тестом, подтверждающим диагноз волосатоклеточного лейкоза, является цитохимическая характеристика лейкозных клеток.

Известно, что лимфоциты при данной форме лейкоза обладают некоторой способностью к поглощению частиц латекса. Эти особенности клеток волосатоклеточного лейкоза делают понятными длительные сомнения в их лимфатической природе.

Иммунологические методы показали, что в большинстве случаев это В-клеточная форма хронического лимфолейкоза, хотя описаны случаи волосатоклеточного лейкоза Т-лимфоцитарной природы. Исходные нормальные лимфоциты, из которых произошел волосатоклеточный лейкоз, пока неизвестны.

Клиническая картина волосатоклеточного лейкоза довольно характерна: цитопения от умеренной до выраженной, увеличение селезенки, нормальные размеры периферических лимфатических узлов.

В трепанате костного мозга можно наблюдать интерстициальный рост лейкозных клеток, как правило, не образующих пролифератов и не полностью вытесняющих гемопоэтическую ткань и жир. Гистология селезенки свидетельствует о диффузном росте лейкозных лимфоцитов и в красной, и в белой пульпе, стирающих структуру этого органа.

Течение волосатоклеточного лейкоза различное. Он, как и другие формы хронического лимфолейкоза, может годами не обнаруживать признаков прогрессии. Наблюдаются гранулоцитопения, которая иногда приводит к смертельным инфекционным осложнениям, и тромбоцитопения с геморрагическим синдромом.

Т-форма. Хронический лимфолейкоз, представленный Т-лимфоцитами, встречается приблизительно в 5% случаев. Лейкемическая инфильтрация при данной форме лейкоза в отличие от болезни Сезари поражает, как правило, глубокие слои дермы и кожную клетчатку. Болезнь начинается у лиц старше 25 лет.

Картина крови включает лейкоцитоз разной выраженности, нейтропению, анемию. Лейкемические лимфоциты имеют большие круглые, бобовидные, полиморфные уродливые ядра, грубый, нередко скрученный, хроматин, в цитоплазме могут быть видны азурофильные гранулы, более крупные, чем гранулы обычных лимфоцитов. Размер клеток различный.

Цитохимически в этих клетках может выявляться высокая активность кислой фосфатазы (лизосомальной природы), α-нафтилацетат-эстеразы, расположенных в цитоплазме локально. Иммунологически лимфоциты, составляющие субстрат данной формы лейкоза, как показывает изучение маркеров их поверхности с помощью моноклональных антител, могут быть Т-хелперами в одних случаях, Т-супрессорами – в других и хелперами и супрессорами – в третьих.

Наряду с этой быстро прогрессирующей Т-клеточной формой лейкоза описана благоприятная форма с большими зернистыми Т-лимфоцитами.

Лечение (общие принципы)

Показаниями к терапии хронического лимфолейкоза являются ухудшение общего состояния, появление цитопении, быстрое увеличение лимфатических узлов, селезенки, печени, возникновение лейкемической инфильтрации нервных стволов и некроветворных органов, приводящее к болевому синдрому или расстройству функции; неуклонное нарастание уровня лейкоцитов. При первичной резистентности к хлорбутину повторно его

не назначают. Доза хлорбутина для поддерживающей терапии составляет 10–15 мг 1–2 раза в неделю.

Циклофосфан назначают при хроническом лимфолейкозе, резистентном к хлорбутину, а также нарастании лейкоцитоза, значительном увеличении лимфатических узлов или селезенки и тенденции к тромбоцитопении. Доза циклофосфана – 2 мг/кг в день. Может быть эффективным прерывистое лечение большими дозами – 600 мг/м2 1 раз в неделю. Эффект циклофосфана нестабилен, препарат подавляет иммуногенез, поэтому его не следует применять длительно.

Стероидные гормоны в лечении хронического лимфолейкоза занимают особое место: они приводят к быстрому уменьшению лимфатических узлов, снятию интоксикации, нормализации температуры, улучшению самочувствия, но нет ничего опаснее назначения преднизолона для лечения этих больных.

Изолированная терапия преднизолоном или его присоединение в качестве постоянного препарата к другой прерывистой цитостатической терапии или лейкаферезу смертельно опасно очень частыми и тяжелыми инфекционными осложнениями, с одной стороны, и весьма неэффективно в онкологическом плане – с другой. Уменьшение лимфатических узлов сопровождается ростом лейкоцитоза, нормализация температуры и исчезновение других признаков интоксикации наблюдаются лишь при постоянном приеме преднизолона, возобновляются с еще большей силой сразу же после его отмены.

Из-за синдрома отмены, своеобразного при лимфопролиферативных зрелоклеточных опухолях, даже после применения цитостатических программ, куда входит преднизолон (COP, VAMP), приходится начинать снижение его дозы до конца программного лечения и продолжать применение, уменьшая дозу, несколько дней после окончания программы.

При хроническом лимфолейкозе одним из эффективных средств лечения является лучевая терапия. При нарастании периферических лимфатических узлов брюшной полости в условиях цитопении или при высоком уровне лейкоцитов и тромбоцитопении, значительных размерах селезенки, лейкемической инфильтрации в области нервных стволов или деструктивном процессе в костной ткани локальная лучевая терапия становится необходимой.

При локальном облучении разовая доза составляет 1,5–2 Гр. Суммарная доза на очаг определяется местом его локализации. Селезенку, как правило, облучают в суммарной дозе – 6–9 Гр, так как большие дозы могут привести к глубокой цитопении, в связи с чем требуется постоянный контроль периферической крови в процессе лечения. Облучение селезенки ведет к уменьшению не только этого органа, но нередко шейных и подмышечных лимфатических узлов. При деструкции позвонка локальная суммарная доза облучения составляет 25 Гр. Локальная лучевая терапия нередко дает стойкий эффект: в зоне облучения, как правило, лимфатическая инфильтрация не обостряется.

Фракционированное полное облучение при хроническом лимфолейкозе в 1950-х годах с успехом применялось Osgood (1951, 1955). Этот метод лучевой терапии может быть эффективен там, где затруднено применение химиотерапии или она оказалась неэффективной.

В комплексе лечебных мероприятий при хроническом лимфолейкозе стали широко использовать удаление селезенки. Развитие глубоких цитопений, не вызванных цитостатиками, требует назначения глюкокортикостероидных гормонов. Если месячный курс гормонов не дал стойкого эффекта и вслед за их отменой вновь стала нарастать цитопения, то необходимо произвести удаление селезенки.

Другим важным показанием к удалению селезенки служат размеры селезенки. Если при лимфоцитоме селезенки сама диагностика опухоли является основанием для спленэктомии, то при хроническом лимфолейкозе со спленомегалией вопрос об операции решается не столь однозначно. При хроническом лимфолейкозе после операции может наступить довольно быстрое увеличение печени в результате прогрессирующей лимфоцитарной пролиферации в ней.

Также показаниями к удалению селезенки при хроническом лимфолейкозе служат быстрый рост селезенки, не контролируемый цитостатиками, появление инфарктов селезенки, упорной боли в левом подреберье, очень большие размеры органа с неконтролируемостью процесса медикаментозными средствами (нарастание лейкоцитоза, обострение инфекций, начинающееся истощение, сопутствующее увеличение печени, упорное неинфекционное повышение температуры).

Лейкоферез применяется в случаях выраженного лейкоцитоза, при которых цитостатическая терапия обычными дозами препаратов оказывается неэффективной; лейкоферез обычно эффективен при тромбоцитопении и агранулоцитозе на фоне высокого лейкоцитоза.

Плазмоферез при хроническом лимфолейкозе применяется в случаях синдрома повышенной вязкости, развивающегося при секретирующих формах болезни (болезнь Вальденстрема, хронический лимфолейкоз с моноклональной секрецией иммуноглобулина G); длительный плазмаферез показан при полиневрите, осложняющем лимфатическую пролиферацию.

Лечение отдельных форм

При доброкачественной форме хронического лимфолейкоза лечение цитостатиками долго не начинают. Показанием к цитостатической терапии является нарастание субъективных неприятных ощущений (слабость, потливость) с ростом числа лейкоцитов; как правило, оно уже достигает 50 × 103 в 1 мкл. В этом случае начинают терапию хлорбутином (лейкераном) в суточной дозе 5–10 мг под контролем крови, стремясь не переходить в снижении лейкоцитоза порог 2 × 104 – 3 × 104 в 1 мкл. Лечение имеет цель добиться не улучшения, а только клинической компенсации; оно проводится амбулаторно, и обычно при этом больные трудоспособны.

При прогрессирующей форме наиболее целесообразным принципом лечения многие годы был первично сдерживающий подход, суть которого сводится к ограничению лейкемического процесса постоянными умеренными дозами цитостатических препаратов уже на ранних его этапах, когда лейкоцитоз еще не достигает очень высоких цифр. Используют следующие программы.

Хлорбутин в дозе 5–10 мг/сут или циклофосфан в дозе 200 мг/сут (при преимущественном росте числа лейкоцитов на фоне умеренной лимфаденопатии обычно предпочитают хлорбутин, при выраженной лимфаденопатии на фоне медленно растущего и не очень высокого лейкоцитоза чаще назначают циклофосфан). Цель цитостатической терапии – достижение соматической компенсации при гематологической стабильности на фоне невысокого, желательно менее 50 × 103 в 1 мкл, лейкоцитоза в крови.

Программа М-2 (*Kempin et al*): в 1-й день курса вводят внутривенно 2 мг винкристина, 600–800 мг циклофосфана (10 мг/кг), BCNU из расчета 0,5 мг/кг; остальные препараты дают внутрь – мелфалан (алкеран) по 0,25 мг/кг (или сарколизин по 0,3 мг/кг) 1 раз в день в течение 4 дней подряд, преднизолон в дозе 1 мг/(кг/сут) в течение 7 дней, половина этой

дозы следующие 7 дней и четверть первоначальной дозы в течение 15–35 дней лечения. По данным авторов, разработанная ими программа лечения позволяет получать ремиссию в 17% случаев со средним сроком жизни больного более 7 лет. Прекращение лечения приводило к рецидиву.

Лечение опухолевой формы хронического лимфолейкоза также оказалось более успешным при использовании программ интенсивной полихимиотерапии – COP, CHOP, M-2 (BCNU, циклофосфан, сарколизин, винкристин, преднизолон). При использовании программы M-2 описаны ремиссии (*Kempin et al*), которые сохраняются лишь при продолжении лечения. Первые 2 программы сравнительно редко приводят к ремиссии, но позволяют добиться существенного сокращения лимфатических узлов, что особенно важно для конгломератов в брюшной полости. Для поддерживания достигнутого улучшения можно использовать монотерапию – прерывистые курсы циклофосфана.

Многократные повторения курсов COP и CHOP довольно трудны для больных хроническим лимфолейкозом, так как отмена преднизолона в этих курсах часто приводит к внезапным подъемам температуры до 37,5°С, резкому ухудшению общего состояния, потливости, слабости, значительному учащению инфекций. Проводя эти курсы, приходится начинать уменьшение дозы преднизолона еще на 9–10-м дне лечения, затягивая его отмену на 3–6 дней после окончания курса.

После достижения стабильного улучшения с помощью курсов COP или CHOP (обычно проводится 6 курсов) через 2 недели назначается прерывистая терапия циклофосфаном: 200 мг циклофосфана внутрь ежедневно или через день в течение соответственно 5 или 10 дней (суммарная доза препарата 1000 мг), перерыв между курсами 10–12 дней. При снижении уровня тромбоцитов – менее 1,5 × 103 в 1 мкл, или лейкоцитов – менее 4–5 × 103 в 1 мкл, перерывы между курсами циклофосфана удлиняются до улучшения или нормализации этих показателей.

Продолжительность прерывистой терапии циклофосфаном непредсказуема: ее проводят, добиваясь стабильного компенсированного состояния больных.

В качестве самостоятельной программы лечения опухолевой формы болезни используется фракционное тотальное облучение по 0,03–0,06–0,12 Гр на сеанс ежедневно, суммарная доза – 0,5–1,2 Гр (*Johnson, Rubin et al*). Эта терапия может быть опасной при уровне лейкоцитов ниже 2 × 103 в 1 мкл.

При малой эффективности полихимиотерапевтических программ используется локальная лучевая терапия на область увеличенных лимфатических узлов и селезенки. Обычно первой облучается селезенка (при резком увеличении миндалин первыми облучаются они), дальнейшая программа облучения планируется в зависимости от уменьшения периферических узлов и лейкоцитоза после облучения селезенки.

В лечении спленомегалической формы достаточно часто используют в качестве первого этапа удаление селезенки, что нередко приводит к многолетней соматической компенсации больных при гематологической стабильности без дополнительного лечения. Проявление субъективных нарушений (потливость, слабость, снижение трудоспособности), нарастание лейкоцитоза, прогрессирующее увеличение печени после операции требуют назначения цитостатической терапии в соответствии с клинической и гематологической картиной развивающейся болезни.

Лечение костномозговой формы хронического лимфолейкоза (*lymphadenia ossium*) осуществляется с помощью программы VAMP: 8 дней лечения и 9 дней перерыва. Лечение по этой программе назначается в полной дозе, несмотря на исходно низкие

цифры лейкоцитов и тромбоцитов. Проводится не менее 8–10 курсов, хотя через 3–4 курса картина крови и костного мозга обычно уже показывает полное улучшение.

Программы лечения цитолитического процесса при лимфолейкозе практически всегда начинаются с назначения преднизолона в дозе 60–80–100 мг/сут до стойкого купирования цитолиза. Если в течение месяца терапии преднизолоном высокий цитолиз не будет остановлен, то следует отказаться от стероидной терапии и произвести спленэктомию.

Цитолитический процесс, развившийся при высоком лейкоцитозе, нередко удается купировать лейкоферезом. Обычно производят 5–7 лейкоферезов, прежде чем будет положительный эффект. Лейкоферез оказался наиболее эффективным при тромбоцитолитическом процессе. Риск удаления одновременно с лейкоцитами и какого-то количества тромбоцитов, содержание которых в крови и без того низко, невелик: обычно уже после первого лейкофереза уменьшается кровоточивость, хотя прироста тромбоцитов еще нет.

После прекращения цитолитического процесса проводится терапия соответственно форме хронического лимфолейкоза. В случае рецидива цитолиза на фоне умеренной лимфаденопатии целесообразно использовать схему VAMP.

В некоторых случаях хронический лимфолейкоз с цитолизом сопровождается выраженным повышением температуры, однако она сама по себе не становится основанием для изменения обычной программы лечения. Природа этого повышения температуры неизвестна.

Парциальное исчезновение какого-либо ростка в костном мозге позволяет предполагать внутрикостномозговой цитолиз, вероятно, обусловленный антителами к клеткам костного мозга или цитотоксическим влиянием самих лимфоцитов. Лечение этого синдрома проводится так же, как и явного периферического цитолиза.

Терапия, обычно применяемая при хроническом лимфолейкозе, как правило, неэффективна при пролимфоцитарной форме. В отличие от спленомегалической формы хронического лимфолейкоза не дают эффекта облучение и удаление селезенки. Более эффективной может быть комбинация цитозара с рубомицином.

Хронический лимфолейкоз с продукцией парапротеина лечится по тем же принципам, что и остальные формы болезни, описанные выше, но не связанные с секрецией иммуноглобулина. Поскольку секретирующая форма болезни может протекать и как доброкачественная, и как прогрессирующая, опухолевая, костномозговая, спленомегалическая, ее лечат по тем же цитостатическим программам, что и соответствующие формы. Важным дополнением к цитостатической терапии является плазмаферез, назначаемый при синдроме повышенной вязкости.

Наиболее эффективным средством лечения волосатоклеточной формы является спленэктомия. Эффективна длительная терапия хлорбутином в небольших дозах – 2–4 мг в день. Нормализация состава крови при такой терапии наступает через 6–10 месяцев от начала лечения. Применяют также дезоксикоформицин (ингибитор аденозиндезаминазы, высокоактивной в Т-клетках), комбинацию малых доз винбластина и хлорбутина, интерферон.

Парапротеинемические гемобластозы

Парапротеинемические гемобластозы представляют собой опухоли системы В-лимфоцитов, дифференцирующиеся до стадии секреции иммуноглобулинов (Ig).

Моноклоновые Ig (парапротеины) при опухолевой пролиферации в большинстве случаев не несут грубых структурных дефектов и соответствуют нормальным Ig одного клона.

Простая криоглобулинемия характерна для парапротеинемических гемобластозов, хотя Brouet с соавторами отмечают ее у единичных больных с ревматоидным артритом и аутоиммунным гемолизом. Смешанная криоглобулинемия II типа встречается как в группе лимфопролиферативных В-клеточных опухолей, «спектр которых колеблется от болезни Вальденстрема до ретикулоклеточной саркомы», так и при аутоиммунно-агрессивных заболеваниях (синдром Шегрена, ревматоидный артрит, аутоиммунный гемолиз) и даже инфекционных и паразитарных заболеваниях. Криоглобулинемия III типа не содержит моноклонового компонента, она редко сопровождает лимфопролиферативные процессы и характерна скорее для группы аутоиммунных, инфекционных, паразитарных заболеваний и гельминтозов.

Криоглобулинемии всех трех типов известны как «эссенциальные» формы. По мнению экспертов ВОЗ, смешанная криоглобулинемия чаще проявляется как первичное заболевание, но это не означает, что за «эссенциальными» формами не скрыта начальная фаза гемобластоза, невыясненная инфекция или аутоагрессия.

Криоглобулинемия далеко не всегда проявляется клинически. Симптоматика простой формы (тип I) обычно соответствует синдрому повышенной вязкости, а смешанных форм (типы II и III) – иммунокомплексной патологии в различных вариантах.

Механизм развития

При парапротеинемических гемобластозах опухолевые клетки сохраняют способность синтеза и, как правило, секреции Ig. Однородность парапротеинов по классу, типу L-цепей, алло– и идиотипу, а также строгое соответствие количества секретируемых Ig массе опухоли указывают на происхождение парапротеинемических гемобластозов из одной клетки. Концепция моноклоновости подтверждена для этой группы опухолей одновременным использованием антиидиотипических антисывороток в иммунофлюоресцентном анализе клеточного субстрата. Выявление хромосомных маркеров опухолевого клона при этих формах технически трудно осуществимо, в развернутых стадиях заболеваний выявляются хромосомные аномалии.

По уровню малигнизации и способности к дифференцировке парапротеинемические гемобластозы повторяют закономерности, установленные для хронического миелолейкоза, и по существу являются хроническими В-клеточными лейкозами, опухолевые предшественники которых сохраняют способность к дифференцировке до конечной стадии – плазмоцита (миелома) или до Ig-секретирующих переходных лимфоидных и лимфоидно-плазматических клеток (макроглобулинемия Вальденстрема).

Проявления опухолевой прогрессии и стадийность парапротеинемических гемобластозов обычно выражены не так отчетливо, как при хроническом миелолейкозе. Это объясняется, с одной стороны, особенностями исходного морфологического субстрата и многообразием форм, а также вариантов опухолей, с другой – тяжелыми осложнениями в виде синдрома белковой патологии и иммунодефицита, обрывающими жизнь больных до терминальной стадии опухоли.

Наряду с общими для всех гематологических опухолей проявлениями терминальной стадии – нарастанием морфологического атипизма, агрессивности с выходом за пределы органов кроветворения и связанных с ними гематологических (лейкемизация,

миелодепрессия) и общих (истощение, лихорадка, потливость) симптомов, развитием устойчивости к ранее эффективным противоопухолевым средствам парапротеинемические гемобластозы демонстрируют специфические черты изменения качественного состава опухоли на этапах прогрессии, выражающиеся в количественных и качественных изменениях продукции моноклоновых Ig.

Миеломная болезнь

Миеломная болезнь (генерализованная плазмоцитома) – самый частый парапротеинемический гемобластоз, встречающийся не реже, чем другие хронические лейкозы, лимфогранулематоз и острые лейкозы.

Существенной разницы в клинической симптоматике, морфологии клеток и ответе на лечение между разными иммунохимическими вариантами нет.

Изучение типов и частоты мутаций позволило выявить определенные закономерности их появления. С наибольшей частотой (1 : 1000) возникают мутанты, секретирующие L-цепи без H-цепей (миелома BJ). Несколько реже продуценты L-цепей превращаются в несекретирующие клетки и далее в непродуцирующие саркомы.

Показано, что в фазе клинических проявлений, когда опухолевая масса превышает 1 кг/м2, рост плазмоцитомы относительно медленный – ее масса удваивается через 4–6 месяцев.

Регрессия плазмоцитомы под влиянием цитостатических средств происходит линейно по экспоненте с дальнейшим замедлением и образованием плато, несмотря на продолжающееся лечение. В остаточной массе опухоли у половины больных резко ускоряется пролиферация (на порядок и более). Длительность терапевтического плато различна, выход из-под контроля цитостатических препаратов приводит к новому подъему кривой, обычно более крутому.

Термины «развернутая» («хроническая») и «терминальная» («острая») стадии миеломы употребляются при этом заболевании для обозначения качественно различных этапов опухоли с тем же основанием, как и при других формах хронических лейкозов.

Клиника

В хронической (развернутой) стадии опухоль обычно не выходит за пределы костного мозга и не прорастает кортикальный слой кости, признаки миелодепрессии отсутствуют или выражены умеренно, общие симптомы (лихорадка, потливость, истощение) нехарактерны; монохимиотерапия эффективна у 75% больных.

В терминальной стадии быстро нарастает разрушение костей с прорастанием опухоли в мягкие ткани, появляются метастазы во внутренние органы и в мозговые оболочки, меняется морфология клеточного субстрата (саркоматизация), иногда миелома лейкемизируется, падают показатели красной крови, появляется периферический эритрокариоцитоз, миелемия или гранулоцитопения, тромбоцитопения.

Общее состояние больных ухудшается, они худеют, появляются потливость, лихорадка без определенных очагов инфекции, не поддающаяся антибактериальной терапии. В данной стадии монохимиотерапевтические программы обычно неэффективны. Замена

препаратов или применение полихимиотерапевтических схем дают короткий и неполный эффект.

У ряда больных, особенно при ранней диагностике, наблюдается практически непрогрессирующая так называемая вялотекущая форма (стадия) болезни, при которой без лечения на протяжении многих месяцев не отмечается никаких признаков роста и прогрессии опухоли.

Диаметрально противоположную группу составляют больные с быстро прогрессирующими опухолями, обычно имеющими морфологические черты низкодифференцированной миеломы-саркомы, нередко с лейкемизацией. Иногда невозможно дифференцировать подобные случаи с острым плазмобластным лейкозом.

Картина крови

У всех больных по мере прогрессирования болезни развивается анемия, как правило, нормохромная. Прямой зависимости между тяжестью анемии и величиной костных поражений нет. СОЭ ускорена не более чем у 70% больных. Миелома Бенс-Джонса протекает с нормальной СОЭ. Реже СОЭ замедлена из-за присутствия криоглобулинов.

В картине белой крови характерных изменений нет, иногда наблюдается нейтрофилез с умеренным левым сдвигом в формуле, редко гранулоцитопения, в отдельных случаях панцитопения. Вымывание единичных опухолевых клеток в периферическое русло – не редкость при всех формах плазмоцитомы, однако появление высокого периферического плазмоцитоза в динамике болезни, как правило, знаменует собой новую фазу опухолевой прогрессии и предвещает близкий летальный исход.

Первично лейкемические формы составляют менее 1% наблюдений.

Как и при других формах парапротеинемических гемобластозов, часто встречается абсолютный моноцитоз, реже лимфоцитоз. Эозинофилия регистрируется у 2–3% больных. На ранних стадиях болезни бывают гипертромбоцитоз и увеличение количества мегакариоцитов в пунктатах костного мозга.

Костномозговой синдром

Большинство вариантов плазмоцитомы отличается выраженной тенденцией к очаговому опухолевому росту. Пролиферирующие в костном мозге миеломные клетки приводят к разрушению костного вещества.

Остеокластактивирующий фактор (ОАФ) секретируется миеломными клетками. В отличие от паратиреоидного гормона синтез ОАФ и связанное с ним освобождение кальция отчетливо подавляются кортикостероидными гормонами.

В первую очередь деструктивные процессы развиваются в плоских костях и позвоночнике, иногда – в проксимальных отделах трубчатых костей (плечо, бедро); дистальные отделы конечностей и кости лицевого черепа поражаются редко.

Гистологическое изучение костного мозга показывает обычно гиперплазию в результате миеломноклеточных разрастаний, вытеснение нормальных миелоидных элементов. Чаще всего встречается диффузно-очаговая пролиферация: при множественно-очаговых формах

миеломные узлы четко отграничены от нормального костного мозга, нередко вокруг них развивается более или менее выраженный склероз стромы.

Цитологическое изучение костномозговых пунктатов выявляет специфическую картину миеломноклеточной пролиферации у 90–96% больных. Получение при пункции грудины или подвздошной кости нормального костного мозга в редких случаях множественно-опухолевых форм миеломы свидетельствует об очаговости опухолевой пролиферации и не снимает диагноза заболевания.

Выраженность морфологического атипизма плазматических клеток при миеломной болезни различна.

Висцеральные поражения. У 5–13% больных констатируют гепато– или спленомегалию. Приблизительно у половины из них увеличение органов связано со специфической миеломноклеточной пролиферацией, у остальных цитологический состав пунктатов и отпечатков селезенки выявляет смешанную миеломно-миелоидную или чисто миелоидную трехростковую пролиферацию. Характерным гематологическим симптомом у этих больных является миелемия, нередко с эритрокариоцитозом. Поражение лимфатических узлов для развернутой стадии заболевания нетипично.

Опухолевые плазмоклеточные инфильтраты могут обнаруживаться практически во всех внутренних органах. Они редко проявляются клинически, обычно их находят на вскрытии. Генерализованная плазмоцитома с преимущественно висцеральными поражениями встречается очень редко.

Синдром белковой патологии

Миеломная нефропатия – наиболее частое и серьезное проявление парапротеинемии. Почечная недостаточность занимает одно из первых мест среди причин смерти больных. Клиника миеломной нефропатии складывается из упорной протеинурии и постепенно развивающейся почечной недостаточности. При этом отсутствуют классические признаки нефротического синдрома: отеки, гипопротеинемия, гиперхолестеринемия, нет симптомов сосудистых почечных поражений – гипертонии, ретинопатии.

В основе развивающейся почечной недостаточности лежит восходящий нефросклероз (нефротическое сморщивание почек), причиной которого является реабсорбция белка. Дополнительную роль играют такие факторы, как выпадение в канальцах микромолекулярного парапротеина с развитием очагов внутрипочечного нефрогидроза, кальциноз почек, амилоидоз стромы, лейкемическая инфильтрация и восходящая инфекция мочевыводящих путей.

Наряду с указанными выше признаками хронического поражения почек у многих больных наблюдаются явления острого некронефроза, в 23% они остаются единственным субстратом почечной недостаточности. В различных стрессовых ситуациях у больных миеломной болезнью наступает острая почечная недостаточность или резко декомпенсируется имевшийся до этого почечный процесс, нередко с снижением или отсутствием мочи и быстрым нарастанием азотемии.

Некоторое значение в реализации почечной недостаточности могут иметь гемодинамические нарушения, связанные с повышением вязкости плазмы, гиперкальциемия, а также резкая анемия и тенденция к артериальной гипотонии у этих больных.

Параамилоидоз выявляется в среднем у 15% больных миеломной болезнью. По современным представлениям, параамилоидоз относится к группе «вторичных» форм амилоидоза с периколлагеновым типом распределения белковых отложений.

Параамилоидоз в отличие от классического вторичного амилоидоза в первую очередь и главным образом поражает органы, богатые коллагеном: внешнюю оболочку сосудов, мышцы (сердце, язык), дерму, сухожилия и суставы. Печень, селезенка, почки обычно не страдают, или амилоидные отложения в них бывают незначительными. Необходимо отметить, что, не являясь следствием каких-либо других причин, нарастающая глухость сердечных тонов, упорная тахикардия, снижение вольтажа ЭКГ, сердечная недостаточность, макроглоссия, разнообразные дерматозы, упорные ревматоидные боли в суставах с их деформацией, синдром карпального канала, диспепсические расстройства, упорный геморрагический синдром, дистрофия роговицы при миеломной болезни могут быть следствием пара-амилоидных отложений в соответствующих органах. В ряде случаев параамилоид образует массивные локальные псевдоопухолевые узлы по ходу желудочно-кишечного тракта, иногда он преимущественно откладывается в слюнных и щитовидной железах, отдельных группах лимфатических узлов.

Синдром недостаточности антител

Характерным симптомом миеломной болезни является резкое снижение уровня нормальных иммуноглобулинов.

Показано, что опухолевые плазмоциты секретируют растворимое вещество неиммуноглобулиновой природы, тормозящее нормальный ответ В-лимфоцитов на антигенную стимуляцию. Эффект иммунодепрессии опосредуется моноцитами. Вторичная гипогаммаглобулинемия в ряде случаев сопровождается синдромом недостаточности антител, выражающимся склонностью больных к бактериальным инфекционным осложнениям, особенно в дыхательных и мочевыводящих путях.

Выраженный геморрагический диатез у нелеченных больных миеломой в развернутой стадии – явление редкое. Тромбоцитопенические кровотечения обычно являются результатом цитостатической терапии. Как правило, происходят сочетанные изменения тромбоцитарных, плазменных и сосудистых компонентов свертывания. Причиной этих нарушений становятся гиперпротеинемия и парапротеинемия. Высокая гиперпротеинемия (выше 130 г/л), как правило, сопровождается кровоточивостью, в механизме которой наряду с нарушениями тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза играет роль повышение вязкости крови.

Синдром повышенной вязкости характеризуется кровоточивостью слизистых оболочек, кровотечением из носа, расширением вен сетчатки, нарушениями периферического кровотока, нарушенной чувствительностью, синдромом Рейно, в тяжелых случаях изъязвлениями и даже гангреной отдаленных отделов конечностей. Нарушения микроциркуляции в сосудах головного мозга могут служить причиной парапротеинемической комы. При криоглобулинемии эти симптомы резко выражены после охлаждения.

Периферическая сенсорная нейропатия встречается у 5% больных. Она выражается в нарушениях тактильной и болевой чувствительности, нарушенной чувствительностью. Синдром не связан со сдавлением, инфильтрацией или амилоидозом нервных стволов, нередко осложняет солитарные опухоли. Гистологически обнаруживают демиелинизацию нервных волокон.

Гиперкальциемия встречается у 20–40% больных, чаще всего в терминальных стадиях болезни, особенно при азотемии. Ее патогенетическая связь с миеломным остеолизом доказывается эффективностью терапии цитостатиками, подавляющими опухолевую плазмоклеточную пролиферацию. Уровень кальция резко повышается при вынужденном обездвижении больных.

Клинические проявления гиперкальциемии: тошнота, рвота, сонливость, потеря ориентации.

Терапия миеломной болезни включает цитостатические средства (химиопрепараты, лучевая терапия), глюкокортикостероиды и анаболические стероиды, ортопедические и хирургические восстановительные приемы, лечебную физкультуру, а также комплекс мер, устраняющих или предупреждающих метаболические нарушения.

Цитостатическое лечение

При большой опухолевой массе практически всегда имеются прямые показания к цитостатической терапии (боли, патологические переломы, анемия, синдром повышенной вязкости, кровоточивость, почечная недостаточность, гиперкальциемия). У соматически и гематологически компенсированных больных (стадии IA и IIA), когда нет абсолютных показаний к применению цитостатических средств, рекомендуется выжидательная тактика с контролем показателей крови ежемесячно. У части таких больных можно выявить вялотекущую форму болезни без признаков прогрессирования в течение нескольких лет. Ясно, что при симптомах нарастания опухолевой массы откладывать лечение нельзя.

После установления диагноза перед началом лечения всем больным миеломой необходимо провести ряд обязательных исследований, которые позволяют ориентироваться в форме и распространенности процесса, выявлять противопоказания к применению отдельных химиопрепаратов, а также в последующем объективно следить за эффективностью лечения.

Минимальный объем таких исследований следующий:

1) рентгенограммы всех костей скелета;

2) определение общего белка сыворотки крови;

3) электрофорез сывороточных белков с подсчетом количества белка в М-градиенте;

4) при протеинурии – оценка суточной потери белка с мочой и электрофорез белков концентрированной мочи;

5) общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов и ретикулоцитов;

6) общий анализ мочи;

7) определение концентрационной способности почек по Зимницкому;

8) анализ уровней креатинина, остаточного азота, мочевины (или азота мочевины), мочевой кислоты, кальция сыворотки крови;

9) определение содержания в сыворотке билирубина, холестерина, трансаминаз (АЛТ, АСТ).

Поскольку в клинической фазе заболевания пролиферирующая фракция опухоли мала (2–10%), наибольший эффекть достигается применением алкилирующих препаратов: сарколизина (алкеран, мельфалан), циклофосфана и производных нитрозомочевины (BCNU, CCNU), действующих независимо от фазы клеточного цикла.

В фазе терапевтического плато, когда в остаточной массе опухоли фракция роста достигает 30–45%, рационально включение «циклоактивных» агентов (винкристин).

Преднизолон в комбинациях, как и применявшийся самостоятельно, обычно не дает существенного цитостатического эффекта, но повышает чувствительность к терапии с 50 до 70%, кроме того, он явно блокирует остеолиз (действие на OAF) и эффективен в профилактике и лечении гиперкальциемии.

По восстановлению миелопоэза после цитостатического воздействия определены оптимальные перерывы при лечении ударными дозами.

Основные принципы цитостатической химиотерапии:

1) подбор цитостатического препарата по объективным критериям эффективности;

2) непрерывное применение подобранной схемы лечения со строгим соблюдением доз и сроков ее проведения;

3) переход к другому цитостатическому препарату при появлении признаков прогрессирования на фоне лечения прежними цитостатиками в достаточных дозах.

Основные схемы цитостатической терапии

А. Пролонгированная терапия умеренными дозами цитостатиков с поддерживающим лечением ударными прерывистыми курсами.

Показания: поздно диагностированные случаи болезни.

Схема 1. Сарколизин внутрь по 10 мг в день ежедневно или через день, в зависимости от исходных уровней лейкоцитов и тромбоцитов и скорости их оседания под влиянием терапии. При отсутствии почечной недостаточности следует применять ежедневно 10 мг сарколизина при уровне лейкоцитов более 3 × 109/л и тромбоцитов более 100 × 109/л. Преднизолон внутрь по 10–15 мг в день в течение курса терапии. Неробол внутрь по 10–15 мг в день (или ретаболил по 50 мг внутримышечно 1 раз в неделю).

Перерыв 4 недели, далее поддерживающее лечение по схеме Б1.

Схема 2. То же, что в схеме 1 + винкристин – внутривенно по 1 мг/м2 1 раз в 2 недели до конца курса.

Перерыв 4 недели, далее поддерживающее лечение по схеме Б2.

Схема 3. Циклофосфан по 400 мг внутривенно через день. Преднизолон, неробол (ретаболил) по схеме А1.

Перерыв 3 недели, далее поддерживающее лечение по схеме Б3.

Схема 4. То же, что в схеме А3 + винкристин внутривенно 1 мг/м2 1 раз в 2 недели до конца курса. Перерыв 3 недели, далее поддерживающее лечение по схеме Б4.

Б. Ударная прерывистая терапия.

Показания: I и II стадии по Durie и Salmon; поддерживающая терапия после курсового лечения по схемам А.

Схема 1. Сарколизин внутрь по 12,5 м г/м2 с 1-го по 4-й день.

Преднизолон

Сарколизиновый миелотоксический агранулоцитоз, как правило, бывает отсроченным, длительным и глубоким. Введение винкристина противопоказано при появлении признаков полиневрита внутрь по 60 мг/м2 с 1-го по 4-й день цикла с постепенным снижением дозы с 5-го дня лечения и отменой на 9-й день.

Перерыв 5–6 недель (от 1-го дня лечения). Доза преднизолона снижается в каждом последующем курсе на 5–10 мг/сут. К концу первого года лечения при отсутствии выраженной лейко– и тромбоцитопении в межкурсовых периодах лечение продолжается без преднизолона.

Неробол по 10–15 мг/сут в течение 2 недель каждого месяца, независимо от приема основных препаратов.

Схема 2. То же, что в схеме Б1, плюс винкристин внутривенно по 1 мг/м2 на 9-й или 14-й день курса.

Схема 3. Циклофосфан внутривенно. Преднизолон и неробол по схеме Б1.

Перерыв 3 недели (от 1-го дня лечения).

Схема 4. Циклофосфан, преднизолон и неробол, как в схеме Б3, плюс винкристин внутривенно, как в схеме Б2. Перерыв 3 недели (от первого дня лечения).

В. Полихимиотерапия резерва.

Показания: первично и вторично резистентные формы (фазы), терминальная стадия болезни.

Схема 1 (Alexanian et al., 1977). Мельфалан внутрь по 4 мг/м2 с 1-го по 4-й день курса. Циклофосфан внутривенно 300 мг/м2 – 1-й день курса. BCNU внутривенно 30 мг/м2 – 1-й день. Преднизолон внутрь по 60 мг/м2 с 1-го по 4-й день.

Перерыв 4 недели (от 1-го дня лечения).

Схема 2 (Alexanian et al., 1977). Мельфалан по 6 мг/м2 с 1-го по 4-й день курса внутрь. Адриабластин внутривенно по 25 мг/м2 – 1-й день курса. Преднизолон внутрь по 60 мг/м2 – с 1-го по 4-й дни курса.

Перерыв 4 недели (от 1-го дня лечения).

Схема 3. То же, что в схеме В2, но вместо мельфалана – циклофосфан 100 мг/м2 – 1 – 4-й дни лечения. Перерыв 3 недели (от первого дня лечения).

Схема 4. То же, что в схеме В 3, плюс винкристин 1 мг/м2 внутривенно в 1-й день курса.

Схема 5 (программа М-2, Case et al., 1977). Винкристин 0,03 мг/кг – 1-й день курса. BCNU внутривенно 0,5–1 мг/кг – 1-й день курса. Циклофосфан внутривенно 10 мг/кг – 1-й день курса. Мельфалан внутрь по 0,25 мг/кг – с 1-го по 4-й день (или 0,1 мг/кг с 1-го по 7–10-й день).

Преднизолон внутрь по 1 мг/кг в 1–7-й день, 0,5 мг/кг – 8–14-й день, 0,25 мг/кг – 15–21-й день.

Перерыв 35 дней (от 1-го дня лечения).

Приведены лишь некоторые из возможных химиотерапевтических программ.

Кроме того, лечение считается эффективным только у больных, имеющих стабильные или нарастающие показатели красной крови (гемоглобин выше 90 г/л), сывороточного альбумина (более 30 г/л) и уровень кальция сыворотки ниже 3 ммоль/л (12 мг%) без увеличения количества и размеров остеодеструктивных очагов. Дополнительные критерии исключают неверную оценку динамики опухоли по изменению количества в фазе терминального обострения, когда прямая зависимость между опухолевой массой и уровнем секреции непредсказуемо изменяется.

Динамика сывороточного и мочевого парапротеина не может служить критерием эффекта при несекретирующих и низкосекретирующих вариантах заболевания. Терапия этих форм контролируется по дополнительным признакам (улучшение показателей красной крови, тромбоцитопоэза, снижение уровня кальция), клиническим симптомам (исчезновение болей) и рентгенологическим данным (репарация костных дефектов).

Эффективность терапии определяют через 3 месяца от начала лечения.

Локальная лучевая терапия показана при ограниченных опухолевых узлах в костях и мягких тканях, радикулярных болях, связанных со сдавлением корешков спинного мозга опухолью или компрессированными телами позвонков, начальных этапах сдавления спинного мозга. При отсутствии болевого синдрома локальная лучевая терапия показана при всех случаях угрозы патологических переломов в опорных частях скелета (позвоночник, крестцово-подвздошная область, лонные, седалищные кости, тело подвздошной кости над вертлужной впадиной, бедро, кости голеней, плечевые кости).

Своевременная лучевая терапия предотвращает развитие пареза 2-х или 4-х конечностей у больных с ярким радикулярным синдромом при экстрадуральной локализации метастазов плазмоцитомы, когда рентгенологических признаков поражения позвоночника нет. Практически 60–70% больных, подлежащих цитостатическому лечению, нуждаются в лучевой терапии.

Любая инфекция у больных миеломой угрожает развитием острой почечной недостаточности, поэтому в комплекс лечения включают вливание жидкости (изотонический раствор хлорида натрия) и гемодеза, обильное питье. Необходимо контролировать артериальное давление и суточный диурез.

Синдром повышенной вязкости, а также кровоточивость при высокой гиперпротеинемии и нормальном уровне тромбоцитов успешно лечатся плазмаферезом. Абсолютным показанием для массивного плазмафереза является парапротеинемическая кома. Ликвидация гиперкальциемии достигается через 2–3 недели путем комплексной цитостатической и кортикостероидной терапии; дополнительную роль играет гидратация больных (обильное питье, капельные вливания изотонического раствора хлорида натрия, 5%-ного раствора глюкозы, гемодеза), при задержке жидкости применение мочегонных средств. В острых случаях с выраженной неврологической симптоматикой (тошнота, рвота, сонливость, потеря ориентации, кома) показаны внутривенное введение 60–100 мг преднизолона, плазмаферез, а при сочетании с азотемией – гемодиализ.

Нелейкемические гемобластозы

Общая характеристика

Все вышеуказанные опухоли в своем развитии могут трансформироваться в лейкоз, лейкемизироваться. При этом внекостномозговые опухоли из зрелых лимфоцитов могут переходить в хронический лимфолейкоз, не меняя существенно клинической картины болезни и ответа на терапию. Эти же опухоли могут перейти в лимфосаркому, а лимфосаркома может трансформироваться в острый лейкоз. В таких случаях не просто увеличивается объем опухолевого роста, как при лейкемизации лимфоцитарной локальной опухоли, а наступает очевидный этап опухолевой прогрессии, существенно меняющий и клиническую картину болезни, и ответ на терапию, и прогноз. Похожая картина наблюдается и в группе нелимфатических опухолей.

Больше всего распространены и наиболее трудны для диагностики нелейкемические гемобластозы лимфатической природы. Лимфоцитарная природа опухоли доказывается по гистохимическим препаратам, а не только по обычно окрашенным мазкам. Внешне вполне зрелые лимфоциты или «очевидные» пролимфоциты при гистохимическом исследовании оказывались клетками макрофагально-моноцитарной природы и, наоборот, «гистиоцитарные» саркомы – лимфосаркомами. В гистологических препаратах дифференцировка этих групп опухолей часто невозможна.

Общая классификация нелейкемических гемобластозов

1. Лимфоцитомы.

2. Лимфосаркомы.

3. Миелобластные саркомы.

4. Эритробластные саркомы.

5. Монобластные саркомы.

6. Плазмобластные саркомы.

7. Макрофагальные саркомы:

1) собственно макрофагальная саркома;

2) фиброзирующая злокачественная гистиоцитома;

3) недифференцируемые гематосаркомы.

Цитологически нелейкемические гемобластозы лимфатической природы представлены, с одной стороны, в основном лимфоцитами и пролимфоцитами, с другой – лимфобластами и пролимфоцитами. Соответственно такому клеточному разделению, опухоли делятся на лимфоцитомы и лимфосаркомы.

Лимфоцитомы – внекостномозговые опухоли, состоящие из зрелых лимфоцитов (или лимфоцитов и пролимфоцитов) или образованные разрастаниями, идентичными по структуре лимфатическому узлу.

Лимфосаркомы – внекостномозговые опухоли из бластных клеток лимфатической природы – лимфобластов (или лимфобластов и пролимфоцитов).

Выделение этих двух групп лимфатических гемобластозов имеет определенный патогенетический смысл и отвечает основным закономерностям лейкозогенеза.

Лимфоцитомы как доброкачественные опухоли требуют специфического лечебного подхода. Лимфоцитомы также называют хорошо дифференцированными лимфоцитарными злокачественными лимфомами, лимфоцитарными лимфосаркомами или лимфомами с низкой злокачественностью.

Как и лейкозы лимфатической природы, лимфоцитомы и лимфосаркомы представлены клетками, происшедшими из нормальных элементов разного уровня созревания В– и Т-лимфатических рядов.

По характеру роста опухолевых клеток в лимфатическом узле или другом опухолевом очаге лимфоцитомы и лимфосаркомы делятся на нодулярные и диффузные. Нодулярный рост сопровождается расположением опухолевых клеток, напоминающим фолликулы, и сохранностью в связи с этим в какой-то мере структуры лимфатического узла. Даже при 1–2 фолликулах в исследуемом срезе опухоли ее рост считается нодулярным.

Вместе с тем встречаются и псевдонодулярные формы роста, характеризующиеся разграничением опухолевых скоплений только соединительнотканными тяжами. Псевдонодулярный рост относится к диффузной форме, в чистом виде с полной стертостью рисунка лимфатической ткани, выполненной однотипными, но разными по форме и размерам ядер клетками.

В редких случаях лимфобластной саркомы опухолевые клетки (они имеют Т-клеточную природу) располагаются в межфолликулярных пространствах, фолликулы при этом сохранены.

Общие принципы диагностики нелейкемических гемобластозов заключаются в следующем. Диагноз можно поставить лишь после изучения удаленной опухоли или ее части цитологическим, гистохимическим и гистологическим методами. Ограничиваться каким-либо одним исследованием, цитологическим или гистологическим, недопустимо, равно как невозможно установить форму и клеточную принадлежность опухоли, а иногда различить рак и саркому без гистохимического анализа. Во всех случаях гематосаркомы, лимфоцитомы или других зрелоклеточных опухолей врач определяет секрецию иммуноглобулина, проводят исследование костного мозга.

Опухолевая сущность процесса не меняется от наличия или отсутствия секреции иммуноглобулинов. Тип секреции также не имеет принципиального онкологического значения.

Дифференцировка лимфоцитом и лимфосарком по нозологическим формам сама по себе не вполне определяет прогноз опухоли, который связан с ее распространенностью в пределах лимфатической системы, с наличием метастазов вне системы кроветворения и другими факторами. Лимфосаркомы по распространенности принято разделять на 4 стадии, исходя из тех же принципов, что и при разделении лимфогранулематоза.

Лимфоцитомы

Клиническая картина начала лимфоцитом довольно проста: появляется опухоль лимфатического узла или любой другой локализации, состоящая из зрелых лимфоцитов. Начало болезни часто не сопровождается токсикозом, небольшая опухоль не беспокоит больного.

Вначале в картине крови при лимфоцитомах любой локализации или изменений нет, или есть абсолютный лимфоцитоз при невысоком лейкоцитозе, красная кровь и количество тромбоцитов в пределах нормы. В костном мозге возможны небольшие круглоклеточные пролифераты на фоне слабого вытеснения жира (трепанат), небольшое повышение числа (до 20–30%) зрелых лимфоцитов (пунктат).

Лимфоцитомы могут локализоваться в разных органах и тканях. К числу хорошо изученных лимфоцитом можно отнести лимфоцитому селезенки. Возраст больных лимфоцитомой селезенки соответствует таковому больных хроническим лимфолейкозом.

Лимфоцитома селезенки демонстрирует ряд особенностей лимфоцитарной доброкачественной опухоли.

Клиническая картина болезни складывается из обычных при всех гемобластозах проявлений: слабости, повышенной утомляемости, потливости. В крови, как правило, нормальный уровень лейкоцитов с преобладанием в формуле зрелых лимфоцитов. Уровень тромбоцитов в крови при постановке диагноза обычно нормальный, лишь через 7–10 лет у некоторых больных количество тромбоцитов снижается до 1 × 105 – 1,4 × r105 (100 000–140 000) в 1 мкл и ниже. В показателях красной крови чаще выявляется некоторая тенденция к снижению, а в уровне ретикулоцитов – к повышению до 1,5–2%. При осмотре больного обнаруживается увеличение селезенки. Лимфатические узлы нормальных размеров или слегка увеличены (некоторые шейные или подмышечные – до 1–1,5 см). В пунктате костного мозга может не быть лимфоцитоза или он не превышает 30% и не позволяет категорически говорить об опухолевой природе процесса.

В то же время в трепанате костного мозга можно увидеть отдельные очаги пролиферации зрелых лимфоцитов. Обнаружение таких пролифератов даже при нормальном составе крови и миелограммы должно приводить к установлению опухолевой природы болезни, к диагнозу лимфоцитомы селезенки в противовес предположению о ее увеличении в связи с гепатитом.

Строение лимфоцитов периферической крови у разных больных неодинаково. В одних случаях обнаруживаются лимфоциты с плотными пикнотическими ядрами и неширокой цитоплазмой, в других они имеют более крупное и рыхлое ядро, широкую цитоплазму с умеренной базофилией. Иногда эти лимфоциты имеют нуклеолы, и тогда заболевание некоторые авторы называют пролимфоцитарной лимфомой. Как и при хроническом лимфолейкозе, лейкоцитоз в крови нередко сопровождается обнаружением клеток лейкоза. Иммунологический анализ выявляет принадлежность опухолевых клеток к В-системе. Лимфоцитома селезенки может сопровождаться секрецией иммуноглобулина, чаще – М, реже – G.

Удаление селезенки является основным методом лечения этой опухоли на начальных этапах болезни. В ближайшие недели и месяцы после удаления селезенки уменьшается лимфоцитоз в крови, повышается уровень тромбоцитов, эритроцитов, если он был снижен, исчезает или существенно уменьшается лимфатическая инфильтрация костного мозга. Одновременно существенно улучшается общее состояние больных, уменьшаются или нормализуются размеры лимфатических узлов. Если была секреция моноклонального иммуноглобулина, его уровень после операции или существенно снижается, или перестает определяться, циркулирующие иммунные комплексы перестают определяться или резко снижается их уровень. Наблюдаемое при секретирующих лимфоцитомах селезенки некоторое снижение уровня нормальных иммуноглобулинов после удаления селезенки также может исчезнуть.

Гистологическая картина удаленной селезенки определяется нодулярным зрелоклеточным типом лимфатической пролиферации. Лимфатические фолликулы могут быть практически нормальными, хотя их число увеличено в противоположность ожидаемой в норме редукции числа фолликулов у лиц пожилого возраста. В ряде случаев обнаруживаются большие, сливающиеся между собой фолликулы. В отличие от макрофолликулярной лимфомы Бриля – Симмерса с большими светлыми фолликулами в результате резкого увеличения зародышевого центра при лимфоцитоме селезенки центры размножения, как правило, вообще отсутствуют, хотя в отдельных случаях они бывают весьма отчетливы.

Отпечаток удаленной селезенки и ее пунктат показывают обычный зрелоклеточный состав лимфоцитов и пролимфоцитов. Диагностической ценности пункция селезенки не имеет, хотя позволяет отвергнуть диагноз лимфосаркомы селезенки.

Показания к удалению селезенки: значительное увеличение селезенки (выступает из-под реберного края), ощущение тяжести, тянущие боли в левом подреберье, возникновение и нарастание цитопении в периферической крови, для секретирующих лимфоцитом – прогрессирующее нарастание патологического иммуноглобулина в крови.

При лимфоцитоме селезенки печень большей частью мало вовлекается в процесс. При биопсии печени, производимой, как правило, во время удаления селезенки, находят очаговые, чаще перипортальные лимфатические инфильтраты разных размеров. При осмотре больного отмечается некоторое увеличение печени. После удаления селезенки размеры печени в большинстве случаев становятся нормальными: возможно, в сокращении печени после операции играет роль уменьшение лимфатической инфильтрации. В редких случаях при лимфоцитоме селезенки, но чаще при лимфоцитоме лимфатических узлов и генерализованной лимфоцитоме печень заметно вовлекается в опухолевый процесс. При этом довольно большие нодулярные лимфатические инфильтраты меняют структуру печени, сдавливая печеночные дольки или инфильтрируя их.

Сокращение лимфатических узлов, печени, уменьшение лимфоцитоза в костном мозге после удаления селезенки при лимфоцитоме селезенки позволяют предполагать, что именно в ней находятся опухолевые клетки-предшественницы, а в лимфатические узлы и костный мозг до поры до времени только метастазирует потомство этих клеток.

Спонтанное развитие заболевания ведет к постепенному увеличению селезенки при очень медленном (годы) увеличении количества лимфоцитов в крови. Позже присоединяется увеличение лимфатических узлов (чаще шейных), и процесс становится неотличимым от хронического лимфолейкоза.

Дифференцировать лимфоцитому селезенки с хроническим лимфолейкозом, особенно его селезеночной формой, следует на основании существенного увеличения селезенки (выступает из подреберья) при невысоком (до 2 × 104 в 1 мкл) лимфатическом лейкоцитозе, нормальных или слегка увеличенных (от 1 до 2 см) отдельных лимфатических узлах и очаговой пролиферации лимфоцитов в костном мозге. Хронический лимфолейкоз демонстрирует иную картину: увеличиваются вначале шейные, затем подмышечные группы лимфатических узлов, лимфатический лейкоцитоз неуклонно нарастает в течение нескольких месяцев, превышая 2 × 104 в 1 мкл, прогрессирующее увеличение лимфатических узлов существенно опережает увеличение селезенки, в костном мозге отмечается диффузная лимфатическая пролиферация.

Через несколько лет после удаления селезенки лимфоцитома селезенки нередко превращается в обычный хронический лимфолейкоз, резко увеличиваются лимфатические узлы. В это время лечение проводится так же, как и при хроническом лимфолейкозе.

Таким образом, лимфоцитома селезенки представляет собой зрелоклеточную лимфоцитарную опухоль, локализующуюся преимущественно в селезенке, хотя костный мозг, печень, лимфатические узлы могут быть в небольшой степени вовлечены в процесс. Рост опухоли в селезенке и других тканях при этой форме в большинстве случаев нодулярный.

Лимфоцитома лимфатического узла нередко диагностируется как хронический лимфолейкоз или как лимфосаркома. Как и другие формы лимфоцитом, эта доброкачественная нелейкемическая форма лимфатической пролиферации длится много лет. Вначале эта лимфоцитома часто бывает случайной находкой: обнаруживают один или несколько увеличенных лимфатических узлов, постепенно в процесс вовлекаются новые узлы. Могут поражаться не только периферические, но и висцеральные лимфатические узлы.

В лимфатическом узле опухолевая пролиферация может быть и диффузной, и нодулярной, причем, как и при лимфоцитоме селезенки, нодулярные пролифераты, расположенные на месте фолликулов и вне их, имеют вид скоплений зрелых клеток одного размера и формы. Цитологически это лимфоциты. В костном мозге лимфатическая опухоль распространяется медленно, чаще растет нодулярно, причем сначала пролифераты могут быть единичными. Лимфоцитоз в костном мозге долго не превышает 30%.

Обычно проводится лечение циклофосфаном, хлорбутином на стадии лейкемизации, так же как и при хроническом лимфолейкозе.

Лимфоцитома нередко диагностируется на стадии генерализации, когда в процесс вовлечены лимфатические узлы нескольких периферических групп, включая и висцеральные, значительно увеличена селезенка и нередко плотна и несколько увеличена печень. В костном мозге и на этой стадии могут быть только отдельные лимфатические пролифераты, умеренный лейкоцитоз в крови. Генерализованная лимфоцитома напоминает опухолевую форму хронического лимфолейкоза, отличаясь от него малой пораженностью костного мозга и нодулярной пролиферацией в лимфатическом узле.

Несмотря на генерализацию лимфоцитомы, при увеличенной селезенке лечение целесообразно начинать с ее удаления. Нередко оно приводит к некоторому уменьшению лимфатических узлов, а главное, удаляется большая масса опухоли. В дальнейшем хороший эффект дает поддерживающая терапия циклофосфамидом: по 200 г внутрь через день в суммарной дозе 1000–1400 мг с последующим перерывом на 10–14 дней.

Лимфоцитомы кожи существуют в нескольких формах: лимфоматозы (лимфоцитомы) кожи типа болезни Сезари, грибовидного микоза, распространенной В-клеточной лимфоцитомы кожи.

Болезнь Сезари можно определить как лимфоцитому (лимфоматоз) кожи (Т-лимфоцитарной природы) с лейкемизацией. Поражение костного мозга, выход лимфоцитов в кровь, наблюдающиеся при болезни Сезари, служат основанием для ее отнесения в некоторых случаях к хроническому лимфолейкозу.

Эта форма вызывает прогрессирующую лимфатическую инфильтрацию кожи, проявляющуюся сначала эритемой, зудом, повышенным отслаиванием эпидермиса, затем блюдцеобразными и наконец опухолевидными разрастаниями. До полного поражения

опухоль нередко располагается лишь на лице, спине и голенях. Поражение кожи может на несколько лет предшествовать лейкемизации процесса, но может обнаруживаться одновременно с поражением костного мозга.

В развитой форме синдром Сезари очень характерен: генерализованная эритродермия с выраженным отеком, особенно в области лодыжек, диффузная алопеция, дистрофия ногтей, нарастающая инфильтрация кожи, особенно лица. Субъективно отмечается мучительный зуд.

В крови лимфоциты при болезни Сезари выглядят как атипичные клетки: их ядра средних и больших размеров (10–14 мкм), неправильной формы, иногда бобовидные с петлистым скрученным хроматином, но чаще изрезанные, расщепленные, с бухтообразными вдавлениями; цитоплазма базофильная.

По иммунологической характеристике Т-лимфоциты при болезни Сезари относятся к Т-хелперам.

Диагноз на ранних стадиях процесса при ограниченном кожном поражении и нормальном составе крови устанавливается по результатам биопсии кожи; под эпидермисом диффузно располагается лимфатическая инфильтрация вне связи с сосудами, часто образуя сплошной пласт клеток в верхних слоях дермы.

Изменения в крови могут определяться и с самого начала процесса, и уже на фоне генерализованной опухоли. Лимфатический лейкоцитоз может в отдельных случаях достигать нескольких десятков тысяч в 1 мкл. Костный мозг в этот период уже, как правило, оказывается пораженным, хотя умеренно, лимфоциты не превышают 30%. Лейкемизация такой лимфоцитомы, как болезнь Сезари, нередко служит основанием для ее включения в число форм хронического лимфолейкоза.

Лимфатическая инфильтрация лимфатических узлов, селезенки бывает непостоянной и незначительной, возможна инфильтрация печени и почек, приводящая к смерти.

Больного инвалидизирует в первую очередь поражение кожи с постоянным мучительным зудом. Лучший эффект дает лучевая терапия, но ее применение затруднено при диффузном поражении. Описан хороший эффект непрерывного внутривенного введения цитозара (48–72 ч) при опухолевой Т-лимфатической инфильтрации кожи (*Omura*).

Грибовидный микоз – доброкачественная Т-клеточная лимфома (лимфоцитома) кожи, склонная к трансформации в лимфосаркому. Лимфоциты при этой лимфоме претерпевают разнообразные морфологические превращения, становясь похожими в гистологическом препарате на ретикулярные клетки и моноциты. В отличие от болезни Сезари грибовидный микоз, как правило, не поражает костный мозг.

Клиника.

В классическом варианте условно выделяют 3 стадии.

I – эритематозная.

II – инфильтративно-бляшечная.

III – опухолевая.

Эритематозная стадия, обычно идентифицируемая с премикотической, характеризуется синюшно-розово-красными пятнами различной величины, очертаний и насыщенности окраски.

Для II стадии, инфильтративно-бляшечной, типичны резко отграниченные от здоровой кожи сухие инфильтрированные бляшки различных очертаний, размеров, и с различной поверхностью. В отличие от бляшек при «банальных» дерматозах они лишены волос (как длинных, так и пушковых); это ценный дифференциально-диагностический признак. Бляшки во II стадии могут возникать как на видимо здоровой коже, так и в области эритематозных пятен.

Опухолевая III стадия отличается опухолевидно-узловыми разрастаниями, подвергающимися, как правило, быстрому язвенному распаду. Эритематозные и бляшечные элементы создают картину клинического полиморфизма. Язвы нередко болезненны, порой боль мучительная. Возникают общие симптомы болезни, возможны поражения внутренних органов и присоединение дополнительных заболеваний: развивается резкое истощение организма.

Пестрая клиническая картина грибовидного микоза усугубляется присоединением на разных этапах заболевания лихеноидных папул, повышенной пигментацией, кожными высыпаниями, кровотечениями и очагами атрофии. Лимфаденит, наблюдаемый иногда в премикотической стадии, особенно при распространенном поражении кожи, носит реактивный, дерматропный характер, а в опухолевой стадии – специфический, опухолевый.

Течение грибовидного микоза медленное (годы, десятилетия), особенно в премикотической стадии, когда возможны улучшения. Поражение внутренних органов бывает редко и наблюдается в поздних стадиях. Лейкемизация в отличие от синдрома Сезари, как правило, не наступает. Пик болезни у обоих полов лежит между 5-м и 6-м десятилетиями жизни, причем мужчины болеют в 2–2,5 раза чаще, чем женщины.

Субъективно при всех разновидностях грибовидного микоза и на всех его стадиях отмечается сильный, подчас нестерпимый зуд. Зуд может задолго предшествовать высыпаниям.

Больные чаще умирают от прогрессирующего истощения; поражение внутренних органов в этом аспекте не имеет большого значения.

Гистология грибовидного микоза определяется локализацией клеточного инфильтрата, имеющего обычно форму полосы с четкой нижней границей, в верхнем отделе дермы, прямо под эпидермисом; внедрением атипичных лимфоидных (мононуклеарных) клеток в эпидермис в виде отдельных гнезд или диффузно (экзоцитоз); присоединением к воспалительному инфильтрату атипичных лимфоидных клеток, которые называют незрелыми, атипичными или «микозными» клетками. Именно эти клетки постепенно порождают опухолеподобный клеточный инфильтрат. Воспалительный инфильтрат богат клетками различных типов: лимфоцитами, гистиоцитами, нейтрофилами, эозинофилами, плазматическими и тучными клетками.

В эритематозной стадии определяется обычно лишь воспалительный инфильтрат; в бляшечной стадии легко выявляются различные варианты атипичных лимфоидных клеток и микроабсцессы. В опухолевой стадии клеточная картина становится более мономорфной, иногда бывает большое морфологическое сходство с лимфосаркомой.

Диагностика грибовидного микоза в бляшечной и опухолевой стадиях обычно не вызывает особых трудностей. Несравненно труднее распознать грибовидный микоз в

премикотической стадии, особенно на ее раннем этапе. Контактные дерматиты и токсикодермии отличаются от грибовидного микоза ясной причиной, после устранения которой наступает ускоренный регресс высыпаний, и небольшой интенсивностью зуда; экзематозные процессы – микровезикулами и «серозными колодцами», волнообразным течением, четкой связью обострений с внешними или внутренними раздражителями, умеренным или небольшим зудом; диффузный нейродермит – обычным развитием в детском возрасте, типичной локализацией, выраженной сезонностью; псориаз – обильным шелушением, характерной триадой феноменов, нередким началом в детском и молодом возрасте, незначительной интенсивностью или отсутствием зуда.

Лечение

В эритематозной стадии показано энергичное и длительное, порой многомесячное, лечение мазями, содержащими глюкокортикостероиды (лучше под окклюзионными повязками). Глюкокортикостероидные мази целесообразно чередовать, применяя каждую в течение 2–3 недель. Для уменьшения зуда необходимы антигистаминные препараты в обычных и повышенных (в 1,5–2 раза) дозах, например диазолин по 2 драже 2 раза в день и тавегил по 1 таблетке на ночь. При упорном и мучительном зуде, по нашим наблюдениям, могут принести облегчение психотропные препараты амитриптилин, тезерцин, этапиразин, атаракс по 0,5–1 таблетке на ночь, а также их сочетание, чаще амитриптилина с тизерцином, в тех же дозировках. При распространенных и стойких формах можно получить ремиссию, назначив глюкокортикостероиды внутрь. Суточная доза преднизолона составляет в этих случаях 30–40 мг, постепенно дозу снижают, затем препарат полностью отменяют. Наилучшие результаты, по нашим данным, дает лечение продолжительностью не менее полугода.

В инфильтративно-бляшечной и опухолевой стадиях, а также при эритродермической форме проводят более активное лечение в стационаре. Широко используют глюкокортикостероиды и цитостатики в различных комбинациях и соотношениях. Эти комбинации дополняют ПУВА-терапией (ультрафиолетовое облучение в сочетании с пуваленом, повышающим чувствительность к ультрафиолету). При исключительно кожном поражении, захватывающем даже обширные участки, показана лучевая терапия на γ-установках или на электронном ускорителе, облучение должно захватывать только дерму, суммарная доза на очаг – 3–4 Гр.

Такой подход позволяет получить многолетние ремиссии даже при поражении почти всего кожного покрова, хотя требует от радиолога большого упорства и точности в последовательности облучаемых полей. При локальных формах терапевтический эффект могут обеспечить хирургическое иссечение изолированых очагов и применение мазей с цитостатиками.

В-клеточные лимфомы (лимфоцитомы) кожи больше известны как вторичный процесс – результат метастазирования в кожу лимфоцитом при некоторых формах хронического лимфолейкоза. Чаще такой процесс в коже бывает диссеминированным. Первичные В-клеточные лимфоцитомы мало склонны к метастазированию в костный мозг, в некоторых случаях вызывают нодулярную инфильтрацию кожи. Это, как правило, доброкачественный процесс. Клеточную основу наряду с лимфоцитами могут составлять плазматические клетки. На коже имеются эритематозно-сквамирующие бляшки, множество папулезных высыпаний вишневого цвета.

В гистологическом препарате при такой В-клеточной лимфоме эпидермис не изменен, лимфатические или лимфоплазмоклеточные инфильтраты располагаются в дерме и в

верхнем слое подкожной клетчатки, не связаны с сосудами и придатками кожи. Над дермой сохраняется полоска неизмененного коллагена.

Появление среди таких высыпаний подкожных плотных узлов шаровидной формы, изъязвляющихся в центре, указывает на трансформацию лимфоцитомы в саркому. Всю толщу дермы занимает инфильтрат из крупных бластных клеток. Поражение кожи может быть локальным и солитарным.

Изолированная лимфоцитома удаляется оперативным путем и не требует лучевой терапии. Для лечения диссеминированной лимфоцитомы кожи применяют отдельные цитостатические препараты: хлорбутин (по 2 мг в день) или метотрексат (по 15–20 мг 2 раза в неделю), можно использовать глюкокортикостероидные гормоны, однако их длительное применение в малых дозах ведет к известным осложнениям. Целесообразно использовать пульстерапию преднизолоном по 60 мг 3 раза в течение 1–2 недель с последующей полной отменой.

В-клеточные лимфоцитомы требуют детального изучения.

Лимфосаркомы

Клиническая картина лимфосарком очень полиморфна. В одних случаях первым симптомом болезни бывает увеличение лимфатического узла (селезенки) или яичка, доли щитовидной железы, имеющих плотную консистенцию. В других случаях выявлению опухоли могут предшествовать картина отравления, появление аутоиммунной гемолитической анемии, капилляротоксикоза, полиартрита, экземоподобных высыпаний на коже. Болезнь может начаться и с синдрома сдавления венозных и лимфатических сосудов с нарушением функции органа. Саркомы, как и лимфогранулематоз, в редких случаях дают асептические некрозы пораженных тканей с образованием свищей.

Картина крови не имеет специфических особенностей: красная кровь (за исключением гемолиза и распространения процесса в костный мозг) не страдает, количество лейкоцитов может быть нормальным или слегка повышенным без существенных изменений в формуле. Т-лимфобластные саркомы могут сопровождаться эозинофилией в крови и костном мозге. СОЭ может быть и нормальной, и повышенной. В случаях лейкемизации лимфосаркомы картина крови напоминает острый лейкоз, который определяется подавлением нормальных ростков кроветворения, бластозом в крови и костном мозге. В некоторых случаях лимфосаркомы в крови отмечается абсолютный лимфоцитоз, а в костном мозге – высокий процент зрелых лимфоцитов.

Диагностика

Заподозрить гематосаркому можно в том случае, когда появляется где-либо плотная опухоль, не причиняющая на первых порах беспокойства больному. Показанием к биопсии служит такая опухоль в лимфатическом узле, на коже, в желудке, кишечнике, миндалинах. Отсутствие клинических признаков говорит скорее в пользу опухолевой, а не воспалительной природы образования.

Если обнаруживается плотный безболезненный лимфатический узел после перенесенного «на ногах» катара, например, то нельзя торопиться с биопсией: врач несколько недель наблюдает за больным, иногда проводя антибиотикотерапию, прежде чем решиться на биопсию. Подчелюстные (около угла нижней челюсти) лимфатические

узлы, столь часто увеличенные при хроническом тонзиллите, редко бывают первичной локализацией гематосаркомы.

Клинической особенностью болезни Беркитта является частота поражения лицевых костей черепа, в первую очередь верхней челюсти и орбиты. При распространении опухоли часто поражаются органы брюшной полости, почки, надпочечники. В отдельных случаях процесс начинается с них, и тогда имеет худший прогноз. При лимфосаркоме Беркитта часты метастазы в нервную систему, особенно спинной мозг, реже бывает поражение черепных нервов. Лишь в 1% случаев вовлекаются периферические лимфатические узлы, редко увеличивается селезенка. Лимфосаркома Беркитта способна к лейкемизации.

Клетки этой опухоли бластного типа, нередко с вакуолизацией цитоплазмы и даже ядра, с базофилией узкого ободка цитоплазмы; на фоне их диффузной пролиферации располагаются неопухолевые макрофаги, придающие гистологическому препарату своеобразную картину «звездного неба». Иммунологическое типирование показало В-клеточную природу лимфосаркомы Беркитта.

При лимфосаркоме периферических лимфатических узлов чаще всего первичная опухоль обнаруживается на шее в надключичном пространстве. Метастазы появляются в окружающих лимфатических узлах, симметричной области шеи, в средостении.

Среди лимфобластных сарком лимфатических узлов необходимо выделить детский вариант с диффузным ростом, быстрой лейкемизацией, метастазированием в центральную нервную систему. По этой причине диагностика лимфосаркомы лимфатического узла у ребенка предполагает программное лечение по принципам терапии острого лимфобластного лейкоза детей.

Лимфосаркома вилочковой железы у детей имеет выраженную злокачественность: процесс быстро метастазирует в оболочки мозга и в яички; улучшение, если и наступает, бывает обычно нестойким. Гистологически эта саркома всегда диффузная; она происходит из Т-клеток.

Из-за быстрого метастазирования эта саркома часто диагностируется уже при картине острого лимфобластного лейкоза, об истинном происхождении которого говорят большие опухолевые объединения в средостении, обнаруживаемые рентгенологически. Лечение должно проводиться по программе терапии острого лимфобластного Т-клеточного лейкоза с обязательным облучением первичного очага поражения и метастаз в вещество головного мозга, яички.

Первичное расположение лимфосаркомы в желудке (составляет 1–5% опухолей желудка) обусловливает тяжесть в животе, боли после еды, иногда желудочно-кишечное кровотечение. Диагноз ставят с помощью биопсии (обязательно с отпечатком биоптата) при гастроскопии. Рентгенологически такая опухоль обычно неотличима от рака.

Лечение изолированной лимфосаркомы желудка оперативное.

Лимфосаркома селезенки сопровождается увеличением органа: появляется тяжесть в левом подреберье, пальпаторно обнаруживается плотный край селезенки. Пунктат селезенки показывает преобладание бластов. Иногда лимфосаркома селезенки вызывает явления гиперспленизма, в крови снижается уровень лейкоцитов, тромбоцитов, реже – эритроцитов. Скорость увеличения селезенки весьма различна у разных больных. В крови может не быть никаких изменений, хотя иногда наблюдается абсолютный лимфоцитоз, возможны и тени Гумпрехта. Костный мозг при лимфосаркоме селезенки в начале

болезни обычно нормален, по данным и пункции костного мозга и трепанобиопсии. Лимфосаркома селезенки бывает диффузной и нодулярной.

В последнем случае отмечаются хорошо очерченные скопления молодых лимфоидных клеток – псевдофолликулы, центры размножения в них отсутствуют. В красной пульпе также обнаруживается много молодых элементов.

Наиболее рациональным способом лечения следует признать лучевую терапию – близкофокусное рентгеновское облучение или облучение электронным пучком в дозе около 40 Гр на очаг.

Лимфосаркома легкого при изолированном расположении выявляется поздно. При генерализованном поражении заболевание может спровоцировать своеобразное воспаление легких: сухой кашель, нарастающую одышку, высокую лихорадку, «бледный цианоз», легкий цианоз губ. Антибиотикотерапия на первых порах может снизить температуру, но общее состояние остается тяжелым. Вскоре температура вновь поднимается до высоких цифр (39–40°С) и не снижается. Общая интоксикация при этом выражена весьма умеренно, преобладает прогрессирующая дыхательная недостаточность.

В отличие от легочной недостаточности воспалительного происхождения при лимфосаркоме легкого больные, задыхаясь, не могут принять сидячее положение, они вынуждены лежать. Рентгенологически распространенная лимфосаркома легких напоминает диссеминированный милиарный туберкулез. Диагноз лимфосаркомы легких ставится по данным биопсии легкого. На аутопсии пораженные легкие настолько плотные, что буквально стоят на секционном столе, не распластываясь.

Гистологически наблюдается диффузное разрастание молодых лимфоидных клеток, способствующих развитию крупных пролифератов, инфильтрирующих интерстициальную ткань легкого, альвеолярные перегородки.

При лимфосаркоме легкого следует проводить курсы полихимиотерапии.

Лимфосаркома миндалин заслуживает специального выделения ввиду особенностей ответа опухоли на терапию.

Клиническая картина болезни не имеет каких-либо специфических черт: быстро или медленно прогрессирующее увеличение миндалин, чаще вначале одной из них. Биопсия обнаруживает лимфосаркому нодулярного или диффузного типа. Точно так же протекает и лимфоцитома миндалин: дифференцировать эти опухоли можно лишь на основании цитологического и гистологического исследования. Метастазы в лимфатические узлы шеи не служат противопоказанием к лучевой терапии (15–25 Гр на очаг суммарно) на область миндалин – всегда обеих, даже если увеличена лишь одна. В дальнейшем (через 2–3 месяца после окончания лучевой терапии) целесообразно провести 6 курсов СОР. Ремиссии могут быть многолетними.

Глава 3. Патология системы гемостаза

Основные методы диагностики нарушений системы гемостаза и их клиническое значение

Используемые в клинике методы исследования системы гемостаза можно разделить на характеризующие тромбоцитарно-сосудистый гемостаз, коагуляционный гемостаз, состояние системы фибринолиза и выявляющие внутрисосудистое свертывание крови и вторичную активацию фибринолиза.

Наиболее широко используются функциональные методики, отражающие участие разных звеньев и компонентов системы в гемостатических реакциях и поддержании жидкого состояния крови. Реже его определяют по эстеразной активности факторов свертывания крови и фибринолиза на белковых, синтетических и других субстратах. В ряде случаев используют и иммунологическое определение компонентов системы и их дериватов (производных). Параллельное применение функциональных и иммунологических методик позволяет разграничивать разные молекулярные варианты дефицита компонентов системы гемостаза – формы, связанные с нарушением их синтеза, и варианты, при которых исследуемый фактор синтезируется в функционально неполноценной форме. В последнем случае низкая активность компонента сочетается с нормальным или почти нормальным содержанием его антигена в плазме.

Иммунологические тесты широко используют и для идентификации внутрисосудистого свертывания крови и фибринолиза. С их помощью определяют фибринопептиды, продукты деградации фибриногена (ПДФ), а также появление в крови новых антигенных маркеров (так называемых неоантигенов), образующихся при взаимодействии тромбина с антитромбином III, а также плазмина с антиплазмином.

Тесты, характеризующие состояние тромбоцитарно-сосудистого гемостаза

Методы определения устойчивости сосудов микроциркуляторного русла

Ориентировочным методом, посредством которого можно определить состояние микрососудов, является проба щипка, которая при их повышенной ломкости становится положительной. Сущность такой пробы состоит в образовании синяка при сдавлении складки кожи в подключичной области и кровоточивости в местах инъекций. Более точно устойчивость капилляров определяют с помощью манжеточной пробы (пробы со жгутом) Кончаловского – Румпеля – Леде. Тест выполняется следующим образом: на верхней части ладонной поверхности предплечья очерчивают круг диаметром 5 см, после чего манжетой от тонометра сдавливают плечо в течение 5 мин. При проведении такой процедуры давление в манжетке должно составлять 90–100 мм рт. ст. Через 5 мин после снятия манжеты подсчитывают число мелких кровоизлияний на коже в очерченном круге. Норма – до 10 кровоизлияний, слабоположительная проба – 11–20 кровоизлияний, положительная – 20–30, резко положительная – более 30.

Баночная проба (проба Нестерова): на ладонные поверхности обоих предплечий накладывают баночки от аппарата Нестерова, в которых отсасыванием создается разрежение 150 мм рт. ст. Через 1 мин проверяют, появились ли кровоизлияния. В зависимости от полученных результатов давление ступенеобразно понижают на 25 мм рт. ст., каждый раз с одноминутной экспозицией (паузой). При нормальном гемостазе

кровоизлияния появляются при 190–200 мм рт. ст., а в случае сниженной устойчивости капилляров – при более высоком давлении.

Сосудистые пробы положительны при всех тромбоцитопениях с содержанием кровяных пластинок в крови ниже 40–60 × 109/л, а также при многих первичных и симптоматических структурных дефектах и дисфункциях тромбоцитов, в том числе при гемобластозах, уремии, С-гиповитаминозе. У некоторых женщин тесты положительны без патологии тромбоцитов, особенно при менструации.

Методы определения времени кровотечения

В пробе Дьюка определяют время кровотечения из прокола кожи глубиной 3,5 мм. Прокол производится у нижнего края мочки уха. В норме продолжительность кровотечения составляет не более 4 мин. Существуют и более чувствительные методы, в которых время кровотечения определяется на фоне венозного стаза и повышенного давления крови в капиллярах. Для этого на плечо накладывают манжету тонометра, создавая в ней давление, равное 40 мм рт. ст. В тесте Айви на фоне такого венозного стаза прокалывают кожу на ладонной поверхности предплечья на глубину 3 мм, в методе Борхгревинка-Ваалер делают поперечные надрезы кожи глубиной 1 мм и длиной около 8 мм. По методу Шитиковой кожу прокалывают в области концевой фаланги, после чего палец погружают в сосуд с определенным количеством подогретой воды. При этом определяют не только время кровотечения, но и количество теряемой крови. Норма времени кровотечения по Айви и Шитиковой составляет до 8 мин, по Борхгревинку-Ваалер – до 10–12 мин. Оно удлиняется при глубоких тромбоцитопениях и многих (но далеко не всех) нарушениях функции тромбоцитов, что особенно резко выражено при болезни Виллебранда. При гемофилиях время кровотечения нормальное либо практически нормальное.

Подсчет количества тромбоцитов в периферической крови производится в камере Горяева при использовании в качестве разводящей жидкости 1%-ного раствора оксалата аммония. При подсчете пользуются микроскопом с фазовоконтрастной приставкой или с подкрашиванием. Норма тромбоцитов – 180–350 × 109/л. Возможно автоматизированный подсчет выполнять с помощью счетчиков частиц. Подсчет тромбоцитов важен для диагностики тромбоцитопений, тромбоцитопатий, протекающих с уменьшением количества тромбоцитов в единице объема крови, а также для диагностики заболеваний с интенсивным депонированием тромбоцитов в селезенке, в гигантских ангиомах, в микрососудах при их массивных дисплазиях, в очагах массивного тромбообразования и при ДВС-синдроме. Особенно значительно уменьшение количества тромбоцитов в единице объема крови при множественном микротромбообразовании, связанном с интенсивной агрегацией (слеплением) тромбоцитов.

Определение размера тромбоцитов осуществляется в окрашенном определенным красителем мазке с помощью окулярного микрометра. Тромбоциты человека по диаметру подразделяются на микроформы (менее 2 мкм в диаметре), мезоформы (2–4 мкм), макроформы (4–6 мкм) и мегалоформы (более 6 мкм). При гиперрегенераторных тромбоцитопениях с укороченной продолжительностью жизни кровяных пластинок (иммунные тромбоцитопении, формы потребления) увеличивается число крупных пластинок. При разных тромбоцитопатиях могут преобладать либо микроформы (синдром Вискотта – Олдрича), либо гигантские тромбоциты (аномалии Мея – Хегглина, Бернара – Сулье).

Электронно-микроскопическое исследование тромбоцитов позволяет изучить их ультраструктуру. Особое значение имеет содержание гранул разной плотности, поскольку при большой группе тромбоцитопатий в кровяных пластинках мало плотных гранул.

Сканирующая электронная микроскопия и световая микроскопия позволяют визуально оценивать изменения формы тромбоцитов, их способность распластываться и образовывать отростки, определять процесс дегрануляции (выделения веществ из гранул тромбоцитов).

Исследование адгезивности (специфическое свойство «прилипать» к чужеродной поверхности, поврежденной сосудистой стенке и лейкоцитам) тромбоцитов осуществляется путем просасывания крови с определенной скоростью через поливиниловую трубку, заполненную стандартными стеклянными шариками диаметром 0,5 мм, через косичку из стекловолокна или через трубки, заполненные коллагеном. Об адгезивности судят по уменьшению числа тромбоцитов в крови до и после фильтрации. Исследование проводится в закрытой системе, так как соприкосновение крови с воздухом, особенно в условиях перемешивания, существенно искажает результаты. Ближе к естественным условиям исследование адгезивности тромбоцитов человека в отрезке сосуда с предварительно удаленным эндотелием (внутренней оболочкой).

Показатели, соответствующие норме, свои в каждой лаборатории, поскольку результаты определения зависят от техники исследования. Нормальные показатели адгезивности тромбоцитов чаще составляют 20–50%. Диагностическое значение имеет резкое снижение (менее 10%) адгезивности, что связано либо с качественной неполноценностью тромбоцитов, либо с дефицитом в плазме фактора Виллебранда.

Исследование агрегационной функции тромбоцитов осуществляется несколькими методами: микроскопическим, фотометрическим и визуальным. Микроскопическая методика заключается в подсчете и определении величины агрегатов в плазме, богатой тромбоцитами, после добавления стимуляторов агрегации. При проведении фотометрического исследования происходит графическая или потенциометрическая регистрация процесса. При визуальном методе регистрируются момент начала агрегации и ее интенсивность. Исследования выполняют при постоянном помешивании и поддержании постоянного температурного режима. В качестве стимуляторов агрегации тромбоцитов используют адреналин, АДФ в разных концентрациях, коллаген или вытяжки из соединительной ткани, тромбин, арахидоновую кислоту, тромбоксан, ристомицин.

Для выявления нарушения функции тромбоцитов у детей раннего возраста существует специальная оригинальная микрометодика, требующая всего 0,4 мл плазмы. В качестве стимулятора агрегации в этом тесте используются собственные эритроциты обследуемого (данный тест носит название гемолизат-агрегационного).

Развернутое исследование агрегационных функций тромбоцитов имеет первостепенное значение для диагностики тромбоцитопатий, оценки действия на тромбоцитарный гемостаз различных лекарственных средств, изучения сохранности тромбоцитов при проведении плазмафереза или цитафереза, проведении метода гемосорбции, при использовании гемодиализа, а также аппаратов искусственного кровообращения. Существенное значение данное исследование имеет и для распознавания тромбофилических состояний.

Исследование спонтанной агрегации тромбоцитов в кровотоке проводится с помощью сканирующей электронной микроскопии либо по убыли из крови тромбоцитов после

осаждения агрегатов. При наклонности к тромбозам, тромбоэмболиях и синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания показатели нередко нарастают.

Ретракция кровяного сгустка – широко распространенный тест, характеризующий способность тромбоцитов стягивать волокна фибрина в сгустке, в результате чего объем сгустка уменьшается и из него отжимается сыворотка.

При исследовании цельной крови на показатели ретракции влияют гематокрит и содержание эритроцитов: при анемии выделяется больше сыворотки, при полиглобулиях – значительно меньше. Следует отметить, что ретракция наиболее зависит от количества тромбоцитов и их функционального состояния, а также от количества фибриногена. При глубокой тромбоцитопении сгустки не подвергаются ретракции, она нарушена и при ряде тромбоцитопатий (тромбастения Гланцманна, тяжелая уремическая тромбоцитопатия), снижена при значительной гиперфибриногенемии.

Продолжительность жизни тромбоцитов в циркуляции наиболее точно определяется с помощью радиоактивной метки.

В норме полупериод нахождений данных клеток в кровяном русле составляет 4–5 дней. При различных патологических состояниях: тромбоцитопениях, характеризующихся интенсивной убылью кровяных пластинок в тромбы и ангиомы, депонированием и размягчением этих клеток в селезенке и печени – данное время укорачивается (в тяжелых случаях до нескольких часов).

Определение антитромбоцитарных антител имеет значение для разграничения иммунных и неиммунных тромбоцитопений.

Тесты, выявляющие готовность тромбоцитов к формированию тромбов

В последние годы разрабатываются новые методы, определяющие повышенную готовность тромбоцитов к соединению в фибриновые сгустки, изменение их чувствительности к плазменным стимуляторам и ингибиторам агрегации.

К данной группе можно отнести методы определения антиагрегационной активности сосудистой стенки.

Методы исследования коагуляционного гемостаза

Вначале необходимо оценить конечный этап свертывания крови, так как при его нарушении искажаются показания всех остальных коагуляционных проб. Исследование этого этапа включает в себя определение тромбинового времени (ТВ), времени свертывания крови, содержания в плазме фибриногена и стабилизации фибрина фактором XIII.

Тромбиновое время плазмы или крови дает общее представление о состоянии конечного этапа свертывания.

Увеличение тромбинового времени может быть обусловлено следующими причинами:

1) выраженной гипофибриногенемией – менее 1–0,7 г/л (100–70 мг%);

2) избытком в крови гепарина;

3) накоплением в плазме продуктов деградации фибриногена с антикоагулянтным и антиполимеразным действием, встречающимся при синдроме диссеминированного

внутрисосудистого свертывания, массивных тромбоэмболиях, лечении стрептокиназой и другими фибринолитиками;

4) молекулярными аномалиями фибриногена, наследственными или вторичными, например при заболеваниях печени;

5) парапротеинемией при миеломной болезни, болезни Вальденстрема и других заболеваниях.

Количественное определение фибриногена в плазме

Норма составляет 2–4 г/л (200–400 мг%). Снижение содержания фибриногена в плазме наблюдается при остром синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания (вплоть до полного или почти полного исчезновения свертывающегося фибриногена). Это легко устанавливается и по тому, что в теряемой больным крови, а также в ее образцах, полученных из вены, образуются не полноценные сгустки, а лишь небольшие свертки или мелкие хлопья фибрина. Такой плохо свертывающийся фибриноген, или растворимый фибрин, является одним из признаков массивного внутрисосудистого свертывания крови.

Уровень фибриногена в плазме закономерно снижается при фибринолитической терапии и лечении препаратами дефибринирующего действия.

В отличие от этого при хронических, затяжных и подострых синдромах диссеминированного внутрисосудистого свертывания, особенно инфекционно-септического генеза, а также при системных микротромбоваскулитах (болезнь Шенлейна-Геноха) содержание в плазме фибриногена может быть как нормальным, так и повышенным.

Низкий уровень фибриногена в плазме выявляется также при наследственных либо афибриногенемиях, либо гипофибриногенемиях, а также при многих видах дисфибриногенемии.

Гиперфибриногенемия регистрируется при многих острых и затяжных воспалительных, иммунных и деструктивных процессах: пневмонии, ревматизме, ревматоидном артрите, гломерулонефрите, инфаркте миокарда, а также во время беременности.

Определение фибриногена коагуляционными методами затруднено или невозможно во время лечения гепарином, когда свертываемость крови резко нарушается.

Определение фибринстабилизирующего фактора (фактора XIII)

Снижение вышеуказанного фактора отмечается при его наследственном дефиците, а также при вторичном дефиците – остром синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания, лучевой болезни, сепсисе, тяжелых хирургических вмешательствах.

Повышение концентрации фактора XIII наблюдается нередко в тех же ситуациях, что и гиперфибриногенемия.

Вслед за исследованием конечного этапа свертывания крови выполняют скрининговые тесты, характеризующие внутренний и внешний механизмы формирования протромбиназной и тромбиновой активности.

При нормальном тромбиновом времени нарушения говорят о неполноценности более ранних этапов свертывания крови.

В тех ситуациях, когда тромбиновое время удлинено на более ранних фазах процесса, используют так называемые двухступенчатые методики, в которых из исследуемой плазмы предварительно удаляется фибриноген. В этом случае активация свертывающей системы доходит в исследуемой плазме до образования не сгустка, а только тромбина.

Методы исследования внутреннего механизма свертывания

Время свертывания крови – проба, используемая для исследования свертываемости непосредственно у постели больного. Норма в большинстве методов – 5–11 мин. Удлинение времени свертывания выявляется при глубоком дефиците большинства факторов свертывания крови, за исключением факторов свертывания VII и XIII, а также после введения гепарина, активаторов фибринолиза (стрептокиназы, урокиназы), дефибринирующих препаратов, при лечении антикоагулянтами непрямого действия, при накоплении в крови продуктов фибринолиза (синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания). При нормальном тромбиновом времени замедление скорости свертывания крови наблюдается при наследственном, а также приобретенном дефиците факторов VIII, IX, X, XI, XII, V или II.

Тест непригоден для контроля за заместительной терапией и предоперационной подготовки больных гемофилией, поскольку нормализуется уже при 4%-ном содержании факторов VIII и IX в плазме, тогда как надежный гемостаз обеспечивается лишь при повышении уровня этих факторов более 25–30%.

Время свертывания крови, как правило, резко уменьшается при следующей патологии системы гемостаза: тромбофилия, гиперкоагуляция, начальная фаза ДВС-синдрома. Данный вид гиперкоагуляции наиболее типичен для тромбофилии и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Достаточно легко выполнимыми и чувствительными являются стандартизированные по контакту и фосфолипидной активации одноступенчатые пробы.

В каждой лаборатории нормы уточняются применительно к используемым реактивам и вариантам анализов.

Все перечисленные пробы, особенно активированное парциальное тромбопластиновое время, просты, отличаются высокой точностью, воспроизводимостью и чувствительностью. Их показания нарушаются в сторону гипо– или гиперкоагуляции по тем же причинам, что и время свертывания крови. Однако если время свертывания крови не выявляет дефицита факторов VIII и IX при их уровне выше 4%, то активированное парциальное тромбопластиновое время удлинено даже при уровне этих факторов выше 10%, оно часто используется и для контроля за гепаринотерапией.

Методы исследования внешнего механизма свертывания

Определение протромбинового времени по Квику остается надежным способом исследования внешнего механизма свертывания крови. Определяют время свертывания рекальцифицированной плазмы при добавлении к ней стандартного количества тканевого тромбопластина. Последний запускает свертывание путем активации фактора VII по внешнему пути.

Протромбиновое время лучше выражать в секундах, а не в процентах, так как между временем свертывания в тесте и процентным содержанием факторов протромбинового комплекса нет прямой арифметической зависимости.

При нормальном тромбиновом времени тест Квика отражает содержание в плазме не только протромбина (фактор II), но и всех других факторов, участвующих во внешнем механизме свертывания (VII, X, V). Дефицит этих факторов встречается чаще и развивается раньше, чем дефицит протромбина.

Из 4 факторов протромбинового комплекса, определяемых тестом Квика, 3 (VII, X и II) образуются в гепатоцитах при участии витамина К. Эти факторы, как и фактор IX, участвующий во внутреннем механизме свертывания, обозначаются как К-витаминозависимые. Синтез фактора V не зависит от витамина К.

Протромбиновое время удлиняется при наследственном дефиците любого из факторов протромбинового комплекса, а также при смешанной их недостаточности при лечении или отравлении антагонистами витамина К – кумаринами, фенилином, идандионами, варфарином, при нарушении поступления желчи в кишечнике и всасывания витамина К (механическая желтуха), при болезнях печени, в период новорожденности, при интенсивном потреблении факторов протромбинового комплекса или в процессе интенсивного внутрисосудистого свертывания крови, вследствие образования специфических антител.

Следует учитывать, что протромбиновое время существенно удлиняется лишь при снижении факторов протромбинового комплекса ниже 50% нормы. Для выявления умеренных форм дефицита этих факторов используются тесты с разведением исследуемой плазмы в 2 и 4 раза. Полученные результаты сравнивают со стандартной кривой разведения.

Диагностика геморрагических диатезов и тромбофилий завершается количественным определением дефицитных факторов.

Клинические ориентиры диагностики

Направленность и объем исследования системы гемостаза определяются:

1) целью исследования;

2) анамнестическими данными о возможной природе заболевания;

3) анализом клинической ситуации, в которой возникли те или иные нарушения гемостаза.

Цели исследования:

1) нозологическое или синдромное распознавание геморрагического диатеза, определение его тяжести;

2) выявление предтромботического состояния, сдвигов в системе гемостаза при тромбоэмболиях;

3) диагностика синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания;

4) определение участия гуморального звена системы гемостаза в причинах локальных кровотечений, ишемий и инфарктов органов, а также органных нарушений

микроциркуляции при шоковом легком, острой почечной недостаточности, поражении печени;

5) распознавание нарушений гемостаза при микротромбоваскулитах (болезни Шенлейна-Геноха, узловатой эритеме, гломерулонефрите), нарушениях гемодинамики и реологических свойств крови (недостаточности кровообращения, полицитемии и полиглобулиях, парапротеинемиях, синдромах повышенной вязкости, криоглобулинемии);

6) контроль за функцией органов и тканей, синтезирующих компоненты системы гемостаза, например печени и желчеотделения по уровню в плазме факторов V, II, VII, X и IX, синтезируемых гепатоцитами, состояния эндотелия по выработке в нем фактора Виллебранда, простациклина, эндотелиальных активаторов фибринолиза;

7) контроль эффективности гемостатической, заместительно трансфузионной и антитромботической терапии;

8) контроль за системой гемостаза в процессе применения крове– и плазмозаменяющих растворов, при проведении плазма– и цитафереза, гемосорбции, использовании аппаратов экстракорпорального кровообращения, гемодиализа, при протезировании сосудов и клапанов сердца;

9) контроль и своевременная коррекция системы гемостаза при нарушениях, связанных с воздействием на эту систему чужеродных веществ (бактериальных ферментов, змеиных ядов, продуктов деструкции тканей и клеток).

При расспросе больных врач может выявить данные, позволяющие уточнить наследственный или приобретенный характер заболевания, его наследование, выраженность у разных членов семьи, сочетание с другими генетическими дефектами.

Например, известны связи геморрагических диатезов с другими генетическими аномалиями: тромбоцитопатиями – с нарушениями пигментного обмена и аномалиями скелета, телеангиэктазиями (стойкое расширение поверхностных сосудов) – с гиперэластозом кожи, слабостью связочного аппарата, пролабированием клапанов сердца.

Необходимо уточнить связь нарушений гемостаза с различными патогенными воздействиями и фоновыми заболеваниями.

Особое значение имеет детально собранный геморрагический или тромбофилический анамнез: время появления и клинические особенности кровоточивости, склонность к тромбозам у больного и его родственников, причины их усиления, эффективность применявшегося лечения. Уточняют тип кровоточивости.

Объективное обследование больного

Большое значение имеет определение устойчивости микрососудов, времени кровотечения, нарушений свойств кожи (отсутствие пигментации, гиперэластоз), опорно-двигательного аппарата (кровоизлияния в полость сустава, ограничение подвижности в суставах, слабость связочного аппарата с разболтанностью суставов и частыми вывихами, укорочение сухожилий: гиперостозы (патологическое увеличение содержания костного вещества в неизмененной костной ткани), атрофия мышечных волокон), сердца (смещение митрального и трикуспидального клапанов). При осмотре больного врач отмечает наличие доброкачественных сосудистых опухолей, телеангиэктазий, а также парез микрососудов.

Определение типа кровоточивости

При различных геморрагических диатезах и синдромах проявления кровоточивости неодинаковы, в связи с чем большое значение имеет их типирование по данным анамнеза и обследования.

Выделяют 5 типов кровоточивости:

1) гематомный;

2) петехиально-пятнистый;

3) смешанный (синячково-гематомный);

4) васкулитно-пурпурный;

5) ангиоматозный.

При гематомном типе преобладают массивные, глубокие, напряженные и очень болезненные кровоизлияния в суставы, мышцы, под апоневрозы, в подкожную и забрюшинную клетчатку, а также в брюшину и субсерозную оболочку кишечника.

Крупные суставы деформированы, их контуры сглажены, подвижность часто ограниченна, мышцы конечностей в большей или меньшей степени атрофированы. Походка часто нарушена, бывает хромота, больные пользуются палками, костылями, колясками. Гематомы могут разрушать хрящевую и костную ткань, создавая на рентгенограмме картину, напоминающую костную опухоль (псевдоопухоли). Легко возникают гематомы в местах инъекций, особенно внутримышечных. Пробы на длительность кровотечения нормальны или почти нормальны.

Гематомный синдром часто комбинируется с сильными спонтанными посттравматическими, а также послеоперационными кровотечениями. Данные кровотечения по времени возникновения могут быть поздними, возникая не сразу после травмы или операции, а спустя несколько часов после них.

Изолированный гематомный тип кровоточивости характерен для гемофилии А и В.

Петехиально-пятнистый (синячковый) тип характеризуется появлением мелких безболезненных точечных или пятнистых, не напряженных и не расслаивающих ткани кровоизлияний на коже, часто сочетающихся с маточными кровотечениями, носовыми кровотечениями, кровоточивостью десен, реже – с кровоизлияниями в сетчатку глаза, в оболочки мозга и желудочными кровотечениями.

Кровотечения легко вызываются травмированием микрососудов: трением одежды, сжатием конечности манжетой (при измерении артериального давления) или резинками от чулок, а также подкожными инъекциями, легкими ушибами. Пробы на ломкость микрососудов (щипок, укол, манжеточная) в большинстве случаев положительны, время кровотечения обычно удлинено.

Тяжесть этого типа кровоточивости может быть от очень малой, когда больных беспокоит лишь пятнистость кожи, заставляющая даже летом закрывать одеждой руки и ноги, отказываться от посещения пляжей и бассейнов, до выраженной с развитием железодефицитной анемии и снижением трудоспособности. Особенно мучительны обильные маточные кровотечения, иногда требующие удаления матки, а также

кровоизлияния в сетчатку глаза с потерей зрения, упорно повторяющиеся носовые и желудочные кровотечения, кровоизлияния в вещество головного мозга, а также в его оболочки.

Кровоточивость петехиально-пятнистого типа сопровождает тромбоцитопении и дисфункции тромбоцитов (тромбоцитопатии), а также ряд наследственных и вторичных гипо– и дисфибриногенемий, умеренный дефицит факторов V, VII, X и XIII (более глубокий дефицит факторов VII и XIII дает кровоточивость смешанного типа).

Смешанный (синячково-гематомный) тип кровоточивости обусловливает сочетание признаков двух описанных выше видов геморрагического синдрома, но имеет ряд качественных отличий. От гематомного отличается редким и нетяжелым поражением суставов, преобладанием гематом в подкожной и забрюшинной клетчатке, в брыжейке, субсерозной оболочке кишечника (иногда с развитием его непроходимости) и внутренних органах. От петехиально-пятнистого типа рассматриваемая форма отличается обширностью кровоподтеков, уплотнением кожи в местах геморрагического пропитывания. Эти кровоподтеки занимают как бы промежуточное место между синяками и гематомами. В других местах выявляются обычные мелкие кровоизлияния на коже.

При детальном изучении анамнеза в случае кровоточивости смешанного типа почти всегда мелкие кровоизлияния (особенно на месте инъекции, а также повторяющиеся необильные носовые кровотечения) предшествуют появлению гематом. Гематомы чаще немногочисленны, но могут быть очень обширными, приводить к тяжелой анемии.

Васкулитно-пурпурный тип кровоточивости включает в себя возникновение на коже больного кровоизлияний, причиной которых являются воспалительные изменения в микрососудах и в ткани, расположенной вокруг сосудов. Данные изменения обусловлены иммунным поражением сосудов (геморрагический микротромбоваскулит Шенлейна-Геноха, узловатая эритема) или инфекциями (геморрагические лихорадки, вирусные и септические микроваскулиты).

Кровоизлияния появляются на фоне местных экссудативно-воспалительных изменений, поэтому элементы сыпи слегка возвышаются над уровнем кожи, имеют плотную структуру, иногда имеют ободок пигментированной инфильтрации, в некоторых случаях некротизируются, образуются корочки.

Элементы сыпи при ряде форм претерпевают медленное обратное развитие с длительным сохранением пигментации и остаточной инфильтрации. Часто процесс сопровождается другими иммунными, аллергическими или инфекционно-токсическими проявлениями: эритемой, крапивницей, отеком Квинке, лихорадкой, болями в суставах, ревматоидным синдромом, поражением почек (гломерулонефрит, иногда с нефротическим синдромом), кишечника (картина острого живота, мелена) и легких, увеличением селезенки. По всем этим признакам кровоточивость васкулитно-пурпурного типа легко отличить от других форм геморрагического синдрома.

Ангиоматозный тип бывает при сосудистых дисплазиях наследственного или приобретенного генеза – телеангиэктазии (болезни Рандю – Ослера, Луи – Барр, вторичные формы при циррозах печени) и микроангиоматозах. Он отличается упорными повторяющимися кровотечениями из дисплазированных сосудов, чаще – определенной локализации, без кровоизлияний в кожу, подкожную клетчатку и другие ткани.

Наиболее часты, обильны и опасны носовые кровотечения. Реже бывают обостряющиеся кровотечения из расширенных сосудов желудка, кишечника, мочевыводящих путей, легких.

При кровоточивости ангиоматозного типа лабораторное исследование не выявляет первичных нарушений в гуморальном звене системы гемостаза. Исключение составляют лишь редкие формы семейного геморрагического ангиоматоза с тромбоцитопенией, гигантские гемангиомы Казабаха-Мерритта с тромбоцитопенией.

Тромбоцитопении

Под тромбоцитопениями понимают группу заболеваний, характеризующихся понижением количества тромбоцитов ниже нормальных показателей (150 × 109/л).

Понижение количества тромбоцитов связано как с их повышенным разрушением, так и со сниженным образованием.

Тромбоцитопении разделяются на наследственные и приобретенные формы.

Приобретенные формы тромбоцитопений дифференцируются по механизму повреждения мегакариоцитарно-тромбоцитарного аппарата. Среди таких механизмов особое место занимают иммунные механизмы. Их развитие может характеризоваться целым рядом факторов, основными из которых являются: механическое повреждение тромбоцитов, замещение костного мозга опухолевой тканью, угнетение деления клеток костного мозга, повышенное потребление тромбоцитов, мутации, дефицит витамина B12 или фолиевой кислоты.

Выделяют 4 группы иммунных тромбоцитопений:

1) изоиммунные (аллоиммунные), при которых разрушение тромбоцитов связано с несовместимостью по одной из групповых систем крови либо обусловлено трансфузией реципиенту чужих тромбоцитов при наличии к ним антител или проникновением антител к ребенку от матери, предварительно иммунизированной антигеном, отсутствующим у нее, но имеющимся у ребенка;

2) трансиммунные, при которых аутоантитела матери, страдающей аутоиммунной тромбоцитопенией, проникают через плаценту и вызывают тромбоцитопению у ребенка;

3) гетероиммунные, связанные с нарушением антигенной структуры тромбоцита под влиянием вируса или с появлением нового антигена;

4) аутоиммунные, при которых антитела вырабатываются против собственного неизмененного антигена.

Следует отметить, что у большинства больных как наследственной, так и приобретенной тромбоцитопенической пурпурой наблюдается аналогичная реакция костного мозга без увеличения селезенки.

Тромбоцитопении, обусловленные иммунными сдвигами, составляют большую часть всех тромбоцитопений. В детском возрасте, как правило, развивается гетероиммунная форма заболевания, а в более старшем возрасте преобладают аутоиммунные варианты. Антитела, принимающие непосредственное участие в развитии, могут быть направлены против различных клеток системы крови и кроветворения. Такими клетками являются тромбоциты, мегакариоциты или общий предшественник тромбоцитов, лейкоцитов и эритроцитов. По аналогии классифицируются и тромбоцитопении.

Аутоиммунный процесс называют идиопатическим, если причину аутоагрессии выявить не удается, и симптоматическим, если он является следствием другого, основного заболевания.

Идиопатические аутоиммунные тромбоцитопении Соотношение мужчин и женщин, страдающих указанной патологией, составляет примерно 1 : 1,5 при расчете на 100 000 населения. В большинстве случаев идиопатическая тромбоцитопения является аутоиммунной.

Механизм развития

В 1915 г. И. М. Франк предположил, что в основе болезни лежит нарушение созревания мегакариоцитов под влиянием какого-то фактора, предположительно находящегося в селезенке. В 1946 г. Дамешек и Миллер показали, что количество мегакариоцитов при тромбоцитопенической пурпуре не уменьшено, а даже увеличено. Они предположили, что нарушается отшнуровка тромбоцитов от мегакариоцитов. В 1916 г. Казнельсон предположил, что при тромбоцитопенической пурпуре повышается интенсивность разрушения тромбоцитов в селезенке. Многие годы более популярной была гипотеза Франка.

Однако исследования установили, что продолжительность жизни тромбоцитов при любом типе тромбоцитопенической пурпуры остро уменьшается. В норме продолжительность существования данных форменных элементов крови составляет 7–10 суток, а при развитии патологии – всего несколько часов.

При дальнейших исследованиях было выявлено, что в большем проценте случаев тромбоцитопений содержание кровяных пластинок, формирующихся в единицу времени, не уменьшается, как предполагали раньше, а значительно возрастает по сравнению с нормальным их количеством – в 2–6 раз. Увеличение количества мегакариоцитов и тромбоцитов связано с увеличением количества тромбоцитопоэтинов (факторов, способствующих формированию и росту указанных выше клеток крови) в ответ на снижение количества тромбоцитов.

Число функционально полноценных мегакариоцитов не уменьшено, а увеличено. Большое количество молодых мегакариоцитов, быстрое отщепление тромбоцитов от мегакариоцитов и быстрый их выход в кровоток создают ошибочное впечатление, что функция мегакариоцитов при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре нарушается.

При наследственных формах тромбоцитопенической пурпуры продолжительность жизни тромбоцитов укорачивается в результате дефекта в строении их мембраны или в результате дефекта энергетического обмена в них. При иммунных тромбоцитопениях разрушение тромбоцитов происходит вследствие воздействия на них антител.

Процесс образования мегакариоцитов нарушается, как правило, если количество антител против тромбоцитов чрезмерно велико либо если образующиеся антитела направляют свое действие против мегакариоцитарного антигена, который отсутствует на мембране тромбоцитов.

Определение антитромбоцитарных антител (антител против тромбоцитов) сопряжено с большими методическими трудностями, что обусловило большинство расхождений в классификациях тромбоцитопений. Так, во многих работах болезнь Верльгофа делят на две формы: иммунную и неиммунную. Для доказательства иммунной формы болезни

Верльгофа определяют тромбоагглютинины сыворотки (вещества, способствующие «склеиванию» тромбоцитов). Однако при иммунных тромбоцитопениях антитела в большинстве случаев прикрепляются на поверхности тромбоцитов, нарушая тем самым их функцию и приводя к их гибели. При всем этом антитела не вызывают агглютинации тромбоцитов. Метод тромбоагглютинации позволяет определить только антитела, вызывающие агглютинацию («склеивание») тромбоцитов при смешивании сыворотки больного с кровью донора. Нередко «склеивание» возникает при воздействии не только исследуемой, но и контрольной сыворотки. Это связано со способностью тромбоцитов агрегировать (образовывать различного размера агрегаты), и их агрегация практически неотличима от агглютинации. В связи с этим оказалось невозможным использовать для определения антитромбоцитарных антител не только тромбоагглютинацию, но и прямую и непрямую пробы Кумбса.

Тест Штеффена широко использовали для определения антител против тромбоцитов, однако его чувствительность оказалась незначительной. Результаты часто оказывались ложноположительными и при использовании донорской сыворотки и сыворотки больных с другими заболеваниями.

За последние годы были предложены новые, более чувствительные и более надежные, пробы для определения антител против тромбоцитов (антитромбоцитарных антител). Часть методов основана на определении способности антител сыворотки больного повреждать тромбоциты здоровых людей, а также на определении продуктов распада тромбоцитов. У 65% больных тромбоцитопенической пурпурой в сыворотке обнаруживаются антитела, относящиеся к классу IgG. Установлено также, что эти антитела можно выделить из экстрактов селезенки, удаленной у больного тромбоцитопенической пурпурой. Все эти методы определяют лишь антитела, присутствующие в сыворотке крови, что, во-первых, снижает чувствительность, так как в сыворотке далеко не у всех больных имеются антитела, а во-вторых, не позволяет дифференцировать алло– и аутоантитела.

Наибольший интерес представляет метод Диксона. В основе данного метода лежит количественное определение антител, расположенных на мембране тромбоцитов. В норме на мембране тромбоцитов содержится определенное количество иммуноглобулина класса G. При иммунных тромбоцитопениях его количество возрастает в несколько десятков раз.

Метод Диксона представляет большую информативную ценность, но он более трудоемок и не может использоваться в широкой практике. К тому же существует определенная нижняя граница количества тромбоцитов, при которой можно исследовать антитела на их поверхности. При очень низких цифрах метод Диксона неприемлем.

С целью исследования антитромбоцитарных антител рекомендуется использовать иммунофлюоресцентный метод. В данной методике используется параформальдегид, который гасит неспецифическое свечение, образующееся при образовании комплексов «антиген + антитело», оставляя лишь связанное с антитромбоцитарными антителами.

При помощи всех перечисленных методов на поверхности тромбоцитов у большинства больных тромбоцитопенической пурпурой выявляются антитромбоцитарные антитела.

В таком органе, как селезенка, вырабатывается основное количество всех тромбоцитов человеческого организма.

Клиника

Болезнь иногда начинается внезапно, протекает либо с обострениями, либо склонна к затяжному течению.

В некоторых классификациях используется традиционная терминология в определении различных форм тромбоцитопенической пурпуры: ее делят на острую и хроническую. Под хронической формой идиопатической тромбоцитопении подразумевается по существу аутоиммунная, а под острой формой – гетероиммунная тромбоцитопения. Указанную терминологию нельзя признать удачной, поскольку первые клинические проявления заболевания не позволяют отнести конкретный случай идиопатической тромбопенической пурпуры к определенной форме.

Идиопатическая форма болезни развивается без явной связи с каким-либо предшествующим заболеванием, а симптоматические формы наблюдаются при хроническом лимфолейкозе, миеломной болезни, хроническом активном гепатите, системной красной волчанке, ревматоидном артрите. Идиопатическая и симптоматическая тромбоцитопении часто протекают одинаково, но их формы все-таки оказывают определенное влияние на клиническую картину.

Тромбоцитопенический геморрагический синдром характеризуется кожными кровоизлияниями и кровотечениями из слизистых оболочек. Кожные кровоизлияния чаще наблюдаются на конечностях и туловище, главным образом по передней поверхности. Часто бывают кровоизлияния в местах инъекций. Мелкие кровоизлияния чаще возникают на ногах. Кровоизлияния бывают иногда на лице, в конъюнктиве, на губах. Появление таких кровоизлияний считается серьезным симптомом, свидетельствующим о возможности кровоизлияний в головной мозг.

Кровотечения в случае удаления зубов возникают не всегда, начинаются сразу после вмешательства и продолжаются несколько часов или дней. Однако после остановки они, как правило, не возобновляются, чем и отличаются от обостряющихся кровотечений при гемофилиях.

Пробы на ломкость капилляров часто оказываются положительными.

Увеличение селезенки не характерно для идиопатической тромбоцитопенической пурпуры и бывает при некоторых симптоматических формах аутоиммунной тромбоцитопении, связанных с гемобластозами, лимфолейкозом, хроническим гепатитом и другими заболеваниями. Нередко селезенка увеличена и у больных, у которых тромбоцитопения сочетается с аутоиммунной гемолитической анемией. Увеличение печени не свойственно тромбоцитопении. У некоторых больных в период обострения болезни слегка увеличиваются лимфатические узлы, особенно в области шеи, температура становится субфебрильной (до 38°С). Лимфаденопатия (поражение лимфатических узлов), артралгический синдром (боли в суставах) и ускорение СОЭ требуют исключения системной красной волчанки, которая может начинаться с аутоиммунной тромбоцитопении.

В общем анализе периферической крови отмечается снижение количества тромбоцитов (в некоторых случаях до полного их исчезновения) при нормальном или повышенном содержании плазменных факторов свертывания. Вряд ли можно говорить о критической цифре тромбоцитов, при которой появляются признаки геморрагического диатеза. Эта цифра зависит от функционального состояния тромбоцитов. Если содержание тромбоцитов превышает 50 × 109/л, то геморрагический диатез наблюдается редко.

Часто обнаруживаются морфологические изменения в тромбоцитах, такие как увеличение их размеров, появление клеток голубого цвета. Иногда бывают и малые

формы пластинок, отмечается их пойкилоцитоз. Уменьшается количество тромбоцитов отростчатой формы, которые можно визуализировать при фазовоконтрастной микроскопии.

Содержание эритроцитов и гемоглобина в некоторых случаях не отличается от такового при отсутствии патологии. Иногда наблюдается постгеморрагическая анемия. У ряда больных тромбоцитопения аутоиммунного генеза протекает в совокупности с аутоиммунной гемолитической анемией. Морфология эритроцитов зависит от того, имеется ли у больного анемия и какого она происхождения. Увеличение количества ретикулоцитов в крови зависит от интенсивности кровопотери или гемолиза (разрушения эритроцитов). Содержание лейкоцитов у большинства больных – нормальное или несколько увеличенное.

Лейкопения (снижение количества лейкоцитов) наблюдается при сочетанном поражении 2 или 3 ростков кроветворения. В некоторых случаях возможна эозинофилия (увеличение количества эозинофилов).

У преобладающей части больных с рассматриваемой патологией увеличено количество мегакариоцитов в костном мозге. Иногда оно остается в пределах нормы. Лишь при обострении болезни временно снижается количество мегакариоцитов вплоть до полного их исчезновения. Часто обнаруживаются увеличенные мегакариоциты. Иногда в костном мозге обнаруживается раздражение красного ростка, связанное с кровотечением или повышенным разрушением эритроцитов.

При гистологическом исследовании костного мозга в большинстве случаев обнаруживается нормальное соотношение между жиром и кроветворной тканью. Количество мегакариоцитов обычно увеличивается.

Время кровотечения часто бывает удлиненным. Ретракция кровяного сгустка уменьшена. Свертываемость крови у большинства больных нормальная. Нередко при аутоиммунной тромбоцитопении наблюдаются функциональные нарушения тромбоцитов.

Диагностика заболевания основывается на особенностях клинической картины и лабораторных тестах. Прежде всего исключаются аплазия кроветворения, гемобластоз, болезнь Маркиафавы – Микели, витамин В12-дефицитная анемия, метастазы рака, для чего производят стернальную пункцию (пункцию грудины), трепанобиопсию костного мозга, исследуют гемосидерин в моче.

При болезни Маркиафавы – Микели в костном мозге в результате мутации образуются тромбоциты, эритроциты и лейкоциты с неполноценной мембраной, легко разрушающиеся в периферической крови под влиянием определенных веществ. Несмотря на тромбоцитопению, иногда выраженную при этой болезни, кровоточивость наблюдается редко, имеется склонность к тромбозам.

Тромбоцитопения в сочетании с анемией наблюдается при дефиците витамина В12 или фолиевой кислоты. Тромбоцитопения при этом чаще выражена нерезко, и за крайне редким исключением кровоточивости у больных нет.

Особую группу составляют тромбоцитопении потребления, которые являются довольно частыми спутниками тромбозов и ДВС-синдрома. Эти процессы вызывают интенсивную убыль из циркуляции тромбоцитов и фибриногена. В большинстве случаев анамнез и данные обследования позволяют определить симптоматическую тромбоцитопению, но возможны и большие диагностические трудности. Тромбоцитопенический синдром на определенном этапе может быть единственным проявлением скрытого тромбоза или ДВС-

синдрома. Происхождение дефицита кровяных пластинок уточняют в ходе динамического наблюдения за больными и лечения.

В дифференцировке форм в группе наследственных и иммунных тромбоцитопений семейный анамнез в некоторых случаях может оказать незаменимую помощь, однако иногда, особенно при рецессивно наследуемых формах, обследуемый больной остается единственным человеком, страдающим этой болезнью в семье.

Немаловажную помощь для правильной постановки диагноза наследственной тромбоцитопенической пурпуры оказывают морфологическое исследование тромбоцитов, определение их величины, структуры, функциональных свойств, а также другие лабораторные и клинические проявления наследственной патологии, присущие некоторым формам тромбоцитопатии с тромбоцитопеническим синдромом.

Функциональное состояние тромбоцитов нарушается как при наследственных, так и при иммунных формах тромбоцитопенической пурпуры, поскольку антитела не только укорачивают продолжительность жизни тромбоцитов, но и нарушают их функциональную активность.

Число мегакариоцитов при исследовании костного мозга в большинстве случаев остается в пределах физиологической нормы или повышено, лишь изредка в периоды обострения болезни или при ее особо тяжелых формах оно уменьшено.

Таким образом, диагностика аутоиммунной тромбоцитопении основывается на следующих признаках:

1) отсутствие симптомов болезни в раннем детстве;

2) отсутствие морфологических и лабораторных признаков наследственных форм тромбоцитопении;

3) отсутствие клинических или лабораторных признаков болезни у кровных родственников;

4) эффективность глюкокортикостероидной терапии достаточными дозами;

5) обнаружение, если это возможно, антитромбоцитарных антител.

Об аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуре косвенно свидетельствуют сочетание тромбоцитопении с аутоиммунной гемолитической анемией, выявление антиэритроцитарных антител (антител против эритроцитов). Однако отсутствие признаков гемолитической анемии не исключает аутоиммунного происхождения тромбоцитопении.

Во всех случаях аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры следует исключить симптоматические формы, связанные с системной красной волчанкой, хроническим лимфолейкозом, хроническим гепатитом в фазе обострения или рядом других заболеваний.

Лечение аутоиммунных тромбоцитопений любого происхождения складывается из применения глюкокортикостероидных гормонов, удаления селезенки и лечения иммунодепрессантами.

Лечение всегда начинают с назначения преднизолона в средней дозе 1 мг/кг в сутки. В тяжелых случаях эта доза может оказаться недостаточной, тогда через 5–7 дней ее повышают в 1,5–2 раза. Эффект терапии обычно проявляется в первые дни лечения. Вначале исчезает геморрагический синдром, затем начинается увеличение количества

тромбоцитов. Лечение продолжается до получения полного эффекта. Затем начинают снижать дозы и постепенно, медленно отменяют глюкокортикостероиды.

В ряде случаев всего один такой курс гормональной терапии может привести к окончательному излечению. Однако чаще после отмены гормонов или даже при попытке снизить дозу наступает рецидив (обострение заболевания), требующий возврата к исходным высоким дозам препарата. Приблизительно у 10% больных эффект глюкокортикостероидной терапии вообще отсутствует или оказывается неполным: кровоточивость прекращается, а тромбоцитопения остается.

При неполном и нестабильном эффекте лечения глюкокортикостероидными гормонами (обычно через 3–4 месяца от начала терапии) возникают показания к удалению селезенки или назначению иммунодепрессантов. Более чем у 75% больных с аутоиммунной тромбоцитопенией удаление селезенки приводит к практическому выздоровлению, особенно если глюкокортикостероидные гормоны дают хороший, но нестойкий эффект. Результаты удаления селезенки лучше тогда, когда нормализация тромбоцитов наступает от небольшой дозы преднизолона. Улучшение после удаления селезенки бывает стойким практически всегда, если в первые дни после операции содержание тромбоцитов повышается до 1000 × 109/л и более.

Удаление селезенки обычно производят на фоне глюкокортикостероидной терапии, причем за 4–5 дней до операции дозу преднизолона повышают, с тем чтобы уровень тромбоцитов стал по возможности нормальным или субнормальным. За 1–2 дня до операции независимо от того, удалось или не удалось нормализовать уровень тромбоцитов, дозу преднизолона удваивают. В связи с более быстрой элиминацией (выведением) из организма преднизолона, введенного внутримышечно, следует назначать дозу преднизолона, в 2 раза большую, чем при приеме внутрь, при внутривенном введении доза препарата должна быть в 3 раза больше. Таким образом, в день операции следует вводить внутримышечно преднизолон в дозе, превышающей исходную в 4 раза. Это обеспечивает улучшение гемостаза во время и после вмешательства. С 3-го дня после удаления селезенки дозу преднизолона быстро снижают и к 5–6-му дню послеоперационного периода доводят до исходной, а затем в зависимости от эффекта операции начинают медленное снижение дозы и постепенную отмену глюкокортикостероидных гормонов. При уменьшении количества тромбоцитов на фоне снижения преднизолона его интенсивность замедляют.

Даже при неэффективном удалении селезенки более чем у половины больных кровоточивость исчезает, хотя уровень тромбоцитов остается низким. У части из них наблюдается отсроченный эффект операции – медленное повышение уровня тромбоцитов в последующие 5–6 месяцев и более. Нередко после удаления селезенки проявляется терапевтическое действие ранее неэффективных глюкокортикостероидов, причем удается долго использовать прерывистые курсы сравнительно малых доз гормонов.

Наибольшие трудности в терапевтическом плане представляют собой больные аутоиммунными тромбоцитопениями после неэффективного удаления селезенки, у которых возврат к гормональной терапии оказывается безрезультатным или дает временный и нестойкий эффект даже при применении высоких доз гормонов. Этим больным показана терапия цитостатическими иммунодепрессантами в сочетании с глюкокортикостероидными гормонами. Эффект иммунодепрессивной химиотерапии проявляется через 1,5–2 месяца, после чего постепенно отменяют глюкокортикостероидные гормоны.

В качестве иммунодепрессантов применяют имуран (азатиоприн) по 2–3 мг/кг в сутки, продолжительность курса – до 3–5 месяцев; циклофосфан (циклофосфамид) по 200 мг/сут

(чаще – 400 мг/сут), на курс – около 6–8 г; винкристин – по 1–2 мг/м2 поверхности тела 1 раз в неделю, продолжительность курса – 1,5–2 месяца. Винкристин имеет некоторое преимущество перед другими иммунодепрессантными препаратами, но он иногда вызывает полиневриты.

При симптоматических аутоиммунных тромбоцитопениях, осложняющих системную красную волчанку и другие диффузные болезни соединительной ткани, гемобластозы, лечение иммунодепрессантами начинают рано, спленэктомию производят обычно только при неэффективности цитостатических средств и выраженном геморрагическом синдроме, иногда по жизненным показаниям. Указанная тактика касается только тяжелых форм болезней соединительной ткани. При стертых формах болезни, особенно у молодых людей, более рациональным является удаление селезенки с последующим лечением цитостатическими средствами при отсутствии эффекта от операции и применения глюкокортикостероидных гормонов.

Применение иммунодепрессантов до удаления селезенки в случае аутоиммунной тромбоцитопении является нерациональным. Цитостатическое лечение требует индивидуального подбора эффективного препарата, так как никаких критериев, позволяющих предвидеть действенность определенного средства, нет. При этом больным врачи назначают достаточно большие дозы цитостатиков и гормональных препаратов в течение длительного промежутка времени. Такое лечение резко ухудшает условия для последующего удаления селезенки, без которой не удается обойтись более чем у половины больных. Эффективность лечения с использованием иммунодепрессантов значительно ниже, чем удаление селезенки. Наконец, у детей и молодых людей цитостатическое лечение чревато мутагенным эффектом (возникновением мутаций различного характера), бесплодием или патологией в потомстве. Исходя из этих соображений удаление селезенки следует считать средством выбора при лечении идиопатической тромбоцитопении, а цитостатическое лечение – «методом отчаяния» при неэффективной спленэктомии.

Лечение приобретенных тромбоцитопений неиммунной природы состоит в терапии основного заболевания.

Симптоматическое лечение геморрагического синдрома при тромбоцитопении включает местные и общие гемостатические средства. Рационально применение аминокапроновой кислоты, эстрогенов, прогестинов, адроксона и других средств.

Местно, особенно при носовых кровотечениях, широко используют гемостатическую губку, окисленную целлюлозу, адроксон, местную криотерапию, аминокапроновую кислоту.

Гемотрансфузии (переливание крови), особенно массивные, резко снижают агрегационные свойства тромбоцитов, что нередко приводит к усугублению тромбоцитопенической пурпуры в связи с потреблением молодых клеток в микротромбах. Показания к гемотрансфузиям строго ограничены, причем переливают только отмытые эритроциты, подобранные индивидуально. При всех разновидностях аутоиммунных тромбоцитопений вливание тромбоцитов не показано, так как оно грозит усугублением тромбоцитолиза («расплавления» тромбоцитов).

Больные должны тщательно исключить из употребления все вещества и медикаменты, нарушающие агрегационные свойства тромбоцитов.

Аутоиммунная тромбоцитопения у беременных

Беременность в большинстве случаев не обостряет аутоиммунную тромбоцитопеническую пурпуру, но тромбоцитопения может повлиять на ее течение. 33% беременностей у больных тромбоцитопенией заканчиваются самопроизвольным выкидышем. Однако у большинства женщин беременность при тромбоцитопениях протекает нормально и в родах, если принимаются необходимые меры, кровотечения бывают редко. Значительная опасность грозит ребенку, у которого еще во внутриутробном периоде нередко бывают признаки разрушения тромбоцитов антителами матери, проникшими в детский организм через плаценту.

При спокойном течении тромбоцитопении без выраженных признаков геморрагического диатеза в большинстве случаев удается воздержаться от применения глюкокортикостероидных гормонов, угрожающих развитием патологии коры надпочечников у ребенка. В родах в этих случаях целесообразно применение преднизолона. Его можно назначить за несколько дней до предполагаемых родов, особенно если ранее глюкокортикостероидные гормоны давали хороший, хотя и нестойкий, эффект. После родов дозу преднизолона можно снизить под контролем количества тромбоцитов. В связи с тем что антитела могут содержаться в молоке и частично всасываться, рекомендуется избегать грудного вскармливания. Вопрос об удалении селезенки в этих случаях решается так же, как и у других больных тромбоцитопенической пурпурой.

Существует мнение, что для профилактики тяжелых травм у ребенка, которые в дальнейшем могут угрожать развитием тромбоцитопении, целесообразно прибегать к кесареву сечению.

В самых тяжелых случаях тромбоцитопенической пурпуры, не поддающихся в предродовой период лечению адекватными дозами преднизолона, с выраженной кровоточивостью у женщины, может возникнуть вопрос одновременно о двух операциях – о кесаревом сечении и удаление селезенки. Однако опасность такого вмешательства, несомненно, велика.

Особенности течения и лечения тромбоцитопенической пурпуры при тиреотоксикозе

Имеется ряд сообщений о сравнительно частом сочетании тромбоцитопенической пурпуры и тиреотоксикоза. Разногласия касаются связи между этими двумя заболеваниями – является ли тромбоцитопения следствием тиреотоксикоза или это два следствия одной причины. Описаны тромбоцитопения, возникшая на фоне выраженного тиреотоксикоза, а также случаи, когда оба процесса возникали одновременно. Клинические проявления тромбоцитопении могут варьировать от нерезко выраженных до тяжелых.

В некоторой литературе имеются данные об эффективности лечения преднизолоном тромбоцитопенической пурпуры на фоне тиреотоксикоза, описаны случаи успешного удаления селезенки. Кроме того, имеется информация об излечении тромбоцитопенической пурпуры после ликвидации тиреотоксикоза. Описаны случаи неполного эффекта от удаления селезенки, а выздоровление от тромбоцитопенической пурпуры наступало после удаления щитовидной железы или лечения радиоактивным йодом.

Хотя имеются серьезные основания предполагать аутоиммунный механизм тромбоцитопении при тиреотоксикозе, не исключается, что она может быть гетероиммунной.

Изоиммунная неонатальная антигеноконфликтная тромбоцитопения

При возникновении несовместимости антитромбоцитарных антигенов матери и ребенка у последнего может развиваться изоиммунная антигеноконфликтная тромбоцитопения.

Частота встречаемости составляет 1 случай на 5000 новорожденных. Отличительной особенностью антигеноконфликтной тромбоцитопении от гемолитической анемии новорожденных является то, что она может проявляться в отличие от последней уже при первой беременности.

Клиническая симптоматика заболевания может появляться уже в первые несколько часов после рождения. Появляются мелкие кровоизлияния на конечностях, а иногда и обширные кровоподтеки. В некоторых случаях наблюдалось кровотечение из пищеварительного тракта. В литературе описаны случаи кровоизлияния в головной мозг.

Количество тромбоцитов снижается сразу после рождения. У большинства детей с материнскими антителами количество тромбоцитов снижается до 50–30 × 109/л. Иногда количество тромбоцитов становится нормальным через 2–3 дня, но может остаться сниженным до 2–3 недель. Количество мегакариоцитов – нормальное или увеличенное. В сыворотке матери можно выявить антитела, вызывающие агглютинацию («склеивание») тромбоцитов ребенка. Чаще бывает иммунизация матери антигеном, расположенным на поверхности тромбоцитов ребенка или его отца, но отсутствующим у матери.

Дифференциальную диагностику проводят прежде всего с тромбоцитопенией новорожденных, связанной с проникновением материнских аутоантител.

Лечение – симптоматическое. Глюкокортикостероидные гормоны несколько уменьшают разрушение тромбоцитов. В некоторых случаях помогает обменное переливание тромбоцитов.

Трансиммунная неонатальная тромбоцитопения, связанная с проникновением материнских аутоантител

Эта форма тромбоцитопенической пурпуры наблюдается у новорожденных, родившихся от матерей с аутоиммунной тромбоцитопенией. У 34–75% таких детей в результате проникновения аутоантител через плаценту непосредственно после рождения снижается уровень тромбоцитов.

Клиническая картина болезни зависит от степени снижения уровня тромбоцитов. В большинстве случаев оно остается лабораторным симптомом, не дающим клинических проявлений. Если снижение количества тромбоцитов значительное, то у детей наблюдаются мелкие кровоизлияния, синяки, редко – кровотечения из желудочно-кишечного тракта. Крайне редким проявлением данной патологии является кровоизлияние в головной мозг. Пурпура у ребенка может развиться через несколько часов после рождения, но чаще – через 2–3 дня.

Следует отметить, что чем тяжелее тромбоцитопеническая пурпура у матери, тем больше риск возникновения тромбоцитопении у ребенка. Предшествующее удаление селезенки, даже успешное, не всегда предотвращает тромбоцитопению у новорожденного.

Лечение в большинстве случаев не требуется. Клинические признаки болезни постепенно исчезают. При тяжелых формах показаны обменные переливания тромбоцитов. Эффективность глюкокортикостероидных гормонов спорная.

Гетероиммунные тромбоцитопении

Под термином «гетероиммунные тромбоцитопении» расценивают такие тромбоцитопении, при которых антитела вырабатываются против чужого антигена, расположенного на поверхности тромбоцитов. Примером чужеродного антигена являются лекарства, вирусы, также возможно развитие тромбоцитопении в результате изменения антигенной структуры тромбоцитов, под влиянием вирусного воздействия.

Гаптеновые тромбоцитопении, обусловленные воздействием лекарственных препаратов

Впервые данное заболевание было описано в 1865 г. Випан, затем в 1926 г. Розенталь описали кровоточивость после приема хинина. Со временем был установлен ряд лекарств, которые довольно часто развивают гаптеновую тромбоцитопению: хинидин, дигитоксин, сульфаниламидные препараты, рифампицин, гипотиазид, соли золота.

Клиническая картина заболевания обычно развивается на 2–3-и сутки после начала приема лекарства, первыми признаками являются мелкие кровоизлияния, носовые и маточные кровотечения. Количество тромбоцитов снижается до единичных в препарате. Обычно количество мегакариоцитов – в пределах нормы, в некоторых случаях оно повышается. Также возможно резкое снижение количества мегакариоцитов в костном мозге.

У большинства больных через 3–4 дня после отмены лекарства количество тромбоцитов начинает увеличиваться.

Прогноз в большинстве случаев благоприятный, однако в период снижения количества тромбоцитов возможно формирование кровоизлияния в головной мозг.

Лечение в большинстве случаев не требуется. Необходимо отменить все лекарства, которые могут быть гаптенами. Иногда приходится проводить обменные переливания тромбоцитов после плазмафереза.

Гетероиммунные тромбоцитопении, вызванные вирусной инфекцией

Обратимые гаптеновые тромбоцитопении, вызванные вирусной инфекцией, наблюдаются чаще у детей. Они возникают обычно через 2–3 недели после начала вирусной инфекции. Как правило, заболевание начинается после перенесенных кори, ветряной оспы, краснухи. В более редких случаях гетеро-иммунные тромбоцитопении развиваются на фоне гриппа и аденовирусной инфекции. Иногда тромбоцитопению легкой степени тяжести вызывают инфекционный мононуклеоз, а также вакцинация.

В большинстве случаев заболевания формируется иммунный механизм разрушения тромбоцитов. Во-первых, происходит фиксация вируса на поверхности тромбоцитов, что приводит к разрушению клеток под влиянием антивирусных антител. Во-вторых, имеется вероятность изменения антигенной структуры тромбоцитов под влиянием вирусного

агента. Кроме того, возможно разрушение тромбоцитов в результате их агрегации вокруг вируса или другого патогенного микроба, соединенного с антителами. При инфекционном мононуклеозе под влиянием вируса изменяется структура лимфоцитов, что обусловливает выработку антител против собственных клеток организма.

Тромбоцитопении, вызванные вирусной инфекцией, начинаются остро и проявляются мелкими кровоизлияниями, синяками, желудочными и почечными кровотечениями. Количество тромбоцитов снижается до 20 × 109/л и ниже. Обнаруживаются крупные тромбоциты. Количество мегакариоцитов увеличивается. Продолжительность жизни тромбоцитов укорачивается, а образование тромбоцитов в единицу времени увеличивается.

Гормональное лечение назначают тогда, когда есть выраженные клинические проявления болезни и резкое снижение уровня тромбоцитов. Переливания тромбоцитов у большинства больных неэффективны, но описаны единичные случаи, когда переливание больших количеств тромбоцитов приводило к положительному результату.

Прогноз у большинства больных хороший. Полное выздоровление наступает через 2,5–4 недели. Если болезнь принимает хроническое течение и периодически обостряется, то можно думать не о гетероиммунной, а об аутоиммунной форме рассматриваемой патологии.

Тромбоцитопатии

Тромбоцитопатии представляют собой обширную группу заболеваний, возникающих в результате качественной неполноценности и нарушения функции кровяных пластинок – тромбоцитов. Данная патология является довольно распространенной. Именно с ней связано большинство кровоизлияний, менструальных кровотечений неясного происхождения, десневых и носовых кровотечений, продолжительных подтеканий крови после удаления зубов, при порезах. Такая кровоточивость при сниженном или нормальном содержании тромбоцитов в крови и малоизмененной коагулограмме всегда должна наводить врача на мысль о качественной неполноценности кровяных пластинок.

Среди наследственных геморрагических диатезов регистрируемые тромбоцитопатии занимают по частоте первое место – 36% от общего числа больных. При активном выявлении легких форм заболеваний такой природы этот показатель доходит до 60–65%.

Помимо наследственных форм, часто встречаются всевозможные вторичные нарушения функции тромбоцитов, обусловленные гемобластозами, болезнями печени и почек, токсическими и лекарственными воздействиями, массивными переливаниями крови, ДВС-синдромом, активизацией фибринолиза и многими другими причинами.

Распознавание и дифференцировка тромбоцитопатии базируются на комплексном исследовании гемостаза, функций кровяных пластинок, оценке содержания в них и реакции освобождения тромбоцитарных факторов и гранул, определении числа, размера, морфологии и ряда других свойств этих клеток, а также мегакариоцитов.

Классификация тромбоцитопатий

А. Наследственные и врожденные формы.

1. Формы с преимущественным нарушением агрегационной функции (дизагрегационные).

1.1. Формы с сохраненной «реакцией освобождения»:

а) с развернутым нарушением агрегационной функции: (тромбоцитоастения (тромбастения) Гланцманна I и II типов (молекулярный маркер: отсутствие в мембране гликопротеинов); эссенциальная атромбия; другие формы);

б) парциальные дизагрегационные тромбоцитопатии: (с изолированным нарушением коллаген-агрегации без макроцитоза и других нарушений; аномалия Мея – Хегглина; формы с изолированным нарушением АДФ– и (или) тромбин-агрегации; аномалия Пирсона-Стоба; при наследственной афибриногенемии; другие формы).

1.2. Формы с нарушением «реакции освобождения» и второй фазы агрегации – аспириноподобный синдром, эссенциальная атромбия II типа.

1.3. Болезни недостаточного накопления (недостаточного хранения гранул и их компонентов):

а) с недостатком плотных телец I типа и их компонентов – АДФ, серотонина, адреналина: с альбинизмом (синдром Хержманского – Пудлака); с аплазией лучевой кости; при синдроме Чедиака – Хигаси; формы без альбинизма и аномалий скелета (синдром «серых тромбоцитов»);

б) с недостатком плотных телец II типа (белковых) и их компонентов – фактора 4 (антигепаринового) и его носителя, тромбоглобулина, ростового фактора;

в) с изолированным нарушением хранения лизосом и кислых гидролаз.

2. Формы с преимущественным нарушением адгезии тромбоцитов к коллагену и стеклу (без патологических изменений физиологических видов агрегации).

2.1. Формы с нарушенной ристоцетин-агрегацией:

1) плазменного генеза – болезнь Виллебранда (основная форма, обусловленная парезом синтеза фактора Виллебранда, и некоторые вариантные формы);

2) диспластического тромбоцитарного генеза – макроцитарная тромбоцитодистрофия Бернара – Сулье (молекулярный маркер: дефицит гликопротеина 1);

3) плазменно-пластиночного генеза (синдром Виллебранда – Юргенса).

2.2. Формы с нормальной ристоцетин-агрегацией:

1) некоторые молекулярные варианты болезни Виллебранда;

2) формы с изолированным нарушением адгезии тромбоцитов к коллагену.

3. Формы с дефицитом и снижением доступности фактора (без существенного нарушения адгезивно-агрегационной функции).

3.1. С генетически обусловленным дефицитом фактора 3 – врожденные дефицитные тромбопатии.

3.2. С нарушением доступности (освобождения) фактора 3 при адгезии и агрегации – функциональные тромбопатии.

4. Сложные аномалии и дисфункции тромбоцитов, сочетающиеся с другими генетическими дефектами.

4.1. При иммунных нарушениях – синдром Вискотта – Олдрича (с микротромбоцитопенией).

4.2. При ферментопатиях – гликогенозы I и II типа.

4.3. При дисплазиях соединительной ткани: синдромы Элерса-Данло, Марфана, пролабирование клапанов сердца, гиперэластоз кожи, ангиодисплазия желудка, телеангиэктазии и артериовенозные соустья.

4.4. При врожденных пороках сердца.

5. Недостаточно идентифицированные формы.

5.1. Средиземноморская макротромбоцитопатическая тромбоцитопения с врожденным нефритом и глухотой.

5.2. Тромбоцитопеническая тромбоцитоастения.

5.3. Другие формы.

Б. Приобретенные тромбоцитопатии.

1. При гемобластозах:

а) дизагрегационные гипорегенераторные;

б) формы потребления (при развитии ДВС-синдрома);

в) смешанного типа.

2. При миелопролиферативных заболеваниях и эссенциальной тромбоцитемии.

3. При витамин В12-дефицитной анемии.

4. При уремии (нарушение адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов, доступности фактора 3, реже – ретракции сгустка).

5. При циррозах, опухолях и паразитарных заболеваниях печени (нарушения адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов вследствие метаболических нарушений, секвестрация тромбоцитов в портальной системе, потребление кровяных пластинок при развитии ДВС-синдрома).

6. При других видах ДВС-синдрома и активации фибринолиза – быстрое потребление тромбоцитов и блокада их функций продуктами расщепления фибриногена.

7. Блокада тромбоцитов макро– и парапротеинами (миеломная болезнь, болезнь Вальденстрема).

8. При цинге.

9. При гормональных нарушениях.

10. Лекарственные и токсического происхождения (при лечении ацетилсалициловой кислотой, пиразолоновыми производными, бутазолидинами, бруфеном, β-адреноблокаторами, дипиридамолом, большими дозами папаверина и некоторыми антибиотиками – карбенциллином, пенициллином, транквилизирующими средствами, мочегонными препаратами, нитрофуранами, антигистаминными препаратами, цитостатиками и другими средствами).

11. При лучевой болезни.

12. При массивных переливаниях крови.

13. При больших тромбозах и гигантских ангиомах (тромбоцитопатия потребления).

Многие из перечисленных выше тромбоцитопатий могут сопровождаться более или менее выраженной (постоянной или перемежающейся) тромбоцитопенией, а также снижением активности фактора 3 этих клеток. Оба эти нарушения отражаются в диагнозе.

Иногда трудно установить последовательность тромбоцитопатии и тромбоцитопении в формулировке диагноза, т. е. какое из представленных нарушений является преобладающим. Для правильной постановки диагноза для врача существуют следующие положения.

1. К тромбоцитопатиям относятся все формы нарушений гемостаза, при которых в процессе клинического обследования определяются стабильные (в случае наследственно обусловленной патологии – генетически обусловленные) нарушения тромбоцитов функционального, морфологического и биохимического характера. При этом указанные нарушения не проходят даже в случае нормализации числа тромбоцитов в единице объема крови.

2. Тромбоцитопатии характеризуются тем, что клинические проявления геморрагического синдрома не соответствуют степени тромбоцитопении.

3. Патология тромбоцитов, имеющая наследственный характер, т. е. обусловленная генетическими изменениями, как правило, причисляется к тромбоцитопатиям, что имеет особое значение в случае сочетания патологии кровяных пластинок с другими врожденными дефектами, такими как альбинизм, дисплазия соединительной ткани, аномалии других кровяных клеток, ферментопатии.

4. Тромбоцитопатия является вторичной в том случае, если качественные изменения кровяных пластинок непостоянны, неоднородны и исчезают на фоне излечения тромбоцитопении. Любые нарушения функции тромбоцитов на фоне патологии иммунитета рассматриваются как вторичные.

Наследственные дизагрегационные тромбоцитопатии

Развернутые формы без существенного нарушения «реакции освобождения». Тромбастения Гланцманна. Впервые заболевание было описано в 1918 г. как наследственное, передающееся по аутосомно-рецессивному или доминантному типу наследования с неполной пенетрантностью. Представляет собой геморрагический диатез, при котором отмечается удлинение времени кровотечения, а также полное отсутствие или резкое снижение интенсивности ретракции кровяного сгустка на фоне практически нормального содержания кровяных пластинок в единице крови.

Основную роль в происхождении тромбастении Гланцманна играет наследственный дефицит гликопротеидов II и IIIа в оболочках кровяных пластинок, в результате чего нарушается их взаимодействие с агентами, вызывающими агрегацию («склеивание»). Образование в кровяных пластинках тромбоксана при болезни Гланцманна не нарушено. Содержание в тромбоцитах фибриногена очень различно. Это, так же как и неоднородность некоторых других характеристик, послужило основанием для выделения двух подвидов тромбастении – со сниженным (I тип) и нормальным (II тип) содержанием фибриногена в кровяных пластинках.

Клинические проявления

У больных на коже характерны мелкие кровоизлияния, синяки. Геморрагический синдром заметно более выражен в детском и юношеском возрасте и у лиц женского пола, что создает впечатление о большой частоте тромбастении у женщин, хотя дисфункция тромбоцитов в семьях с этой болезнью встречается одинаково часто у лиц обоих полов.

Наибольшую проблему представляют маточные кровотечения, которые в ряде случаев принимают затяжной характер, приводя к потере довольно большого объема крови, к тяжелой постгеморрагической анемии и геморрагическому коллапсу. Серьезную опасность таят в себе кровоизлияния в сетчатку глаза, в мозг и его оболочки.

Врач при постановке диагноза основывается на выявлении нарушений адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов, нарушений микроциркуляторного гемостаза и ретракции кровяного сгустка при нормальном содержании кровяных пластинок в крови, нормальной их величине, отсутствии видимых морфологических и ультраструктурных изменений.

Все параметры коагуляционного гемостаза при тромбастении Гланцманна остаются нормальными; содержание в плазме фактора 3 тромбоцитов и его освобождение не нарушаются. Исключение составляет крайне редкая форма – тромбопатическая тромбастения, впервые описанная И. М. Франком в 1956 г. При этом заболевании снижена активность фактора 3 тромбоцитов. Количественное определение выявляет дефицит и снижение освобождения фактора 3.

Эссенциальная атромбия впервые описана в 1954 г. По наследованию основным параметрам нарушения функции тромбоцитов и клинике данная патология близка к тромбастении Гланцманна. От тромбастении эссенциальная атромбия отличается неполным нарушением агрегационных функций кровяных пластинок. Ретракция сгустка при эссенциальной атромбии сохранена, содержание актинина в клеточной мембране нормально или немного снижено, сохранена способность тромбоцитов закрепляться на фибрине.

Помимо указанных выше тромбоцитопатий, есть ряд других форм с нарушением всех основных агрегационных функций без существенного ослабления «реакции освобождения» плотных гранул и их компонентов.

Парциальные дизагрегационные тромбоцитопатии без нарушения «реакции освобождения». Парциальная дизагрегационная тромбоцитопатия с изолированным нарушением коллаген-агрегации. Заболевание впервые описано в 1967 г. Дисфункция тромбоцитов характеризуется отсутствием слипания кровяных пластинок, «реакция освобождения» не нарушена, патологии свертывающей системы крови не выявляется. Морфологически тромбоциты не изменены, нарушение их функции не устраняется добавлением нормальной плазмы и антигемофильной плазмы, чем данное заболевание отличается от легкой формы болезни Виллебранда и синдрома Бернара – Сулье. Наследуется заболевание по аутосомно-доминантному типу.

Болезнь проявляется кровоточивостью с раннего детского возраста; наиболее часты пятнистые кровоизлияния на коже, синяки, появляющиеся спонтанно или при самой легкой травме (трение одежды, мытье), кровоизлияния в слизистые оболочки, десневые, носовые и маточные кровотечения. Возможны желудочно-кишечные кровотечения, а также кровотечения при операциях, в родах. Выраженность геморрагического синдрома очень различная. Время кровотечения зачастую удлинено.

Аномалия Мея – Хегглина представляет собой редкую аномалию кровяных пластинок, наследуемую по аутосомно-доминантому типу. При данной патологии тромбоциты увеличиваются в размерах, достигая в диаметре 6–7 мкм и более. По своей морфологии они очень напоминают тромбоциты при аномалии Бернара – Сулье. У большинства больных бывает постоянная или перемежающаяся тромбоцитопения (чаще легкая или умеренная, но в отдельных случаях доходящая до 8–10 × 109/л). Геморрагические явления отмечаются не у всех больных. Установлено, что непосредственной причиной развития тромбоцитопении при рассматриваемой патологии является недостаточное образование тромбоцитов в костном мозге. Время кровотечения нормальное или удлиняется.

Таким образом, аномалию Мея – Хегглина диагностируют на основании тромбоцитопении и гигантских тромбоцитов, доминантного наследования гематологических дефектов. Геморрагический синдром при аномалии Мея – Хегглина в большинстве случаев слабо выражен или отсутствует. Он больше коррелирует с тромбоцитопенией, а не с дисфункцией кровяных пластинок.

Прогноз благоприятен.

Дизагрегационные тромбоцитопатии с нарушением «реакции освобождения». К этой важной группе наследственных дизагрегационных тромбоцитопатий относится ряд заболеваний и синдромов с отсутствием или очень резким ослаблением дегрануляции тромбоцитов и «реакции освобождения» тромбоцитарных факторов в процессе взаимодействия кровяных пластинок с агрегирующими агентами – коллагеном, малыми дозами АДФ и адреналином.

Первые описания наследственных тромбоцитопатий, обусловленных нарушением «реакции освобождения», были опубликованы в 1967 г. Были четко представлены основные критерии диагностики рассматриваемых нарушений гемостаза, в результате чего их распознавание стало общедоступным. В последующие годы в литературе появилось большое число сообщений о таких тромбоцитопатиях, причем отдельные авторы наблюдали многие десятки и даже сотни больных. Эти данные не оставляют сомнения в том, что тромбоцитопатии, обусловленные нарушениями «реакции освобождения», принадлежат к числу наиболее массовых и повсеместно распространенных геморрагических диатезов и с ними связана большая часть «необъяснимых» форм кровоточивости – от легкого появления мелких кровоизлияний до упорных десневых, носовых и маточных кровотечений.

Однако диагностика наследственных нарушений «реакции освобождения» (они передаются по аутосомно-рецессивному или аутосомно-доминантному типу) требует тщательного исключения многочисленных приобретенных форм такой же патологии, в первую очередь обусловленных лекарственными средствами (салицилаты, бруфен, бутазолидоны, ингибиторы МАО, карбенициллин, большие дозы пенициллина и др.). Выраженность и продолжительность действия этих лекарств на функцию тромбоцитов неодинаковы, что нужно учитывать врачу при проведении сравнительной диагностики. Так, например, ацетилсалициловая кислота блокирует «реакцию освобождения» необратимо, в связи с чем эффект ее однократного приема сохраняется до того момента, когда в кровотоке уже значительная часть поврежденных тромбоцитов заменится новыми. Приблизительно таковы же последствия приема индометацина. Нарушения, вызванные карбенициллином, устраняются еще позже – через 10–12 дней. Это заставляет предположить, что указанный антибиотик повреждает не только циркулирующие тромбоциты, но и мегакариоциты.

Наследственные тромбоцитопатии с нарушением «реакции освобождения» неоднородны по механизму развития. Об этом говорит биохимическое исследование тромбоцитов,

выявляющее у разных групп больных неоднотипные изменения в составе ферментов, а также разное сочетание всех этих нарушений с другими генетическими дефектами, в первую очередь с альбинизмом.

Клинически все тромбоцитопатии с нарушением «реакции освобождения» протекают однотипно и сопровождаются более или менее выраженной микроциркуляторной кровоточивостью. Преобладают легкие (около 40%) и латентные (более 20%) формы заболевания; часты мало– и моносимптомные варианты с кровотечениями 1–2 локализаций.

Болезни и синдромы недостаточного накопления или хранения

В эту группу включаются наследственные тромбоцитопатии, при которых нарушение функции кровяных пластинок обусловлено их неспособностью накапливать, а следовательно, и выделять при осуществлении гемостаза АТФ плотные гранулы I и II типа, серотонин, адреналин, фактор 4 и другие вещества. Поскольку все эти вещества хранятся в гранулах и секретируются вместе с ними (т. е. в процессе дегрануляции), то при болезнях «недостаточного накопления» с помощью электронной микроскопии выявляется резкое уменьшение числа или даже полное отсутствие в цитоплазме тромбоцитов плотных гранул I и II типов. Указанные формы патологии иногда обозначаются как болезни (синдромы) отсутствия гранул.

В настоящее время можно выделить следующие группы и формы данной патологии.

Болезни, обусловленные недостатком в тромбоцитах плотных телец I типа и их компонентов (АДФ, серотонина, адреналина)

Нарушения тромбоцитарного гемостаза при этих формах аналогичны регистрируемым при неполноценной «реакции освобождения».

Главными признаками, позволяющими отличить болезни «нарушенного накопления» от нарушений «реакции освобождения», являются следующие:

1) при болезнях нарушенного накопления в тромбоцитах резко уменьшено содержание АДФ, серотонина и адреналина, что можно установить при определении этих веществ специальными методиками;

2) при нарушениях «реакции освобождения» содержание перечисленных веществ в клетках остается нормальным. При болезнях нарушенного накопления, наоборот, резко уменьшено содержание всех данных веществ.

Все болезни накопления подразделяются на две большие группы: без альбинизма и с альбинизмом.

Формы без альбинизма включают несколько разновидностей. При этой форме патологии тромбоцитов часто выявляется легкая или умеренная тромбоцитопения с почти полным отсутствием в крови популяции кровяных пластинок. К этой подгруппе относится большая часть ранее описанных тромбоцитопатических тромбоцитопений.

При болезнях нарушенного накопления содержание в миелограмме мегакариоцитов остается нормальным, но существенно нарушены структура этих клеток и процесс отшнуровки от них тромбоцитов. В мегакариоцитах обнаруживаются нарушение

созревания гранул, задержка развития эндоплазматических мембран, аномальное распределение гликогена, малое количество пузырьков в аппарате Гольджи. В некоторых случаях болезни нарушенного накопления сочетаются с накоплением в тромбоцитах серого пигмента, выявляемого при специальной окраске мазков. Это так называемый синдром «серых тромбоцитов».

Для большинства рассматриваемых форм характерно аутосомно-доминантное наследование, причем связанное с группой крови 0.

Геморрагический синдром при болезнях нарушенного накопления такой же, как и при синдромах с нарушением «реакции освобождения». Он несколько более выражен при сопутствующей тромбоцитопении.

Формы с альбинизмом

Из данной группы болезней накопления раньше остальных был выявлен и более подробно изучен синдром Хержманского – Пудлака. Данный синдром включает в себя сочетание геморрагического диатеза, патологии пигментного обмена (альбинизм) и накопления в кроветворных клетках костного мозга особого пигмента. Рассматриваемое заболевание возникает, как правило, на фоне патологии накопления плотных гранул в тромбоцитах. Как и при других болезнях накопления, дисфункция тромбоцитов при этом синдроме проявляется нарушением различных видов агрегации, низким накоплением в этих клетках АТФ, АДФ, серотонина, почти полным отсутствием гранул высокой плотности. Количество тромбоцитов остается, как правило, нормальным, ретракция кровяного сгустка не снижается. Время кровотечения, как и при всех других тромбоцитопатиях, часто бывает удлиненным.

Наследуется синдром Хержманского – Пудлака аутосомно-доминантно. Связь дисфункции тромбоцитов с альбинизмом указывает на их генетическую общность или сцепленность генов, мутация которых определяет эти нарушения. Кровоточивость при рассматриваемом синдроме обычно умеренно выражена и не представляет серьезной опасности.

Синдром Хержманского – Пудлака наблюдается и у лиц без альбинизма, в семьях с этим синдромом кровоточивость и дисфункция тромбоцитов иногда выявляются и у не альбиносов. Следовательно, к болезням нарушенного накопления без альбинизма нужно относить лишь такие случаи, при которых альбинизма нет ни у самого больного, ни у всех его родственников.

Имеются и некоторые другие различия между болезнями накопления у альбиносов и неальбиносов. Тромбоцитопения встречается очень редко у альбиносов и гораздо чаще у неальбиносов. В тромбоцитах альбиносов гораздо меньше гранул высокой плотности (почти полностью отсутствуют) и серотонина, у них резко снижен уровень пероксидазы липидов в тромбоцитах (в 5–10 раз ниже нормы). У больных-неальбиносов он нормальный. Бывает отложение патологического пигмента в клетках костного мозга больных-альбиносов.

Все это позволяет считать указанные формы болезней накопления разными заболеваниями.

К редко встречающимся генетически обусловленным формам относится синдром нарушения хранения плотных гранул с тромбоцитопенией и отсутствием лучевой кости, или так называемый ТАР-синдром, при котором также иногда наблюдается альбинизм.

Синдром Чедиака – Хигаси – сложное генетически обусловленное заболевание, при котором кровоточивость и дисфункция тромбоцитов сочетаются с резко сниженной резистентностью (устойчивостью) к инфекциям, патологией лейкоцитов, диспигментацией (нарушением пигментации) кожи и глазным альбинизмом (депигментация радужки). Заболевание впервые описали А. М. Чедиак в 1952 г. и О. Хигаси в 1954 г. как аутосомно-рецессивно наследуемую семейную аномалию гранулоцитов и тромбоцитов. Характерны нейтропения (уменьшение количества нейтрофилов), деформация и малые размеры ядер клеток. Направленное движение и фагоцитарная активность (способность к «поеданию» других чужеродных клеток и их обломков) гранулоцитов резко снижены. Из-за недостаточности неспецифического иммунитета отмечается высокая чувствительность к инфекциям – постоянно обостряющиеся отиты, легочные заболевания, тонзиллиты, гнойничковые поражения кожи и т. д. Часто выявляются распространенное увеличение подкожных лимфатических узлов и увеличение печени и селезенки. Нередко наблюдается гипохромная анемия (анемия со сниженным цветовым показателем). Пигментация кожи лица, туловища и конечностей – неравномерная из-за неправильного распределения меланоцитов (клеток кожи, содержащих пигмент, придающий кожным покровам определенную окраску), радужка прозрачна, с красноватым оттенком, часты хориоретиниты, фотофобия (непереносимость яркого света), нистагм (непроизвольные движения глазных яблок).

Исследование тромбоцитов выявляет нарушение хранения и освобождения биологически активных веществ, малое содержание в кровяных пластинках плотных гранул, нарушение агрегации под влиянием различных веществ.

Геморрагический синдром проявляется мелкими кровоизлияниями, синяками и носовыми кровотечениями, но на поздних стадиях болезни возможны обильные желудочно-кишечные кровотечения.

Прогноз неблагоприятен. Больные умирают в возрасте до 10 лет от инфекционных заболеваний (пневмония, менингоэнцефалит, кишечные инфекции), осложненных кровотечениями и анемией. Витаминотерапия и γ-глобулины малоэффективны.

Помимо перечисленных выше форм патологии, дефицит плотных гранул служит составной частью более сложных тромбоцитарных нарушений при синдромах Вискотта – Олдрича, Элерса – Данло, а также при некоторых других тромбоцитопатиях.

Болезни, обусловленные недостатком в тромбоцитах плотных телец II (белкового) типа

Первое упоминание о геморрагическом диатезе, возникающем на фоне нарушения не только АДФ, но и фактора 4 (антигепаринового фактора) тромбоцитов, относится к 1974 г. У наблюдавшегося врачом больного имелся выраженный геморрагический диатез (кровоизлияния в кожу туловища и конечностей, носовые и десневые кровотечения, удлинение времени капиллярного кровотечения) на фоне патологии тромбоцитов. На основании этих данных автор предположил, что фактор 4 хранится в плотных гранулах, хотя в то время было еще не известно о существовании двух типов плотных гранул – небелковых, содержащих АТФ, АДФ, серотонин и т. д., и белковых, в составе которых обнаружены фактор 4, его белковый носитель и другие белки.

В 1977 г. впервые было представлено хорошо документированное описание тромбоцитопатии, обусловленной дефицитом белковых гранул. У больного выявлены

уменьшение этих гранул в цитоплазме кровяных пластинок и одновременно нарушение хранения в них ряда специфических белков – компонентов этих гранул – фактора 4.

Тромбоцитопатии с преимущественным нарушением адгезивности и агрегации тромбоцитов

Наследственные формы плазменного происхождения. Указанную группу геморрагических диатезов составляют многообразные модификации болезни Виллебранда, а также синдром Виллебранда – Юргенса. Характерной чертой наследственных форм является нарушение на различных уровнях и в разных звеньях системы гемостаза. Нарушение функции тромбоцитов носит вторичный характер, оно обусловлено дефицитом VIII фактора свертывания крови (фактор Виллебранда). При дефиците данного фактора нарушается прилипание тромбоцитов. На поверхности тромбоцитов фактор Виллебранда фиксируется путем соединения со специальным рецептором.

Поскольку в основе болезни Виллебранда лежит дефицит антигемофилического белкового комплекса, ее подробная характеристика приведена вслед за описанием гемофилии. Здесь представлена краткая сводка данных об основных проявлениях нарушения функции тромбоцитов при этом заболевании.

Выраженное удлинение времени кровотечения сочетается при болезни Виллебранда со снижением способности тромбоцитов к прикреплению к чему-либо.

Все перечисленные нарушения функции тромбоцитов устраняются нормальной бестромбоцитарной плазмой, а также введением концентрата фактора Виллебранда. Отмытые тромбоциты здоровых людей не агрегируют под влиянием специальных веществ, если их поместить в плазму больного с тяжелой формой болезни Виллебранда. По выраженности этого нарушения судят о том, насколько снижена концентрация фактора Виллебранда в плазме обследуемого больного.

У здоровых людей антиген фактора Виллебранда обнаруживается как в клетках эндотелия (внутренней оболочки сосудов), так и в тромбоцитах. При болезни Виллебранда содержание этого антигена резко снижено не только в плазме и на оболочках тромбоцитов, но и внутри клетки. Агрегация тромбоцитов, а также «реакция освобождения» при болезни Виллебранда не подвержены закономерным нарушениям и чаще всего остаются нормальными. Размеры, масса и структура тромбоцитов при болезни Виллебранда не нарушаются.

При синдроме Виллебранда – Юргенса дополнительно к перечисленным выше патологическим сдвигам выявляется значительное снижение прокоагулянтной активности кровяных пластинок (способности принимать участие в свертывании крови), не устраняемое введением нормальной плазмы.

Наследственные формы тромбоцитарного генеза

Геморрагическая тромбоцитодистрофия, или макроцитарная тромбоцитодистрофия Бернара – Сулье. Встречается это заболевание сравнительно редко, наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Непосредственной причиной развития у больного геморрагического диатеза является первичное нарушение мегакариоцитов и тромбоцитов.

Патология указанных клеток проявляется рядом характерных признаков, наиболее значимыми из которых являются:

1) увеличение размера тромбоцитов, диаметр которых может достигать 6–8 мкм;

2) умеренная тромбоцитопения;

3) отсутствие в структуре мембраны предшественников тромбоцитов и самих тромбоцитов, определенного вещества, взаимодействующего с комплексом «фактор Виллебранда – фактор VIII».

Продолжительность жизни тромбоцитов несколько укорочена, из-за чего нередко наблюдается умеренная тромбоцитопения.

Клиника. Кровоточивость синячкового типа от сравнительно легкой и латентной (скрытой) до тяжелой и даже фатальной. Эти различия никак не коррелируют с наличием или отсутствием тромбоцитопении и ее выраженностью (количество тромбоцитов в крови редко бывает ниже 100 × 109/л), но зависят от содержания аномальных (гигантских) кровяных пластинок: чем их процент больше, тем тяжелее и потенциально опаснее геморрагический диатез.

При тяжелых формах болезни кровоточивость часто возникает уже при рождении и в раннем детском возрасте (множественные кровоизлияния в кожу, носовые, десневые и желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в оболочки и ткань мозга). При формах средней тяжести геморрагические явления возникают позже, они легче, но менструальные кровотечения, особенно ювенильные (юношеские), могут быть настолько обильными и трудно поддающимися лечению, что по жизненным показаниям врачам приходится прибегать к удалению матки.

При легких формах болезни геморрагические явления еще менее выражены и нередко имеют лишь одну локализацию. Тем не менее даже при таких легких формах периодически возникают обильные кровотечения. Серьезную проблему представляют, в частности, ювенильные меноррагии (кровотечения в период менструации) и кровотечения в родах.

Диагноз устанавливают по наличию в крови мегатромбоцитов (тромбоцитов гигантского размера); по резко сниженной способности тромбоцитов к прилипанию при нормальной «реакции освобождения»; по отсутствию или резкому ослаблению агрегации («склеивания») кровяных пластинок, которое не устраняется после добавления донорской плазмы или концентрата VIII фактора свертывания крови, резкому нарушению агрегации тромбоцитов под влиянием фактора VIII.

Сравнивают аномалию Бернара – Сулье прежде всего с болезнью Виллебранда, при которой обнаруживается сходная дисфункция тромбоцитов, и с аномалией Мея – Хегглина, характеризующейся гигантским размером тромбоцитов.

При болезни Виллебранда и аномалии Бернара – Сулье выявляются однотипные нарушения агрегации и адгезивности тромбоцитов, однако происхождение этих нарушений совершенно различно. При болезни Виллебранда они обусловлены дефицитом в плазме фактора Виллебранда и поэтому устраняются добавлением нормальной плазмы, а при аномалии Бернара – Сулье дефектны сами тромбоциты и они не взаимодействуют с фактором Виллебранда, так как лишены необходимых для этого рецепторов. Ненормальность тромбоцитов при аномалии Бернара – Сулье хорошо маркирована и легко распознается по гигантскому размеру этих клеток, тогда как при болезни Виллебранда размеры, масса и структура пластинок остаются нормальными.

Четко разграничиваются рассматриваемые заболевания и по агрегации тромбоцитов под влиянием «бычьего» фактора VIII, как известно, способного агрегировать («склеивать») тромбоциты человека без участия дополнительных реагентов. При болезни Виллебранда «бычий» фактор VIII вызывает нормальную агрегацию, поскольку на кровяных пластинках имеются рецепторы, фиксирующие комплекс «фактор Виллебранда – фактор VIII». При аномалии Бернара – Сулье этот вид агрегации из-за отсутствия на тромбоцитах рецепторов для указанного комплекса не регистрируется или резко ослаблен.

Начальный этап свертывания крови нарушен в той или иной степени при обоих рассматриваемых заболеваниях, что отчетливо выявляется при проведении специфических проб. При болезни Виллебранда это нарушение обусловлено в основном более или менее выраженным снижением активности фактора VIII, что сближает это заболевание по некоторым чертам с гемофилией, а при аномалии Бернара – Сулье – нарушением фиксации на тромбоцитах и замедлением активации факторов свертывания крови VIII, V и IX.

Сложные дисфункции тромбоцитов, сочетающиеся с другими врожденными и наследственными аномалиями

Ранее описывались наследственные формы патологии тромбоцитов, генетически связанные с другими аномалиями клеток крови, иммунитета, пигментного обмена, свертывающей системы крови, скелета.

К числу подобных форм также относят некоторые заболевания и синдромы, при которых дисфункция тромбоцитов сложна и не всегда однотипна, вследствие чего эти нарушения нельзя включить ни в одну из ранее описанных групп.

Синдром Вискотта – Олдрича – наследственное заболевание в виде сочетания геморрагического диатеза, обусловленного тромбоцитопатией и тромбоцитопенией, белковой, иммунной неполноценности, повышенной восприимчивости к инфекции и раннего (в грудном возрасте) появления экземы. Наследуется рецессивно, сцеплено с Х-хромосомой (заболевание передают женщины, болеют только мальчики).

Геморрагический синдром проявляется рано, может преобладать в клинической картине и быть причиной смерти больных. Характерны кровоизлияния в кожу (мелкие кровоизлияния, синяки), кровотечения из слизистых оболочек, в том числе обильные желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в мозг и его оболочки.

Кровоточивость обусловлена тромбоцитопенической тромбоцитопатией. Ее определяет тромбоцитопения, характеризующаяся сниженной продукцией кровяных пластинок в костном мозге, при этом количество тромбоцитов находится в пределах от 30 × 109/л до 140 × 109/л. Однако возможны периодические снижения данного показателя до 10–30 × 109/л.

Из приведенных данных видно, что дисфункция тромбоцитов при синдроме Вискотта – Олдрича наиболее близка к болезням нарушенного накопления или хранения, при этом она включает в себя черты и других видов патологии кровяных пластинок – нарушения «реакции освобождения» и сниженной адгезивности к субэндотелию и коллагену.

Прогноз заболевания обычно неблагоприятен.

Как правило, больные умирают в детском возрасте (чаще до 3 лет) вследствие кровотечений и кровоизлияний либо инфекционных заболеваний.

Кровотечения купируют переливанием тромбоцитной массы.

Эффект преднизолона и 2-аминокапроновой кислоты (0,2 г/кг) достаточно сомнителен и проблематичен, хотя они несколько ослабляют аллергические явления и в меньшей степени – кровоточивость. Удаление селезенки таким больным не показано, так как часто осложняется гнойно-септическими процессами.

Синдром Элерса – Данлоса – достаточно редкая врожденная аномалия соединительной ткани с повышенной эластичностью и растяжимостью кожи («резиновая» кожа) при одновременной ее тонкости, хрупкости и бархатистости, повышенной подвижностью суставов с легким возникновением вывихов, плохим заживлением ран (образование кальцинатов на месте травм) и появлением синяков и гематом при незначительной травме кожи.

При данном заболевании реже, но все же возможны и другие врожденные аномалии, особенно костные и глазные.

Кровотечения при синдроме Элерса – Данлоса обусловлены как изменениями химического состава и физических свойств соединительной ткани, так и патологией и дисфункцией тромбоцитов.

В соединительной ткани снижено содержание коллагена и коллагеновых волокон, изменены их свойства. Неполноценность самих тромбоцитов характеризуется нарушением «реакции освобождения». Важным также является снижение доступности фактора 3 тромбоцитов.

Несмотря на все эти нарушения, кровоточивость при синдроме Элерса – Данлоса выражена сравнительно слабо и обычно ограничивается синяками на месте легких ушибов. Геморрагический синдром в большинстве случаев не требует специального лечения.

Нарушения функции тромбоцитов при цианотических врожденных пороках сердца, как правило, непостоянны, у разных больных неоднородны, обусловлены не первичной патологией кровяных пластинок, а гипоксией, полиглобулией, повышенным размягчением клеток крови.

Время кровотечения у больных часто удлинено, а количество тромбоцитов и ретракция кровяного сгустка всегда остаются нормальными. В кровяных пластинках отсутствует дефицит фермента глюкозо-6-фосфатаза, в связи с чем дисфункцию этих клеток нельзя поставить в прямую связь с основной ферментной аномалией. Об этом же говорит и то, что при парентеральном питании, устраняющем у больных ацидоз, повышенное содержание мочевой кислоты в моче и другие вторичные метаболические нарушения, дисфункция тромбоцитов резко ослабляется.

Кровоточивость при гликогенозах обусловливает синяки на коже, кровотечения из слизистых оболочек, а также после травм, удаления зубов, аденотомии и других хирургических вмешательств.

При синдроме Дауна описано нарушение накопления в тромбоцитах и транспорта серотонина.

Тромбоцитопатии при мезенхимальных дисплазиях сопровождаются большей неполноценностью микрососудов, чем кровяных пластинок, в связи с чем данное заболевание больше относится к геморрагическим вазопатиям.

Более подробно данное заболевание описывается в соответствующей главе, здесь следует отметить, что наиболее опасны формы заболевания, при которых дисфункция тромбоцитов сочетается с расширением сосудов и дефицитом фактора Виллебранда (нарушение синтеза в эндотелии дисплазированных сосудов). При этом заболевании, впервые описанном ученым Quick в 1967 г., наблюдаются крайне тяжелые, подчас смертельные кровотечения.

Приобретенные (симптоматические) тромбоцитопатии

Как правило, приобретенные формы патологии тромбоцитов характеризуются разнообразными функциональными нарушениями, обусловлены при этом достаточно сложным и неоднородным генезом.

Также данное заболевание характеризуется мозаичностью лабораторных признаков, которые обусловлены неодинаковыми сдвигами адгезивно-агрегационных, коагуляционных и ретрактильных свойств кровяных пластинок.

Характерным нарушением гемостаза при бластных кризах хронических миелолейкозов, а также при острых лейкозах является тромбоцитопения гипорегенераторного типа, комбинирующаяся с качественной неполноценностью мегакариоцитов и тромбоцитов.

В большинстве случаев ранним симптомом, развивающимся до возникновения выраженной тромбоцитопении, является дисфункция тромбоцитов. При присоединении к клинической картине заболевания синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания вышеперечисленные нарушения значительно усиливаются.

Основной причиной дисфункции тромбоцитов при лейкозах является аномальность мегакариоцитов, возникающая под влиянием бластного окружения.

Геморрагический синдром, обусловленный дисфункцией тромбоцитов, при лейкозах резко усугубляется тромбоцитопенией.

Особо опасны для больных обильные маточные кровотечения, быстро приводящие к анемиям, и кровоизлияния в мозг и его оболочки.

Иногда пытаются остановить маточные кровотечения путем срыва менструального цикла большими дозами синтетических прогестинов, которые трансформируют эту тромбоцитопатическую кровоточивость в тяжелый синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови либо в тромботический процесс.

О синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания врач подозревает при резком усилении геморрагических явлений, возникновении больших гематом и обильных желудочно-кишечных кровотечений, внезапном резком падении числа тромбоцитов в крови, присоединении глубоких коагуляционных нарушений.

При лейкозах развитие синдрома предупреждают переливанием реополиглюкина, назначением трентала и α-адрено-блокаторов.

В основе геморрагических явлений, наблюдающихся у 7–15% больных миеломной болезнью и у 36–40% больных макроглобулинемией Вальденстрема, существенную роль играет дисфункция тромбоцитов, обусловленная в основном не самостоятельной патологией этих клеток, а «окутыванием» их макроглобулинами. Вследствие этого нарушаются как различные виды агрегации, так и участие в свертывании крови фактора 3 кровяных пластинок. К этому может присоединиться тромбоцитопения, развивающаяся

раньше и чаще при макроглобулинемии Вальденстрема и значительно реже – при миеломной болезни в ее терминальном периоде.

Выраженность дисфункции тромбоцитов и геморрагического синдрома зависит от концентрации иммуноглобулинов, их класса, изменений вязкости плазмы, наличия или отсутствия тромбоцитопении и сопутствующих нарушений свертывания крови.

При синдроме повышенной вязкости и криоглобулинемии геморрагические явления нередко сочетаются с тромбозами, нарушениями микроциркуляции (синдром Рейно), диссеминированным внутрисосудистым свертыванием.

Симптоматические белковые сдвиги, наблюдающиеся у части больных ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, нефритом, циррозом печени, гематосаркомами и другими заболеваниями, также могут сопровождаться диспротеинемической тромбоцитопатией.

Витамин В12-дефицитная анемия характеризуется не только гипорегенераторной тромбоцитопенией. Удлинение времени кровотечения может обгонять уровень тромбоцитопении. Заместительная терапия витамином В12 устраняет все эти нарушения.

Геморрагический синдром, развивающийся у больных с уремией, связан с качественной неполноценностью кровяных пластинок и тромбоцитопенией.

Все изменения вторичны и почти полностью устраняются при эффективном гемодиализе.

При заболеваниях печени, особенно сочетающихся с синдромом портальной гипертензии, наблюдается вторичная дисфункция тромбоцитов, преимущественно с нарушением коллаген– и АДФ-агрегации.

Эти нарушения усиливаются и приобретают новые качественные особенности при желтухе и печеночной диспротеинемии, особенно сопровождающейся появлением в плазме парапротеинов.

В случае одновременного повышения содержания в крови фактора 4 и продуктов фибринолиза, а также при присоединении положительного этанолового теста следует заподозрить диссеминированное внутрисосудистое свертывание, что приводит к еще большему ингибированию функции кровяных пластинок.

При синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, а также при первичной и медикаментозной активации фибринолиза развивается выраженная гипофункция кровяных пластинок вследствие ингибирующего влияния продуктов ферментного расщепления фибриногена и фибрина.

При диссеминированном внутрисосудистом свертывании этому предшествуют интенсивная агрегация тромбоцитов и более или менее выраженная их убыль в сгустки, обусловленная действием тромбина, а затем растворимых фибрин-мономерных комплексов.

При развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания нарушение агрегации тромбоцитов комбинируется с выраженными коагуляционными сдвигами, а также тромбоцитопенией.

При гипотиреозе, как спонтанном, так и после полного или частичного удаления щитовидной железы, снижается агрегационная функция тромбоцитов, у части больных с

легкой кровоточивостью – мелкими кровоизлияниями, синяками, десневыми и носовыми кровотечениями.

Дисфункции тромбоцитов, связанные с лекарственными и токсическими воздействиями, чрезвычайно многочисленны и разнообразны по происхождению.

Достаточно часто в развитии тромбоцитопатии имеют место антиагрегатные свойства нестероидных противовоспалительных препаратов – ацетилсалициловой кислоты, пиразолоновых производных, бутазолидинов, индометацина, бруфена, вольтарена.

Из вышеперечисленных наиболее мощным действием обладает ацетилсалициловая кислота: через 2 ч после однократного ее приема в дозе от 0,65 до 2 г у многих людей с исходно нормальным гемостазом значительно удлиняется время кровотечения.

Такое действие на тромбоциты стабильно и проходит лишь через 4–6 дней после приема препарата, когда значительная часть поврежденных ацетилсалициловой кислотой тромбоцитов сменится вновь образовавшимися в костном мозге.

Механизм влияния ацетилсалициловой кислоты на тромбоциты сложен. Дисфункция тромбоцитов связана в основном с блокадой аденилат-циклазной системы, нарушением синтеза тромбоксана и срывом реакции освобождения.

Другие противовоспалительные средства – бутазолидины, индометацин, вольтарен – вызывают сходные нарушения агрегации и реакции освобождения, но медленнее и при многократном приеме больших доз; их эффект устраняется быстрее, чем ацетилсалициловой кислоты.

Интенсивно ингибируют агрегацию и «реакцию освобождения» фенопрофен, хлорохин (делагил), бигумаль и их производные.

Хорошо изучено также ингибирующее влияние на функцию тромбоцитов пирамидино-пиримидиновых препаратов, из которых наиболее широкое применение получил дипиридамол (курантил). Еще более мощным действием обладает трентал.

Папаверин, интенсаин, эуфиллин также несколько ослабляют агрегацию кровяных пластинок.

Существенно нарушает адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов фуросемид, но этот эффект проявляется лишь при очень больших концентрациях препарата в плазме.

Агрегация тромбоцитов снижается при воздействии α-и β-адреноблокаторов. Эти нарушения не имеют существенного клинического значения, поскольку становятся заметными лишь при очень больших (токсических) дозах препаратов.

Несколько ингибируют функцию тромбоцитов антисклеротические препараты клофибрат (мисклерон), производные никотиновой кислоты, а также пиридинолкарбамат (ангинин).

Большие дозы пенициллина (более 20 млн ЕД/сут) вызывают не только нарушение функции тромбоцитов, но и кровоточивость; еще больше выражено это действие у полусинтетического антибиотика карбенициллина.

Противоречивы данные о влиянии антикоагулянтов на функциональные свойства тромбоцитов. Согласно данным Roubal препарат варфарин снижает агрегацию тромбоцитов, но в очень высоких концентрациях, недопустимых при лечении больных (соответственно 750 и 3000 мкг/мл).

Выраженным антитромботическим и антиагрегантным действием обладают декстран и некоторые другие кровезаменители.

АДФ-агрегация тромбоцитов снижается под влиянием средств, используемых для наркоза, – эфира, циклопропана, закиси азота, фенобарбитала. Мощным, но кратковременно действующим ингибитором всех основных видов агрегации кровяных пластинок является алкоголь. Из пищевых факторов заслуживает упоминания уксус, который действует на функцию тромбоцитов сходно с ацетилсалициловой кислотой, но более кратковременно.

Многие препараты цитостатического действия снижают слипающую функцию кровяных пластинок, но при успешном лечении лейкозов наблюдается обратный эффект – улучшение этих показателей по мере ограничения опухолевого процесса. Высокоактивными ингибиторами гемостатической функции тромбоцитов являются аденозин, цАМФ, простациклин.

Способность лекарственных средств, некоторых пищевых продуктов и токсинов изменять слипающую функцию тромбоцитов всегда следует учитывать при обследовании больных тромбоцитопатией, предупреждении обострений геморрагического синдрома. У больных с разными нарушениями в системе гемостаза (в том числе и коагуляционными) возможно резкое усиление кровоточивости даже после однократного приема ацетилсалициловой кислоты или бруфена. Такие тяжелые обострения наблюдаются не только при тромбоцитопатиях, но и при гемофилии, болезни Виллебранда, дефиците факторов протромбинового комплекса.

Лечение тромбоцитопатий

Больные с тромбоцитопатиями подлежат диспансерному наблюдению врачами-гематологами. В процессе такого наблюдения и полного клинико-лабораторного обследования определяют форму тромбоцитопатии и ее связь с теми или иными заболеваниями или воздействиями. Тщательно изучают семейный анамнез, исследуют функцию и морфологию кровяных пластинок у родственников больного. Желательно обследовать и тех родственников, у которых нет кровоточивости, поскольку тромбоцитопатии бывают бессимптомными или с минимальными геморрагическими явлениями.

Особое внимание следует уделять ликвидации воздействий, которые могут вызвать либо усилить кровоточивость. Запрещается прием алкоголя; из рациона необходимо исключить все блюда, которые содержат уксус, и продукты домашнего консервирования, приготовленные с применением салицилатов. Пища должна быть богата витаминами С, Р и А, последний особенно показан при частых носовых кровотечениях. Назначают эти витамины и в виде лекарственных препаратов, особенно зимой и весной. Полезно включать в рацион арахис.

Необходимо исключение в терапии сопутствующих заболеванию препаратов, влияющих на свертываемость крови, а также на функцию тромбоцитов. Особенно опасны салицилаты, бруфен, бутазолидины, индометацин, карбенициллин, аминазин, антикоагулянты непрямого действия, фибринолитики. Гепарин можно назначать только при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Сравнительно небольшие дозы аминокапроновой кислоты (0,2 г/кг или 6–12 г/сут для взрослого больного) значительно уменьшают кровоточивость при многих дизагрегационных тромбоцитопатиях и одновременно повышают показатели коллаген-, АДФ– и тромбин-агрегации, уменьшают время капиллярного кровотечения. Препарат

наиболее эффективен при эссенциальной атромбии, парциальных дизагрегационных тромбоцитопатиях как с нормальной, так и с нарушенной «реакцией освобождения», при легкой и среднетяжелой болезни Виллебранда. Из симптоматических тромбоцитопатий аминокапроновая кислота наиболее эффективна при пост-трансфузионных формах, гипоэстрогенных маточных кровотечениях, дисфункциях кровяных пластинок лекарственного происхождения, лейкозах.

Особенно заметно купирующее влияние аминокапроновой кислоты на маточные кровотечения (кроме наиболее тяжелых форм тромбастении Гланцманна и болезни Виллебранда), носовые кровотечения. Больным с маточными кровотечениями назначают регулярный прием препарата с 1-го по 6-й день каждого менструального цикла. Подбирают минимальную дозу и наиболее короткий курс приема препарата, которые купируют обильные и длительные менструальные кровотечения.

У некоторых больных после курса лечения аминокапроновой кислотой наступает временное отсутствие менструальных кровотечений, не требующее специального лечения, но в подобных случаях должна быть исключена беременность.

Аминокапроновая кислота назначается внутрь, причем суточная доза делится на 6–8 приемов (первая доза может быть ударной, двойной).

При внутривенном введении трудно добиться беспрерывного действия препарата, возникают тромбозы вен и при введении больших доз – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, в связи с чем внутривенное введение допустимо только при наличии экстренных показаний.

Гемостатический эффект аминокапроновой кислоты объясняется ее комплексным воздействием на разные звенья системы гемостаза – функцию тромбоцитов, фибринолиз, свертывающую систему крови. Этим, по-видимому, объясняется уменьшение кровоточивости не только при качественных дефектах тромбоцитов, но и при их выраженном дефиците.

В терапии тромбоцитопатий можно использовать и родственные аминокапроновой кислоте циклические аминокислоты антифибринолитического действия – парааминометилбензойную кислоту, транексамовую кислоту. Они заметно ослабляют кровоточивость микроциркуляторного типа и особенно – менструальные кровотечения.

Существенно повышают слипающую функцию тромбоцитов синтетические гормональные противозачаточные препараты. Они заметно уменьшают кровоточивость при ряде первичных и симптоматических тромбоцитопатий. Однако даже тогда, когда имеется глубокая тромбоцитопения или функция тромбоцитов не улучшается, синтетические контрацептивы купируют и предупреждают маточные кровотечения, что ценно при лечении маточных кровотечений у гематологических больных.

Они вызывают такую же структурную перестройку эндометрия, как и беременность, и менструации, либо вообще срываются, либо становятся скудными и кратковременными.

Во всех этих особенностях кроются и негативные стороны действия синтетических контрацептивов – их способность повышать вероятность тромбозов, провоцировать диссеминированное внутрисосудистое свертывание. При тромбоцитопатиях и тромбоцитопениях, обусловленных внутрисосудистым свертыванием крови, или при высокой вероятности его развития указанные препараты не следует назначать, так как они могут усилить кровотечения, в том числе маточное кровотечение.

К вышеуказанным формам относятся промиелоцитарный лейкоз, тромбоцитопатии при миелопролиферативных заболеваниях, коллагенозах, массивных трансфузиях, заболеваниях печени.

Опасно совместное применение контрацептивов и аминокапроновой кислоты. Необходима профилактика диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

В терапии тромбоцитопатий традиционно применяют АТФ (по 2 мл 1%-ного раствора ежедневно внутримышечно в течение 3–4 недель) при одновременном назначении сульфата магния (внутримышечно по 5–10 мл 25%-ного раствора в течение 5–10 дней) с назначением в дальнейшем тиосульфата магния внутрь (по 0,5 г 3 раза в день до еды).

Данное лечение приносит некоторую пользу при парциальных дизагрегационных тромбоцитопатиях с нарушением «реакции освобождения», но почти неэффективно при развернутых формах (тромбастения Гланцманна, эссенциальная атромбия) и формах недостаточного накопления компонентов плотных гранул.

Хороший гемостатический эффект как при местном применении, так и при подкожном или внутримышечном введении дает адроксон (хромадрен, адреноксил). Препарат стимулирует гемостатическую функцию тромбоцитов и улучшает микроциркуляторный гемостаз (способствует купированию паренхиматозных кровотечений, кровотечений из слизистых оболочек) и в то же время не активирует свертывание крови, не ингибирует фибринолиз. Это позволяет широко пользоваться адроксоном при любых тромбоцитопатиях и тромбоцитопениях, в том числе и при формах, сопряженных с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Адроксон применяется в виде подкожных или внутримышечных инъекций по 1–2 мл 0,025%-ного раствора 2–4 раза в сутки: курс лечения может продолжаться 1–2 недели. Препаратом орошают кровоточащую поверхность либо на нее накладывают салфетки, смоченные в растворе адроксона.

При тромбоцитопатических кровотечениях широко применяется также дицинон либо подкожно и внутримышечно, либо в таблетках внутрь.

Несомненно, положительным влиянием при ряде тромбоцитопатий обладают антагонисты брадикинина – пиридинолкарбамат (ангинин, продектин, пармидин). При курсовом приеме их внутрь в дозе 1–3 г/сут уменьшается кровоточивость как при многих тромбоцитопатиях, так и при тромбоцитопениях (идиопатической, гипопластической, лейкозной). При менструальных кровотечениях этот препарат можно сочетать с синтетическими прогестинами, при иммунных тромбоцитопениях – с глюкокортикостероидами.

При болезни Виллебранда высокоэффективно синтетическое производное вазопрессина, при внутривенном введении вызывающее нарастание активности фактора Виллебранда и коагуляционной активности фактора VIII в плазме с остановкой кровотечения. Препарат применяется в виде внутривенных инъекций дозировкой 0,2–0,4 мг/кг 2 раза в сутки в периоды кровотечений либо перед и после проведения хирургических вмешательств. Его можно сочетать с криопреципитатом и аминокапроновой кислотой (или трамексановой кислотой).

Переливания крови при большинстве тромбоцитопатий не останавливают кровотечение, а чрезмерно массивные усугубляют дисфункцию тромбоцитов и способствуют развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания с тромбоцитопенией потребления.

Переливания нативной, антигемофильной плазмы и введения криопреципитата остаются основными методами заместительной терапии при болезни Виллебранда. Они купируют кровотечения, предупреждают геморрагические осложнения при операциях. Менее понятен, но во многих случаях несомненно выражен эффект антигемофильной плазмы и криопреципитата при тромбастении Гланцманна, эссенциальной атромбии и некоторых вторичных дисфункциях тромбоцитов.

Локальная остановка кровотечений обеспечивается орошением кровоточащей поверхности охлажденным до 6–8°С 5%-ным раствором аминокапроновой кислоты с последующей аппликацией фибринной пленки с тромбином, нанесением на кровоточащую поверхность адроксона, наложением коллагена или вытяжки из соединительной ткани с тромбином.

Нарушения коагуляционного гемостаза

Наследственные нарушения свертываемости крови

К данной группе относят генетически детерминированные гипокоагуляции, характеризующиеся дефицитом, а также молекулярными аномалиями факторов свертывания крови.

Так, 83–90% всех наследственных нарушений свертываемости крови представляют 2 разновидности дефицита фактора VIII – гемофилию А (70–78%) и болезнь Виллебранда (9–18%); еще 6–13% связаны с дефицитом фактора IX (гемофилия В). Таким образом, на дефицит только двух факторов свертывания – VIII и IX – приходится около 96–98% всех наследственных коагулопатий. Дефицит факторов VII и V регистрируется в 0,5–1,5%, фактора X – в 0,3–0,5% случаев.

Не все нарушения в свертывающей системе крови сопровождаются кровоточивостью: она может отсутствовать или быть слабо выраженной.

Гемофилия А. Данное заболевание представляет собой наиболее распространенную коагулопатию, в основе которой лежит дефицит фактора VIII (антигемофильного глобулина), и является единственной среди них формой с рецессивным, сцепленным с Х-хромосомой наследованием.

Разнообразие форм патологии фактора VIII отражает сложность его структуры. В крови фактор VIII циркулирует в виде протеинового комплекса, состоящего из ряда однотипных субъединиц.

Наследование. Ген гемофилии, располагающийся в Х-хромосоме, от больного мужчины наследуется всеми его дочерьми, которые в дальнейшем неизбежно являются носителями заболевания, при этом сыновья больного остаются здоровыми (в связи с тем, что получают Х-хромосому от здоровой матери).

Также следует отметить, что у женщины – носителя гемофилии имеется возможность в 50% случаев родить здорового сына, а половина дочерей становятся носителями гена гемофилии.

Женщины-носители, как правило, кровоточивостью не страдают, поскольку вторая нормальная Х-хромосома обеспечивает синтез фактора VIII, чего в большинстве случаев достаточно для обеспечения гемостаза.

Однако норма фактора VIII варьирует в очень больших пределах (60–250%). В связи с этим у некоторых передатчиц уровень фактора VIII в плазме может составлять 11–20%,

что создает угрозу кровотечений при травмах, операциях и в родах. Об этой опасности врачу следует помнить при хирургических вмешательствах у матерей, сестер и особенно дочерей больных гемофилией. Перед операцией и перед родами у них следует проверять уровень фактора VIII в плазме и при показателях ниже 25% профилактически вводить криопреципитат по 7–10 ЕД/кг в сутки.

Выявлению носительства гена гемофилии способствует детальное изучение семейного геморрагического анамнеза у всех кровных родственников больного по материнской линии.

Наследственный генез устанавливается при гемофилии А в 70–75% случаев, а при гемофилии В – в 90–91%. Ген гемофилии А, несомненно, часто мутирует, поскольку число больных за много веков не уменьшилось, хотя до недавнего времени значительная часть их умирала до достижения детородного возраста, что вело к естественной убыли аномальных Х-хромосом.

Клиника

Степень выраженности кровотечений зависит от дефицита фактора VIII в плазме, содержание которого в различных гемофилических семьях генетически запрограммировано.

Уровень факторов, обладающих четким антигемофильным действием (VIII или IX), составляющий от 0 до 1%, обусловливает крайне тяжелое течение рассматриваемой патологии, уровень факторов от 1 до 2% обусловливает тяжелое, от 2 до 5% – среднетяжелое, а свыше 5% – легкое течение заболевания. В последнем случае существует вероятность развития кровотечений, представляющих серьезную опасность для жизни больного, что имеет особое значение при проведении у него различных оперативных вмешательств либо в случае травмирования.

В клинической картине гемофилии преобладают кровоизлияния в крупные суставы конечностей, глубокие подкожные, межмышечные и внутримышечные гематомы, обильные и длительные кровотечения при травмах, гематурия (появление крови в моче). Реже наблюдаются другие кровотечения, в том числе и такие тяжелые и опасные, как забрюшинные гематомы, кровоизлияния в органы брюшной полости, желудочно-кишечные кровотечения, внутричерепные кровоизлияния.

Прослеживается отчетливая возрастная эволюция проявлений болезни. При рождении могут наблюдаться более или менее обширные кефалогематомы (кровоизлияние под надкостницу костей черепа), подкожные и внутрикожные кровоизлияния, поздние кровотечения из пупочного канатика. Иногда болезнь выявляется при первой внутримышечной инъекции, которая может стать причиной большой, опасной для жизни межмышечной гематомы. Прорезывание зубов часто сопровождается не очень обильными кровотечениями.

В первые годы жизни часто бывают кровотечения из слизистой оболочки полости рта, связанные с травмой различными острыми предметами. Когда ребенок учится ходить, падения и ушибы часто сопровождаются обильными носовыми кровотечениями и гематомами на голове, кровоизлияниями в глазницу, а также заглазничными гематомами, которые могут привести к потере зрения. У ребенка, начавшего ползать, типичны кровоизлияния в области ягодиц.

Затем на первый план выступают кровоизлияния в крупные суставы конечностей. Острые кровоизлияния в суставы появляются тем раньше, чем тяжелее гемофилия. Первые кровоизлияния предрасполагают к повторным в те же суставы. У каждого больного с особым упорством и частотой поражаются кровоизлияниями I – III сустава. Это связано с морфологической перестройкой и вторичными воспалительными изменениями тканей сустава.

Установлено, что синовиальная оболочка является главным, а возможно, и единственным источником кровоизлияния в сустав, поскольку после полной синовэктомии (удаления синовиальной оболочки) такие кровоизлияния прекращаются и не повторяются. Наиболее часто поражаются коленные суставы, за ними – голеностопные и локтевые, а затем со значительным перепадом – тазобедренные. Сравнительно редко наблюдаются кровоизлияния в мелкие суставы кистей и стоп (менее 1% всех поражений) и межпозвонковые суставы. У каждого больного в зависимости от возраста и тяжести заболевания поражаются от I – II до VIII – XII суставов.

Клинически важно различать острые кровоизлияния в суставы (первичные и повторяющиеся), хронические геморрагически-деструктивные остеоартрозы (артропатии), вторичный иммунный ревматоидный синдром как осложнение основного процесса.

Острый гемартроз – внезапное появление (часто после небольшой травмы) или резкое усиление боли в суставе. Кожа в области сустава красная и горячая на ощупь. Боль быстро (в течение нескольких часов) ослабляется после первого же переливания криопреципитата или антигемофильной плазмы и почти немедленно проходит при одновременном удалении крови из сустава. Если болевой синдром при таком лечении не ликвидируется, то следует искать дополнительную патологию – внутрисуставной перелом, отрыв мыщелка, ущемление ткани.

Остеоартрозы разделяются по стадиям на основе клинико-рентгенологических данных. В классификации выделяются 4 стадии поражения суставов.

В I, или ранней, стадии может быть увеличен объем сустава (с расширением суставной щели) в результате кровоизлияния. В «холодном» периоде функция сустава не нарушена, но рентгенологически может обнаруживаться утолщение и уплотнение суставной капсулы вследствие инфильтрации ее гемосидерином.

Во II стадии выявляются типичные изменения в подхрящевом отделе эпифизов – краевые узоры, образование одиночных овальных мелких ячеистых деструкций и кист. Более выражен остеопороз, суставная щель сохранена, но может быть умеренно суженной.

В III стадии сустав резко увеличен, деформирован, имеет неровную и бугристую структуру, определяется выраженная гипотрофия мускулатуры. Подвижность пораженных суставов более или менее ограничена, что связано как с поражением самого сустава, так и с изменениями мышц и сухожилий. Рентгенологически суставы утолщены, резко деформированы, суставные поверхности уплощены, эпифизы расширены за счет разрастания костной ткани, диафизы уменьшены, суставная щель сужена. Выражен остеопороз, легко возникают внутрисуставные переломы. В бедренной кости отмечается типичное для гемофилии кратеро– или туннелеподобное разрушение костного вещества в области межмыщелковой ямки. Надколенник частично разрушается. Внутрисуставные хрящи разрушены, в полости сустава обнаруживаются подвижные, нередко замурованные в старые организовавшиеся сгустки крови осколки этих хрящей. Возможны различного рода подвывихи и смещения костей.

В IV стадии функция сустава почти полностью утрачивается, суставная щель сужена, плохо визуализируется на рентгенограмме и часто заращена соединительной тканью. Выражен склероз околохрящевых отделов кости, сочетающийся с образованием щелей и формированием кист в области эпифизов. Возможны патологические внутрисуставные переломы. Костные анкилозы исключительно редки и, по сути дела, никогда не наблюдаются, если только в прошлом не проводилось неправильное лечение (с длительной иммобилизацией конечности).

С возрастом тяжесть и распространенность суставного поражения неуклонно прогрессируют и усугубляются возникновением околосуставных гематом.

Вторичный ревматоидный синдром (синдром Баркагана – Егоровой), впервые описанный авторами в 1969 г., является частой формой поражения суставов у больных гемофилией. Во многих случаях он просматривается, поскольку наслаивается на предшествующие кровоизлияния в суставы и свойственные гемофилии деструктивные процессы в суставах. Внимательное обследование больных позволяет легко диагностировать вторичный ревматоидный синдром, что имеет существенное значение для дальнейшего правильного лечения. Этот синдром сопровождается хроническим воспалительным процессом (часто симметричным) в мелких суставах кистей и стоп, не поражавшихся ранее кровоизлияниями, с последующей их типичной деформацией, болью в крупных суставах, не купирующейся, а нередко и обостряющейся после переливаний плазмы и введений криопреципитата. Также данный синдром протекает с выраженной утренней скованностью в суставах, неуклонным прогрессированием суставного процесса вне связи со свежими кровоизлияниями, появлением или резким усилением лабораторных признаков воспалительного процесса, в том числе и иммунологических, – с повышением уровня глобулинов в сыворотке крови, сиаловых кислот, фибриногена, нарастанием концентрации циркулирующих иммунных комплексов и в ряде случаев – титра ревматоидного фактора. У большинства больных синдром появляется в возрасте старше 10–14 лет, к 20 годам его частота доходит до 5,9%, а к 30 – до 13%.

С возрастом распространенность и тяжесть всех поражений суставов неуклонно прогрессируют, что приводит к инвалидности, заставляет больных пользоваться костылями, колясками и другими приспособлениями.

Прогрессирование поражения суставов зависит от частоты острых кровоизлияний в суставы, своевременности и полноценности их лечения (очень важно раннее переливание кровезаменителей), качества ортопедической помощи больному, правильного применения лечебной физкультуры, физиотерапевтических и бальнеологических воздействий, выбора профессии и ряда других обстоятельств. В настоящее время все эти вопросы чрезвычайно актуальны, поскольку продолжительность жизни больных гемофилией благодаря успехам коррекционной терапии резко возросла.

Довольно тяжело протекают и представляют опасность для больного следующие виды обширных и напряженных гематом: подкожные, межмышечные, субфасциальные и забрюшинные. Постепенно увеличиваясь, они могут достигать огромных размеров, содержать 0,5–3 л крови и более, приводить к развитию анемии у больных, вызывать компрессию (сдавление) и деструкцию (разрушение) окружающих тканей и питающих их сосудов, некроз. Так, например, забрюшинные гематомы нередко полностью разрушают большие участки тазовых костей (диаметр зоны деструкции – до 15 см и более), гематомы на ногах и руках разрушают трубчатые кости, пяточную кость. Гибель костной ткани обусловливают также кровоизлияния под надкостницу. Эти деструкции костей на рентгенограммах имеют сходство с опухолевыми разрушениями (например, при остеосаркомах). Нередко гематомы кальцинируются, а иногда приводят к образованию

новых костей (остеонеогенез). Они могут замыкать суставы и полностью их обездвиживать.

Многие гематомы, оказывая давление на нервные стволы или мышцы, вызывают параличи, нарушения подвижности, чувствительности, быстро прогрессирующую атрофию мышц. Для кровоизлияний в область подвздошно-поясничной мышцы особенно характерны сгибательные движения бедра. Особое внимание уделяется тем гематомам, которые способны вызывать развитие стеноза верхних дыхательных путей. К таким гематомам относятся гематомы мягких тканей подчелюстной области, гематомы области шеи, зева и глотки.

У 14–30% всех больных с гемофилией развиваются обильные и длительные почечные кровотечения, которые создают серьезную угрозу жизни больного и с трудом поддаются лечению. Такие кровотечения могут возникать как спонтанно, так и в связи с травмами поясничной области, сопутствующими пиелонефритами, и, возможно, вследствие повышенного выделения кальция с мочой из-за деструкции костной ткани у больных гемофилией. Появлению или усилению таких кровотечений могут способствовать прием анальгетиков (ацетилсалициловая кислота и др.), обильные переливания крови и плазмы, приводящие к развитию вторичной тромбоцитопатии за счет дополнительного отрицательного воздействия на почки. Почечным кровотечениям часто предшествует длительная микрогематурия (малое количество эритроцитов в моче), которая регистрируется и в промежутках между эпизодами макрогематурии (большое количество эритроцитов в моче, заметное на глаз).

Появление крови в моче часто сопровождается выраженными дизурическими явлениями, приступами почечной колики, обусловленными образованием сгустков крови в мочевыводящих путях. Особенно интенсивны и выражены эти явления при лечении больных, когда временно восстанавливается нормальный гемостаз. Прекращению гематурии часто предшествует почечная колика, а нередко – и временное отсутствие мочи с азотемией.

Почечные кровотечения склонны к возобновлению, что с годами может привести к тяжелым дистрофически-деструктивным изменениям в этом органе, вторичной инфекции и амилоидозу, смерти от уремии (попадания продуктов обмена веществ, в норме выводимых с мочой, в кровь).

Обильные кровотечения из желудочно-кишечного тракта у больных гемофилией могут возникать спонтанно, хотя в большинстве случаев они провоцируются приемом ацетилсалициловой кислоты, бутадиона и других препаратов. Вторым источником кровотечений служат клинически выраженные или «скрытые» язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, а также эрозивные гастриты различного происхождения. Вместе с тем иногда наблюдаются диффузные капиллярные кровотечения без каких-либо деструктивных изменений слизистой оболочки. Эти диапедезные кровотечения, при которых стенка кишечника на большом протяжении пропитывается кровью, быстро приводят к анемической коме, острой сосудистой недостаточности и летальному исходу.

Кровоизлияния в брыжейку, а также в большой и малый сальник зачастую создают ложное впечатление о развитии у больного острой хирургической патологии органов брюшной полости, такой как острый аппендицит, кишечная непроходимость, что особенно выражено в случае кровоизлияния под серозную оболочку в стенке кишки. Единственным ориентиром в подобных ситуациях может быть быстрая эффективность интенсивной заместительной терапии. Мгновенное начало такой терапии рекомендуется в любом случае – как для устранения кровотечений, так и в порядке подготовки больного к операции. Далее все решает результат лечения. Если вслед за струйным введением

концентрата фактора VIII (или IX) болевой синдром и другие признаки острого живота быстро стихают, то можно продолжить наблюдение за больным при продолжающейся интенсивной заместительной терапии (неосложненное внутреннее кровоизлияние). Если эффект заместительной терапии выражен недостаточно, то необходимо хирургическое вмешательство.

Кровоизлияния в головной и спинной мозг и их оболочки при гемофилии почти всегда связаны либо с травмами, либо с приемом препаратов, нарушающих гемостатическую функцию тромбоцитов. Между моментом травмы и развитием кровоизлияния может быть светлый промежуток продолжительностью от 1–2 ч до суток.

Характерным симптомом, отличающим гемофилию от другой патологии, является длительное кровотечение в случае травмы и операции. Рваные раны значительно опаснее линейных разрывов. Кровотечения часто возникают не сразу после травмы, а через 1–5 ч.

Тонзиллэктомия (удаление небных миндалин) при гемофилии значительно более опасна, чем полостные хирургические операции.

Удаление зубов, особенно коренных, часто сопровождается многодневными анемизирующими кровотечениями не только из зубных лунок, но и из гематом, образовавшихся на месте инфильтрации тканей новокаином. Эти гематомы вызывают деструкцию челюсти. При гемофилии зубы следует удалять на фоне действия антигемофилических препаратов под общим наркозом. Удаление нескольких зубов лучше проводить одномоментно.

Часть осложнений при гемофилии обусловлена потерей крови, сдавлением и деструкцией тканей гематомами, инфицированием гематом. Большая группа осложнений связана также с иммунными нарушениями. Наиболее опасным из них является обнаружение в крови больных большого количества антител против фактора VIII свертывания крови (или IX), модифицирующих гемофилию в так называемую ингибиторную форму, при которой основной метод лечения – трансфузионная терапия – почти полностью утрачивает свою эффективность. Более того, повторное введение антигемофилических препаратов часто вызывает у больных быстрое нарастание количества данных антител, вследствие чего трансфузионная терапия, первоначально дававшая какой-то эффект, вскоре становится бесполезной.

Частота ингибиторной формы гемофилии колеблется от 1 до 20%, чаще – от 5 до 15%. При тяжелых формах гемофилии ингибиторы появляются в крови больных несравненно чаще, чем при легких, а у лиц старше 12 лет – намного чаще, чем в более раннем возрасте. При ингибиторных формах заметно нарушается гемостатическая функция тромбоцитов, учащаются кровоизлияния в суставы, кровь в моче, достоверно выше поражение суставов.

Из других иммуноаллергических нарушений иногда наблюдаются тромбоцитопения, изредка сочетающаяся с лейкопенией, аутоиммунная гемолитическая анемия с положительной пробой Кумбса, большая эозинофилия, амилоидоз почек.

Диагностика

Гемофилия диагностируется у всех больных с гематомным типом кровоточивости и поражением опорно-двигательного аппарата, а также при упорных поздних кровотечениях при операциях. Для ориентировочной диагностики решающее значение имеет выявление снижения интенсивности коагуляции (свертывания) крови в таких общих пробах, как время свертывания крови, активированное парциальное тромбопластиновое время, и в

аутокоагуляционном тесте при нормальных показателях тромбинового и протромбинового времени.

С целью определения того, какой из факторов свертывания крови находится в дефиците, прибегают к помощи коррекционных проб, используя тест генерации тромбопластина или аутокоагуляционный тест.

Вид гемофилии можно идентифицировать и «тестами смешивания»: к плазме обследуемого больного последовательно в разных пробирках добавляют образцы плазмы, в которых отсутствует один из факторов свертывания (VIII, IX или XI). Отсутствие нормализации свертывания в одной из пробирок указывает на дефицит того же фактора в обеих смешиваемых плазмах, т. е. на его дефицит у больного.

Диагностика гемофилии заканчивается определением дефицита фактора в количественном отношении, что имеет значение для правильной оценки тяжести заболевания и проведения заместительной терапии.

Лечение

Основным методом лечения и профилактики гемофилических кровотечений любой локализации и любого происхождения является внутривенное введение достаточных доз препаратов крови, содержащих фактор VIII. Фактор VIII изменчив и практически не сохраняется в консервированной крови, нативной и сухой плазме. Для заместительного лечения пригодны только прямые переливания крови от донора к больному гемофилией, а также внутривенные вливания препаратов крови с сохраненным фактором VIII (антигемофильная плазма, криопреципитат, концентраты фактора VIII разной очистки).

К прямым переливаниям от донора прибегают лишь тогда, когда врач не располагает какими-либо другими антигемофилическими препаратами. Грубой ошибкой является переливание крови от матери больного, так как она – носительница болезни и уровень фактора VIII у нее резко снижен.

Ввиду короткого периода полувыведения фактора VIII в крови больного (около 6–8 ч) переливания крови, как и переливания антигемофильной плазмы, должны повторяться не реже 3 раз в сутки. Для остановки массивных кровотечений и надежного прикрытия различных хирургических вмешательств, когда уровень антигемофильного фактора должен поддерживаться выше 30–40%, такие переливания крови и плазмы непригодны. Хотя время свертывания и время рекальцификации (насыщения крови кальцием) нормализуется у больных гемофилией при повышении концентрации фактора VIII до 3–4%, этого уровня недостаточно для предупреждения кровотечений при операциях. Следовательно, при лечении и предоперационной подготовке следует ориентироваться только на количественное определение фактора VIII (либо на аутокоагулограмму), но не на показатели общего времени свертывания, теста потребления протромбина и других методик с низким порогом чувствительности.

Равный объем антигемофильной плазмы приблизительно в 3–4 раза эффективнее свежей консервированной крови. В разовых дозах 10–15 мл/кг и в суточных 30–50 мл/кг, разделенных на 3 части (первая доза в 1,5 раза больше 2 последующих), антигемофильная плазма позволяет недолго поддерживать 10–15%-ный уровень фактора VIII. Главная опасность такого лечения – перегрузка кровообращения больного объемом, что может привести к развитию отека легкого. Использование антигемофильной плазмы в концентрированном виде не меняет ситуации, так как высокая концентрация вводимого альбумина (белка) вызывает интенсивное перемещение жидкости из тканей в кровь,

вследствие чего объем циркулирующей крови увеличивается так же, как и при переливании плазмы в нормальном разведении. Концентрированная сухая антигемофильная плазма имеет лишь то преимущество, что в ней более концентрирован фактор VIII и в малом объеме он быстрее вводится в кровоток больного. Сухую антигемофильную плазму перед употреблением разводят дистиллированной водой до 1/3–1/2 исходного объема. Лечения антигемофильной плазмой вполне достаточно для купирования большинства острых кровоизлияний в суставы (кроме наиболее тяжелых), профилактики и лечения небольших кровотечений.

Наиболее надежны и эффективны при гемофилии концентраты фактора VIII. Самым доступным из них остается криопреципитат – выделяемый из плазмы с помощью охлаждения (криоосаждения) белковый концентрат, в котором достаточно фактора VIII, фибриногена и фактора XIII, но мало альбумина и ряда других белков. Низкое содержание в препарате альбумина позволяет вводить его в кровоток больных в очень больших количествах и увеличивать концентрацию фактора VIII до 100% и более, не опасаясь перегрузки кровообращения и отека легких. Основной недостаток криопреципитата – его нестандартность по активности.

Криопреципитат нужно хранить при –20°С, что затрудняет его транспортировку. При оттаивании препарат быстро утрачивает активность. Этих недостатков лишены сухой криопреципитат и современные концентраты фактора VIII. Их можно хранить в обычном холодильнике и применять в полевых условиях.

За единицу активности антигемофилического препарата принимается то количество фактора VIII, которое содержится в 1 мл «усредненной» донорской плазмы, т. е. плазмы со 100%-ным содержанием антигемофильного глобулина.

Для купирования кровоизлияний в суставы и небольших кровотечений, в том числе и их предотвращения при удалении зубов, обычно достаточно повысить уровень фактора VIII до 15–20%. Более опасные внутренние и наружные кровотечения, а также развитие гематом в мягких тканях требуют поддержания уровня фактора VIII выше 30–40%, для чего вводят криопреципитат или другие концентраты фактора VIII по 20–30 ЕД/кг; при больших операциях и травмах, гематурии и желудочно-кишечных кровотечениях дозу криопреципитата увеличивают до 40–60 ЕД/кг, а в отдельных случаях – больше.

Вместе с тем избыточные введения криопреципитата нежелательны, так как создают высокую концентрацию фибриногена в крови, вследствие чего нарушается микроциркуляция в органах и возникает опасность тромбозов и ДВС-синдрома.

Частота введения антигемофильных препаратов определяется тем, насколько при каждом введении удалось повысить концентрацию фактора VIII в плазме. Так, если концентрация фактора была повышена до 40%, то уже через 6–8 ч она снизится до 20%, а при начальном повышении до 120% уровень 20% будет достигнут лишь через сутки. Современные концентрированные препараты фактора VIII (криопреципитат и др.) позволяют ограничиться 1–2 внутривенными введениями в сутки. Достаточный эффект заместительной терапии достигается только при соблюдении следующих условий: все антигемофилические препараты вводят внутривенно только струйно, в возможно более концентрированном виде и возможно быстрее после их расконсервирования без смешивания с другими инфузионными растворами. Одна из главных причин неудач заместительной терапии – капельное введение препаратов крови, не повышающих уровня фактора VIII в плазме.

До стойкой остановки кровотечения следует избегать введения любых кровезаменителей и гемопрепаратов (препаратов крови), не содержащих

антигемофилических факторов, так как это приводит к разведению фактора VIII и снижению его концентрации.

При острых кровоизлияниях в суставы рекомендуются временное (не более 3–5 дней) обездвижение пораженной конечности в физиологическом положении, компрессы на пораженный участок, но ни в коем случае не их охлаждение.

Раннее удаление (аспирация) излившейся в сустав крови не только сразу же купирует болевой синдром, предотвращает дальнейшее свертывание крови в суставе, но и уменьшает угрозу развития и быстрого прогрессирования остеоартроза. Для предупреждения и купирования вторичных воспалительных изменений после аспирации крови врач назначает введение в сустав 40–60 мг гидрокортизона. Поддерживающая трансфузионная терапия, проводимая в течение первых 3–6 дней, предотвращает дальнейшее кровотечение и позволяет рано начать занятия лечебной физкультурой, что способствует более быстрому и полному восстановлению функции пораженной конечности, предотвращает атрофию мышц.

Движения в пораженном суставе следует разрабатывать поэтапно: в первые 5–7 дней после снятия иммобилизирующей повязки выполняют активные движения как в пораженном суставе, так и в других суставах конечности, постепенно увеличивая частоту и длительность упражнений. В дальнейшем с 6–9-го дня переходят на нагрузочные упражнения, пользуясь велоэргометрами, педальными воротами для рук, эластическими тягами. И только на 11–13-й день с целью устранения остаточной тугоподвижности и ограничений максимального сгибания или разгибания с осторожностью под контролем переливаний антигемофильной плазмы или небольших доз криопреципитата выполняют пассивные нагрузочные упражнения.

Одновременно с 5–7-го дня назначают физиотерапевтические воздействия – электрофорез гидрокортизона, анодную гальванизацию.

При кровоизлияниях в мягкие ткани необходима более интенсивная, чем при кровоизлияниях в суставы, терапия антигемофилическими препаратами. При анемизации больного дополнительно назначают переливания эритроцитной массы. Если возникают признаки инфицирования гематомы, то немедленно назначают антибиотики широкого спектра действия. Любые внутримышечные инъекции при гемофилии противопоказаны, так как могут стать причиной обширных гематом и псевдоопухолей. Пенициллин и его полусинтетические аналоги также нежелательны, поскольку в больших дозах вызывают дисфункцию тромбоцитов и усиливают кровоточивость.

Ранняя и интенсивная терапия антигемофилическими препаратами способствует быстрому обратному развитию гематом. Пункций гематом и аспирации из них крови следует избегать. Продолжают трансфузионную терапию от 5–7 до 14 дней. Осумковавшиеся гематомы удаляют, если это возможно, хирургическим путем вместе с капсулой под прикрытием интенсивной терапии концентратами антигемофилических факторов.

При носовых кровотечениях врачу не следует прибегать к тугой тампонаде, особенно задней, так как непосредственно после удаления тампонов кровотечение у таких больных практически всегда возобновляется с еще большей силой.

Для как можно более быстрой остановки носового кровотечения необходимо применять антигемофильную плазму, а также антигемофилические препараты в комбинации с орошением слизистой оболочки носа раствором аминокапроновой кислоты, тромбина или адроксоном.

Серьезную опасность для больных представляют почечные кровотечения, при которых неэффективны переливания антигемофильной плазмы и малых доз криопреципитата. Рекомендуемые средние дозы антигемофилических препаратов (30–40 ЕД/кг) также не всегда купируют эти кровотечения либо останавливают их максимум на 1–2 дня. Усиливает эффективность применения антигемофилических препаратов преднизолон (20–30 мг/сут для взрослых больных).

Для купирования желудочно-кишечных кровотечений следует пользоваться большими дозами концентратов антигемофилических факторов совместно с аминокапроновой кислотой дозировкой до 0,2 г/кг.

Стоит отметить, что использования преднизолона при кровотечениях в желудочно-кишечном тракте необходимо избегать, наиболее опасно применение преднизолона при язвенной болезни как желудка, так и двенадцатиперстной кишки.

Следует помнить, что желудочные кровотечения часто провоцируются приемом в связи с болями в суставах, зубной или головной болью ацетилсалициловой кислоты, бруфена, индометацина, бутазолидонов. У больных гемофилией даже однократный прием ацетилсалициловой кислоты может вызвать желудочное кровотечение.

В профилактике и лечении хронических остеоартрозов и других поражений опорно-двигательного аппарата следует предусматривать различные способы защиты суставов и предупреждения травм конечностей. Для этого в одежду вшивают поролоновые щитки вокруг коленных, голеностопных и локтевых суставов, запрещают все виды спорта, связанные с прыжками, падениями и ушибами (в том числе езду на велосипеде и мотоцикле). Немаловажную роль играют как можно более раннее и полноценное лечение острых кровоизлияний в мышцы и суставы, интенсивная круглогодичная лечебная физкультура. Для этого составляют комплексы из атравматических упражнений в воде, на мягких матах и нагрузочных аппаратах – велоэргометрах, ручных воротах. Занятия нужно начинать в дошкольном или младшем школьном возрасте, т. е. до того, как развились хронические остеоартрозы, нарушения подвижности и другие тяжелые нарушения опорно-двигательного аппарата.

Комплексное лечение дополняют физиотерапевтическими (токи высокой частоты, электрофорез глюкокортикостероидов) и бальнеологическими методами терапии, к которым относятся: грязелечение, рапные и радоновые ванны. При частых и упорно повторяющихся кровоизлияниях в одни и те же суставы методами выбора являются рентгенотерапия и синовэктомия (удаление синовиальной оболочки сустава).

Рентгенотерапию проводят при разовой дозе от 25–50 Р (при острых кровоизлияниях) до 50–100 Р при хроническом остеоартрозе. Сеансы повторяют через 1–2 дня, суммарная доза колеблется от 400 до 1000 Р. У детей моложе 14 лет необходима определенная осторожность из-за возможности повреждения зон роста костей, в связи с чем суммарная доза не должна превышать 400 Р. В последние годы применяется и внутреннее облучение путем введения в суставы радиоактивных изотопов.

Синовэктомия, выполняемая через один разрез, – высокоэффективный метод лечения гемофилических поражений суставов, предупреждения тяжелых остеоартрозов. Данный тип лечения устраняет последующие кровоизлияния в прооперированный сустав, гарантирует сохранение его нормальной конфигурации и функции. Такой эффект выражен при сравнительно раннем выполнении операции – при артрозе I – II степеней, а при поражениях III – IV степеней синовэктомия, как правило, уже нецелесообразна. Как и все другие хирургические вмешательства, синовэктомия выполняется на фоне применения криопреципитата или других концентратов антигемофилических факторов.

Из других ортопедических вмешательств чаще выполняют ахиллопластику, удлинение костей с целью восстановления суставной щели, в запущенных случаях – замыкание суставов компрессией в физиологическом положении. Неоценимую услугу при этом оказывают аппараты Волкова – Оганесяна, Илизарова и других авторов, позволяющие надежно и быстро получить коррекцию без чрезвычайно опасной для больных длительной иммобилизации конечностей. Восстановление суставной щели без использования этих аппаратов вообще практически невозможно.

При достаточной заместительной терапии криопреципитатом (в первые 7–8 дней – 30–40 ЕД/(кг × сут), затем – вдвое меньшие количества) у больных обеспечивается вполне надежный гемостаз; кровотечения и кровоизлияния в местах проведения спиц не наблюдаются.

Современные методы заместительной терапии и использование ортопедических аппаратов коренным образом изменили прогноз при переломах костей у больных гемофилией. Если еще недавно такие переломы плохо заживали, часто осложнялись ложными суставами и даже вели к потере конечности, то под влиянием больших доз криопреципитата при одновременном сближении и хорошей фиксации костей с помощью упомянутых выше аппаратов обеспечивается заживление переломов в обычные сроки.

К нерешенным терапевтическим проблемам относится борьба с остеопорозом, внутрикостными кистами и псевдоопухолями, не имеющими тенденции к осумкованию. Эти процессы дают тяжелые осложнения и иногда заставляют прибегать к ампутации конечности.

Лечение осложненных форм гемофилии. Наиболее опасным является обнаружение в крови больных с гемофилией большого количества антител против фактора VIII, которые определяют трансформацию гемофилии в ингибиторную форму. Ингибитор способен инактивировать очень большие количества вводимого извне фактора VIII, в связи с чем основной метод лечения – заместительная трансфузионная терапия – становится малодейственным или совсем неэффективным.

В процессе трансфузионной терапии (с 4–6-го дня) титр антител может резко возрасти.

Если заместительная терапия нужна по жизненным показаниям, то временно преодолеть действие антител удается введением огромных количеств концентрата фактора VIII (по 500–1000 ЕД/кг) или плазмаферезом (удаление у больного нескольких литров плазмы с заменой ее свежей антигемофильной) вместе с введениями мегадоз фактора VIII.

Более перспективным оказалось применение при ингибиторной форме гемофилии А так называемого обходного лечения – введения концентратов факторов IX, X и II. Их применение в средних дозах обеспечивает у половины больных ингибиторной гемофилией остановку кровотечения. Вместе с тем известна тромбогенность этих препаратов, их способность провоцировать развитие ДВС-синдрома и тромбозов, особенно при одновременном применении аминокапроновой кислоты и других гемостатиков. Могут развиться такие нарушения и при обходной терапии ингибиторной формы гемофилии. Так, например, описаны случаи развития инфаркта миокарда у молодых больных гемофилией при повторном применении концентратов факторов протромбинового комплекса. По данным ряда авторов, при ингибиторной гемофилии эффективнее не обычные, а так называемые активированные препараты протромбинового комплекса или комплекса фактора IX. Однако они в 10 и более раз дороже неактивированных концентратов этих же факторов. Для уменьшения опасности развития ДВС-синдрома и тромбозов рекомендуется вводить эти факторы с антитромбином III или

с предварительно глубоко замороженной плазмой вместе с небольшими дозами контрикала.

Данные о влиянии преднизолона на количество антител в крови противоречивы, но большинство авторов все же отмечают, что у больных гемофилией такое лечение редко бывает эффективным. Иммунодепрессанты (азатиоприн и др.) чаще снижают количество антител, но их применение опасно из-за развития тромбоцитопении, которая при гемофилии может существенно усугубить геморрагические явления.

Если у больных с ингибиторной формой гемофилии отсутствует положительная динамика, то при проведении заместительной терапии перед хирургическими вмешательствами всегда нужно тщательно проверять, присутствует ли указанный ингибитор в плазме.

При обострении вторичного ревматоидного синдрома, а также при проведении курсов интенсивной заместительной терапии, особенно если она не ослабляет, а усиливает боли в суставах, хороший эффект дает преднизолон (20–40 мг в день в течение месяца с последующим постепенным снижением дозы до минимума).

Большое значение в профилактике кровотечений имеет сведение к минимуму с раннего детского возраста опасности травм, порезов и т. д. Из обихода исключают легко ломающиеся игрушки (в том числе металлические и пластмассовые), а также неустойчивые и тяжелые предметы. Мебель должна быть с закругленными гранями, выступающие края обматывают ватой или поролоном, пол покрывают ворсовым ковром. Предпочтительнее общение и игры больных с девочками, а не с мальчиками.

Для больного важен правильный выбор профессии и места работы. В наиболее тяжелых случаях единственным эффективным методом смягчения болезни служит систематическое, один раз в 10 дней, внутривенное введение криопреципитата или любого иного имеющегося в наличии концентрата фактора VIII. Разовая доза препарата при такой профилактике составляет 400–800 ЕД.

Огромное значение для предупреждения тяжелых поражений опорно-двигательного аппарата имеет как можно более раннее введение препаратов фактора VIII при ушибах и других травмах, а также при проявлении острой боли в суставе, говорящей о том, что в него началось подтекание крови. Немедленное введение концентратов антигемофилических факторов (специальной бригадой «Скорой помощи» или гемофилического центра либо прошедшими обучение родителями больного) обрывает образование или обострения кровоизлияний в самом начале, предотвращает деструктивные изменения в суставе. Неотложная доврачебная помощь – важнейший компонент физической реабилитации больных, профилактики тяжелых и необратимых изменений в суставах, костях и мышцах. Она резко уменьшает число госпитализаций, среднегодовую длительность пребывания в больнице, не отрывает детей от учебы.

С интенсификацией заместительной трансфузионной терапии увеличивается число инфицированных вирусом сывороточного гепатита, учащаются тяжелые реакции на введение гемопрепаратов и возникает ряд других иммунных нарушений.

Генопрофилактика гемофилии пока не разработана. Определение пола путем исследования полового хроматина и кариотипа амниотических клеток, полученных методом амниоцентеза, позволяет своевременно прервать беременность, но не показывает, является ли плод носителем гемофилического гена. Беременность сохраняют, если плод мужского пола, так как все сыновья больных рождаются здоровыми, и прерывают, если

плод женского пола, поскольку все дочери больных гемофилией являются носителями заболевания.

У женщин – носителей гемофилии, имеющих 50%-ную вероятность родить больного (если плод мужского пола) или передатчицу гемофилии (если плод женского пола), рождение только девочек переносит опасность появления в семье больных гемофилией с первого поколения на второе, а также одновременно увеличивает общее число носителей заболевания.

Аутосомные формы дефицита фактора VIII. Женская гемофилия

Локализующийся в Х-хромосоме ген ответствен за синтез лишь одной структурной субъединицы фактора VIII, а синтез других частей этого фактора контролируется аутосомными, чаще всего доминантными, генами.

Помимо болезни Виллебранда, имеется и ряд других форм аутосомно-доминантно наследуемого дефицита фактора VIII без удлинения времени кровотечения, с нормальными показателями адгезивности тромбоцитов, нормальным содержанием в плазме фактора Виллебранда.

Первое описание аутосомно-доминантно наследуемой гемофилии А было сделано в 1965 г. Хенсеном. Он сообщил о голландской семье, в 4 поколениях которой было выявлено 6 мужчин и 3 женщины с легкой формой гемофилии А. В этой семье зарегистрирована передача болезни от отцов сыновьям, от матери – двум дочерям и от отца – дочери.

В 1969 г. З. С. Баркаган, Е. Я. Суховеева сообщили о семье с так называемой кофакторной, или аутосомно-компонентной, гемофилией, при которой дефицит фактора VIII был унаследован сыном от отца. У больных наблюдались редкие гемартрозы и другие геморрагические проявления. Развернутое исследование микроциркуляторного гемостаза и функции тромбоцитов позволило исключить болезнь Виллебранда. При смешивании плазмы больных с гемофилической плазмой нормализовалась активность фактора VIII, что не характерно ни для болезни Виллебранда, ни для истинной гемофилии А, ни для формы, описанной Хенсеном.

В 1975 г. была описана еще одна разновидность аутосомно наследуемого дефицита фактора VIII. Грехем сообщил о семье, в 3 поколениях которой легкая форма дефицита фактора VIII наследовалась доминантно только женщинами. Приведенные данные имеют прямое отношение к объяснению происхождения так называемой женской гемофилии. В прошлом под этим термином подразумевались самые разнообразные нарушения начальной фазы процесса свертывания. Более поздние наблюдения показали, что под названием «женская гемофилия», которая встречается в клинической практике крайне редко (в мировой литературе описано немногим более 40 хорошо документированных случаев), фигурируют разнородные в генетическом отношении заболевания. Можно выделить следующие основные варианты такой патологии:

1) больные с нормальным женским набором половых хромосом (XX) и двойным наследованием истинной гемофилии. Такая гомозиготная истинная гемофилия закономерно возникает у девочек, отцы которых болеют гемофилией, а матери являются передатчицами этого заболевания. Основная причина таких случаев болезни – браки между кровными родственниками;

2) больные с нормальным набором половых хромосом (XX) и односторонней гемофилической наследственностью. В этой группе следует различать два варианта истинной гемофилии:

а) тяжелая или среднетяжелая (уровень фактора VIII ниже 4%), не отличающаяся по выраженности клинических и лабораторных признаков от таковой у больных мужчин из той же семьи. В подобных ситуациях гемофилия может быть связана либо с дополнительной мутацией структурного гена, ответственного за синтез фактора VIII, в отцовской Х-хромосоме, либо с утратой этого гена при сперматогенезе. При спорадических вариантах этой формы женской гемофилии важно определять (по уровню фактора VIII и его соотношению с антигенной активностью этого фактора), является ли мать больной передатчицей заболевания;

б) легкая форма дефицита фактора VIII (более 5%) с небольшой кровоточивостью у так называемых симптоматических передатчиц гемофилии, т. е. у женщин из гемофилических семей, являющихся кондукторами болезни. Симптоматичные носители более вероятны в семьях с гемофилией А (менее 8–10% всех случаев), поскольку вырабатываемый гемофилической Х-хромосомой аномальный фактор VIII может тормозить функцию аллельного гена в нормальной Х-хромосоме;

3) больные с неполным набором хромосом и только одной Х-хромосомой в клетках, т. е. с кариотипом Х0. Они могут болеть такой же тяжелой формой гемофилии, как и мужчины из той же семьи;

4) ряд случаев гемофилии у лиц женского пола с тестикулярной феминизацией, т. е. имеющих в соматических клетках набор хромосом (XY).

Аутосомно-доминантные формы дефицита фактора VIII, описанные выше, также формируют группу больных, среди которых встречаются лица женского пола. Вполне понятно, что эти формы нельзя относить к истинной гемофилии, в основе которой лежит поражение структурного гена в Х-хромосоме, а не в аутосоме. Однако при выявлении спорадических случаев дефицита фактора VIII трудно определить, к какой группе принадлежит больная. В каждом случае аутосомно-доминантного наследования дефицита фактора VIII необходимо тщательно исключать болезнь Виллебранда.

Болезнь Виллебранда. Впервые данное заболевание было изучено в 1926 г. ученым Виллебрандом, который на Аландских островах описал семью со своеобразным аутосомно-доминантно наследуемым геморрагическим диатезом, сходным как с тромбоцитовазопатией, так и с гемофилией. Было отмечено, что члены данной семьи страдают классической формой болезни, принадлежащей к I типу. Подтверждено доминантное наследование с разной проявляемостью патологического гена. Этим болезнь Виллебранда отличается от гемофилии, которая жестко наследуется и при которой у всех болеющих членов семьи в разных поколениях отмечается одна и та же выраженность дефицита фактора VIII.

По распространенности среди всех наследственных геморрагических диатезов болезнь Виллебранда занимает 3-е место после тромбоцитопатий и гемофилии А.

В основе патогенетических механизмов болезни Виллебранда лежит нарушение синтеза основного крупномолекулярного компонента фактора VIII, называемого также фактором Виллебранда.

По вышеперечисленным характеристикам различают «классический» тип болезни Виллебранда (тип I), при котором имеется более или менее выраженный парез синтеза

рассматриваемого фактора с конкордантным снижением в плазме всех его компонентов и соответствующим отсутствием или уменьшением содержания в сосудистом эндотелии.

От этого типа отличаются вариантные формы болезни (тип II), при которых имеются качественные аномалии мультимерной структуры и свойств компонентов фактора VIII.

Болезнь по доминированию дефицита компонентов фактора VIII причисляется к плазменным дефектам гемостаза. При более углубленном рассмотрении с неменьшим правом ее можно отнести к первично-сосудистым заболеваниям, поскольку в основе болезни лежит ослабление или извращение синтеза фактора Виллебранда в эндотелии кровеносных сосудов – единственном месте его образования в организме.

Старое название болезни «ангиогемофилия» весьма близко к правильному пониманию ее сути, хотя в настоящее время редко употребляется.

Клиника

Выраженность геморрагического синдрома при болезни Виллебранда варьирует от весьма легких форм с редко наблюдающимися носовыми кровотечениями и небольшими кровоизлияниями в кожу до крайне тяжелых вариантов с очень частыми, длительными и обильными кровотечениями самой разнообразной локализации, формированием гематом и больших кровоизлияний в мягких тканях и во внутренних органах. Иногда возникают кровоизлияния в суставы.

Геморрагический синдром при I типе намного тяжелее, чем при IIA и IIB типах болезни.

Следует отметить, что интенсивность кровотечений самой различной локализации (желудочно-кишечных, маточных, носовых) зачастую не соответствует нарушению коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного гемостазов.

В частности, на фоне умеренных нарушений в этих звеньях гемостаза упорно повторяются катастрофические кровотечения какой-либо одной локализации. В подобных случаях следует думать о каких-то дополнительных местных сосудистых или стромальных дисплазиях, провоцирующих кровотечения. Для их выявления необходимо тщательное дополнительное исследование слизистых оболочек носа, зева и глотки, ротовой полости, желудка и кишечника (риноскопия, ларингоскопия, фибродуоденогастроскопия, колоноскопия). На слизистых оболочках нередко обнаруживаются сосудистые образования в виде поверхностно расположенных расширенных и извитых сосудов диаметром 1–2 мм, легко дающих обильные, трудно останавливаемые кровотечения.

Известно, что такие сосудистые образования, чаще – артериовенозные соустья, служат причиной повторяющихся желудочно-кишечных кровотечений. Данные соустья наиболее опасны при болезни Виллебранда, когда нарушены основные механизмы купирования кровотечений.

Следует отметить, что сочетание болезни Виллебранда с ангиодисплазиями и другими дефектами соединительной ткани нельзя считать случайным. У больных с этим заболеванием часто выявляется пролабирование створок митрального и других клапанов сердца, ошибочно диагностируемое без эхокардиографии как ревматический митральный порок сердца.

В таком же свете следует рассматривать сочетания болезни Виллебранда с гиперэластозом кожи, слабостью связочного аппарата (частые и привычные вывихи, разболтанность суставов, реже – синдром Марфана).

Интенсивность кровотечения имеет прямую зависимость от уровня фактора VIII в плазме, что следует учитывать как при травмах, так и при хирургических вмешательствах.

При постановке диагноза заболевания Виллебранда основываются на совокупности следующих признаков: аутосомно-доминантном наследовании заболевания, кровоточивости, значительном удлинении времени кровотечения.

К основным диагностическим признакам добавляется ряд важных функциональных характеристик, облегчающих распознавание редуцированных вариантов болезни Виллебранда.

При болезни Виллебранда выявляется постепенное, а не немедленное нарастание активности фактора VIII в плазме больных после трансфузии антигемофильной плазмы.

Коррекционный эффект трансфузии намного превосходит количество вводимого фактора VIII.

Примечательна значительно большая, чем при гемофилии, продолжительность эффекта однократного переливания – около 36 ч, что характеризуется большей продолжительностью жизни в циркуляции реципиента фактора VIII.

Наиболее информативно количественное определение фактора Виллебранда в плазме больного.

Перечисленные диагностические признаки позволяют в большинстве случаев четко аргументировать диагноз болезни Виллебранда, определять ее тяжесть и форму.

Капилляроскопические изменения (неравномерность и закрученность петель капилляров, их булавовидные расширения) в диагностике болезни Виллебранда не используют, поскольку они выявляются менее чем у половины больных и далеко не патогномоничны, однако совместно с этим они весьма демонстративны и способствуют правильной диагностике.

Аутосомно-рецессивная форма болезни Виллебранда является самостоятельным заболеванием. У гетерозигот заболевание протекает совсем или почти бессимптомно, тогда как у гомозигот наблюдается крайне тяжелая кровоточивость при почти полном отсутствии фактора VIII в плазме. Однако поражение суставов и других частей опорно-двигательного аппарата, несмотря на такой значительный дефицит фактора VIII, все же гораздо легче, чем при гемофилии.

Лечение

Наиболее важным патогенетическим моментом в терапии, способствующим нормализации (зачастую только временной) всех нарушенных гемостатических функций, является трансфузионная терапия – введение гемопрепаратов, содержащих комплекс фактора VIII, в том числе фактор Виллебранда.

С этой целью чаще всего используют антигемофильную плазму и криопреципитат.

Кроме того, под влиянием введенного извне фактора Виллебранда повышается собственная продукция фактора VIII, поэтому заместительная терапия болезни Виллебранда требует значительно более редких трансфузий и меньших доз гемопрепаратов, чем лечение гемофилии А. Однократные переливания антигемофильной плазмы или криопреципитата повышают к концу первых суток уровень фактора VIII почти до 100%, после чего его концентрация выше 50% поддерживается самостоятельно в течение 36 ч. Правда, концентрация самого фактора Виллебранда снижается раньше, в силу чего тромбоцитарно-сосудистый гемостаз вновь нарушается при еще высоком уровне VIIIk в плазме. Этим объясняется то, что при болезни Виллебранда трансфузионная терапия более стойко и надежно поддерживает уровень фактора VIII и предупреждает послеоперационные кровотечения, чем купирует микроциркуляторные кровотечения (маточные и носовые). В связи с этим наиболее целесообразно введение гемопрепаратов (антигемофильной плазмы, криопреципитата) не реже 1 раза в 2 дня и в разовой дозе не меньше 15 ЕД/кг.

Коррекция развивается постепенно, поэтому перед хирургическими вмешательствами трансфузии начинают за 2–4 дня до операции, а при родах – в самом начале родовой деятельности.

Показанием к заместительной терапии служат обильные и длительные кровотечения любой локализации, хотя при маточных кровотечениях такое лечение не всегда эффективно.

Переливания тромбоцитной массы при болезни Виллебранда неэффективны, поскольку дисфункция тромбоцитов при этой болезни вторична. По этой же причине при болезни Виллебранда оказались малоэффективными и многие фармакологические препараты, применяющиеся при тромбоцитопатиях, – АТФ, соли магния, серотонин и др.

Принципиально новым является использование в лечении болезни Виллебранда аргинин-терминального синтетического аналога вазопрессина.

При легких и среднетяжелых заболеваниях доказана эффективность аминокапроновой кислоты в дозах до 0,2 г/(кг/сут), которая применяется при всех кровотечениях микроциркуляторного типа, в том числе при маточных кровотечениях с первого дня менструального цикла до окончания менструации.

Следует избегать совместного применения аминокапроновой кислоты, противозачаточных препаратов и криопреципитата, так как такое лечение может осложниться диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови или тромбозами. Носовые кровотечения купируют так же, как при гемофилии.

Гемофилия В (болезнь Кристмаса). Под термином «гемофилия В» понимается наследственный геморрагический диатез, характеризующийся дефицитом активности плазменного компонента тромбопластина (фактора IX).

Впервые заболевание гемофилия В было описано в 1952 г. Данное заболевание, точно так же как и гемофилия А, наследуется рецессивно, сцеплено с Х-хромосомой, однако особенностью этой болезни является расположение структурного гена фактора IX в другом конце этой хромосомы.

Клиника

По симптоматике, тяжести и осложнениям гемофилия В идентична гемофилии А, эти заболевания можно различать только по лабораторным данным, что важно для правильной терапии. Ингибиторные формы гемофилии В встречаются реже, чем гемофилии А.

Диагностика

Для гемофилии В, как и для гемофилии А, характерно нарушение общих коагуляционных показателей – удлинение общего времени свертывания крови и активированного парциального тромбопластинового времени, снижение коагуляционной активности в аутокоагулограмме при нормальном протромбиновом и тромбиновом времени.

Диагноз гемофилии подтверждается при смешивании исследуемых образцов плазмы с плазмой больных, страдающих уже установленными формами гемофилии А, В и С. Обязательным является количественное определение фактора IX, по его дефициту судят о тяжести болезни.

Лечение

До создания высокоактивных концентратов фактора IX гемофилию В лечили в основном замороженной или сухой донорской плазмой. При гемофилии В прямые переливания крови не показаны. Целесообразнее применять плазму, так как фактор IX стабилен, хорошо сохраняется в ней и может быть введен в достаточно большом количестве.

Фактор IX хорошо сохраняется в замороженной плазме (90% активности обнаруживается через 6 недель) и других гемопрепаратах. Он дольше, чем фактор VIII, циркулирует в крови реципиента: период полувыведения – 18–30 ч. В связи с этим трансфузии плазмы при гемофилии В можно делать один раз в сутки.

Переливание плазмы позволяет повысить уровень фактора IX на 10–15%, чего достаточно для купирования острых кровоизлияний в суставы и небольших спонтанных посттравматических и послеоперационных кровотечений, в частности после удаления зубов.

Последующие ежедневные переливания плазмы поддерживают концентрацию фактора IX в плазме больного на уровне 7–14%. Этого недостаточно для купирования и предупреждения больших кровотечений, а также для выполнения различных полостных, ортопедических или ЛОР-операций.

Остановка и предупреждение больших кровотечений осуществимы лишь с помощью концентратов фактора IX, позволяющих поддерживать его уровень в плазме больного на гемостатических величинах. Необходимые дозы концентратов фактора IX рассчитывают так же, как и при гемофилии А.

Чтобы устранить тромбогенность, в большинство концентратов включают гепарин, тем не менее эти препараты нередко заметно укорачивают парциальное тромбопластиновое время нормальной плазмы.

Эффективность трансфузионной терапии контролируют аутокоагуляционным тестом, а также количественным определением фактора IX либо этаноловым тестом.

В качестве профилактики кровотечений больным с особенно часто повторяющимися кровоизлияниями вводят через каждые 10–15 дней один из концентратов фактора IX по 15 ЕД/кг.

При гемофилии В такая профилактика показала себя более эффективной, чем при гемофилии А, это обусловлено более медленной утилизацией в организме фактора IX, вследствие чего его концентрация в плазме реципиента дольше поддерживается выше 2%. Такая профилактика сочетается с возможно более ранним введением препаратов фактора IX при кровоизлияниях.

Дефицит фактора XI (РТА-недостаточность, гемофилия С)

Впервые данное заболевание было описано в 1953 г. ученым Rosenthal и соавторами. С 1962 г. этот фактор по Международной номенклатуре обозначается номером XI.

Наследование

Заболевание передается по наследству при помощи аутосомного типа наследования, в связи с чем болеют РТА-недостаточностью лица обоих полов.

Существуют 2 генетически разных варианта РТА-недостаточности.

Клиника

Различают скрытую, малую и выраженную формы болезни. При первой (более 50% всех больных) кровотечения изредка возникают лишь при больших травмах и операциях. У больных легкой формой болезни спонтанная кровоточивость минимальная или отсутствует, но закономерно возникают кровотечения при травмах и хирургических вмешательствах. Небольшие хирургические вмешательства, удаление зубов лишь изредка сопровождаются кровотечениями.

Для выраженной формы болезни характерны как умеренная спонтанная кровоточивость (носовые кровотечения, легкое появление синяков), так и длительные и обильные кровотечения при хирургических вмешательствах. Изредка наблюдаются подкожные и межмышечные гематомы и острые кровоизлияния в суставы, в связи с чем заболевание приобретает некоторое сходство с наиболее легкими разновидностями гемофилии А или В.

У женщин обильные менструальные кровотечения отмечаются далеко не всегда и преимущественно лишь в пубертатном периоде. Исключительно редко, буквально в единичных случаях, регистрируются послеродовые кровотечения. Для большинства женщин, в том числе и с очень низким уровнем фактора XI в плазме, в родах не требуются переливания кровезаменителей.

В отличие от этого травмы и хирургические вмешательства при РТА-недостаточности могут осложняться тяжелыми и опасными для жизни кровотечениями. Часто такие кровотечения становятся полной неожиданностью для лечащих врачей, поскольку ни расспрос больных, ни предоперационная коагулограмма не позволяют заподозрить неполадки в системе гемостаза. Необычность ситуации усугубляется тем, что даже при выраженной РТА-недостаточности далеко не все операции и травмы сопровождаются кровотечениями. Между тем «бескровные» предыдущие вмешательства не должны

притуплять бдительности хирургов, поскольку при РТА-недостаточности любая операция потенциально опасна.

Диагностика РТА-недостаточности трудна и далеко не всегда надежна.

Также трудна лабораторная диагностика, поскольку результаты коагуляционных тестов, такие как время свертывания крови, время потребления протромбина, обычно остаются нормальными либо нарушаются настолько слабо и непостоянно, что не привлекают к себе внимания врачей.

Для более надежного распознавания скрытых нарушений свертываемости крови в предоперационное обследование больных следует включать высокочувствительные и легко выполнимые современные коагуляционные тесты.

Перечисленные выше лабораторные пробы позволяют отграничить дефицит фактора XI от гемофилии А и В, но не от дефекта Хагемана (дефицит фактора XII). Последний легко распознается по значительно большему, чем при РТА-недостаточности, удлинению общего времени свертывания крови и активированного парциального тромбопластинового времени, причем это нарушение свертываемости контрастирует с полным отсутствием у больного и его родственников каких-либо геморрагических явлений.

Тем не менее для более доказательного исключения дефицита фактора XI необходим ряд дополнительных исследований, тестов смешивания и количественного определения фактора XI.

В последние годы начали применять и иммунологическое определение фактора XI. Установлено, что в основе большинства форм РТА-недостаточности лежит недостаточный синтез фактора XI, а не образование его функционально неполноценных молекул.

Лечение

Надежное купирование и предупреждение кровотечений, обусловленных РТА-недостаточностью, обеспечивается переливанием нативной свежезамороженной или сухой плазмы.

Струйные трансфузии такой плазмы в дозе 4–5 мл/кг повышают уровень фактора XI в плазме на 10%, а в дозе 9–10 мл/кг – соответственно на 20%.

Для обеспечения гемостаза при малых хирургических вмешательствах и при легких формах РТА-недостаточности вполне эффективна первая доза, а при выраженных формах болезни и больших операциях лучше пользоваться второй дозой. Период полувыведения введенного в кровоток фактора XI после первой трансфузии – около 60 ч, а после повторных увеличивается до 120 ч и более.

Из неспецифических методов лечения при РТА-недостаточности с наибольшим успехом применяется аминокапроновая кислота (в дозе 0,2 г/кг), способствующая предупреждению и купированию кровотечений при небольших травмах и операциях (порезы, удаление зубов).

Дефицит фактора XII (дефект Хагемана)

Данное заболевание считается достаточно редким нарушением коагуляционного гемостаза. Впервые патология была выявлена О. Ратновым в 1964 г.

Заболевание характеризуется сильным снижением активности пускового фактора внутреннего механизма свертывания крови – фактора XII.

Фактор XII (фактор Хагемана) – сиалогликопротеин, активирующийся коллагеном, является естественным активатором как свертывающей, так и калликреин-кининовой и фибринолитической систем.

Наследование

В большинстве случаев дефект Хагемана наследуется по рецессивно-аутосомному типу. Однако в некоторых семьях выявлено аутосомно-доминантное наследование. Видимо, синтез фактора XII контролируется двумя аутосомными генами (бимодальный тип наследования).

Еще раньше такой вывод был сделан рядом авторов на основании того, что рецессивные передатчики дефекта Хагемана подразделяются на группы с низким и более высоким содержанием фактора XII в плазме.

Иммунологические исследования свидетельствуют о том, что обе формы дефекта Хагемана (рецессивно и доминантно наследуемые) характеризуются сниженным синтезом этого белка, а не образованием его аномальных молекул.

Клиника

При дефиците фактора XII отсутствуют какие-либо геморрагические явления (не только спонтанные, но и при травмах), несмотря на выраженное удлинение времени свертывания крови – до 30 мин и более.

Выдвинут ряд гипотез для объяснения этого парадоксального явления: отмечена способность тканевых экстрактов и тромбоцитов перекрывать дефицит фактора XII и отчасти – РТА.

Недостаточностью фибринолиза объясняется то, что у ряда больных с дефектом Хагемана, несмотря на резкое замедление свертываемости крови, отмечаются тяжелые и даже смертельные тромбоэмболические осложнения, в том числе эмболия легочной артерии после перелома тазовых костей у первого выявленного носителя этого дефекта – Хагемана.

При этом дефекте наблюдались также инфаркты миокарда, тромбофлебит у новорожденного.

Между степенью нарушения свертываемости крови и дефицитом фактора Хагемана наблюдается строгое соответствие: при резко выраженной гипокоагуляции уровень этого фактора в плазме не превышает 2% и чаще – ниже 1%; при умеренном нарушении свертываемости он варьирует от 3 до 9%.

В тех случаях, когда концентрация фактора XII в плазме составляет 10% и более, свертываемость крови, активированное парциальное тромбопластиновое время и другие тесты нормализуются.

Диагностика

Дефект Хагемана необходимо заподозрить в тех случаях, когда имеется существенное увеличение времени свертывания крови, сопровождающееся отсутствием кровоточивости или незначительной ее выраженностью. Однако наиболее полная аргументация диагноза достигается тестами смешивания с плазмой, взятой от больных с дефицитом фактора XII и других факторов, а также иммунологическим определением в плазме больного фактора XII.

Своеобразная форма дефицита фактора XII с умеренно выраженным геморрагическим синдромом (легкое появление синяков, кровотечения при операциях, травмах, иногда в родах), различными аллергическими синдромами (ангионевротический отек, бронхиальная астма, экзема) и высокой частотой ранних мозговых инсультов выявлена в 1970 г. В отличие от обычного дефекта Хагемана эта форма наследуется по неполному доминантному типу.

Лечение

Большинство больных с дефицитом фактора XII не нуждаются ни в заместительной терапии, ни в особой предоперационной подготовке. Небольшие переливания донорской плазмы вызывают у больных с дефектом Хагемана полную нормализацию коагулограммы. Период полувыведения введенного в кровоток фактора XII – около 48–56 ч.

Если нет полной уверенности в правильности диагноза или у больного (его родственников) раньше отмечались какие-либо кровотечения, то до хирургического вмешательства врач назначает переливание плазмы. Трансфузионная терапия проводится так же, как и при дефиците фактора XI.

При дефекте Хагемана не следует применять аминокапроновую кислоту и другие ингибиторы фибринолиза, поскольку эту патологию сопровождает недостаточность фибринолитической системы. В такой ситуации назначение антифибринолитиков повышает риск тромбоэмболии.

Дефицит плазменных компонентов калликреин-кининовой системы

С системой гемостаза, в которую входят система свертывания крови и система фибринолиза, взаимодействуют плазменные компоненты калликреин-кининовой системы, а именно: плазменный прекалликреин и высокомолекулярный кининоген. Они составляют единый функциональный комплекс с фактором Хагемана, запускают вместе с ним начальную фазу свертывания крови и внутренний (плазменный) механизм фибринолиза. При наследственном дефиците этих компонентов, как и при дефиците XII фактора свертывания крови, замедляется свертывание крови в общих коагуляционных пробах. У больных, несмотря на гипокоагуляцию, возможна склонность к тромбозам.

Известны следующие наследственные формы дефицита этих факторов.

Дефицит плазменного прекалликреина (дефект Флетчера)

Впервые описан как наследственное удлинение парциального тромбопластинового времени при нормальном уровне, но нарушенной активации факторов XII и XI. После этого появилось большое число аналогичных сообщений и было подтверждено участие плазменного прекалликреина в активации факторов XII и XI свертывания крови, а также плазминогена. Эти реакции осуществляются при взаимодействии плазменного прекалликреина с кининогеном.

У больных с дефектом Флетчера, несмотря на плохую свертываемость крови, нет ни спонтанных, ни послеоперационных кровотечений. В части случаев выявляется наклонность к тромбозам из-за нарушения фибринолиза. В комплексной терапии и профилактике этих тромбозов используют переливания свежезамороженной плазмы, содержащей все компоненты плазменной активации фибринолиза.

Дефицит высокомолекулярного кининогена (дефекты Вильямса, Фитцжеральда, Фложак)

В 1974–1975 гг. было установлено, что очищенный фактор XII почти не активирует высокоочищенный фактор XI свертывания крови без добавления в среду высокомолекулярного кининогена. Вслед за этим одновременно в 3 семьях, по фамилиям которых названы дефекты, были выявлены наследственные формы дефицита этого фактора. Во всех случаях было замедление времени свертывания, фибринолиза и снижение кининогенной активности плазмы. Добавление к плазме больных очищенного высокомолекулярного кининогена устраняло все эти нарушения. У большинства описанных больных с наследственным дефицитом высокомолекулярного кининогена имеется также умеренная недостаточность прекалликреина. Клинических симптомов нет, но коагуляционные тесты резко нарушены.

Нарушения свертываемости, выявляемые у лиц с дефицитом факторов XII прекалликреина и высокомолекулярного кининогена, пугают врачей, заставляя иногда отказываться от хирургических вмешательств. В подобных случаях при невозможности установить характер дефекта показаны переливания свежезамороженной донорской плазмы с контрольным исследованием свертываемости чувствительными методами. При нормализации показателей и отсутствии в течение жизни больного каких-либо эпизодов кровотечений (в том числе при порезах, операциях и т. д.) врач выполняет операцию в комплексе с ежедневными переливаниями 300–400 мл свежезамороженной донорской плазмы. Такие переливания крови важны для нормализации фибринолиза и профилактики тромбозов, а не кровотечений, которых у больных с дефицитом высокомолекулярного кининогена практически никогда не бывает.

Приобретенный дефицит плазменного прекалликреина и высокомолекулярного кининогена отмечается при циррозе печени, массивных тромбозах, ДВС-синдроме, многих воспалительных процессах, сепсисе. Чаще всего он обусловлен интенсивным потреблением этих факторов вслед за их активацией.

Дефицит фактора VII (наследственная гипопроконвертинемия)

Заболевание впервые описали в 1951 г. Alexander и соавторы.

Это единственный геморрагический диатез с изолированным удлинением протромбинового времени (снижение протромбинового индекса) при абсолютно нормальных показателях всех остальных коагуляционных тестов (время свертывания

крови, активированное парциальное тромбопластиновое время, аутокоагуляционный тест, тромбиновое время).

Фактор VII принадлежит к синтезируемым в гепатоцитах К-витаминозависимым факторам. Его функция состоит в том, что при взаимодействии с тканевым тромбопластином он образует быстродействующий «внешний» активатор фактора X.

В клинических сводках, учитывающих наиболее выраженные формы гипопроконвертинемии, на долю дефицита фактора VII приходится от 0,2 до 1% всех наследственных коагулопатий. В большинстве случаев дефицит фактора VII наследуется аутосомно по неполному рецессивному типу.

Клинически выраженная форма заболевания с уровнем фактора VII в плазме ниже 5% наблюдается у всех гомозигот, у них преобладает тяжелая форма с уровнем фактора VII ниже 1–2%. У гетерозигот проявления этой патологии варьируют от латентных форм до форм со среднетяжелым или легким геморрагическим синдромом (уровень фактора VII в плазме – 3–15%).

Клиника

Тяжелая форма болезни характеризуется микроциркуляторно-гематомной кровоточивостью, причем кровотечения часто выявляются уже при рождении (гематомы, кровоподтеки, пупочные и желудочно-кишечные кровотечения) либо на протяжении первых 2 лет жизни.

Позже к данным явлениям добавляются кровоизлияния в мышцы и суставы, в мозг, желудочно-кишечные кровотечения, а также обильные, длящиеся по 10–20 дней меноррагии. Типичны также длительные и обильные кровотечения при травмах и операциях. Острые кровоизлияния в суставы напоминают таковые при гемофилии, но бывают намного реже и крайне редко ведут к остеоартрозам.

При гипопроконвертинемии средней тяжести уровень фактора VII не превышает 5%, гематомы и кровоизлияния в суставы крайне редки, преобладают кровоточивость синячкового типа, кровотечения при травмах. Сохраняется угроза опасных для жизни кровоизлияний в мозг.

При легких формах болезни уровень фактора VII составляет 15%, характерным типом кровотечений является кровоточивость синячкового типа, однако геморрагические явления менее выражены и разнообразны, часты моносимптомные формы. Гораздо реже неполноценность гемостаза выявляется лишь при травмах и операциях.

При скрытых формах болезни кровоточивость отсутствует и уровень фактора VII в плазме колеблется в пределах от 15 до 50%.

Протромбиновое время слегка удлинено либо находится в пределах нормы. Изредка при скрытой форме возникают кровотечения после больших травм и операций. Среди потомков лиц со скрытым носительством гена гипопроконвертинемии встречаются больные с клинически выраженными формами болезни, что говорит о неполной рецессивности (промежуточности) этого гена.

Диагностика

Для данного заболевания характерным является изолированное удлинение протромбинового времени при нормальных показателях общих коагуляционных тестов, нормализация протромбинового времени.

Правильный диагноз достаточно легко поставить при помощи протромбинового теста (без применения сложных двухступенчатых методик).

Лечение

Остановка кровотечений обеспечивается повышением уровня фактора VII в плазме больного до 15% и выше при струйном переливании плазмы в дозе 15 мл/кг либо концентрата факторов протромбинового комплекса (PPSB).

При оперативных вмешательствах врач назначает концентраты факторов протромбинового комплекса.

Неспецифическая терапия включает в себя ряд общих и локальных воздействий: прием внутрь и орошение кровоточащих поверхностей раствором аминокапроновой кислоты, местное использование тромбина, гемостатической губки, лебетокса.

При маточных кровотечениях назначают синтетические гормональные противозачаточные препараты в убывающих дозах, начиная с 3–4 таблеток в день. Следует избегать одновременного применения PPSB и аминокапроновой кислоты, так как это чревато тромбогеморрагическим синдромом.

Наследственный дефицит фактора X (болезнь Стюарта-Прауэра)

Существование фактора X и его наследственного дефицита впервые доказали ученый Telfer, а также соавторы в 1956 г.

Болезнь Стюарта – Прауэра – редкое заболевание, наследуемое по неполному аутосомно-рецессивному типу.

Клиника

Возможны как очень тяжелые формы (у гомозигот), так и легкие и латентные разновидности (у гетерозигот). При очень тяжелых формах концентрация фактора X в плазме не достигает 1%, при тяжелых находится в пределах 1–2%, среднетяжелых – от 2 до 5%, при легких – от 5 до 10%, при латентных – 10% и выше. Концентрацию фактора X, равную 10%, считают минимально достаточной для полноценного гемостаза.

В случаях когда количество фактора X невозможно определить, ориентировочное суждение о его дефиците можно составить по удлинению протромбинового времени: при уровне фактора X менее 1% этот показатель превышает 90 с, при уровне от 1 до 2% составляет 70–90 с, от 2 до 5% – 40–70 с, от 5 до 10% – 15–40 с (норма – 12–14 с).

При очень тяжелой форме болезни кровотечения возникают в раннем детском возрасте, часто уже при рождении или в первые месяцы жизни, зачастую являясь причиной летальных исходов. Непосредственной причиной смерти служат повторяющиеся кровоизлияния в мозг и обильные желудочно-кишечные кровотечения.

При тяжелых формах болезни кровотечения возникают несколько позже и не становятся катастрофой. Достаточно частыми являются мелкие кровоизлияния в кожу, подкожные кровоизлияния, обильные и длительные носовые и десневые кровотечения и особенно изнуряющие больных маточные кровотечения.

Хирургические вмешательства, роды и аборты сопровождаются обильными, угрожающими жизни больных кровотечениями. Внутримышечные кровоизлияния и кровоизлияния в суставы крайне редки. При среднетяжелой форме болезни наиболее выражены маточные, носовые и десневые кровотечения, кровоизлияния в кожу, кровотечения при травмах и операциях. Легкая форма не дает столь выраженной симптоматики, но все же довольно выражены менструальные кровотечения, кровотечения во время родов и при хирургических вмешательствах. Периодически возникают и «беспричинные» носовые кровотечения. Легкая болезнь имеет длительные светлые промежутки без каких-либо кровотечений.

Диагностика

Для болезни Стюарта-Прауэра характерно удлинение протромбинового времени. Вторая типичная черта дефицита фактора X – удлинение каолин-кефалинового времени свертывания, снижение потребления протромбина.

Однако при легких формах болезни Стюарта – Прауэра с концентрацией фактора X выше 7–8% тесты внутреннего механизма свертывания могут оставаться почти нормальными. При оценке показаний лабораторных тестов всегда следует учитывать тяжесть заболевания и удлинение протромбинового времени.

Немаловажное значение в диагностике дефицита факторов X и VII имеют пробы со змеиными ядами.

Лечение

Трансфузионная терапия болезни Стюарта – Прауэра проводится теми же гемопрепаратами и в тех же дозах, что и при заместительной терапии дефицита фактора VII.

Переливания плазмы при дефиците фактора X проводятся один раз в сутки. Переливания показана при всех видах кровотечений, при хирургических вмешательствах (чаще всего – с 1-го по 10-й день после операции), во время родов и в первые 5 дней послеродового периода.

Одновременного назначения прогестинов и PPSB следует избегать из-за опасности диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Местно при носовых кровотечениях, кровотечениях из зубных лунок достаточно эффективно применяют гемостатическую губку, 5–10%-ный раствор аминокапроновой кислоты.

Дефицит фактора V

Впервые больной с наследственным дефицитом фактора свертывания был описан в 1947 г. Впоследствии данный фактор получил следующие обозначения: лабильный фактор, проакцелерин, Ас-глобулин, фактор V.

Фактор V синтезируется, как и другие факторы протромбинового комплекса (II, VII, X), в гепатоцитах (клетках печени), но его образование не зависит от витамина К. Он лабилен (изменчив), плохо сохраняется в консервированной крови и плазме, потребляется в процессе свертывания, чем отличается от факторов VII и X. В свежей сыворотке определяются следы фактора V, а через час хранения при 37°С этот фактор уже не определяется. Фактор V, как и фактор II, не сорбируется (вытягивается) из плазмы сульфатом бария.

Дефицит фактора V наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной экспрессивностью патологического гена и по аутосомно-рецессивному типу. Эти данные говорят о полигенности парагемофилии. Об этом же свидетельствует определенная неоднородность нарушений гемостаза у разных больных, в частности сравнительно частое сочетание дефицита фактора V с удлинением времени кровотечения и дефицитом фактора VIII.

Клиника

Выраженность геморрагического синдрома зависит от степени дефицита в плазме больных фактора V, а также от наличия сопутствующих нарушений в других звеньях системы гемостаза, таких как удлинение времени кровотечения, дефицит фактора VIII. Отмечаются мелкие кровоизлияния и кровоподтеки, носовые и десневые, маточные и менструальные кровотечения. Возможны кровотечения из пупочного канатика, желудочно-кишечные кровотечения. У больных с выраженными формами заболевания часты длительные кровотечения при удалении зубов, тонзиллэктомии (удалении миндалин) и при порезах, но полостные операции редко осложняются кровотечениями. Наиболее тяжелая кровоточивость наблюдается у больных с уровнем фактора V ниже 2% и при сочетании дефицита этого фактора с недостаточностью фактора VIII. При заболевании средней тяжести уровень фактора V в плазме составляет 2–6%, при легкой форме болезни – 6–16%. При более высоких показателях фактора V кровоточивость не возникает.

Диагностика

Дефицит фактора V, как и болезнь Стюарта – Прауэра, сопровождается удлинением протромбинового времени и нарушением показаний активированного тромбопластинового времени, теста генерации тромбопластина и аутокоагуляционной пробы.

Все перечисленные выше нарушения сочетаются с нормальным тромбиновым временем и устраняются добавлением к исследуемой плазме свежей нормальной плазмы. В отличие от этого «старая» нормальная плазма таким корригирующим действием не обладает. Для получения «старой» плазмы ее хранят в холодильнике при 4°С до тех пор, пока ее протромбиновое время не удлинится до 60 с и более; такую плазму можно считать практически лишенной фактора V, но содержащей еще достаточное количество факторов II, VII и X. Диагноз уточняют количественным определением фактора V в плазме крови больного.

Лечение

Заместительную терапию при дефиците фактора V проводят свежей донорской кровью или свежезамороженной плазмой. Их следует заготавливать в пластиковых мешках, поскольку при контакте со стеклом ускоряется инактивация фактора V. В особых случаях возможны прямые переливания крови от донора больному. При этом ни в коем случае не используют кровь родителей и других родственников больного.

При больших кровотечениях и подготовке к хирургическим вмешательствам уровень фактора V в плазме должен быть выше 25–30%. Это достигается повторными струйными переливанями свежезамороженной плазмы из расчета 15 мл/кг через каждые 12 ч. Предоперационную подготовку больных лучше начинать за 1–2 дня до хирургического вмешательства. В первые сутки лечения или предоперационной подготовки плазму вводят путем внутривенного вливания в дозе, не превышающей 40–50 мл/кг массы тела. Объем вливаемой крови для взрослого больного может достигать 1,5–2 л донорской плазмы в 2 введения. После этого переходят на введение плазмы из расчета 15 мл/кг массы тела. При малых травмах и операциях (удаление зубов и т. д.) вполне достаточно повысить уровень фактора V в плазме больного не до 25–30%, а лишь до 15–20%. При одновременном дефиците фактора VIII дополнительно назначают криопреципитат.

Дефицит фактора II

Заболевание встречается крайне редко. Оно объединяет различные молекулярные дефекты фактора II, при которых более или менее снижена способность этого фактора трансформироваться в активный тромбин и вызывать свертывание крови.

Клиника

Для дефицита фактора II характерна кровоточивость синячкового типа. Тяжесть геморрагического синдрома соответствует выраженности дефицита. Самопроизвольные кровотечения резко выражены при уровне фактора II до 5% (при средней норме 100%), но возможны и при концентрации 10–15%. Посттравматические и послеоперационные кровотечения надежно купируются и предупреждаются при повышении концентрации протромбина до 40% и более.

Диагностика

Неоднородность дефектов молекулярного строения фактора II при наследственных гипо– и/или диспротромбинемиях (сниженное содержание протромбина в крови) определяет некоторые существенные различия показаний отдельных лабораторных тестов у разных больных. У одних больных сравнительно умеренно удлиняется протромбиновое время, а у других менее нарушены тесты, отражающие внутренний механизм свертывания крови.

Нарушения протромбинового времени, как и измененные показания всех других коагуляционных тестов, не устраняются ни старой сывороткой, ни плазмой, но компенсируются старой нормальной плазмой.

Другая группа тестов, позволяющая диагностировать дефицит фактора II, основана на использовании змеиных ядов. Они превращают протромбин в тромбин без участия факторов VII, X и V свертывания крови. Такими свойствами обладают яды австралийской змеи тайпан и песчаной эфы. При дефиците протромбина время свертывания плазмы под влиянием этих ядов удлиняется, причем тем больше, чем значительнее дефицит фактора II.

Диагноз уточняется после количественного определения уровня фактора II в плазме обследуемого больного. Такой подход позволяет дифференцировать истинный дефицит и молекулярные аномалии протромбина.

Лечение

Заместительная терапия гипопротромбинемии проводится либо обычной или свежезамороженной донорской плазмой, либо концентратами. Переливания плазмы используются для предупреждения и купирования небольших кровотечений, при которых гемостаз может быть обеспечен повышением концентрации фактора II в плазме до 15–20%. Поддерживающие трансфузии в дозе 20–40 ЕД/кг массы тела можно делать один раз в 2–4 дня, поскольку период полувыведения протромбина в кровяном русле больного равен 3–5 дням.

Препараты витамина К при наследственных гипопротромбинемиях не оказывают сколько-нибудь заметного действия и не улучшают показаний лабораторных тестов.

Дефицит фактора I и дисфибриногенемия

Врожденные и наследственные формы недостаточности фибриногена описаны еще в 1920 г. Семейная афибриногенемия (отсутствие фибриногена в плазме крови) – редкое заболевание, которое наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Почти все больные с уровнем фибриногена в плазме ниже 0,15 г/л (15 мг%) – гомозиготы. У их родителей обычно обнаруживается умеренное снижение содержания фибриногена в плазме без каких-либо геморрагических проявлений.

Клиника

Кровоточивость при афибриногенемии обычно не очень резко выражена, микроциркуляторная. У некоторых больных плохо заживают раны.

Диагностика

При афибриногенемии все коагуляционные тесты выявляют полную несвертываемость крови, но доказательным является отсутствие свертывания при добавлении тромбина к исследуемой рекальцифицированной плазме (плазме с введенным в нее кальцием, принимающим непосредственное участие в процессе свертывания крови). Для исключения действия антикоагулянтов, которые могут блокировать добавляемый извне тромбин, тромбиновую пробу повторяют в двух вариантах: с добавлением антагониста гепарина – протамин-сульфата или полибрена и с добавлением в исследуемую плазму высокоочищенного фибриногена. Если антагонисты гепарина не ликвидируют

несвертываемость, а добавленный фибриноген нормализует тромбиновое время исследуемой плазмы, то подтверждается диагноз афибриногенемии.

Для окончательного разграничения а– или гипофибриногенемии и дисфибриногенемии используют количественное определение фибриногена. В иммунологических пробах используют антифибриногеновые сыворотки.

В каждом случае выявления а– или гипофибриногенемии врачу следует в первую очередь думать не о генетически обусловленном дефиците этого белка, а о более часто встречающихся в клинической практике приобретенных формах указанной патологии, обусловленных либо ДВС-синдромом, либо печеночной дистрофией. Лишь при полном отсутствии каких-либо клинико-лабораторных признаков этих синдромов и вызывающих их заболеваний становится правомочной диагностика наследственного нарушения синтеза фибриногена. Диагноз таких наследственных форм подтверждается стабильной, пожизненной недостаточностью фактора I, а также гипофибриногенемией у родителей и других кровных родственников больного.

Лечение

Кровотечения из слизистых оболочек и после удаления зубов обычно предупреждают и купируют умеренными дозами аминокапроновой кислоты, орошениями 5%-ным раствором этого препарата кровоточащей поверхности, тампонадой лунки зуба гемостатической губкой с тромбином.

Специфическая заместительная терапия показана при больших кровотечениях, а также во время и после хирургических вмешательств либо концентрированной сухой плазмой, либо раствором фибриногена. 1 л плазмы эквивалентен 3,0–3,5 г фибриногена. Для обеспечения надежного гемостаза первая доза фибриногена должна составлять 0,06 г/кг массы тела в сутки, что обеспечивает повышение концентрации в плазме больного этого белка с 0 до 1,5 г/л. Повторные введения фибриногена делают через 2–3 дня, поскольку период полувыведения этого белка в плазме реципиента колеблется в пределах от 3 до 4,8 дня. Поддерживающие дозы препарата, вводимые через каждые 2 дня, должны быть вдвое меньше первоначальной и составляют 0,03–0,04 г/кг массы тела.

Дисфибриногенемии – генетически детерминированные нарушения свертываемости крови, вызванные дефектами молекулярного строения фибриногена. Большинство дисфибриногенемий наследуется аутосомно-доминантно, и лишь отдельные формы – по неполному рецессивному типу.

Гипокоагуляционные дисфибриногенемии характеризуются глубоким нарушением всех общих коагуляционных показателей (показателей свертываемости крови). При одних аномалиях плазма вообще не свертывается при воздействии тромбином, при других свертывается очень медленно: за 50–70 с и более.

При дифференциальной диагностике следует помнить о вторичных приобретенных дисфибриногенемиях. Эти формы наблюдаются в основном при тяжелых поражениях печени, сопровождаются удлинением тромбинового времени, повышенным содержанием в плазме и сыворотке несвертывающихся фибрин-мономерных комплексов.

Клиника

Многие дисфибриногенемии, несмотря на выраженное нарушение свертываемости крови, не вызывают кровоточивости или обусловливают минимальную наклонность к ней. Кровоточивость может отсутствовать даже при формах с полной несвертываемостью плазмы при добавлении к ней тромбина.

Лечение

Как правило, дисфибриногенемия не требует медикаментозного лечения. Развившиеся кровотечения останавливают при помощи местного действия, к данным видам относят: воздействие холодом, орошение кровоточащей поверхности раствором аминокапроновой кислоты, давление, наложение гемостатической губки.

И только в случаях выраженного кровотечения применяются переливания плазмы и фибриногена. Необоснованных введений плазмы и фибриногена следует избегать, поскольку у части больных афибриногенемиями и дисфибриногенемиями они вызывают появление антител.

Дефицит фактора XIII

Впервые данное заболевание было описано в 1960 г. ученым Duckert и соавторами, которыми были выявлены 2 брата с выраженным геморрагическим диатезом, характеризующимся наследственным дефицитом фибринстабилизирующего фактора (фактора XIII).

Данное заболевание наследуется аутосомно по неполному рецессивному типу – у гомозигот уровень фактора XIII, как правило, ниже 5% и заболевание протекает тяжело. У гетерозигот довольно часто выявляются легкие и среднетяжелые геморрагические проявления.

Имеется сходное заболевание, родственное основной форме дефицита фактора XIII. Данная патология передается по наследству рецессивно сцепленно с Х-хромосомой, в силу чего геморрагический диатез, как и при гемофилии, проявляется в основном у лиц мужского пола, а носителями заболевания являются женщины.

Клиника

Наиболее часто встречаемым, а также самым первым признаком дефицита фибринстабилизирующего фактора, который выявляется практически у всех больных, являются медленное заживление пупочной ранки и кровотечения из нее на протяжении первых 3 недель жизни.

Пупочные кровотечения часто бывают настолько упорными и обильными, что требуют срочных переливаний. Пупочный синдром при нормальных показаниях общих коагуляционных тестов (время свертывания крови, каолин-кефалиновое время, аутокоагулограмма, протромбиновое и тромбиновое время) прямо указывает на необходимость исследования фактора XIII.

Второй по частоте и распространенности является весьма опасная группа кровоизлияний в мозг и его оболочки при рождении или в течение первого года жизни. Они регистрируются почти у половины больных, склонны к повторениям и служат одной из

главных причин смерти и тяжелой инвалидизации больных. Иногда церебральные кровотечения приводят к джексоновской эпилепсии.

На достаточно ранних этапах заболевания возможно развитие желудочно-кишечных кровотечений и кровоизлияний в брюшную полость, однако данные кровотечения более редки и менее опасны, чем внутричерепные кровотечения.

В дальнейшем число кровотечений возрастает, причем для дефицита фактора XIII характерна кровоточивость смешанного типа. Часты мелкие кровоизлияния в кожу, синяки, подкожные и межмышечные гематомы, примерно в 20% случаев отмечаются кровоизлияния в суставы.

Зачастую имитируя острые хирургические заболевания органов брюшной полости, достаточно стремительно развиваются кровоизлияния в брюшину и забрюшинные гематомы.

При недостаточности фибринстабилизирующего фактора наблюдаются длительные и обильные кровотечения при порезах, травмах, удалении зубов и хирургических вмешательствах, легкое появление синяков и гематом, меноррагии, кровотечения в родах и при абортах.

В литературе встречается описание больной, у которой во время 12 беременностей наблюдались обильные маточные кровотечения, из-за чего все беременности заканчивались самопроизвольным абортом. При последней 13-й беременности был диагностирован дефицит фактора XIII и проводилась заместительная трансфузионная терапия (фактор XIII поддерживался на уровне более 10%). Под прикрытием таких регулярных переливаний беременность протекала без осложнений и родился нормальный ребенок.

При легких формах заболевания с уровнем фактора XIII в плазме выше 3–5% гематомы, как правило, уже не возникают и наблюдаются преимущественно посттравматические кровотечения.

Характерная черта выраженного дефицита фактора XIII – плохое заживление ран и переломов. Этот дефект репаративной регенерации устраняется сразу же после введения препаратов, содержащих XIII фактор. При более легком заболевании заживление существенно не нарушается.

Диагностика

При дефиците фибринстабилизирующего фактора все параметры коагулограммы остаются в пределах нормы. Исследование сосудисто-тромбоцитарного гемостаза также не выявляет существенных нарушений. В этих условиях геморрагический диатез требует определения фактора XIII, поскольку это единственный фактор свертывания, при дефиците которого все тесты, характеризующие разные фазы свертывания крови, имеют нормальные показатели.

Большинство лабораторных методик для распознавания дефицита фактора XIII основано на определении растворимости фибриновых сгустков.

Для распознавания легких и латентных форм дефицита фактора XIII качественные тесты непригодны, и диагностика возможна лишь с помощью количественного определения. С этой целью чаще используют достаточно точные и легко выполнимые методы Сигга.

Фактор XIII может определяться также иммунологически или иммунорадиометрически. Последняя группа методик позволяет дифференцировать генетически различные группы дефицита фибринстабилизирующего фактора – более частую антигенонегативную и антигенопозитивную.

Наследственный дефицит фибринстабилизирующего фактора следует отличать от множества приобретенных форм этой патологии, начиная с преходящих депрессий, обусловленных диссеминированным внутрисосудистым свертыванием или множественными и массивными тромбами, при которых потребляется этот фактор, и кончая формами, обусловленными циррозом и опухолями печени, уремией, применением ртутных мочегонных, полимиксина В и стрептазы, лучевой болезнью и рядом других заболеваний.

Также было выявлено снижение уровня этого фактора в плазме у части больных с такими заболеваниями, как полицитемия, множественная миелома, болезнь Вальденстрема, но особенно значительно это снижение при гемобластозах.

Лечение

Одним из наиболее распространенных и результативных методов лечения заболевания является заместительная терапия фактора XIII.

Данная терапия не представляет каких-либо технических трудностей, так как вышеуказанный фактор достаточно хорошо сохраняется в гемопрепаратах как в нативной, так и в сухой плазме, длительно циркулируя в крови реципиента (период полувыведения – более 4 дней). Благодаря вышеперечисленным особенностям фактора XIII обеспечивается нормальный гемостаз при сравнительно низкой конечной концентрации (около 10%).

Кровотечения обычно купируют струйными переливаниями плазмы в объеме 10–15 мл/кг, которые при необходимости повторяют через каждые 4–5 дней. Много фактора XIII в криопреципитате.

Из неспецифических средств при дефиците фактора XIII чаще применяется аминокапроновая кислота, поскольку нестабилизированный фибрин легко поддается фибринолизу, а аминокапроновая кислота ингибирует эту ферментную систему.

Имеется небольшой опыт длительного профилактического применения плазмы и криопреципитата при тяжелых формах дефицита фактора XIII. Введение 1 раз в 3–4 недели 400 мл плазмы или одной дозы криопреципитата предупреждает геморрагические явления.

Приобретенные геморрагические коагулопатии

Наиболее распространенными приобретенными коагулопатиями являются вторичные формы коагулопатий, характеризующиеся комплексными нарушениями в свертывающей системе крови.

Механизм данных форм коагулопатий более сложный, чем таковой при наследственных геморрагических диатезах.

Дефицит отдельных факторов свертывания при приобретенных коагулопатиях встречается довольно редко.

Диагностика

Установлению диагноза приобретенных коагулопатий способствует подробный расспрос больного, так как явлению того или иного дефицита факторов свертывания предшествовало какое-то другое заболевание, приведшее к наблюдаемому у больного расстройству гемостаза.

Трудности при диагностике того или иного вида патологии встречаются в случае разнородных коагулопатических синдромов. К данным патологиям можно отнести нарушения гемостаза в послеродовом периоде и у новорожденных, при лейкозах, болезнях печени, иммунной патологии.

Классификация основных клинических ситуаций, в которых наблюдается большинство приобретенных коагулопатий:

1) в периоде новорожденности:

а) дефицит К-витаминзависимых факторов;

б) иммунные тромбоцитопении;

в) синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания;

г) наследственные нарушения гемостаза;

д) проникновение материнских иммунных ингибиторов факторов свертывания в циркуляцию плода;

2) инфекционные заболевания (включая вирусные) и все виды сепсиса:

а) синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (особенно при тяжелых формах с септическим шоком);

б) пурпура вследствие развития специфического инфекционного васкулита (геморрагические лихорадки) либо вторичных иммунных нарушений типа болезни Шенлейна-Геноха или эритемы, реже – вторичная иммунная тромбоцитопения;

3) механическая желтуха:

а) до развития тяжелого поражения паренхимы печени – дефицит К-витаминзависимых факторов;

б) при тяжелом поражении паренхимы печени – развитие дефицита других факторов и присоединение диссеминированного внутрисосудистого свертывания;

4) тяжелые энтеропатии и медикаментозные кишечные дисбактериозы, обусловленные длительным применением антибиотиков широкого спектра действия и других антибактериальных препаратов, – дефицит К-витаминозависимых факторов либо ДВС-синдром;

5) заболевания печени – инфекционные, токсические, паразитарные, аутоиммунные, циррозы и рак этого органа:

а) нарушение синтеза в печени плазменных факторов свертывания – VII, X, IX, II (дефект усиливается при ахолии), а также факторов V, XI и I и ингибиторов фибринолиза;

б) синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания;

в) появление в циркуляции патологических белков, нарушающих процесс свертывания крови;

6) все виды шока, тяжелые травмы, терминальные состояния (в том числе и при обильной кровопотере) – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания;

7) острая почечная недостаточность, включая гемолитико-уремический синдром и сопутствующую внутрисосудистую коагуляцию крови;

8) укусы некоторых ядовитых змей – деструкция стенок кровеносных сосудов в сочетании с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания;

9) химические ожоги пищевода и желудка – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания;

10) острый внутрисосудистый гемолиз – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания;

11) болезни почек:

а) острые нефриты и обострения хронического гломерулонефрита – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания;

б) нефротический синдром – внутрисосудистое свертывание крови и (или) дефицит факторов X, VII или II, обусловленный большой потерей их с мочой;

в) уремия – тромбоцитопатия, тромбоцитопения;

12) системный амилоидоз – дефицит фактора X;

13) гемобластозы:

а) гипорегенераторная (продукционная) тромбоцитопения и тромбоцитопатия;

б) синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания при тромбозах и наиболее тяжелых формах кровоточивости (особенно часто – при остром промиелоцитарном лейкозе);

14) миелопролиферативные заболевания и тромбоцитемии:

а) гиперагрегация клеток крови и блокада микроциркуляции с возможной трансформацией в затяжной синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания;

б) на поздних этапах – тромбоцитопения;

15) парапротеинемии (миеломная болезнь, макроглобулинемия Вальденстрема, болезнь «тяжелых цепей»), дисглобулинемии, белковые аномалии при болезнях печени и коллагенозах:

а) противосвертывающее и антиагрегирующее действие аномальных белков;

б) блокада микроциркуляции вследствие синдрома повышенной вязкости и выпадения в осадок белковых преципитатов;

16) тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковиц) – гиперагрегация тромбоцитов, осложняющаяся синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания;

17) геморрагический васкулит, иммунная капилляропатия с более или менее выраженным синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания;

18) ревматоидный артрит, системная красная волчанка и другие иммунные и аутоиммунные заболевания:

а) синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания;

б) иммунная тромбоцитопения;

в) продукция иммунных ингибиторов отдельных факторов свертывания (чаще всего фактора VIII);

г) парапротеинемия;

19) злокачественные новообразования:

а) синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания;

б) тромбоцитопения;

20) хирургические вмешательства – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания;

21) осложнения беременности и родов:

а) синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания;

б) иммунная тромбоцитопения;

в) появление в циркуляции иммунных ингибиторов отдельных факторов свертывания (чаще фактора VIII);

22) осложнения при искусственном прерывании беременности – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания;

23) медикаментозные неиммунные влияния:

а) антикоагулянты непрямого действия – дефицит К-витаминозависимых факторов VII, X, II и IX;

б) антикоагулянты прямого действия – блокада коагуляционного каскада на разных уровнях;

в) фибринолизин и активаторы фибринолиза – протеолиз факторов I, VIII, V, нарушение трансформации фибриногена в фибрин и гипофибриногенемия, интенсивное потребление плазминогена и антиплазмина;

г) дефибринирующие препараты – искусственный незавершенный синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания с афибриногенемией и вторичной активацией фибринолиза;

д) передозировка протаминсульфата и других антагонистов гепарина – нарушение начальных этапов процесса свертывания крови;

е) трасилол и другие антипротеазы широкого спектра действия – ингибирование фибринолиза, начальных этапов свертывания крови, калликреинкининовой системы, усиление агрегации тромбоцитов;

ж) препараты дезагрегационного действия;

24) иммунные лекарственные эффекты:

а) геморрагический васкулит лекарственного генеза с более или менее выраженным синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания;

б) иммунные лекарственные тромбоцитопении;

в) синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания при лекарственной болезни;

г) стимуляция образования иммунных ингибиторов отдельных факторов свертывания крови;

25) синдром массивных трансфузий.

Дефицит К-витаминзависимых факторов

Развитие данной патологии обусловлено нарушением синтеза в клетках печени (гепатоцитах), а также понижением концентрации в плазме факторов VII, X, II и IX.

По механизму развития выделяют следующие виды данного синдрома:

1) обусловленный недостаточным образованием в кишечнике витамина К (геморрагическая болезнь новорожденных, К-гиповитаминоз при энтеропатиях и кишечном дисбактериозе медикаментозного генеза);

2) формы, связанные с недостаточным всасыванием этого жирорастворимого витамина из-за отсутствия желчи в кишечнике, например при механической желтухе;

3) при конкурентном вытеснении витамина К из цепочки обмена веществ его функциональными антагонистами, такими веществами являются: кумарины, варфарины, фенилины;

4) формы, обусловленные поражением паренхимы печени (острые дистрофии печени, паренхиматозные гепатиты, циррозы и паразитарные поражения).

Формы, характеризующиеся недостаточностью витамина К, в том числе и действием «непрямых» антикоагулянтов, отличаются от поражений паренхимы печени тем, что при них нарушаются не все этапы синтеза факторов II, VII, X и IX, а лишь его конечная фаза.

Незавершенные предшественники факторов II, VII, X и IX обозначаются аббревиатурой PIVKA (*Proteins Induced by Vitamin K Absence*, т. е. белки, индуцируемые отсутствием витамина К).

Для правильного понимания механизмов развития геморрагического синдрома необходимо учитывать значимость и динамику развития депрессии отдельных К-витаминзависимых факторов.

Из всех факторов наиболее тяжелую кровоточивость (гематомного типа) дает дефицит фактора IX, менее выраженную смешанного типа – дефицит VII, а дефицит факторов X и II менее опасен, приводит к развитию кровоточивости синячкового типа.

Депрессия факторов VII, X, IX и II возникает при К-гиповитаминозе не одномоментно, а последовательно.

Следует отметить, что данный факт объясняется временем циркуляции данных факторов в крови.

Период полувыведения фактора VII составляет 2–6 ч, в связи с чем он первым снижается при К-гиповитаминозе и лечении кумаринами. В дальнейшем отмечается снижение факторов IX и X, период полувыведения которых составляет соответственно около 30–36 и 48 ч. Протромбин снижается намного позже (период полувыведения – около 4 дней). В том же порядке происходит и восстановление уровня факторов после отмены антикоагулянтов и устранения К-гиповитаминоза: быстро нормализуется фактор VII, позже – факторы IX и X, а затем еще несколько дней сохраняется дефицит только протромбина.

Диагностика

Одним из самых распространенных методов диагностики дефицита К-витаминзависимых факторов свертывания и контроля за антикоагулянтной терапией является протромбиновый тест.

Данный тест регистрирует выраженный дефицит факторов протромбинового комплекса. Также тест контролирует депрессию лишь 3 из 4 К-витаминзависимых факторов (VII, X и II), тогда как уровень фактора IX, участвующего только во внутреннем механизме свертывания, на нем не отражается.

Следует отметить, что непосредственно с дефицитом фактора IX связаны наиболее тяжелые кровотечения гематомного типа.

У некоторых больных с К-витаминной недостаточностью, особенно при приеме быстродействующих антикоагулянтов, уровень фактора IX может снижаться рано, и в этой ситуации кровотечения иногда возникают при еще достаточно высоком протромбиновом показателе.

В связи с этим при всех видах недостаточности К-витаминзависимых факторов, а также для контроля за терапией антикоагулянтами непрямого действия используют не только протромбиновый тест, но и тест, чувствительно реагирующий на депрессию фактора IX (активированное парциальное тромбопластиновое время, или аутокоагуляционный тест).

Преимущество данного теста состоит в том, что его выполнение не требует применения специальных реактивов.

Геморрагическая болезнь новорожденных

В течение первых 4–7 дней после рождения наблюдается снижение концентрации факторов свертывания в плазме.

Раннее кормление молозивом может значительно смягчить эту депрессию К-витаминзависимых факторов. Одну из самых главных ролей в ликвидации

рассматриваемого нарушения играет заселение кишечника ребенка нормальной микрофлорой, продуцирующей витамин К. Благодаря этому к концу 2-й недели жизни дефицит К-витаминзависимых факторов у большинства детей полностью устраняется.

Чаще недостаточность К-витаминзависимых факторов у новорожденных не приводит к кровоточивости.

Формы заболевания, имеющие выраженную клиническую картину, чаще наблюдаются при недоношенности.

Болезни матери и прием ею во время беременности препаратов, способствующих К-гиповитаминозу, а также акушерская патология (асфиксия плода, травматичные роды) способствуют развитию геморрагической болезни новорожденных. Она усугубляется и энтеропатией новорожденных, назначением им антибиотиков при пневмонии, сепсисе и других заболеваниях.

Клиника

Типичным проявлением заболевания является кровоточивость, возникающая между 2-м и 5-м днями жизни и затем исчезающая в течение 2–3 дней. Наиболее часты желудочно-кишечные кровотечения. Нередко возникают также пупочные и носовые кровотечения, множественные кровоизлияния в кожу и подкожную клетчатку. При несвоевременном или недостаточном лечении количество летальных исходов достигает 30%, причем почти все больные умирают в первые 2–3 дня после начала геморрагических явлений, а некоторые – в течение нескольких часов.

Смерть чаще связана с большой острой кровопотерей или с кровоизлияниями в мозг, реже – с кровотечениями во внутренние органы (почки, печень, мышцу сердца).

Коматозное состояние может быть обусловлено также кровоизлияниями в надпочечники с развитием острой надпочечниковой недостаточности.

Прогноз труден из-за возможности быстрой трансформации легких начальных кровоизлияний в крайне тяжелые, а также из-за внезапного возникновения кровоизлияний в мозг и другие жизненно важные органы.

Диагностика

Характерные сроки развития патологического процесса, его частая связь с недоношенностью, наличие кровотечений у матери ребенка косвенно указывают на возможность развития геморрагической болезни новорожденных.

Диагноз подтверждается выявлением нарушений в показаниях протромбинового и аутокоагуляционного тестов либо других общих коагуляционных проб (активированное парциальное тромбопластиновое время).

Для установления правильного диагноза необходимо исключить другие виды кровоточивости, характерные для периода новорожденности. К таковым относят: синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, наследственный дефицит отдельных факторов свертывания (особенно факторов V, VII и XIII, дающих выраженную кровоточивость у новорожденных), тромбоцитопении новорожденных.

Лечение

В связи с тем что данная патология зачастую имеет стремительное прогрессирование болезни, терапия должна иметь немедленный эффект. Это достигается переливанием донорской плазмы (около 50 мл). К внутривенным введениям концентрата К-витаминзависимых факторов (PPSB) следует прибегать лишь по особым показаниям, так как эти препараты легко провоцируют у новорожденных опасные для жизни диссеминированное внутрисосудистое свертывание и тромбозы.

Одновременно внутривенно вводят 3–5 мг викасола. Лечение только викасолом недостаточно надежно, поскольку эффект наступает в лучшем случае через 6 ч. В этой ситуации трансфузионная терапия становится единственным методом неотложного лечения.

Не следует назначать большие дозы витамина К при гемолитической болезни новорожденных, поскольку это может усилить разрушение эритроцитов.

Энтеропатии и кишечный дисбактериоз

Тяжелые и затяжные энтериты и энтеропатии могут вести к К-витаминной недостаточности и нарушению синтеза факторов VII, X, II и IX. В большинстве случаев этот дефицит не достигает критического уровня и остается субклиническим, иногда у детей в возрасте до 3 лет возникает геморрагический синдром.

Аналогичные нарушения наблюдаются при кишечном дисбактериозе, вызванном приемом внутрь антибиотиков, уничтожающих нормальную микрофлору кишечника; особенно неблагоприятно влияние препаратов тетрациклинового ряда и левомицетина (хлорамфеникола).

Клиника

У больных на коже появляются мелкие кровоизлияния. Помимо кровоизлияний в кожу, бывают носовые, десневые и кишечные кровотечения. Они нередко предшествуют другим кровотечениям и настолько преобладают в клинической картине, что ошибочно трактуются как признак местного патологического процесса. Выявление значительного удлинения протромбинового времени вносит ясность в этот вопрос. Кишечные кровотечения долго могут быть скрытыми, проявляясь только нарастающей анемизацией больного.

Диагностика – та же, что и при других формах К-витаминной недостаточности.

Лечение и профилактика

Основной метод лечения – внутривенное или внутримышечное введение препаратов витамина К, отмена антибиотиков и других антибактериальных препаратов, назначение ферментных и бактериальных препаратов.

В наиболее тяжелых случаях, сопровождающихся энтеропатической гипопротеинемией, применяют переливание плазмы, введения альбумина и электролитных растворов.

Механическая желтуха

Все виды механической желтухи, как и другие нарушения поступления желчи в кишечник, ведут к резкому ослаблению или прекращению всасывания витамина К и неуклонно прогрессирующему дефициту факторов VII, X, II и IX.

Лабораторно эта депрессия начинает четко выявляться уже на 5–7-й день после полного прекращения поступления желчи в кишечник. Наклонность к кровотечениям становится заметной через 12–18 дней.

Непосредственно механическая желтуха приводит к прогрессирующему поражению паренхимы печени, что на поздних этапах обусловливает дополнительное снижение уровня факторов V, VIII.

Клиника

Данный вид кровотечения встречается у 7–39% больных. Их частота неуклонно нарастает с удлинением желтушного периода и в запущенных случаях достигает 100% случаев.

Первые кровотечения возникают обычно при удлинении протромбинового времени в 2,5–3 раза. Бывают кровоизлияния на месте инъекций, в местах расчесов кожи, носовые, десневые и желудочно-кишечные кровотечения, кровь в моче. Возможны кровоизлияния в стенку кишечника, в брюшину, забрюшинную клетчатку, внутричерепные кровоизлияния.

Диагностика основывается на выявлении дефицита К-витаминзависимых факторов. В дальнейшем возможны присоединение дефицита остальных компонентов свертывающей системы крови, зависящих от функции печени, а также дисфункция тромбоцитов.

Лечение

Внутривенное введение достаточно больших доз препаратов витамина К (викасол) и хирургическое восстановление желчеотделения в первые 3 недели желтухи. При необходимости ургентной коррекции гемокоагуляции назначают струйные трансфузии плазмы и введения PPSB.

При выраженной патологии печени и неэффективности препаратов витамина К дополнительно назначают соматотропин, который улучшает синтез факторов VII, II, X и IX.

Поражения паренхимы печени сопровождаются закономерным более или менее выраженным дефицитом К-витаминзависимых факторов свертывания, нередко замаскированным вторичной гиперкоагуляцией.

Этот дефект может усугубляться нарушением всасывания витамина К из кишечника из-за недостаточного поступления в него желчи. Некоторые факторы рассматриваемой группы могут расходоваться и вследствие диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Наряду с этим при болезнях печени может нарушаться синтез в гепатоцитах и других факторов свертывания.

В отличие от этого уровень фактора VIII существенно не снижается, а при особо тяжелых поражениях печени даже резко возрастает.

Геморрагический синдром, обусловленный антикоагулянтами непрямого действия

Все препараты данной группы нарушают конечный этап синтеза факторов VII, X, II и IX, вследствие чего их концентрация в плазме закономерно снижается. Геморрагический синдром связан либо с передозировкой препаратов и их неправильным назначением, либо со случайными отравлениями.

Следует помнить, что препараты, нарушающие синтез К-витаминзависимых факторов, содержатся не только в лекарствах, но и в крысиных ядах (вместе с мышьяком) и в некоторых клеях.

Клиника

Геморрагический синдром чаще начинается с кровоизлияний на месте инъекций, микро-, а затем и макрогематурии (часто с почечной коликой), носовых кровотечений, «отпечаточных» синяков в местах наложения манжеты для измерения артериального давления.

Довольно часто развиваются маточные, менструальные, обильные желудочно-кишечные кровотечения, кровоподтеки и гематомы различной локализации. Тяжело протекают субсерозные кровоизлияния в стенку кишки, кровоизлияния в брюшину и забрюшинную клетчатку. Имитируя при этом клинику острых хирургических заболеваний органов брюшной полости, со временем провоцируя парез кишечника, они в отдельных случаях осложняются кишечной непроходимостью и некрозами.

Реже при передозировке антикоагулянтов наблюдаются кровоизлияния в мозг и его оболочки, во внутренние органы.

Довольно частым спутником данной патологии являются кровотечения из старой язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, геморроидальных вен, бронхоэктазов.

Некоторые лекарственные препараты (ацетилсалициловая кислота, бутазолидины, индометацин, кордарон) резко усиливают эффект непрямых антикоагулянтов, другие, наоборот, ослабляют их действие (барбитураты).

Лечение

При появлении кровотечений немедленно отменяют антикоагулянты и назначают внутривенно большие дозы викасола – по 20–30 мг/сут (в тяжелых случаях – до 60 мг/сут). Следует учитывать, что при таком лечении коагуляционные показатели улучшаются не раньше чем через 2 дня.

При тяжелых и опасных для жизни кровотечениях (при высокой вероятности их развития) необходимо сразу же начать заместительную терапию переливания больших доз плазмы или PPSB. Переливания производят внутривенно струйно.

Также трансфузионная терапия показана при клинической картине «острого живота».

В результате инфузионных вливаний у многих больных отмечается купирование абдоминальной симптоматики, удается избежать хирургического вмешательства.

У большинства больных уже в первые несколько часов после массивных переливаний наблюдается выраженное ослабление болевого синдрома и перитонеальных явлений, позволяющее продолжить наблюдение и консервативное лечение.

Действие викасола усиливается средними дозами преднизолона – до 40 мг/сут. Необходимо отметить, что преднизалон противопоказан при язвенной болезни, а также усиливает действие препарата соматотропина.

Профилактика

Главными профилактическими мероприятиями являются: учет противопоказаний к назначению антикоагулянтов, правильный подбор дозы препарата и адекватный контроль за состоянием больного и показаниями лабораторных тестов.

Использование для контроля 2 тестов (протромбинового с аутокоагуляционным или с активированным парциальным тромбопластиновым временем), повторение анализов ежедневно или через день, учет эффекта накопления препаратов позволяют избежать передозировки антикоагулянтов.

Геморрагический синдром, обусловленный гепарином

Гепарин при неправильном и недостаточно контролируемом применении может стать причиной как геморрагических, так и тромботических осложнений.

Кровотечения, вызываемые гепарином, можно подразделить на локальные, возникающие в местах введения препарата, и генерализованные, связанные с его действием на всю систему гемостаза.

Локальные кровоизлияния образуются лишь при подкожном или внутримышечном введении препарата, а при внутривенном они не формируются (за исключением случаев сквозного прокалывания вены).

При внутримышечных введениях препарата образующиеся кровоизлияния из-за большего кровоснабжения (васкуляризации) ткани бывают значительно большими (хотя и менее заметными), чем при подкожных.

Поглощение гепарина из мышцы происходит в 2 раза быстрее, чем из подкожной клетчатки, но при образовании гематомы в области инъекции оно резко замедляется. Дозировать препарат и создать управляемую гипокоагуляцию при внутримышечном введении очень трудно.

Подкожные введения гепарина довольно распространены при лечении тромбозов, а также при терапии синдромов диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Бывает индивидуальная непереносимость гепарина: подкожное введение препарата сопровождается острой болью, развитием кровоизлияний и даже омертвением кожи над ними.

Генерализованное геморрагическое действие гепарина обусловлено либо его передозировкой, либо нераспознанными фоновыми нарушениями гемостаза, при которых введения гепарина противопоказаны.

Дозирование гепарина в единицах на килограмм массы тела – сугубо ориентировочное, пригодное только для расчета начальной пробной дозы.

В ряде случаев полезно дополнительное введение в организм гемопрепаратов, содержащих антитромбин III (например, замороженной плазмы), либо удаление из крови больного белков острой фазы и парапротеинов (плазмаферез). Эти воздействия восстанавливают чувствительность системы гемостаза к гепарину, при них уже нельзя увеличивать дозу препарата.

При длительном внутривенном введении гепарина легче контролировать его гипокоагуляционный эффект. При хорошем мониторном наблюдении этот способ введения дает наименьшее число геморрагических осложнений. Значительно менее эффективны и более опасны внутривенные введения гепарина через каждые 4 ч, когда происходят большие перепады в гемокоагуляции – от почти полной несвертываемости крови до гиперкоагуляции (период полувыведения гепарина из циркуляции составляет 70–100 мин, и к концу 3–4-го ч его в крови почти совсем нет). Геморрагические и тромботические осложнения при таком прерывистом введении бывают в 7 раз чаще, чем при длительном введении. Чтобы смягчить эти перепады, используют комбинированные способы введения препарата (подкожное и внутривенное).

Решающее значение имеет адекватность контроля за действием гепарина глобальными (время свертывания цельной крови, тромбоэластография, активированное парциальное тромбопластиновое время, аутокоагуляционный тест) и парциальными методами.

Клиника

Геморрагический синдром при лечении гепарином возникает гораздо реже и бывает, как правило, значительно легче, чем при лечении антикоагулянтами непрямого действия. Это объясняется тем, что гепарин не нарушает синтез факторов свертывания, а лишь блокирует их активированные формы, действует кратковременно и быстро выводится из кровотока.

Серьезную опасность этот препарат представляет у больных с имеющимся, хотя, может быть, и невыявленным, кровотечением или при других процессах (сосудистых, деструктивных), легко осложняющихся кровотечениями. Например, он может спровоцировать обильное кровотечение при язвенной болезни, эрозивном гастрите, острых эрозиях и язвах.

Достаточно часто применение гепарина провоцирует легочные кровотечения у больных с бронхоэктазами, в случае застоя в малом круге кровообращения, кровотечения из вен пищевода при циррозе печени, кровоизлияния в мозг у больных гипертонической болезнью.

Обширные и множественные кровоизлияния наблюдаются в основном при очень значительной передозировке гепарина либо при вторичном снижении у больного количества тромбоцитов в крови (у некоторых больных развивается так называемая гепариновая тромбоцитопения).

Лечение

Снижение дозы гепарина или его отмена быстро нормализует гемостаз; дополнительно можно ввести небольшую дозу протаминсульфата – препарата, ингибирующего гепарин. На каждые 100 ЕД введенного за последние 4 ч гепарина вводят внутривенно 0,5–1 мг протаминсульфата в 1%-ном растворе. Если эффект оказался недостаточным, то

дополнительно вводят еще 0,25 мг препарата. Следует избегать передозировки протаминсульфата, так как при избыточном введении он сам вызывает гипокоагуляцию, которую врачи нередко ошибочно трактуют как гепариновую.

Нарушения гемостаза при лечении препаратами фибринолитического и дефибринирующего действия

Тромболитическая терапия в прошлом чаще проводилась препаратами фибринолизина в сочетании с гепарином, в дальнейшем – активаторами фибринолиза, среди которых наибольшее распространение получили стрептокиназа и урокиназа.

Стрептокиназа при внутривенном переливании в дозах 0,5–1 млн ЕД/сут вызывает выраженную гипофибриногенемию, накопление в плазме продуктов фибринолиза, обладающих антикоагулянтным и дезагрегационным свойством, а также снижение уровня фактора V. Одновременно исчерпывается и запас плазминогена в крови.

При лечении фибринолитиками предрасположенность к кровотечениям может быстро перейти в тромбофилическое состояние, в связи с чем важны как правильная тактика применения этих препаратов, так и адекватный лабораторный контроль за системой гемостаза. Ориентиром служит содержание в плазме фибриногена, продуктов его деградации, растворимых фибрин-мономерных комплексов и плазминогена.

Кровоточивость возникает на высоте действия препаратов, тромбозы формируются позже. В процессе лечения не рекомендуется снижать уровень фибриногена в плазме ниже 0,5 г/л и увеличивать коагуляционные показатели более чем в 3 раза.

После прекращения введения препаратов содержание в плазме фибриногена быстро возрастает. При достижении уровня 1,5 г/л уже возможны тромбозы. В этот период показано дополнительное введение гепарина с внутривенными вливаниями плазмы для замещения плазминогена. Такие трансфузии предотвращают и лечат геморрагические осложнения фибринолитической терапии.

Препараты дефибринирующего действия (анкрод, арвин) вызывают глубокую гипофибриногенемию (снижение уровня фибриногена в крови). Кровоточивость при их применении редко бывает серьезной, она купируется внутривенным введением фибриногена или плазмы.

Коагулопатии, связанные с действием антител факторами свертывания крови либо возникающие под влиянием патологических антикоагулянтов

Антитела к факторам свертывания крови появляются как у больных с наследственным дефицитом этих факторов (например, при ингибиторных формах гемофилии А и В), так и у лиц, не страдавших ранее геморрагическими диатезами. Такие нарушения свертываемости крови чаще возникают при беременности и после родов, у больных с различными заболеваниями как иммунной, так и аллергической природы (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, дерматомиозит, экзема, бронхиальная астма, лекарственная аллергия), в случае злокачественных новообразований, например при лимфомах и лимфолейкозе, у людей преклонного возраста (старческая пурпура). Вместе с тем довольно часто появление антител не удается связать с каким-либо предшествовавшим патологическим процессом.

Содержание данных антител измеряется в условных единицах: 1 единица равна такому количеству антител, которое может инактивировать 1 единицу соответствующего фактора

свертывания крови. У разных больных количество антител в 1 мл плазмы колеблется от сравнительно низких величин (до 10 единиц) до очень высоких – 1000–10 000 ЕД. Чем выше уровень ингибитора, тем тяжелее геморрагический синдром и тем труднее лечить больного.

Чаще других выявляются антитела к VIII фактору свертывания крови, приводящие к развитию клинической картины гемофилии, – возникают гематомы, кровоизлияния в органы, обильные кровотечения разной локализации. У женщин могут быть чрезвычайно обильные кровотечения в родах.

Наряду с антителами к VIII фактору свертывания крови описываются и антитела фактора Виллебранда. Эту патологию называют приобретенным синдромом Виллебранда. Она также сопутствует в основном иммунным заболеваниям, различным лимфомам, наследственному дефициту VIII (ФВ), но иногда регистрируется и у людей без какого-либо фонового заболевания. Описано появление данных антител при отравлении пестицидами.

Преимущественно в послеоперационном периоде и при интенсивном лечении путем переливания крови и ее компонентов, а также стрептомицином возможно развитие геморрагического синдрома, связанного с появлением антител к фактору V свертывания крови. При этой форме преобладают мелкие кровоизлияния, синяки, носовые кровотечения, гематурия (появление крови в моче). В большинстве случаев нарушение гемостаза – преходящее и исчезает самопроизвольно через 2 недели – 5 месяцев.

Антитела к фактору IX свертывания крови выявляются почти исключительно у больных гемофилией В. Она существенно отягощает основное заболевание.

Ингибитор фактора XIII регистрируется у больных с наследственным дефицитом этого фактора и при лечении изониазидом. Геморрагический синдром при этой форме может быть как очень легким, так и крайне тяжелым.

Антитела к другим факторам свертывания крови (XII, XI, X и др.) описаны как исключительно редкие казуистические формы.

Диагностика основывается на выявлении нарушений в коагулограмме, свойственных депрессии того или иного фактора, и способности плазмы больного в малой дозе ингибировать то звено свертывания нормальной плазмы, в котором участвует соответствующий фактор.

Лечение

Терапия гормонами в средних и больших дозах, а при неэффективности – азатиоприном или меркаптопурином по 0,15–0,2 мг/кг массы тела в сутки либо циклофосфамидом внутривенно по 0,1–0,15 г/сут ежедневно.

Гемостатический эффект нельзя получить ни переливаниями крови или плазмы, ни средними дозами концентратов соответствующих факторов. В особо тяжелых случаях все способы лечения сочетают с лечебным плазмаферезом, но и он снижает титр антител кратковременно и зачастую недостаточно для купирования кровотечения. Титр антител иногда быстро снижается при интенсивном патогенетическом лечении основного заболевания.

В целом рассматриваемые формы кровоточивости весьма опасны, это трудно поддающиеся лечению формы патологии гемостаза. Очень важна правильная

диагностика, но они часто не распознаются и ошибочно принимаются за ДВС-синдром и лечатся соответствующим образом. Это грубейшая ошибка, так как назначение гепарина при указанных формах кровоточивости может резко усилить ее и быстро привести к смерти.

Волчаночный антикоагулянт

Представляет собой группу иммуноглобулинов класса G или M (IgG или IgM), обладающих способностью нарушать образование протромбиназного комплекса (комплекса факторов Xa – V – Ca2+ – фосфолипид) либо препятствовать воздействию этого комплекса на протромбин. В редких случаях эти белки способны нарушать взаимодействие факторов VIII и IX свертывания крови.

Волчаночный антикоагулянт выявляется в специальных тестах, характеризующих механизм активации протромбина, причем намного более отчетливо при исследовании плазмы больного, лишенной тромбоцитов. Такое вещество, как кефалин, а также его аналоги делают это нарушение менее заметным, в связи с чем оно лучше распознается в пробе с ядом гюрзы, чем в протромбиновом тесте. При этом время свертывания в плазме, бедной тромбоцитами, намного больше, чем в контроле.

Клиника

Нарушения гемостаза при системной красной волчанке и других иммунных заболеваниях могут быть разнородными – связанными с тромбоцитопенией (снижением количества тромбоцитов в единице объема крови), ДВС-синдромом, наличием антител к факторам свертывания крови и с волчаночным антикоагулянтом. Среди этих нарушений волчаночный антикоагулянт играет лишь дополнительную роль в формировании кровоточивости.

Лечение

В процессе терапии гормональными препаратами происходит закономерное и быстрое снижение содержания волчаночного антикоагулянта в периферической крови.

Антитромбин V

Является γ-глобулином, нарушающим конечный этап свертывания крови, в основном полимеризацию одиночных молекул фибрина (фибрин-мономеров). Он появляется в крови, нередко в большом количестве, при ревматоидном артрите, системной красной волчанке, иммунных панцитопениях (снижении количества всех форменных элементов крови в единице ее объема), во время беременности, а также при гемобластозах и диспротеинемиях неясного происхождения.

Клиника

Мелкие кровоизлияния на коже, носовые, десенные и маточные кровотечения, длительные кровотечения при порезах и удалении зубов. Пробы на ломкость капилляров положительны.

Диагностика

Геморрагический синдром на фоне выраженной гипергаммаглобулинемии (увеличение содержания γ-глобулинов) или парапротеинемии, резко ускоренной СОЭ и положительных белковых осадочных проб предполагает наличие в крови антитромбина V. Диагноз подтверждается в случае нарушения последнего этапа свертывания крови – удлинением тромбинового времени при нормальном или повышенном содержании в плазме фибриногена, нормальном уровне продуктов деградации фибриногена и фибрин-мономерных комплексов. Все перечисленные признаки представляют особую важность при исключении ДВС-синдрома. Сыворотка больных с антитромбином увеличивает тромбиновое время нормальной плазмы.

Парапротеинемии и синдром повышенной вязкости крови вызывают не только нарушение полимеризации фибрин-мономеров, но и ряд других сдвигов в системе гемостаза: нарушение функции тромбоцитов, а также нарушение взаимодействия факторов VIII и IX, IX и X свертывания крови.

Лечение

В случае присутствия в плазме антитромбина V, а также при парапротеинемиях нарушения гемостаза устраняются терапией основного заболевания и лечебным плазмаферезом.

ДВС-синдром

ДВС-синдром – наиболее распространенный вид патологии гемостаза. Его основой является генерализованное свертывание крови в сосудах микроциркуляторного русла с образованием большого количества микротромбов и агрегатов кровяных клеток. При этом происходит блокировка нормального кровообращения в большинстве органов и систем, приводящая к развитию в них глубоких дистрофических изменений. Вслед за интенсивным свертыванием крови развиваются гипокоагуляция (снижение способности крови к свертыванию), тромбоцитопения (снижение количества тромбоцитов в единице объема крови) и геморрагии (кровотечения). Синдром возникает при самых разнообразных заболеваниях, всегда приводя к потере жидкостных свойств крови и нарушению ее циркуляции в капиллярах, что несовместимо с нормальной жизнедеятельностью организма. Вместе с тем тяжесть, распространенность и скорость развития ДВС-синдрома очень разнообразны – от молниеносных смертельных форм до латентных (скрытых) и затяжных, от генерализованного свертывания крови до региональных и органных тромбогеморрагий.

Частота ДВС-синдрома при разных видах патологии неоднородна. При одних заболеваниях и воздействиях он возникает обязательно и становится неотъемлемой частью патологического процесса, при других встречается реже.

Чаще ДВС-синдром вызывают следующие патологические процессы и воздействия.

1. Генерализованные инфекции и септические состояния (бактериемия, вирусемия – наличие вирусов в крови), в том числе при абортах, в родах, при длительной катетеризации сосудов. При септическом шоке острый ДВС-синдром бывает всегда. С инфекциями связано большинство случаев ДВС-синдрома у новорожденных.

2. Все виды шока, такие как геморрагический, травматический, ожоговый, анафилактический (возникающий при аллергии), септический и кардиогенный. ДВС-синдром является обязательным спутником шока любого происхождения. При этом степень тяжести рассматриваемого синдрома находится в прямо пропорциональной зависимости от выраженности и продолжительности шокового состояния.

3. Оперативные вмешательства, являющиеся особо травматичными для больного (особенно при злокачественных новообразованиях, операциях на паренхиматозных органах, использовании АИК и внутрисосудистых вмешательствах). Кровотечения, коллапс, массивные переливания крови учащают ДВС-синдром.

4. ДВС-синдромом сопровождаются любые терминальные состояния.

5. ДВС-синдром всегда развивается в том случае, если у больного возникает острый внутрисосудистый гемолиз (разрушение клеток внутри кровеносных сосудов), в том числе при несовместимых трансфузиях (переливаниях крови, не подходящей данному больному по групповой принадлежности).

6. Акушерская патология, в частности предлежание плаценты, преждевременная отслойка плаценты или ручное ее отделение, закупорка сосудов матки околоплодными водами, внутриутробная смерть плода. При всех перечисленных состояниях тяжелый ДВС-синдром регистрируется в 20–35% случаев. Его проявления встречаются гораздо чаще при позднем токсикозе беременных, при инфицировании околоплодных вод, кесаревом сечении, обильных кровотечениях, интенсивном массаже матки. Изредка ДВС-синдром развивается и при нормальных родах.

7. Опухоли, особенно гемобластозы, лейкозы или синдром повышенной вязкости, рак легкого, печени, поджелудочной, предстательной железы, почки. При острых лейкозах ДВС-синдром на разных этапах болезни выявляется у 33–45% больных, при остром промиелоцитарном лейкозе – у большинства больных.

8. Различные заболевания, приводящие к деструкции печени, почек, поджелудочной железы и других органов и их систем.

9. Ожоги различного происхождения, такие как термические, химические ожоги пищевода и желудка, особенно с выраженным гемолизом.

10. Иммунные и иммунокомплексные болезни, в том числе системная красная волчанка, ревматизм, ревматоидный артрит с висцеральными поражениями, геморрагический васкулит Шенлейна – Геноха, гломерулонефрит.

11. Гемолитико-уремический синдром.

12. Аллергические реакции лекарственного и любого другого происхождения.

13. Обильные кровотечения.

14. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.

15. Отравления змеиными ядами.

16. Переливания больших объемов крови; введения гемо-препаратов, содержащих активированные факторы свертывания.

17. Лечение препаратами, вызывающими агрегацию тромбоцитов, повышающими свертываемость крови и снижающими ее противосвертывающий и фибринолитический потенциалы, особенно при комбинированном их применении (α-адреностимуляторы, синтетические прогестины, аминокапроновая кислота и другие ингибиторы фибринолиза).

18. Неправильное применение фибринолитиков и антикоагулянтов в дозах, вызывающих истощение резерва антитромбина III и фибринолитической системы.

19. Лечение препаратами дефибринирующего действия – арвином, анкродом, дефибразой, рептилазой (терапевтический ДВС-синдром).

20. Множественные и гигантские ангиомы (типа Казабаха-Мерритта).

В настоящее время первое место среди причин развития ДВС-синдрома (синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания) занимают генерализованные инфекции – как бактериальные, так и вирусные, а также септицемия. На их долю приходится 30–40% всех случаев этой патологии, а в периоде новорожденности – более 70%. В последнем случае рассматриваемая патология носит название «злокачественная пурпура новорожденных». Бактериемия чаще является причиной и акушерского тромбогеморрагического синдрома. Внезапное распространение инфекции из половых путей как самостоятельное, так и с инфицированной околоплодной жидкостью формирует наиболее тяжелые формы послеродового ДВС-синдрома. О таком инфицировании всегда следует думать при раннем разрыве или надрыве околоплодной оболочки, появлении немотивированной тахикардии у роженицы и плода, повышении температуры выше 38°С после отхождения околоплодных вод, их неприятном запахе, повышенном содержании лейкоцитов в околоплодных водах, нарастании лейкоцитоза в крови матери. Вместе с тем следует помнить, что при раннем развитии септического шока повышения температуры и лейкоцитоза у роженицы может и не быть. Ранняя борьба с инфекцией и ДВС-синдромом в подобной ситуации приобретает исключительно важное значение.

Механизм развития

Причин, способных вызвать развитие у больного ДВС-синдрома, известно в настоящее время огромное количество. Несмотря на это, основой формирования синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания является активация свертывающей системы крови и тромбоцитарного гемостаза разнообразными факторами эндогенного происхождения, т. е. факторами, образующимися непосредственно в организме человека. К таким факторам в первую очередь относятся: тканевой тромбопластин, продукты распада тканей и форменных элементов крови, фрагменты поврежденного эндотелия сосудов (их внутренняя оболочка). Последнее условие развития этой патологии может возникать в случае воздействия инфекционного агента, иммунных комплексов, компонентов системы комплемента и других факторов. Помимо того, в механизме ДВС-синдрома играют немаловажную роль следующие экзогенные (поступающие в организм человека извне) факторы, присутствие которых также активирует систему свертывания крови: разнообразные бактерии и вирусы, риккетсии, лекарственные препараты, вещества, применяемые в качестве кровезаменителей, околоплодные воды, яды различных змей, глубокие нарушения кровообращения (в том числе при обильной кровопотере), гипоксия (снижение обеспечения кислородом) тканей, ацидоз (нарушение кислотно-основного равновесия в организме), нарушения микроциркуляции, первичная или вторичная

депрессия противосвертывающих механизмов (дефицит антитромбина III) и компонентов фибринолитической системы (дефицит плазминогена и его активаторов, резкое повышение антиплазминовой активности), недостаточная функциональная способность либо генерализованное поражение сосудистого эндотелия, снижение его антитромботической активности. Возможно комбинированное участие нескольких перечисленных механизмов.

Центральное место в развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания отводится чрезмерному синтезу в сосудистом русле тромбина, что приводит к тромбинемии, а также истощению противосвертывающей системы крови. Появление тромбина в циркуляции – необходимое условие как трансформации фибриногена в фибрин, так и «склеивания» форменных элементов крови (тромбоцитов и эритроцитов).

В большинстве случаев диссеминированного внутрисосудистого свертывания инициатором патологического процесса выступает тканевой тромбопластин (фактор III свертывания крови). В комплексе с VII фактором свертывания крови он способствует активации X фактора. Тканевой тромбопластин поступает в кровоток из поврежденных и подвергающихся распаду тканей, что имеет место при травмах, операциях, некрозе и деструкции тканей бактериального происхождения, в процессе родов вместе с околоплодной жидкостью. При участии активированных тромбоцитов тканевой тромбопластин может продуцироваться также поврежденным эндотелием сосудов при иммунных и иммунокомплексных поражениях, повреждении эндотелия токсинами, продуктами гемолиза. Из клеток крови, как известно, только макрофаги (моноциты) способны вырабатывать тканевой тромбопластин, и этот процесс играет важную роль в механизме ДВС-синдрома при бактериемиях, эндотоксинемии, иммунных и иммунокомплексных заболеваниях и некоторых других формах патологии. Предварительное удаление из кровотока данных клеток в подобных случаях предупреждает развитие ДВС-синдрома или резко ослабляет его.

ДВС-синдром при злокачественных опухолях связан с активацией свертывания особыми ферментами, ассоциированными с клетками опухоли, с контактной активацией ими тромбоцитов, с продукцией многими опухолями тканевого тромбопластина. Однако при многих видах рака продукция основной массы тканевого тромбопластина также осуществляется моноцитами. Этот процесс активации ослабляется варфарином и усиливается в присутствии гепарина.

Реже ДВС-синдром связан с альтернативными путями свертывания крови, включающимися под влиянием внутриклеточных и тканевых ферментов, а также ферментов, продуцируемых бактериями и входящих в состав змеиных ядов.

В развитии некоторых видов синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания главная роль принадлежит не тканевому тромбопластину, а активации процесса свертывания контактной природы, что имеет место при гемодиализе, экстракорпоральном кровообращении, искусственных сердечных клапанах.

В процессе прогрессирования ДВС-синдрома нарастает снижение содержания в крови основного физиологического антикоагулянта, которым является антитромбин III. Данное вещество расходуется на инактивацию факторов свертывания. Аналогичным образом расходуются компоненты системы фибринолиза.

Кровоточивость при ДВС-синдроме обусловлена нарушением свертываемости крови, агрегацией и интенсивной убылью из кровотока наиболее полноценных тромбоцитов, блокадой оставшихся тромбоцитов. Обильные кровотечения при ДВС-синдроме часто приостанавливаются или купируются переливанием концентратов тромбоцитов.

Механизм развития и тяжесть ДВС-синдрома зависят от нарушения микроциркуляции в органах и степени их дисфункции. Постоянными спутниками ДВС-синдрома являются шоковое легкое, острая почечная недостаточность и другие органные нарушения. Их развитие связано с массивной блокадой микроциркуляторного русла сгустками, образующимися тромбами, стазом клеток крови вследствие сдвигов реологических свойств крови и гемодинамики, набуханием эритроцитов.

Клиника, стадии

ДВС-синдром может быть острым, обостряющимся, затяжным и скрытым. При всех этих вариантах, особенно при остром, возможны повторные переходы от тромботических осложнений к геморрагическим, и наоборот.

Классификация

I стадия – гиперкоагуляция и агрегация тромбоцитов.

II стадия – переходная. В этой стадии отмечается нарастающая коагулопатия с тромбоцитопенией, разнонаправленными сдвигами в общих тестах на свертываемость.

III стадия – стадия глубокой гипокоагуляции. В этой стадии способность крови к свертыванию может полностью утрачиваться.

IV стадия – восстановительная. В случае неблагоприятного течения ДВС-синдрома в этой стадии формируются разнообразные осложнения, приводя в большинстве случаев к летальному исходу.

Практически более удобно пользоваться следующими важнейшими показателями:

1) состояние системы гемостаза, которое определяется:

а) по общим коагуляционным тестам;

б) по содержанию растворимого фибрина и продуктов распада фибриногена в плазме;

в) по содержанию в крови тромбоцитов и их агрегатов с ориентировочной оценкой функции клеток;

г) по уровню антитромбина III;

д) по резерву плазминогена и его активаторов;

е) по выявлению неполноценности свертывания при записи тромбоэластограммы (аномалии структуры, фиксации и механических свойств сгустка);

ж) по способности плазмы больного ускорять или тормозить свертывание и формирование сгустка в тромбоэластограмме нормальной крови или плазмы;

2) наличие, выраженность и локализация:

а) тромбозов;

б) кровотечений;

3) выраженность и продолжительность гемодинамических нарушений (снижение артериального и центрального венозного давления, объема циркулирующей крови и другое) с учетом ведущих механизмов их происхождения:

а) причинного фактора, вызвавшего ДВС-синдром (травма, интоксикация, анафилаксия);

б) гемокоагуляционного;

в) геморрагического;

4) наличие и выраженность дыхательной недостаточности и гипоксии с указанием их формы и стадии;

5) наличие и тяжесть поражения других органов-мишеней, страдающих в наибольшей степени при ДВС-синдроме:

а) почек (острая почечная недостаточность);

б) печени;

в) мозга;

г) сердца;

д) надпочечников и гипофиза;

е) желудка и кишечника (острые язвы, кровотечения при повышенной проницаемости сосудистой стенки);

6) выраженность анемии;

7) нарушения баланса электролитов крови (натрий, калий, хлор, кальций) и кислотно-основного равновесия.

Клиника ДВС-синдрома складывается из симптомов основного заболевания, послужившего его причиной, признаков развившегося шока (при острых формах), глубоких нарушений всех звеньев системы гемостаза, тромбозов и кровотечений, гиповолемии (снижения наполнения сосудистого русла) и анемии, нарушения функции и дистрофических изменений в органах, нарушений метаболизма.

Чем острее ДВС-синдром, тем более кратковременна фаза гиперкоагуляции (повышенного свертывания крови) и тем тяжелее фаза выраженной гипокоагуляции (сниженного свертывания крови) и кровоточивости. Такие острые формы характерны в основном для инфекционно-септического, акушерского, посттравматического (краш-синдром, ожоги, переломы костей), хирургического (при травматических операциях), токсического (укусы змей) и всех видов шокогенного (включая кардиогенный шок) ДВС-синдрома. Тяжесть ДВС-синдрома в подобных случаях зависит не только от выраженности основной патологии и общего исходного состояния организма больного, но и от своевременности и достаточности первой помощи, полноты обезболивания и дальнейшего анестезиологического обеспечения, своевременности и максимальной атравматичности оперативных вмешательств, контроля за системой гемостаза и полноты предупреждения и устранения его нарушений, поддержания реологических свойств крови, борьбы с расстройствами микроциркуляции и общей гемодинамики.

Возникновению и прогрессированию ДВС-синдрома способствуют недостаточно быстрое и полное выведение больного из шока и гипотонии (пониженного тонуса),

повышенная травматичность оперативных вмешательств (выделение органов из спаек тупым путем с их разминанием и надрывами, интенсивный массаж матки после родов), недостаточная коррекция гиповолемии и непоказанные переливания консервированной крови, содержащей огромное количество микросгустков и усугубляющей ДВС-синдром, вместо плазмы, альбумина, реополиглюкина и других растворов.

Острый ДВС-синдром наблюдается также при деструктивных процессах в органах, при деструкциях легких стафилококкового и иного происхождения, острой дистрофии печени токсического или вирусного происхождения (гепаторенальный синдром), остром некротическом или геморрагическом панкреатите. Указанные формы патологии очень часто сочетаются с септицемией (появлением патологического агента в крови) и различными формами трудно поддающейся лечению суперинфекции. При всех этих видах патологии возможно и волнообразное течение ДВС-синдрома – периоды тяжелого нарушения гемостаза временно сменяются вполне удовлетворительным состоянием больных, после чего вновь наступают катастрофические ухудшения.

Кроме симптомов основного заболевания, клиническая картина острого ДВС-синдрома складывается из следующих основных компонентов.

Гемокоагуляционный шок. Он возникает в результате нарушения циркуляции крови в микрососудах различных органов, гипоксии тканей, с образованием в крови и поступлением в нее извне токсичных продуктов, в том числе образующихся в процессе свертывания крови (гемокоагуляции) и фибринолиза (расплавления образующихся тромбов). Довольно трудно проследить за трансформацией шока, явившегося причиной ДВС-синдрома, в гемокоагуляционный, так как они сливаются в общий острый срыв гемодинамики с катастрофическим падением артериального и центрального венозного давления, нарушениями микроциркуляции в органах с развитием их острой функциональной недостаточности. В результате могут развиваться острая почечная или гепаторенальная (печеночно-почечная) недостаточность, шоковое легкое и другие осложнения. ДВС-синдром, начинающийся с шока, всегда протекает катастрофичнее, чем бесшоковые формы, и чем тяжелее и продолжительнее шок, тем хуже прогноз для жизни больного.

При возникновении кровотечений гемокоагуляционный шок трансформируется в геморрагический сразу или после временного улучшения.

Нарушения гемостаза проходят разные фазы – от гиперкоагуляции до более или менее глубокой гипокоагуляции вплоть до полной потери кровью способности к свертыванию. Выявление гиперкоагуляции не требует особых усилий – она обнаруживается уже при извлечении крови из вены: кровь немедленно свертывается в игле или в пробирке. В таких случаях из лаборатории поступает ответ, что исследовать свертывающую систему крови невозможно, поскольку присланная кровь свернулась. Если при взятии крови не было технической ошибки, то такой ответ сам по себе имеет диагностическое значение, свидетельствуя о выраженной гиперкоагуляции.

Во второй фазе одни коагуляционные тесты выявляют гиперкоагуляцию, а другие – гипокоагуляцию. Разнонаправленность этих сдвигов, смущающая врачей при оценке коагулограммы, также типичный лабораторный признак ДВС-синдрома. Имеется умеренная тромбоцитопения (снижение количества тромбоцитов), агрегационная функция тромбоцитов существенно снижена.

В гипокоагуляционной фазе резко увеличено тромбиновое время и в той или иной степени нарушены другие параметры коагулограммы – сгустки малые, рыхлые или вообще не образуются. Наблюдается эффект «переноса» – плазма больного либо ускоряет

свертывание нормальной плазмы, либо замедляет его. В третьей фазе углубляется тромбоцитопения, функция тромбоцитов резко нарушена. При свертывании ядом эфы обнаруживается большое количество заблокированного (растворимого) фибрина. Часть растворимого фибрина свертывается и сильным тромбином (вызывающим свертывание нормальной плазмы за 3–4 с).

Истинной афибриногенемии (отсутствия фибрина в плазме крови) при ДВС-синдроме почти никогда не бывает, а имеются более или менее выраженная гипофибриногенемия (снижение количества фибрина в плазме крови) и связывание значительной части фибриногена с растворимым фибрином. Проба с ядом эфы выявляет как этот заблокированный фибриноген/фибрин, так и способность крови к свертыванию на фоне гепаринотерапии (терапии фибрином). Лишь в терминальной фазе ДВС-синдрома резко удлиняется свертывание и в тесте с ядом эфы, что является плохим прогностическим признаком.

Снижение уровня фибриногена в плазме по сравнению с исходным наблюдается при остром ДВС-синдроме всегда, а при затяжных и хронических формах бывает редко. Однако при острых формах, развившихся на фоне исходной гиперфибриногенемии (увеличенного количества фибрина), это снижение приводит лишь к тому, что концентрация фибриногена в плазме достигает нормального уровня. Такие формы бывают часто, поскольку гиперфибриногенемия наблюдается при всех септических и острых воспалительных заболеваниях, инфаркте миокарда и других органов, беременности, особенно с токсикозом, иммунных заболеваниях. В совокупности на все эти формы приходится около 50% случаев острого ДВС-синдрома.

Рано и неуклонно при ДВС-синдроме снижается уровень антитромбина III в плазме, являющегося физиологическим антиагрегантом. Он расходуется на инактивацию всех факторов свертывания крови. Оценка этого нарушения имеет большое клиническое значение, поскольку депрессия антитромбина III до 75% и ниже отражает тяжесть ДВС-синдрома.

Сравнительно рано в плазме снижается содержание плазминогена и некоторых его активаторов, что выявляется экспресс-тестами. Уровень эндотелиальных активаторов расплавления тромбов в большинстве случаев значительно повышен. Закономерно нарастает также содержание в плазме больных фактора Виллебранда, что говорит о глубоком повреждении внутренней оболочки кровеносных сосудов.

Геморрагический синдром – частое и опасное, но далеко не обязательное проявление диссеминированного внутрисосудистого свертывания. В большинстве случаев он возникает при остром ДВС-синдроме, чаще в гипокоагуляционной фазе, хотя нередко множественные и обильные кровотечения регистрируются и во второй фазе на фоне нормального или слегка сниженного содержания фибриногена в плазме. Наиболее тяжелые кровотечения наблюдаются, естественно, при полной или почти полной несвертываемости крови. С клинической точки зрения важно четко разграничивать кровотечения локального типа, связанные с повреждением или деструктивными изменениями в органах, и распространенный геморрагический синдром, обусловленный общими сдвигами в системе гемостаза.

К кровотечениям локального типа относятся кровотечения при травмах и оперативных вмешательствах, послеродовые и послеабортные маточные кровотечения, кровотечения из остро сформировавшихся язв желудка или двенадцатиперстной кишки, гематурия (появление крови в моче) вследствие инфаркта почки. Эти кровотечения связаны не только с общими нарушениями гемостаза, но и с местной (органной) патологией, которая должна быть вовремя выявлена, правильно оценена врачом и учтена при проведении

комплексной терапии. Так, например, частое сочетание ДВС-синдрома с атонией матки требует, помимо гемостатической терапии, комплекса воздействий, восстанавливающих нормальный тонус этого органа, при кровотечениях из острых язв желудка – локальной остановки кровотечения (через фиброгастроскоп) и изменения общей тактики лечения.

Общая кровоточивость характеризуется появлением синяков, кровоподтеков и гематом в коже, подкожной и забрюшинной клетчатке, носовыми, желудочно-кишечными, легочными и почечными кровотечениями, кровоизлияниями в различные органы (мозг и его оболочки, сердце, надпочечники, легкие, матку), диффузным пропотеванием крови в плевральную и брюшную полости, иногда – в околосердечную сумку. У каждого больного преобладают то одни, то другие формы кровотечений.

Кровоточивость ведет к острой постгеморрагической анемии, в тяжелых случаях – к геморрагическому шоку. Снижение гематокрита ниже 15–17% и невозможность его повысить путем заместительной терапии эритроцитной массой прогностически неблагоприятны и говорят о продолжающейся кровопотере, хотя она не всегда легко выявляется.

Нарушение микроциркуляции в органах с их дисфункцией и дистрофией – другая группа важнейших нарушений, определяющая клиническую картину, тяжесть, исход и осложнения ДВС-синдрома. У разных больных и при разных патогенетических формах этого синдрома страдают то одни, то другие органы, обозначаемые в литературе как органы-мишени.

Чрезвычайно часто таким органом являются легкие, в сосуды которых из венозной системы заносится огромное количество микросгустков фибрина, агрегатов клеток крови и продуктов протеолиза. В результате развивается острая легочно-циркуляторная недостаточность – одышка, цианоз, снижение насыщения крови кислородом, а затем повышение углекислого газа в артериальной крови; появляются интерстициальный отек, инфаркты легкого и другие признаки «шокового легкого», часто с развитием респираторного дистресс-синдрома. Интенсивная трансфузионная терапия, применяемая при ДВС-синдроме, нередко усугубляет эти нарушения, увеличивая накопления воды, натрия и альбумина в ткани легкого.

У больных часто обнаруживается особая чувствительность к внутривенному введению жидкости и массивным переливаниям крови – иногда лишние 200–300 мл жидкости резко усиливают гипоксию и провоцируют отек легких. При легочном варианте поражения с особой тщательностью следует сопоставлять количество введенной жидкости с диурезом и кровопотерей, своевременно добавлять в комплексную терапию диуретики, лазикс. Также необходимо своевременно переводить больного на искусственную вентиляцию легких с созданием положительного давления на выдохе.

Острая почечная недостаточность – второе по частоте органное поражение при ДВС-синдроме. Она проявляется в виде снижения количества выделяемой мочи вплоть до полной анурии (отсутствия мочеотделения), выделением с мочой белка, эритроцитов. При этом нарушается водно-электролитный баланс, а также кислотно-основное равновесие в организме, в сыворотке крови отмечается нарастание уровня креатинина, а впоследствии – остаточного азота и мочевины. В целом данный синдром не отличается от других видов острой почечной недостаточности.

Тяжелее протекают комбинированные формы – «*шоковое легкое» с острой почечной недостаточностью или гепаторенальный синдром (печеночно-почечная недостаточность)*. В этих случаях метаболические нарушения более тяжелы и разнообразны, что создает дополнительные трудности при лечении больных.

Типичными почечными формами ДВС-синдрома могут считаться гемолитико-уремический синдром Гассера, все виды острого внутрисосудистого гемолиза, но гемолиз нередок и при многих других формах ДВС-синдрома.

Реже возникает поражение печени с развитием паренхиматозной желтухи, а иногда и острыми болями в правом подреберье. Чаще наблюдается обратное явление – развитие ДВС-синдрома на фоне острого или тяжелого хронического поражения печени (острый токсический и вирусный гепатиты, терминальная фаза цирроза печени).

К органам-мишеням относятся желудок и кишечник. Эти поражения сопровождаются глубокой очаговой дистрофией слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и желудка, образованием микротромбов и стазом в их сосудах, появлением множественных кровотечений, превращающихся в тяжелых случаях в сплошное геморрагическое пропитывание органов, формированием острых эрозивных и язвенных дефектов, являющихся источником повторяющихся кровотечений, дающих высокую летальность. Большие дозы глюкокортикостероидов (с целью выведения больного из шока), препараты, вызывающие эрозии слизистой оболочки желудка (ацетилсалициловая кислота), а также адреностимуляторы (адреналин, норадреналин) учащают и усугубляют эти грозные проявления ДВС-синдрома.

При ДВС-синдроме тяжело поражается и остальная часть кишечника, которая может стать источником не только тяжелых кровотечений, но и дополнительной интоксикации вследствие пареза, отторжения ворсинок и массивного аутолиза.

Нарушения церебральной циркуляции, тромбозы и кровотечения в этой области дают самую разнообразную симптоматику – от головной боли, головокружения, спутанности сознания и обморочных состояний до типичных тромботических или геморрагических инсультов, явлений менингизма.

Поражения надпочечников и гипофиза, приводящие к типичной картине острой надпочечниковой недостаточности (затяжной коллапс, понос, электролитные нарушения, обезвоживание) и несахарному мочеизнурению, наблюдаются в основном при ДВС-синдроме септического и шокогенного происхождения. Они связаны либо с тромбозом сосудов, питающих эти железы, либо с кровоизлияниями в них.

Диагностика острого ДВС-синдрома существенно облегчается тем, что при некоторых видах патологии он является единственной формой нарушения гемостаза. При шоковых и терминальных состояниях, тяжелых формах сепсиса, массивных травмах и ожогах, остром внутрисосудистом гемолизе и укусах гадюк диссеминированное внутрисосудистое свертывание является постоянным компонентом заболевания, его неотъемлемой частью. При всех этих видах патологии ДВС-синдром диагностируют одновременно с распознаванием основного заболевания и немедленно начинают его терапию.

С более серьезными трудностями связано распознавание нескольких нарушений гемостаза, в особенности в тех случаях, если они последовательно наслаиваются друг на друга. Такая полисиндромность наблюдается при болезнях печени, лейкозах, системной красной волчанке, кровотечениях у новорожденных и в ряде других ситуаций. Необходима дифференциальная диагностика по комплексу тестов, отражающих состояние разных звеньев системы гемостаза. Различные патологические отклонения в общих коагуляционных тестах в сочетании с тромбоцитопенией, повышением в плазме уровня продуктов деградации фибриногена дают в совокупности основание для диагностики ДВС-синдрома.

Начальная лабораторная диагностика ДВС-синдрома осуществляется с помощью простейших лабораторных и инструментальных методик у постели больного – общего времени свертывания крови, протромбинового и тромбинового времени (с оценкой качества образующегося сгустка), изменения формы и параметров тромбоэластограммы, показаний паракоагуляционных тестов, динамики количества тромбоцитов в крови. Эта первичная информация может дополняться более точными стандартизированными тестами – аутокоагуляционным тестом, определением продуктов деградации фибриногена, быстро выполнимыми пробами со змеиными ядами, особенно пробой с ядом песчаной эфы. Для ранней диагностики и правильного лечения больных важное значение имеет определение антитромбина III, чувствительности плазмы больного к гепарину. Диагностическая ценность разных тестов при ДВС-синдроме неодинакова, и каждый из них в большем или меньшем числе случаев может не выявлять нарушений (что зависит от формы и стадии ДВС-синдрома). Кроме того, показания каждого теста в отдельности могут нарушаться не вследствие ДВС-синдрома, а по другим причинам, поскольку все они неспецифичны. Так, например, частота тромбоцитопении при ДВС-синдроме очень высока (в среднем она выявляется у 95% больных), однако она может быть обусловлена и другими причинами (иммунные тромбоцитопении при системной красной волчанке или у новорожденных, а также связанные с проводимой терапией гепарином).

По всем этим причинам диагностика должна основываться не на показаниях отдельных лабораторных исследований, а на совокупной оценке результатов группы наиболее информативных тестов.

В целом опыт показывает, что в соответствующей клинической ситуации и при свойственной ДВС-синдрому симптоматике выявление хотя бы 4–5 из перечисленных выше основных и дополнительных лабораторных признаков подтверждает диагноз и требует соответствующей патогенетической терапии. Динамическое исследование антитромбина III и плазминогена имеет не только диагностическое значение (особенно для ранней диагностики ДВС-синдрома), но и для обоснованной терапии больных.

Лабораторное обследование больных ни в коем случае не должно ограничиваться системой гемостаза. Чрезвычайно важны и другие определения: изменения гематокрита, уровня гемоглобина и эритроцитов в крови, артериального и венозного давления, эффективности дыхания и степени гипоксемии, кислотно-основного состояния, электролитного баланса, диуреза и мочевых симптомов, динамики креатинина и мочевины в крови.

При подостром и затяжном (хроническом) ДВС-синдроме процесс часто начинается с длительного периода гиперкоагуляции, флеботромбозов – возникают венозные тромбы (синдром Труссо) с тромбоэмболиями и ишемическими явлениями в органах. Без контроля за системой гемостаза эти начальные нарушения, характеризующиеся гиперкоагуляцией (повышением интенсивности свертывания крови), высокой спонтанной агрегацией тромбоцитов, повышением уровня продуктов фибринолиза, часто просматриваются либо связываются с локальными тромбозами. В таких случаях борьба с ДВС-синдромом нередко начинается поздно – в терминальном периоде, при массивных и множественных тромбозах органных и магистральных вен, нередко с множественными эмболами в бассейне легочной артерии (инфаркты легких), или при трансформации тромботического процесса в терминальную фазу острой гипокоагуляции и кровотечений (преимущественно желудочно-кишечных).

Затяжной ДВС-синдром наблюдается при большинстве онкологических, иммунокомплексных и миелопролиферативных заболеваний, при сердечной

недостаточности, при деструктивно-склеротических процессах в органах (цирроз печени), а также при хроническом гемодиализе, протезировании сосудов и клапанов сердца.

Многие из этих затяжных форм ДВС-синдрома имеют весьма существенные качественные особенности, связанные с исходной (фоновой) патологией и способами лечения. Так, ДВС-синдром при эритремии и других миелопролиферативных заболеваниях и симптоматических полиглобулиях характеризуется высоким гематокритом, повышенной вязкостью крови, нарушениями микроциркуляции в органах, наклонностью к тромбозам и инфарктам, расстройствами мозгового кровообращения. При этих формах часто развиваются хронические, нередко бессимптомные гастродуоденальные язвы, дающие обильные кровотечения при гепаринотерапии или трансформации ДВС-синдрома в конечную фазу. Свойственный миелопролиферативным заболеваниям гипертромбоцитоз (повышение содержания тромбоцитов) поддерживает наклонность к тромбозам и ДВС-синдрому. К этим формам патологии примыкают нарушения гемостаза, связанные с тромбоцитемиями (при содержании в крови тромбоцитов более 1000 × 109/л), при которых тромбогеморрагические явления обусловлены в основном повышенной агрегацией кровяных пластинок и ослаблением антитромботических свойств эндотелия.

В отличие от этого при хронической почечной недостаточности преобладает активация коагуляционного звена гемостаза, развивающаяся на фоне тромбоцитопатии и нередко – тромбоцитопении, анемизации. Хронический гемодиализ неуклонно усугубляет все эти нарушения, стимулирует депонирование фибрина в малом круге кровообращения, повышает содержание растворимого фибрина и продуктов фибринолиза в циркуляции. Использование в комплексной терапии таких больных плазмафереза существенно ослабляет интоксикацию и нарушения микроциркуляции.

Волнообразное течение ДВС-синдрома нередко наблюдается при деструктивных процессах в органах, особенно связанных с патогенной микрофлорой (стафилококки, протей, синегнойная палочка) или с токсическими влияниями. При этих формах временные ремиссии сменяются повторными острыми нарушениями гемостаза, приводящими больных к смерти.

Лечение ДВС-синдрома представляет большие трудности и далеко не всегда бывает успешным. Летальность при острых формах составляет 30%. Противоречивость и недостаточная надежность данных о летальности связаны, с одной стороны, с тем, что в статистические сводки включаются больные с разными по тяжести фоновыми заболеваниями и с разной выраженностью ДВС-синдрома.

В первую очередь при лечении синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания ведется интенсивная борьба с патологическими процессами, вызывающими и усугубляющими ДВС-синдром. Такая терапия должна быть направлена на ликвидацию гнойно-септических процессов, часто лежащих в основе ДВС-синдрома. В данной ситуации необходима наиболее ранняя, основанная на клинических показаниях, а не на запаздывающих бактериологических исследованиях антимикробная терапия.

Основанием для начала вышеуказанной терапии являются данные о связи ДВС-синдрома с инфекцией, абортом, ранним отхождением околоплодных вод (особенно мутных), повышение температуры тела, признаки деструктивно-воспалительного процесса в легких, брюшной полости, мочевыводящих путях, гениталиях, признаки кишечной токсикоинфекции, менингеальные признаки.

Стремительное повышение температуры тела, а также изменения лабораторных показателей анализов крови, таких как лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево,

являются дополнительным поводом для назначения антибактериальной терапии. Как правило, данная терапия проводится антибиотиками широкого спектра действия, зачастую в терапию включают γ-глобулины.

При стафилококковых и иных бактериальных деструкциях в органах терапия часто бывает эффективной лишь при добавлении к антибиотикам больших доз антипротеаз (например, контрикала по 100 000–300 000 ЕД/сут и более). Данные препараты включаются в терапию затем, чтобы оборвать распад тканей, а также интоксикацию и поступление в кровоток тканевого тромбопластина вследствие деструкции тканей.

Также ведущим моментом в терапии ДВС-синдрома является купирование развивающегося шокового состояния, быстрая ликвидация которого может оборвать начавшийся ДВС-синдром или достаточно смягчить его. В качестве такой терапии применяются внутривенные инъекции солевых растворов, струйно-капельные трансфузии плазмы, реополиглюкин (до 500 мл/сут), глюкокортикостероиды (преднизолон внутривенно по 80 мг). При применении плазмы при внутривенных вливаниях необходимо добавлять 5000 ЕД гепарина.

На самых первых этапах развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания достаточно хороший эффект дают α-адреноблокаторы. Их действие базируется на улучшении микроциркуляции в органах, препятствовании тромбированию сосудов, снижении агрегации тромбоцитов. Такими свойствами обладают триопроперазин, дибенамин, мажептил, фентоламин, которые применяются в 1%-ном растворе по 5 мг внутривенно.

Также отмечается высокая эффективность α-адреноблокаторов при ДВС-синдроме в случае их раннего применения. Следует отметить, что адреналин и норадреналин весьма ощутимо усугубляют ДВС-синдром, усиливая как свертывание крови, так и агрегацию тромбоцитов, а также повышая отложение фибрина в капиллярах почек, легких и других органов.

На микроциркуляцию и сохранение в кровотоке активных тромбоцитов благоприятно влияет комплексное применение трентала и курантила по 100–200 мг внутривенно повторно. Вышеуказанные препараты должны применяться как в ранней стадии процесса, так и при развитии острой почечной и дыхательной недостаточности, а также при проведении гемодиализа, плазмафереза и в других ситуациях, когда кровь контактирует с чужеродной поверхностью.

Следует отметить, что гепарин может усилить убыль функционально активных тромбоцитов из кровяного русла и углубить тромбоцитопению, создавая этим путем, а не только антикоагулянтным действием угрозу кровотечений.

Динамический контроль за содержанием тромбоцитов в крови приобретает при ДВС-синдроме, в том числе и в процессе его лечения гепарином, исключительно важное значение.

Гепарин часто неэффективен из-за позднего его назначения в период, когда образование фибрина и агрегация тромбоцитов с их отложением в микроциркуляторном русле в основном уже завершились, а также вследствие значительного дефицита антитромбина III и высокого содержания в крови белков острой фазы, блокирующих гепарин, либо из-за образования аномальных форм тромбина.

При гепаринотерапии следует придерживаться следующих основных правил. Нужно применять гепарин возможно раньше – в фазе гиперкоагуляции в дозах 20 000–40 000 ЕД/сут, а во второй (переходной) фазе – в дозах, не превышающих 20 000 ЕД/сут.

В эти периоды гепарин используется для «прикрытия» базисной терапии свежезамороженной плазмой.

В стадии гипокоагуляции и кровотечений гепарин используют лишь в малых дозах для «прикрытия» трансфузионной терапии (по 2500 ЕД перед переливаниями крови и плазмы). В несколько больших дозах его можно применять в сочетании с контрикалом и другими антипротеазами.

Если ДВС-синдром вызван сильными кровотечениями, в лечение включают антиферменты (контрикал, гордокс).

При кровотечении не следует с целью кровезамещения применять реополиглюкин, поскольку он дополнительно нарушает гемостаз.

При развитии третьей стадии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, при присоединении к данному патологическому состоянию обильных кровотечений, несвертываемости крови, выраженной гипокоагуляции, а также если клиническая картина осложняется кровотечениями из язв желудочно-кишечного тракта (кровавая рвота, дегтеобразный стул), сильными маточными кровотечениями, гепарин категорически противопоказан.

Также следует отметить, что кровопотеря обнаруживается не всегда вовремя, поэтому показаниями к отмене гепарина служат признаки быстро прогрессирующих геморрагического коллапса и анемизации (снижение артериального давления и тахикардия при одновременном падении гематокрита, отсутствие их коррекции при трансфузиях эритроцитной массы, альбумина, плазмы).

Другим противопоказанием служит быстро прогрессирующая тромбоцитопения, поскольку гепарин может резко усилить это нарушение.

В фазе глубокой гипокоагуляции, кровотечений и тромбоцитопении наиболее актуальным является введение не гепарина, а больших доз ингибиторов протеаз (контрикал по 50 000–100 000 ЕД внутривенно капельно). При возобновлении кровотечения эту дозу можно повторять несколько раз в день.

При синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания, развившемся на фоне кровотечений или связанном с деструктивными процессами в органах, такими как стафилококковая деструкция легких, большие дозы контрикала должны включаться в терапию с самого начала. Данная терапия не только купирует ДВС-синдром, но и подавляет распад тканей, устраняет интоксикацию и поступление тромбопластина из тканей в кровь.

Антипротеазы также подавляют продукцию тканевого тромбопластина и активацию свертывания протеазами, ассоциированными с раковыми клетками и бластами. Данным эффектом объясняется возможность купирования контрикалом и другими антипротеазами ДВС-синдрома при остром промиелоцитарном лейкозе. В ряде случаев диссеминированного внутрисосудистого свертывания хороший терапевтический эффект дает комплексное применение контрикала и гепарина.

Трансфузионная терапия составляет основу лечения синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, что обеспечивает коррекцию нарушений гемостаза; возмещение объема жидкости в циркуляции и восстановление центрального венозного давления, нарушенных вследствие шока и (или) кровопотери; замещение клеток крови – эритроцитов и тромбоцитов.

Некоторые из вышеуказанных целей достигаются массивными переливаниями плазмы, содержащей все компоненты системы свертывания крови и других плазменных ферментных систем и обладающей антипротеазной активностью, в том числе и большим количеством антитромбина III.

Лечение свежезамороженной плазмой следует начинать возможно раньше на стадии гиперкоагуляции и продолжать до ликвидации всех проявлений синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Доказано, что плазма способствует купированию не только ДВС-синдрома, но и деструктивных процессов в органах, интоксикации, нарушений иммунитета.

При отсутствии свежезамороженной плазмы лечение можно проводить с помощью антигемофильной или нативной плазмы, хотя эти препараты менее эффективны.

Также в инфузионной терапии, кроме плазмы, применяются солевые растворы, полиглюкин, раствор альбумина. Возможно применение реополиглюкина, используется в основном в фазе гиперкоагуляции в объеме не более 400 мл/сут. В данной фазе реополиглюкин функционирует не только как кровезаменитель, но и как агент, ингибирующий агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, улучшающий микроциркуляцию в органах.

В период гипокоагуляции и кровотечений, а также выраженной тромбоцитопении его назначать не следует, так как, по опыту многих авторов, в такой ситуации реополиглюкин может усиливать кровотечения и ослаблять терапевтический эффект других препаратов.

Анемизация, снижение гематокрита, обильные кровотечения служат показанием к замещению эритроцитов. Для достижения данной цели назначают переливания эритроцитной массы, эритроцитной взвеси.

Подводя итог, следует отметить, что при трансфузионной терапии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания врачу необходимо стремиться к достижению следующих основных целей.

1. Быстрое восстановление объема циркулирующей крови и гемодинамики (криоплазмой, альбумином, солевыми растворами, полиглюкином и реополиглюкином) и поддержание массы эритроцитов в крови выше критического уровня (по гематокриту – выше 22%, по эритроцитам – выше 2,5 × 1012/л).

2. Если указанного уровня достичь не удается, следует обратить внимание на все возможно продолжающиеся кровотечения, видимые или невидимые.

3. Довольно часто совместным применением свежезамороженной плазмы и концентратов тромбоцитов (по 4–8 доз) удается остановить многие такие кровотечения.

4. Даже на самых поздних стадиях синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания эффективная остановка кровотечений, особенно маточных, происходит благодаря одновременным внутривенным введениям больших доз контрикала (по 50 000–100 000 ЕД и более; суточная доза – до 500 000 ЕД и более).

5. Следует использовать также и локальные воздействия, такие как орошения кровоточащих участков, эрозий, ран адроксоном, 6%-ным раствором аминокапроновой кислоты, нанесение на эти участки биологического клея.

Использование плазма– и цитафереза в терапии ДВС-синдрома

Также доказано успешное влияние использования плазмафереза в терапии ДВС-синдрома, особенно при его затяжных и рецидивирующих формах. Удаляют по 600–800 мл плазмы, замещая ее свежезамороженной плазмой. При такой процедуре, которую по мере необходимости можно повторять, из крови больного удаляются иммунные и белковые комплексы, активированные факторы свертывания, а при частичном цитаферезе (удаление лейкоцитарного слоя) – активированные моноциты и агрегаты тромбоцитов.

Наиболее актуальным является применение лечебного плазмафереза при затяжных формах ДВС-синдрома, связанных с почечной и печеночной недостаточностью, с гнойно-деструктивными процессами, а также с хроническим гемодиализом.

При хронических ДВС-синдромах быстрый терапевтический эффект дает эритротромбоцитаферез в сочетании со следующими препаратами: трентал, дипиридамол, тиклопидин, α-адреноблокаторы.

Опасна ацетилсалициловая кислота при остром ДВС-синдроме: усугубляя тромбоцитопатию и формируя острые эрозии в желудке, она создает предпосылки для тяжелых массивных кровотечений.

Таким образом, основными компонентами комплексной терапии ДВС-синдрома являются:

1) лечение, направленное на устранение причинного фактора; противошоковая терапия и поддержание необходимого объема циркулирующей крови: переливание свежезамороженной плазмы с гепарином; введение ингибиторов протеаз и антибрадикининовых препаратов (особенно при деструктивных процессах и в период кровотечений);

2) возможно более раннее применение адреноблокаторов и препаратов, улучшающих микроциркуляцию и уменьшающих убыль из кровотока тромбоцитов (трентал, курантил, тиклодипин);

3) замещение убыли эритроцитов и поддержание гематокрита выше 22%; при тяжелой гипокоагуляции и кровотечениях – переливание концентратов тромбоцитов, введение контрикала в больших дозах;

4) использование по показаниям плазмацитафереза.

Следующим в терапевтическом воздействии является направление на ликвидацию «шокового легкого» и острой почечной недостаточности с применением таких препаратов, как лазикс, осмотические диуретики, гепарин, с проведением управляемой искусственной вентиляции, воздействием на кислотно-основное состояние и электролитный баланс.

При синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания следует избегать применения фибриногена, который легко свертывается в кровотоке, усиливая блокаду микроциркуляции.

В большинстве случаев ДВС-синдрома противопоказаны как ингибиторы фибринолиза типа аминокапроновой кислоты, так и активаторы этой системы (стрептокиназа, урокиназа). Их применение чревато опасными осложнениями.

При гастродуоденальных кровотечениях используют по возможности локальные воздействия через гастрофиброскоп – покрытие кровоточащих эрозий гемостатическими препаратами локального действия.

Больные с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания нуждаются в интенсивном круглосуточном наблюдении и лечении с мониторным слежением за эффективностью дыхания и кровообращения, частым повторением лабораторных исследований. Исходя из всего вышеперечисленного такие больные должны находиться в отделениях реанимации либо в палатах интенсивной терапии.

Профилактика

Своевременное устранение причин, вызывающих ДВС-синдром, правильное лечение основного заболевания, возможно менее травматичное проведение хирургических вмешательств, борьба с начавшимся шоком и расстройствами микроциркуляции – важнейшие условия предупреждения ДВС-синдрома. Особо следует подчеркнуть необходимость борьбы с септическими осложнениями после абортов, нередко приводящими к острому ДВС-синдрому.

При тромбогенной опасности (пожилой возраст, патология беременности, опухолевые заболевания) не следует назначать препараты, повышающие коагуляционный потенциал крови (синтетические гормональные противозачаточные средства, ингибиторы фибринолиза, в том числе аминокапроновую кислоту).

Следует помнить, что кровопотеря у взрослых людей, не превышающая 1 литра, подлежит замещению не кровью, а альбумином, плазмой или кровезаменителями.

В терапии гнойно-деструктивных процессов, являющихся частой причиной синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, наряду с антибиотиками и другими антибактериальными препаратами следует применять ингибиторы протеаз, препараты, улучшающие реологические свойства крови, и антитромботические средства.

Гематогенные тромбофилии

Согласно классической теории Р. Вирхова в основе тромбозов ведущая роль принадлежит повреждению сосудистой стенки, снижению ее устойчивости, замедлению кровотока и другим нарушениям гемодинамики, изменению вязкости и свертываемости.

Работы последующих лет позволили конкретизировать эти представления, определить сущность и значение каждого из перечисленных механизмов в формировании артериальных и венозных тромбозов, вскрыть многие стороны их взаимодействия, выделить важнейшие факторы тромбогенности.

При исследовании системы гемостаза у лиц с множественными повторяющимися тромбозами зачастую трудно определить, какие из выявленных нарушений являются подоплекой тромбоэмболической болезни и какие – ее следствием.

Во многих случаях данные тромбофилические состояния обусловлены сосудистыми заболеваниями: васкулитами инфекционного, иммунного или токсигенного происхождения, повреждением интимы сосудов физическими воздействиями (холод, ожоги, длительная катетеризация), атеросклерозом.

В недавних работах доказано, что изменения свойств самой крови (генетически обусловленные или приобретенные) могут быть первопричиной множественных рецидивирующих тромбоэмболий.

На этой основе сформировалось учение о гематогенных тромбофилиях – заболеваниях и синдромах, при которых склонность к тромбозам обусловлена нарушениями гемостатического потенциала крови, аномалиями в системах свертывания, фибринолиза или тромбоцитарного гемостаза. При ряде гематогенных тромбофилий резко возрастает опасность диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Изучение тромбофилий позволило выявить большую группу ранее не распознававшихся тромбоэмболических заболеваний и наметить принципиально новые пути их профилактики и лечения, внесло существенные коррективы в содержание и тактику антитромботической терапии.

По происхождению все гематогенные тромбофилии подразделяются на врожденные (наследственные) и приобретенные (вторичные, симптоматические).

По основному механизму можно выделить: обусловленные дефицитом основных физиологических антикоагулянтов вследствие нарушения их синтеза, подавления, интенсивного потребления и повышенной метаболизации (формы истощения); обусловленные дефицитом, аномалиями или ингибицией факторов свертывания крови; обусловленные нарушениями фибринолиза и его активации; обусловленные дисфункцией тромбоцитов и нарушением взаимодействия их с сосудистой стенкой, включая формы, при которых это нарушение связано с дефицитом плазменных ингибиторов агрегации кровяных пластинок (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура); сложные формы, обусловленные сопряженными тромбогенными сдвигами в разных звеньях системы гемостаза.

Помимо этого, целесообразно выделять так называемые ятрогенные тромбофилии, развивающиеся вследствие лекарственных воздействий (в том числе из-за неправильного применения антитромботических средств), некоторых видов заместительной трансфузионной терапии и ряда других врачебных вмешательств.

Тромбофилии, связанные с дефицитом антитромбина III

Генетически обусловленные (первичные) формы В эту группу включаются все виды наследственной недостаточности основного физиологического антикоагулянта – антитромбина III с выраженной наклонностью к множественным рецидивирующим тромбоэмболиям и инфарктам органов.

Причины и механизм развития заболевания

Тромбофилия – аутосомно-доминантно наследуемое заболевание с разной пенетрантностью патологического гена. Впервые как самостоятельное заболевание она описана в 1965 г.

В большинстве случаев тромбофилия характеризуется нарушением синтеза АТ III, при котором в одинаковой степени снижены функциональная активность этого антикоагулянта и содержание в плазме его антигена.

Гораздо реже встречаются антигенпозитивные формы, при которых низкая функциональная активность АТ III сочетается с нормальным или почти нормальным содержанием в плазме его антигена, что свидетельствует о сохраненной продукции в организме «аномальной», не функционирующей как антикоагулянт молекулы АТ III.

Распространенность генетически обусловленной тромбофилии точно не установлена, поскольку выявляются в основном лишь наиболее тяжелые (клинически выраженные) ее формы. По ориентировочным выборочным данным, их частота колеблется от 1 : 5000 до 1 : 2000 семей, но среди больных с венозным тромбозом и эмболией легочной артерии дефицит АТ III выявляется в 2–3% случаев. Среди всех наследственных коагулопатий, включая гемофилию, дефицит АТ III – наиболее частая патология. Некоторые наблюдения показывают, что наряду с клинически четко выраженной тяжелой тромбофилией широко распространены стертые и инаппарантные формы болезни. При них спонтанные тромбоэмболии редки или отсутствуют, но легко возникают под влиянием дополнительных провоцирующих факторов – хирургических вмешательств, травм, беременности и родов, иммобилизации конечностей.

Клиническая картина тромбофилии складывается из рецидивирующих венозных и артериальных тромбозов разной локализации, эмболии в бассейне легочной артерии и других сосудов, инфарктов органов (легких, миокарда, мозга, почек), развивающихся в сравнительно молодом возрасте и отличающихся более или менее выраженной резистентностью к гепаринотерапии.

Чем значительнее дефицит АТ III, тем раньше проявляется болезнь и тем тяжелее она протекает.

Наиболее тяжелы гомозиготные формы болезни, обусловленные ее двойным наследованием от обоих родителей, которые наиболее часто встречаются в тех регионах, где практикуются кровнородственные браки. В подобной ситуации уровень АТ III в плазме ребенка не превышает 2–3%, что ведет к раннему развитию смертельных тромбоэмболий.

При клинически выраженной гетерозиготной форме болезни уровень АТ III в плазме колеблется в пределах от 20 до 35%, тромбоэмболический синдром обычно дебютирует в возрасте между 16 и 35 годами.

Первые тромбозы при дефиците АТ III возникают обычно спонтанно либо под влиянием провоцирующих факторов – значительного физического напряжения, резкого охлаждения или перегревания, травм и хирургических вмешательств, во время беременности, особенно осложненной токсикозом, после родов.

Дебют болезни может быть связан и с медицинскими вмешательствами, повышающими тромбогенный потенциал крови, приемом синтетических прогестинов (противозачаточных препаратов инфекундина, местранола), внутривенными введениями аминокапроновой кислоты и концентратов плазменных факторов свертывания (особенно PPSB), катетеризацией сосудов, наложением артериовенозных шунтов.

Первыми чаще всего тромбируются подкожные и глубокие вены нижних конечностей и тазовой области, но болезнь может начаться тромбозом любой локализации. Тромботические эпизоды повторяются с большей или меньшей частотой (светлые промежутки продолжаются от нескольких дней до недель и месяцев), причем в процесс вовлекаются все новые и новые сосуды. Нередко одновременно или почти одновременно тромбируются сосуды разной локализации и калибра, чем подтверждается системность заболевания.

В целом тромбозы разной локализации создают при тромбофилии пеструю палитру органных проявлений, имеющих общий фундамент – первичный дефицит АТ III.

Наряду с тяжелыми формами болезни (гомо– и гетерозиготной) целесообразно выделение пограничной формы с уровнем АТ III в пределах от 45 до 65% и

потенциальной с уровнем АТ III между 65 и 85% в межтромботическом («холодном») периоде, не требующем лечения.

При пограничной форме спонтанные тромбозы редки и немногочисленны, появляются в более позднем возрасте, чем при тяжелой тромбофилии. Иногда они вовсе отсутствуют, но закономерно возникают под влиянием дополнительных тромбогенных воздействий и заболеваний. После устранения этих влияний тромботический процесс не продолжается, как при тяжелой форме, а угасает либо дает очень редкие рецидивы. У таких больных спровоцировать тромбоз очень легко – вены часто тромбируются после обычных внутривенных инъекций, и каждое введение иглы в вену представляет опасность развития тромбоза. В результате лечения различных предшествующих заболеваний все вены оказываются закупоренными и становится невозможным дальнейшее внутривенное введение лекарств. Сохранение вен у больных, страдающих как дефицитом АТ III, так и другими видами тромбофилии, приобретает все большую и большую актуальность, что следует учитывать при планировании терапевтических воздействий. В частности, важно отказаться от множества внутривенных инъекций, тщательно учитывать тромботический анамнез, в том числе закупорку вен после инъекций, трудность получения крови из вены вследствие быстрого свертывания в игле.

При потенциальной форме болезни тромбозы возникают лишь тогда, когда уровень АТ III вблизи нижней границы нормы (75–85%) под влиянием каких-либо дополнительных воздействий снижается. Такое дополнительное снижение уровня АТ III закономерно наступает на 3–5-й день после больших операций, при токсикозах беременности и после родов, при септицемии и шоковых состояниях, кровотечениях, введениях больших доз несбалансированных, т. е. не содержащих АТ III, гемопрепаратов (PPSB, криопреципитат, фибриноген), вследствие введения синтетических прогестинов и ряда других причин, в том числе и интенсивного или длительного применения гепарина, под влиянием которого усиливается катаболизм АТ III.

Таким образом, потенциальная тромбофилия должна рассматриваться как предтромботическое состояние, при котором реальная угроза тромбоэмболии возникает под влиянием факторов, дополнительно снижающих уровень АТ III в плазме.

Следует особо подчеркнуть, что пограничные и потенциальные формы тромбофилии нельзя считать «легкими» или «скрытыми», поскольку любой эпизод тромбоэмболии и при этих формах может оказаться фатальным или стать причиной инвалидности (вследствие паралича, инфарктов органов).

В связи с серьезностью прогноза больных со всеми разновидностями тромбофилии надо активно выявлять и обеспечивать им диспансерное наблюдение. Важно проводить лабораторное обследование всех родственников выявленных больных.

Диагностика базируется на тщательном изучении индивидуального и семейного тромботического анамнеза, учете не только явных тромбоэмболий, но и таких малых проявлений, как тромбирование вен после инъекций, появление асимметричного отека конечностей к вечеру или после нескольких часов пребывания в сидячем положении, ощущение «отсиживания» всегда в одной и той же ноге, тромбозы при беременности, после хирургических вмешательств и травм, а также вследствие приема гормональных противозачаточных препаратов.

Диагноз становится более вероятным при выявлении резкого ослабления антикоагулянтного действия гепарина, хотя устойчивость к гепарину может быть обусловлена и другими причинами.

Диагноз подтверждается только количественным определением в плазме АТ III, для чего используют функциональные коагуляционные, амидолитические и иммунологические методы.

Тромбофилии, обусловленные молекулярными аномалиями АТ III, иммунологическими методами не диагностируются, так как уровень антигена АТ III остается нормальным. Результаты функциональных определений могут искажать гепаринотерапия, присутствие в плазме большого количества продуктов расщепления фибриногена.

Также понижение АТ III в плазме может развиваться вторично, в результате массивных тромбозов либо при тяжелых поражениях печени, диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови, нефротическом синдроме, системных васкулитах.

Диагноз наследственной тромбофилии считается доказанным лишь при стабильном сохранении низкого уровня АТ III в межтромботическом периоде, при отсутствии фоновых заболеваний и вне антикоагулянтной и трансфузионной терапии.

Вторая важная лабораторная характеристика тромбофилии – резкое ослабление антикоагулянтного действия гепарина как в опытах в пробирке, так и при внутривенном введении. Наиболее четко данный феномен выявляется с помощью серийного гепарин-тромбинового теста.

Особое внимание уделяют больным с тромботическими эпизодами в анамнезе, в том числе после внутривенных вмешательств, а также кровным родственникам выявленных больных тромбофилией. Такому же обследованию подлежат больные перед установкой сосудистого катетера, артериовенозным шунтированием, протезированием сосудов и клапанов сердца и многими другими вмешательствами на сосудах и сердце.

Лечение, профилактика

Основным методом патогенетической терапии и профилактики тромбоэмболии при тромбофилии является замещение АТ III.

Если больной уже получал интенсивную гепаринотерапию, неэффективную из-за дефицита АТ III, то его введение с плазмой может сразу же вызвать глубокую гипокоагуляцию и даже геморрагические осложнения. Чтобы избежать такой «передозировки», гемопрепараты, содержащие АТ III, вводят не ранее чем через 2–3 ч после последнего введения гепарина.

В дальнейшем комбинированная терапия лиофилизированной плазмой и гепарином остается под контролем общих коагуляционных тестов – активированного парциального тромбопластинового времени или редуцированной аутокоагулограммы. Терапевтический эффект обычно достигается тогда, когда время коагуляции удлиняется в этих тестах в 2–3 раза и поддерживается на этом уровне на всем протяжении лечения.

Дозы плазмы зависят от клинической ситуации и дефицита АТ III. При массивных тромбозах магистральных сосудов и опасных для жизни эмболических осложнениях в первые сутки вводят в 2–3 приема 800–1200 мл плазмы, а затем – ежедневно по 400 мл. При менее выраженных тромбозах в первые дни ежедневно вводят по 400 мл свежезамороженной плазмы, а затем делают поддерживающие трансфузии один раз в 2–4 дня.

При более легкой тромбофилии выраженный терапевтический эффект достигается даже небольшими дозами лиофилизированной плазмы (по 200 мл через 1–2 дня) в сочетании с

подкожным введением в переднюю брюшную стенку малых доз гепарина (по 5000 ЕД 3–4 раза в сутки). Такую терапию важно начинать как можно раньше – при первых, даже самых незначительных, обострениях тромботического процесса, что обрывает его дальнейшее прогрессирование.

При отсутствии лиофилизированной плазмы возможна заместительная терапия сухой донорской плазмой, хотя она менее надежна и требует больших доз препаратов.

Также существуют сухие концентрированные препараты АТ III или комплекса АТ III. Они дозируются в единицах активности или коцентрационных единицах (К/ЕД – количество АТ III, которое содержится в 1 л стандартной донорской плазмы).

Такие препараты перед употреблением растворяют в изотоническом растворе хлорида натрия и вводят внутривенно.

При тяжелой тромбоэмболии, в частности легочной артерии, к базисной заместительной и антикоагулянтной терапии добавляют препараты фибринолитического действия – стрептокиназу или урокиназу внутривенно в дозах, зависящих от тяжести процесса.

Особенно эффективно проведение этих препаратов с помощью сосудистого катетера к месту закупорки сосуда и одновременное механическое разрушение катетером эмбола в легочном стволе, что способствует быстрейшему восстановлению сосуда.

С профилактической целью при тромбофилии производят переливания плазмы (по 200–300 мл через день) в сочетании с подкожным введением малых доз гепарина (по 5000 ЕД дважды в сутки) до и после хирургических вмешательств, в послеродовом периоде, после травм и в других тромбогенных ситуациях.

Применение гепарина без плазмы малоэффективно и может усугубить дефицит АТ III.

В комплексной терапии и профилактике применяют также некоторые дезагреганты и препараты сосудистого действия, чаще – дипиридамол, папаверин и трентал.

Они показаны при выявлении у больного повышенной спонтанной агрегации тромбоцитов. Ацетилсалициловую кислоту при первичном дефиците АТ III не следует применять, поскольку даже в малых дозах и при прерывистом введении она подавляет синтез не только тромбоксана, но и простациклина, снижая тем самым устойчивость эндотелия сосудов.

Вторичный (симптоматический) дефицит антитромбина III

Глубокая депрессия уровня АТ III в плазме, создающая или усугубляющая тромбогенную опасность, чаще связана с интенсивным расходом (потреблением) этого антикоагулянта для инактивации факторов свертывания крови. Данное снижение обычно развивается у лиц с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

Такое нарушение способствует прогрессированию внутрисосудистого свертывания крови и развитию выраженной устойчивости к гепарину, что имеет самые неблагоприятные последствия и должно учитываться при комплексной терапии ДВС-синдрома.

Столь же закономерно снижается уровень АТ III в плазме при массивных тромбозах и тромбоэмболиях, что в остром периоде затрудняет дифференцировку первичной (генетически обусловленной) тромбофилии и вторичной депрессии АТ III.

Значительное снижение содержания в плазме АТ III, сопровождающееся предрасположением к тромбозам, наблюдается при нефротическом синдроме, тяжелых заболеваниях печени и некоторых злокачественных новообразованиях. При этих заболеваниях снижение АТ III может быть и вторичным, связанным с имеющимися уже тромбозами и (или) диссеминированным внутрисосудистым свертыванием. Параллельное исследование других параметров коагулограммы (уровня продуктов деградации фибриногена, феномена паракоагуляции, динамики тромбоцитов и фибриногена в крови) позволяет различить эти нарушения.

Физиологическое снижение уровня АТ III в крови наблюдается у новорожденных, однако оно уравновешивается низким содержанием в плазме прокоагулянтов.

Небольшое, но закономерное уменьшение активности АТ III наступает в конце беременности и после родов, в послеоперационном периоде. Эти сдвиги более выражены у больных с А (II) группой крови, при токсикозах и различных осложнениях, а также у пожилых людей.

Из медикаментозных депрессий АТ III наиболее важны формы, связанные с приемом синтетических прогестинов (гормонов) с лечебной целью, в качестве противозачаточных средств или для срыва менструального цикла, чем иногда пользуются спортсменки. Данные препараты формируют предтромботическое состояние, поскольку активируют и тромбоцитарный гемостаз. Особенно опасно одновременное применение синтетических гормональных прогестинов и аминокапроновой кислоты. Такая комбинация, используемая иногда для купирования маточных кровотечений при тромбоцитопатиях, болезни Виллебранда и других формах патологии гемостаза, может привести к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию или тромбозам. Тромбогеморрагический синдром в подобных случаях часто своевременно не распознается, а усиление кровоточивости трактуется как проявление основного заболевания и недостаточной эффективности его лечения. В подобных случаях необходимы отмена проводившегося лечения и включение в терапию плазмы и гепарина. Контроль за системой гемостаза в процессе лечения позволяет врачу своевременно распознать это осложнение.

Внутривенное и подкожное введение гепарина обусловливает ускоренный метаболизм комплекса «гепарин – АТ III» и снижение уровня АТ III в плазме. Выраженность этого снижения и сроки его развития после начала лечения весьма различны. Оно существенно ускоряется и усиливается при предшествующем тромбозе или диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови, смягчается переливаниями плазмы.

Лечение и профилактика вторичных депрессий АТ III состоит из лечения основного заболевания и применения тех же способов заместительной и коррекционной терапии, какие используются при наследственной тромбофилии.

Тромбофилии, характеризующиеся дефицитом либо аномалиями факторов свертывания

Входящие в эту группу гематогенные тромбофилии характеризуются тем, что тромбоэмболии возникают у большинства больных на фоне снижения коагуляции, а не повышения свертываемости крови.

Тромбофилии при наследственных аномалиях фибриногена При ряде наследственных дисфибриногенемий обнаруживается склонность не к кровоточивости, а к повторяющимся тромбозам.

Механизм развития

Механизм тромбогенности при дисфибриногенемиях остается невыясненным. Однако она обнаружена при группе качественных аномалий фибриногена, что говорит об определенной закономерности этого явления.

Клиническая картина заболевания характеризуется склонностью к спонтанным послеоперационным и послеродовым флеботромбозам и тромбоэмболиям легочной артерии. Реже наблюдаются артериальные тромбозы. Возможны тромбозы сосудов сетчатки с нарушениями зрения, сосудов почек и других органов. У большинства больных первые тромбоэмболии зарегистрированы в возрасте до 30 лет, иногда они бывают в детском и юношеском возрасте. Возникновение может быть спонтанным или связанным с провоцирующими факторами – физической нагрузкой, травмой, беременностью.

Диагностика базируется на выявлении обостряющих тромбоэмболий в сочетании с типичными для дисфибриногенемии нарушениями гемостаза: удлинением времени свертывания и тромбинового времени при сниженном содержании в плазме свертывающегося фибриногена.

Лишь при отдельных дисфибриногенемиях тромбиновое время не удлиняется, а укорачивается.

Все указанные выше нарушения в системе гемостаза у больных стабильны и обнаруживаются у их кровных родственников (родителей, сестер и братьев, детей), что говорит о семейно-наследственном характере заболевания.

Нарушения гемокоагуляции при дисфибриногенемиях имеют определенное сходство с соответствующими нарушениями при диссеминированном внутрисосудистом свертывании.

Прогноз серьезен из-за опасности тяжелых тромбоэмболий.

Тромбозы при нарушениях контактной фазы свертывания крови

Давно подмечено, что при дефиците фактора XII (дефект Хагемана), как и при наследственной недостаточности прекалликреина (дефект Флетчера) и высокомолекулярного кининогена (дефект Фитцжеральда), несмотря на выраженное замедление свертываемости крови, у больных могут развиваться тяжелые тромбозы и инфаркты органов.

В частности, первый выявленный больной с дефицитом фактора XII (Хагеман) умер от тяжелых тромбозов после травмы.

В этой связи большой интерес представляют наблюдения за больными с иммунным угнетением фактора контакта. Nilsson с соавторами (1972 г.) описали двух больных с таким иммунным ингибитором и резко выраженной общей гипокоагуляцией крови. У одного из них наблюдались тромботические осложнения. Аналогичный случай описали Л. П. Папаян, К. Ю. Литманович (1976 г.). В их наблюдении у больного 45 лет с

перемежающейся хромотой и повторными тромбозами артерий нижних конечностей, верифицированных ангиографически, обнаружен в плазме в высоком титре ингибитор фактора контакта, резко замедлявший свертывание крови и плазмы.

Механизм этих форм тромбофилии стал более понятным после установления важной роли фактора ХИа и комплекса прекалликреина – высокомолекулярного кининогена во внутреннем механизме активации фибринолиза. Указанные варианты тромбофилии нужно причислить к рассматриваемым ниже формам с нарушениями в фибринолитической системе. Вместе с тем их важной особенностью является значительное нарушение внутреннего механизма свертывания крови.

Тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Верльгофа)

Тромбоцитопеническая пурпура – заболевание, которое развивается на фоне повышенной склонности тромбоцитов к агрегации («склеиванию»), проявляется повсеместным образованием микротромбов, приводя к закупорке просвета артерий мелкого калибра; также проявляется вторичным расплавлением клеток крови, тромбоцитопенией потребления (снижением количества тромбоцитов в единице объема крови в результате их активного использования в процессе тромбообразования). Кроме того, тромбоцитопеническая пурпура сопровождается ишемическим поражением головного мозга, сердца, почек, печени и многих других органов и систем. Тромбоцитопеническая пурпура является наиболее частой и яркой иллюстрацией геморрагического диатеза. Встречается у новорожденных, детей любого возраста и взрослых, причем у женщин в 3 раза чаще, чем у мужчин.

Причины тромбоцитопенической пурпуры в настоящее время неизвестны. Гипотезы о вирусной, иммунной и ферментопатической природе болезни пока не получили подтверждения. Наследственные формы заболевания встречаются сравнительно редко, тогда как приобретенные формы преобладают.

Механизм развития

Основным патологическим признаком болезни является снижение количества тромбоцитов в периферической крови, вследствие чего развивается выраженный геморрагический синдром гематомно-петехиального типа. Тромбоцитопения (снижение количества тромбоцитов) приводит к уменьшению тромбоцитарных компонентов свертывающей системы и развитию коагулопатического синдрома (нарушению свертываемости крови).

При идиопатической тромбоцитопении, когда не удается выявить причинный фактор, в костном мозге отмечается гиперпродукция мегакариоцитов и тромбоцитов. При иммунных формах тромбоцитопении разрушение пластинок тромбоцитов происходит под влиянием антител, при наследственных укорочение жизни тромбоцитов обусловлено нарушением активности ферментов гликолиза, дефектом структуры их мембраны, снижением уровня тромбопоэтинов. Посредством метода радиоактивной индикации выявляется резкое укорочение жизни тромбоцитов до 8–24 ч вместо 7–10 дней, в некоторых случаях – их исчезновение.

У детей появлению тромбоцитопенической пурпуры нередко предшествуют острые респираторные вирусные инфекции, вакцинация (противодифтерийная, коклюшная, оспенная, коревая, полиомиелитная, гриппозная). У новорожденных тромбоцитопеническая пурпура является врожденной, но не генетически обусловленной,

поскольку связана с трансплацентарной передачей детям антитромбоцитарных изо– (мать здорова) и аутоантител (матери страдают болезнью Верльгофа). В генезе кровоточивости при тромбоцитопенической пурпуре, кроме пластиночного фактора, играет роль и состояние сосудистой стенки.

Клиника

Тромбоцитопеническая пурпура представляет собой остро возникающее, быстро прогрессирующее заболевание, поражающее людей разного возраста. Среди больных преобладают лица в возрасте от 10 до 50 лет, у женщин заболевание встречается несколько чаще. Болезнь начинается внезапно среди полного здоровья или вскоре после острых респираторных или кишечных заболеваний. У больных отмечаются повышенная утомляемость, слабость, головная боль, снижение аппетита, тошнота, в некоторых случаях могут быть рвота, боли в животе и грудной клетке, неправильного типа лихорадка, нарушения зрения, появление на коже мелких кровоизлияний и синяков. Вскоре эти явления сменяются развернутой картиной болезни с лихорадкой, геморрагическим синдромом (кровоизлияния, синяки, носовые и желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в сетчатку, кровоточивость десен, реже – кровохарканье), изменчивой и сложной неврологической симптоматикой (дезориентация, атаксия, заторможенная речь, односторонний паралич, дрожание, нечеткость и затуманенность зрения, судороги, заторможенность, глубокий патологический сон, иногда острые психические нарушения, в тяжелых случаях – коматозное состояние). Основными клиническими симптомами являются кожные кровоизлияния и кровотечения из слизистых оболочек (особенно у детей), возникающие как спонтанно, так и под влиянием незначительных, малозаметных травм, инъекций.

Кожные кровоизлияния располагаются чаще на передней поверхности туловища и конечностей, имеют различную величину – от мелких до крупных пятен и кровоподтеков. В отличие от кожных кровоизлияния сосудистого происхождения может появиться тенденция к слиянию. Эта клиническая особенность – диагностическое подспорье для врача в правильной оценке характера геморрагического диатеза (в сочетании с лабораторными геморрагическими тестами). В зависимости от давности кровоизлияние на коже может приобретать различную окраску (сине-зеленоватую, бурую, желтую).

Что касается кровотечений из слизистых оболочек, то по частоте преобладают носовые и маточные, реже бывают желудочно-кишечные, легочные, почечные, кровоточивость десен. Носовые кровотечения иногда становятся обильными и приводят к выраженной анемии. У женщин на первый план выступают менструальные кровотечения. Могут быть кровоизлияния в яичники, имитирующие внематочную беременность. В ряде случаев тромбоцитопеническая пурпура выявляется у девушек при появлении первых менструаций. Важна такая диагностическая деталь при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, как отсутствие изолированных кровотечений из слизистых оболочек и кожных кровоизлияний. Чаще подобные явления сопровождают такие патологические процессы, как рак, гипернефрома, фибромиома, гипертоническая болезнь, атеросклероз, нефрит, климактерический синдром.

Увеличение селезенки у взрослых является скорее исключением, чем правилом. У детей умеренное увеличение селезенки отмечается в 30% случаев. Выраженное увеличение селезенки противоречит диагнозу идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (тромбоцитопенической пурпуры с неясной причиной), соответствуя в этих случаях симптоматическим тромбоцитопениям при различных спленопатиях (заболеваниях селезенки).

При значительных кровопотерях наблюдается картина постгеморрагической гипохромной анемии. Обычно же количество эритроцитов, лейкоцитов, содержание гемоглобина – без существенных отклонений от норм. Иногда отмечается умеренный лейкоцитоз с появлением юных форм.

Костномозговое кроветворение характеризуется прежде всего увеличением общего количества мегакариоцитов. Часто обнаруживаются крупные мегакариоциты, нередки молодые формы, имеющие круглое ядро. Отшнурование тромбоцитов от мегакариоцитов может быть нарушено. В тех случаях, когда вокруг мегакариоцитов не обнаруживается скопления тромбоцитов, можно предполагать их быстрое поступление в кровь. При развитии анемии отмечается картина усиленного образования эритроцитов.

Тромбоцитопения – основной специфический признак болезни, особенно выявляется в периоды кровотечений, когда число тромбоцитов снижается до 5–2 × 109/л, а иногда и до 0. Строгая зависимость между количеством тромбоцитов и выраженностью кровоточивости не всегда существует при хронической форме болезни у детей. У некоторых больных отмечается значительное увеличение размеров тромбоцитов. В периоды улучшений количество тромбоцитов увеличивается, однако не достигает нормы.

Ретракция кровяного сгустка резко нарушена, сыворотка у больных совершенно не способна отделяться, сгусток сохраняется рыхлым в течение 2, 8, 12 и даже более часов. В периоды улучшений ретракция в норме. Нередко между тромбоцитопенией и ретракцией кровяного сгустка наблюдается полный параллелизм. Продолжительность кровотечения резко увеличена в период обострений, что связано с тромбоцитопенией и расстройством ретрактильности мелких сосудов. Время свертывания крови нормально либо несколько удлинено. Эндотелиальные признаки в период кровотечений положительны, при улучшении – отрицательны. Тромбоцитопения бывает разной степени выраженности (чаще число тромбоцитов – от 20 до 70 × 109/л), наблюдается острая неиммунная гемолитическая анемия со снижением уровня гемоглобина до 40–80 г/л, ретикулоцитозом, повышением содержания непрямого билирубина и свободного гемоглобина в плазме (сыворотке), часто бывает поражение почек (белок, эритроциты и цилиндры в моче, начальная олигурия с гемоглобинурией или без нее). Помимо этих основных симптомов, довольно часто появляются различные абдоминальные признаки – боль в животе, подчас с картиной «острого живота», мелена (примесь крови в кале), увеличение печени и селезенки. Возможна надпочечниковая недостаточность – гипотония, ишемизация других органов.

Лабораторное исследование выявляет анемию, ретикулоцитоз, тромбоцитопению, в миелограмме – раздражение эритроидного и мегакариоцитарного ростков, гипербилирубинемия (повышение уровня билирубина в крови), при тяжелом поражении почек – повышение уровня мочевины и остаточного азота в сыворотке крови.

Течение

Болезнь обычно – с частыми обострениями, со сменой улучшениями различной длительности. При хроническом течении постоянно наблюдаются тромбоцитопения и кровотечения. Стертая форма обусловлена несущественным уменьшением числа тромбоцитов, продолжительными менструациями и единичными синяками на коже. Геморрагические кризы, которые сопровождаются анемией либо чрезвычайно обширными кровоизлияниями, при расположении в головном мозге могут приводить к смертельному исходу. Прогноз зависит от формы болезни (острой и хронической, иммунной и неиммунной). Трудоспособность больных снижена.

Иногда пурпура проявляется впервые в период беременности. Течение беременности и родов у женщин, которые страдают тромбоцитопенической пурпурой, за исключением острых случаев обычно благоприятно, признаки часто уменьшаются и даже могут исчезнуть; кровопотеря в родах вне обострения болезни не превышает обычной. Напротив, прерывание беременности чревато обильным кровотечением. Поэтому при отсутствии выраженных кровотечений при беременности тромбоцитопеническая пурпура не является противопоказанием к донашиванию и деторождению. Противопоказаниями к беременности являются частые и массивные кровотечения.

Лечение

Терапевтические мероприятия при тромбоцитопенической пурпуре назначаются в зависимости от клинического течения. Используются кортикостероидные гормоны, удаление селезенки и иммунодепрессанты. Средняя суточная доза преднизолона вначале составляет 1 мг/кг массы тела в сутки. В тяжелых случаях эта доза может оказаться недостаточной, тогда через 5–7 дней ее повышают в 2 раза. Первоначально в течение недели купируется геморрагический синдром, а затем возрастает число тромбоцитов. Лечение продолжается до получения полного эффекта. Снижают преднизолон постепенно под «прикрытием» делагила. В том случае, если после отмены преднизолона или снижения его дозы наступает обострение, следует вернуться к исходным высоким дозам препарата.

При отсутствии полного или стойкого эффекта от гормонотерапии в течение 4 месяцев возникают показания к удалению селезенки, которое у 80% больных с аутоиммунной тромбоцитопенией приводит к практическому выздоровлению. Удаление селезенки проводят на фоне терапии гормональными препаратами, накануне операции дозу увеличивают. Однако операция при аутоиммунных формах у отдельных больных может не привести к полному выздоровлению. Кровоточивость может исчезнуть, а тромбоцитопения остается. В ряде случаев отмечается увеличение количества тромбоцитов через 5–6 месяцев после хирургического вмешательства либо наблюдается терапевтическое действие ранее неэффективных кортикостероидов.

В случае неэффективного удаления селезенки показаны иммунодепрессанты, которые целесообразно назначать на фоне глюкокортикоидов (гормонов). Применяют азатиоприн по 2–3 мг/кг в течение 2,5 месяца, циклофосфан по 200–400 мг в день (на курс – 6–8 г), винкристин по 1–2 мг/м2 один раз в неделю (продолжительность курса – 1,5–2 месяца). Весьма нежелательно назначать иммунодепрессанты детям, поскольку они обладают мутагенным действием. Применять иммунодепрессанты до удаления селезенки при аутоиммунной тромбоцитопении нерационально. Переливания крови, тромбоцитарной взвеси не показаны из-за развития тромбоцитолиза (расплавления тромбоцитов). При резко выраженной анемии можно переливать лишь отмытые эритроциты. Симптоматическое лечение геморрагического синдрома включает местные и общие гемостатические средства (гемостатическая губка, эстрогены, адроксон, дицинон). Необходимо исключить все медикаменты, нарушающие агрегацию тромбоцитов (аспирин, бутадион, бруфен, карбенициллин, барбитураты, кофеин, курантил). Следует избегать тугой тампонады и выскабливания полости матки при кровотечениях.

При тромбоцитопении у беременных применение гормональной терапии небезопасно для плода из-за возможности развития гипотрофии (истончения и снижения функции) коры надпочечников. Грудное вскармливание предпочтительно заменить искусственным, так как в молоке матери могут содержаться антитела. Удаление селезенки во время беременности проводится только по жизненным показаниям.

Прогноз различен. При иммунологической реакции мегакариоцитарного ростка, а также при неэффективности удаления селезенки прогноз ухудшается. Больные с тромбоцитопенической пурпурой находятся под диспансерным наблюдением. В стадии улучшения гематологический контроль проводится раз в 2–3 месяца с исследованием важнейших геморрагических тестов. Возникновение даже слабо выраженных кровотечений становится показанием к использованию кровоостанавливающих средств, глюкокортикоидных гормонов, следованию режиму питания с исключением острых блюд, уксуса, консервированных овощей, алкоголя. Следует также назначать продолжительное время настои шиповника, крапивы, кунжутное масло, орехи арахиса.

Наследственная геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Рандю – Ослера)

Болезнь Рандю – Ослера – наиболее частая наследственная геморрагическая вазопатия с очаговым истончением стенок и расширением просвета микрососудов, неполноценным местным гемостазом. Наследуется данная патология по аутосомно-доминантному типу с различной встречаемостью патологического гена.

Причина заболевания до сих пор остается неизвестной. Что касается механизма развития, то по современным представлениям болезнь Рандю – Ослера – пример сосудистой патологии (с расстройством анатомической целостности сосудов) с врожденной тенденцией к недостаточному развитию кровеносных сосудов (сосудистая дисплазия). Такая аномалия характеризуется неполноценностью мезенхимы. Анатомическим субстратом болезни является истончение сосудистой стенки с отсутствием эластической и мышечной оболочек. Поэтому стенка представляет собой один эндотелий и окружена рыхлой соединительной тканью. В результате этого появляются артериовенозные аневризмы, которые из-за легкой ранимости сосудистых стенок дают кровотечения.

Чаще всего болезнь морфологически обусловлена наличием множественных телеангиэктазий, локализующихся на коже, слизистой языка, носа, бронхов, желудочно-кишечного тракта. Во многих случаях болезнь Рандю – Ослера носит наследственный характер, передается по доминантному типу. Встречаются однако и спорадические случаи заболевания.

Клиника

Хотя неполноценность мезенхимальной основы микрососудов генетически обусловлена, телеангиэктазии в раннем детском возрасте не видны и начинают формироваться лишь к 6–10 годам, чаще всего на крыльях носа, слизистой оболочке губ, десен, языка, щек, коже волосистой части головы и ушных мочек. С возрастом число и распространенность ангиэктазий возрастают, кровоточивость из них встречается чаще и бывает тяжелее.

В классическом описании В. Ослера выделены три типа телеангиэктазий:

1) ранний – телеангиэктазии в виде небольших неправильной формы пятнышек;

2) промежуточный – в виде сосудистых паучков;

3) узловатый тип – в виде ярко-красных круглых или овальных узелков диаметром 5–7 мм, выступающих над поверхностью кожи или слизистой оболочки на 1–3 см.

У больных старше 25 лет часто обнаруживаются ангиэктазии 2 или всех 3 типов. Все они отличаются от других образований тем, что бледнеют при надавливании и наполняются кровью после прекращения давления.

У большинства больных телеангиэктазии сначала появляются на губах, крыльях носа, на щеках, над бровями, на языке, деснах, слизистой оболочке носа (при риноскопии плохо выявляются даже при кровотечениях). Затем они могут обнаруживаться на любых участках кожи, включая волосистую часть головы и кончики пальцев. Иногда они хорошо видны под ногтями, могут образовываться и на слизистых оболочках зева, гортани, бронхов, на всем протяжении желудочно-кишечного тракта, в почечных лоханках и в мочевыводящих путях, во влагалище.

В большинстве случаев геморрагические явления начинаются с носовых кровотечений, очень склонных к обострениям. Может долго кровоточить лишь один носовой ход, а иногда чередуются кровотечения разных локализаций.

Интенсивность и длительность кровотечений очень различны – от сравнительно необильных и не очень продолжительных до чрезвычайно упорных, длящихся почти беспрерывно в течение многих дней и недель, приводящих к крайней анемизации больных. Известны случаи, когда, несмотря на квалифицированную оториноларингологическую помощь, больные умирали от носовых кровотечений.

Такие же упорные и опасные кровотечения наблюдаются и из телеангиэктазий другой локализации: легочно-бронхиальной, желудочно-кишечной. Диагноз в подобных случаях устанавливается при эндоскопическом исследовании. В отдельных случаях зарегистрированы также кровоизлияния в мозг и во внутренние органы.

Врожденная неполноценность сосудов внутренних органов проявляется артериовенозными аневризмами, которые чаще всего локализуются в легких. При этом клиника включает в себя появление одышки, полиглобулии, у больных отмечаются цианотично-красный цвет лица, инъекция сосудов склер. Реже аневризмы появляются в печени, почках, селезенке. Эти артериовенозные аневризмы с трудом распознаются, часто трактуются как другие заболевания (от эритремии до туберкулеза или опухолей легких, врожденных пороков сердца). Продолжительно существующий ангиоматоз органов может привести к тяжелым и необратимым изменениям в них – прогрессированию легочно-сердечной недостаточности, хронической почечной недостаточности. Но среди причин смерти особенно преобладают упорные кровотечения с тяжелой постгеморрагической анемией и сердечной недостаточностью.

Диагностика болезни Рандю – Ослера не представляет трудностей при видимых телеангиэктазиях. Диагностике способствуют эндоскопические исследования.

Исследование системы гемостаза не выявляет существенных нарушений, способных объяснить кровотечения. Возможны лишь вторичные реактивные изменения, обусловленные кровопотерей (умеренная гиперкоагуляция, тромбоцитоз), анемией или, наоборот, полиглобулией при артериовенозном шунте. Вместе с тем при множественных телеангиэктазиях возможно появление признаков внутрисосудистого свертывания крови (коагулопатия потребления) с тромбоцитопенией.

Лечение

Появлению и усилению кровоточивости, особенно носовых кровотечений, способствуют риниты и другие воспалительные заболевания слизистых оболочек, на которых

расположены телеангиэктазии, их механические травмы (даже весьма легкие), стрессовые ситуации, умственное и физическое перенапряжение, прием алкоголя и острой пищи, особенно с уксусом, который нарушает агрегацию тромбоцитов, прием ацетилсалициловой кислоты и других дезагрегантов (препаратов, препятствующих свертыванию крови), недостаточный сон, работа в ночное время. Все это нужно учитывать при воспитании детей и подростков с телеангиэктазией, выборе спортивных занятий, профессии, при трудоустройстве и др.

Для остановки кровотечений используют локальные воздействия. Тугие тампонады носа малоэффективны, травмируют слизистую оболочку, способствуют более обильным и опасным последующим кровотечениям, возникающим тотчас или вскоре после удаления тампона. Местные орошения кровоточащей слизистой оболочки тромбопластином, тромбином, лебетоксом (стипвен, рептилаза), перекисью водорода недостаточно надежны и в лучшем случае лишь на некоторое время останавливают или уменьшают кровотечение. Лучший эффект дает орошение полости носа (с помощью резиновой груши или шприца) охлажденным 5–8%-ным раствором аминокапроновой кислоты, который всегда должен быть у больного в холодильнике.

Прижигания слизистой оболочки носа (трихлоруксусной и хромовой кислотами, нитратом серебра, диатермокоагуляцией) не предупреждают повторных кровотечений, а в ряде случаев способствуют их учащению. Временный эффект дают отслойка слизистой оболочки носа и перевязка приводящих артерий – верхнечелюстной, решетчатой. Тем не менее к таким вмешательствам приходится прибегать по жизненным показаниям при профузных кровотечениях. Из локальных воздействий более эффективно замораживание.

Первичную остановку кровотечения обеспечивает введение в полость носа гемостатического тампона или сжатой поролоновой губки, смоченной в жидком азоте. На втором этапе производят деструкцию телеангиэктазии с помощью криоаппликатора с циркуляцией азота (температура наконечника –196°С); время каждого замораживания – 30–90 с. На третьем этапе проводят 4–8 сеансов (с промежутками в 1–2 дня) односекундных распылений жидкого азота в полости носа, что устраняет сухость слизистой оболочки и образование на ней корок. Продолжительность эффекта такого лечения колеблется от нескольких месяцев до 1 года и более.

К хирургическому лечению приходится прибегать при частых и очень обильных желудочно-кишечных, бронхо-легочных, почечных и других кровотечениях. Однако в связи с формированием новых ангиэктазий через некоторое время эти кровотечения могут возобновляться.

Общие терапевтические воздействия при болезни Рандю – Ослера малополезны. Геморрагический синдром иногда смягчается при назначении эстрогенов или тестостерона (гормональных препаратов). Викасол, хлорид кальция, желатин, гемофобин, дицинон, аминокапроновая кислота не купируют и не предотвращают кровотечений.

Артериовенозные аневризмы следует удалять хирургическим путем возможно раньше, до развития необратимых циркуляторных и дистрофических изменений в органах.

Гемангиомы

В эту группу входят сосудистые опухоли, среди которых встречаются формы, дающие иногда локальные кровотечения вследствие истончения стенки ангиомы или ее вторичного воспаления с изъязвлением. Такие кровотечения могут давать сосудистые опухоли, локализующиеся не только на коже или слизистых оболочках, но и во внутренних органах.

Никаких общих нарушений гемостаза, кроме реактивной активации свертывания крови, у больных выявить не удается.

Лечение

Удаление опухоли или рентгенотерапия.

Синдром Казабаха – Меррита

Болезнь проявляется общей микроциркуляторной кровоточивостью у детей с одной, реже – несколькими большими ангиомами на коже, а иногда и во внутренних органах. Кровоточивость (кровоизлияния в кожу, кровотечения из слизистых оболочек, мелена – кровь в кале, иногда кровоизлияния в головной мозг) связана в основном с выраженной тромбоцитопенией (снижением количества тромбоцитов). Но бывают и серьезные коагуляционные нарушения (нарушения свертывания крови) – гипофибриногенемия (снижение количества фибриногена в плазме крови), повышенное содержание продуктов деградации фибриногена в плазме, вторичная активация фибринолиза (расплавления тромбов). Тромбоцитопения связана с укорочением продолжительности жизни кровяных пластинок в кровотоке из-за их задержки, агрегации («склеивания» между собой) и размокания в ангиоме, а возможно, и иммунного повреждения. В удаленных гемангиомах обнаруживаются белые (тромбоцитарные) и коагуляционные тромбы, что сближает синдром Казабаха – Мерритта с интенсивным локальным ДВС-синдромом. Вместе с тем тромбирование сосудов в ангиоме не ведет к их полной закупорке (иначе это привело бы к самоликвидации процесса). Это связано с чрезвычайно интенсивным локальным фибринолизом (местным расплавлением тромбов), в силу чего тромбообразование сопровождается и уравновешивается постоянным распадом тромбов. Ангиомы склонны к более или менее интенсивному росту, нередко вызывают деструкцию (разрушение) окружающих тканей (особенно в костях), служат источником сильных и упорных болей.

Диагностика не представляет особых сложностей при видимых ангиомах, но очень сложна при локализации опухоли во внутренних органах (чаще в печени) или костях. В подобных случаях обычно ставится ошибочный диагноз идиопатической тромбоцитопении. Сочетание местного деструктивного процесса (зачастую в болевой форме) с выраженной тромбоцитопенией, нарушениями свертываемости крови и системной кровоточивостью подсказывает правильный диагноз. Нередко возникают множественные ангиомы на коже, во внутренних органах и костях.

Лечение

Гемангиомы следует удалять, если это возможно. При невыполнимости такой операции и множественном ангиоматозе прибегают к рентгено– или γ-терапии. Иногда кровоточивость уменьшается после удаления селезенки и лечения глюкокортикоидами (гормональными препаратами), к которым прибегают при ошибочной диагностике болезни Верльгофа. Получаемый при этом эффект связывается, с одной стороны, с гемостатическим действием глюкокортикоидов, а с другой – с тем, что после удаления селезенки количество тромбоцитов в циркуляции увеличивается на 20–30%. Лучевое лечение намного уменьшает опухоль и улучшает гемостаз, но не при всех видах ангиом бывает эффективным. Известны случаи, когда из-за тяжелого течения болезни и неэффективности лучевой терапии приходилось ампутировать конечность, на которой располагалась ангиома.

Лучевую терапию часто сочетают с назначением глюкокортикоидов в средних дозах. Откладывать операцию или лучевую терапию в связи с временным эффектом гормональной терапии не следует, поскольку заболевание, в том числе и геморрагический синдром, течет волнообразно и в любой момент может дать тяжелые осложнения (обильные кровотечения, кровоизлияния в головной мозг).

Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна – Геноха)

Геморрагический васкулит – одно из самых распространенных геморрагических заболеваний, в основе которого лежит множественный микротромбоваскулит, поражающий сосуды кожи и внутренних органов. Болезнь нередко встречается в детском возрасте и среди детей моложе 14 лет отмечается с частотой 23–25 на 10 000.

Причины и механизм развития заболевания

В настоящее время доказана принадлежность геморрагического васкулита к иммунокомплексным заболеваниям, при которых микрососуды подвергаются асептическому воспалению с более или менее глубоким повреждением стенок, тромбированием и образованием циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

Причиной развития данной патологии является образование в кровотоке циркулирующих иммунных комплексов. Данные вещества оседают на внутренней поверхности кровеносных сосудов, вызывая тем самым их повреждение.

Поражение сосудов циркулирующими иммунными комплексами при геморрагическом васкулите не является специфичным. Его могут спровоцировать различные факторы: вирусные и бактериальные (стрептококковые) инфекции, прививки, лекарственная аллергия, пищевые продукты, паразитарные инвазии, холод. Первые проявления васкулита и его обострения часто сопровождаются крапивницей и другими аллергическими сыпями.

Классификация

В данном справочнике приводится классификация геморрагического васкулита Г. А. Лыскиной (2000 г.).

1. Форма (эволюция) болезни:

    а) начальный период;

    б) улучшение;

    в) обострение.

2. Клинические формы:

    а) простая;

    б) смешанная.

3. Клинические синдромы:

    а) кожный;

б) суставной;

в) абдоминальный;

г) почечный.

4. Степень тяжести.

Легкая:

1) общее состояние – удовлетворительное;

2) необильные высыпания;

3) возможны артралгии.

Среднетяжелая:

1) общее состояние – средней тяжести;

2) обильные высыпания;

3) артралгии, артрит;

4) периодические боли в животе;

5) микрогематурия;

6) небольшая протеинурия (следы белка в моче).

Тяжелая:

1) общее состояние – тяжелое;

2) высыпания обильные сливные с элементами некроза;

3) хронические ангионевротические отеки;

4) упорные боли в животе;

5) желудочно-кишечное кровотечение;

6) макрогематурия;

7) нефротический синдром;

8) острая почечная недостаточность.

5. Характер течения:

1) острое (до 2 месяцев);

2) затяжное (до 6 месяцев);

3) хроническое.

Клиника

При геморрагическом васкулите могут поражаться сосуды любой области, в том числе легких, мозга и его оболочек.

Кожный синдром встречается наиболее часто. При нем симметрично поражаются конечности, ягодицы, реже – туловище. Возникает папулезно-геморрагическая сыпь, иногда с волдырями. Высыпания однотипные, сначала имеют отчетливую воспалительную основу, в тяжелых случаях осложняются центральными некрозами и покрываются корочками, надолго оставляют пигментацию. При надавливании элементы сыпи не исчезают.

Суставной синдром возникает часто вместе с кожным или спустя несколько часов или дней после него в виде болей разной интенсивности в крупных суставах (коленных, локтевых, тазобедренных). Через несколько дней боль проходит, но при новой волне высыпаний может возникнуть опять. В ряде случаев суставное поражение бывает стойким и упорным, напоминает ревматоидный полиартрит.

Абдоминальный синдром чаще наблюдается в детском возрасте (у 54–72% больных), приблизительно у 1/3 он преобладает в клинической картине, в ряде случаев предшествует кожным изменениям, что очень затрудняет диагностику. Основной признак – сильные боли в животе, постоянные или схваткообразные, иногда настолько интенсивные, что больные не находят себе места в постели и в течение многих часов кричат. Боль обусловлена кровоизлияниями в стенку кишки. Эти кровоизлияния могут сочетаться с пропитыванием кровью кишечной стенки и слизистой оболочки, кровотечениями из нее и из участков некроза, кровавой рвотой, меленой (примесью крови в кале) или свежей кровью в кале, а также ложными позывами с частым стулом или, наоборот, с его задержкой. С самого начала определяются лихорадка, более или менее выраженный лейкоцитоз (увеличение количества лейкоцитов в крови). При обильных кровотечениях развиваются коллапс (обморочное состояние) и острая постгеморрагическая анемия. В некоторых случаях частая рвота приводит к большой потере жидкости и хлоридов. В коагулограмме определяются гипертромбоцитоз и гиперкоагуляция.

У значительной части больных абдоминальный синдром непродолжителен и проходит самостоятельно за 2–3 дня. Периоды сильной боли могут чередоваться с безболевыми промежутками, продолжающимися около 1–3 ч. Это помогает отличить абдоминальный синдром от острых хирургических заболеваний органов брюшной полости. Особенно трудна такая дифференцировка у больных без кожно-суставных проявлений и с симптомами раздражения брюшины. Чаще абдоминальный синдром имитирует острую кишечную непроходимость (инвагинацию), аппендицит, перекруты и кисты яичника, прободение язвы кишечника.

Сравнительная диагностика может вызывать для врача определенные сложности – это связано с тем, что сам геморрагический васкулит может стать причиной всех перечисленных хирургических заболеваний органов брюшной полости. Так, например, описано немало случаев инвагинации (внедрения одного участка кишки в другой) и непроходимости кишки в связи со сдавливанием или закрытием ее просвета гематомой (особенно у детей моложе 2 лет), некроза кишки и ее перфорации (образование сквозного дефекта), острого аппендицита и других осложнений, требовавших хирургического вмешательства. Трудности дифференциальной диагностики в подобной ситуации приводят к тому, что часть больных геморрагическим васкулитом подвергается необоснованным хирургическим вмешательствам.

У взрослых больных абдоминальный синдром наблюдается реже и в большинстве случаев не служит основанием для диагностической лапаротомии, редко осложняется кишечной непроходимостью и перитонитом (воспалением брюшины). В пожилом

возрасте иногда наблюдается абдоминальный вариант болезни с неопределенными и не всегда выраженными болями в животе и упорным кишечным кровотечением, источник которого не удается определить. В поисках злокачественного новообразования, скрытой язвы кишки или кровоточащего полипа в подобных случаях нередко идут на пробную лапаротомию и широкий осмотр органов брюшной полости. В пожилом возрасте при геморрагическом васкулите такая операция, не дающая никаких ощутимых результатов, заканчивается, как правило, атонией (полным отсутствием тонуса) кишечника и динамической кишечной непроходимостью, резким усилением общей интоксикации, присоединением сердечно-сосудистой недостаточности и смертью больного. Между тем правильное распознавание в подобных случаях болезни Шенлейна – Геноха или даже проведение пробного курса лечения этой болезни в диагностически неясных случаях позволяет быстро купировать все симптомы и избежать непоказанного и опасного хирургического вмешательства.

Почечный синдром обнаруживается у 1/8–1/2 части больных и чаще развивается по типу острого или хронического гломерулонефрита – с микро– или макрогематурией (кровь в моче), протеинурией (от 0,33 до 30% белка в моче). Артериальная гипертония при этой форме патологии почек редка. Возможен нефротический синдром. Поражение почек часто возникает не сразу, а через 1–4 недели после начала заболевания. Признаки нефрита могут сохраняться лишь несколько недель или месяцев, но бывает и затяжное или хроническое течение заболевания, что резко ухудшает прогноз. У части больных быстро прогрессирует поражение почек с исходом в уремию в первые 2 года заболевания. В целом поражение почек – потенциально опасное проявление геморрагического васкулита, в связи с чем лечащий врач должен очень внимательно следить за составом мочи и функцией почек на всем протяжении заболевания.

Значительно реже выявляется сосудистое поражение легких, приводящее иногда к развитию смертельного легочного кровотечения. Также в довольно редких случаях развивается церебральная форма болезни, протекающая с головными болями, менингеальными симптомами (кровоизлияния в оболочки мозга), эпилептиформными припадками (напоминающими припадки при эпилепсии).

Часто отмечаются повышение температуры (вначале до 38–39°С, затем субфебриальная, т. е. ниже 38°С), небольшой и непостоянный начальный лейкоцитоз, увеличение СОЭ, повышение содержания глобулинов в сыворотке, гиперфибриногенемия (увеличенное содержание фибриногена в плазме крови). Вследствие кровопотери развивается анемия.

Диагностика

Диагноз геморрагического васкулита ставят на основании клинических данных, и он не требует дополнительных исследований для подтверждения. В анализе периферической крови обнаруживают разной степени выраженности лейкоцитоз, увеличенное ускорение СОЭ, нейтрофилез (увеличение количества нейтрофильных лейкоцитов), эозинофилию (увеличение количества эозинофилов), тромбоцитоз (увеличение количества тромбоцитов). Учитывая частое поражение почек, всем больным необходимо систематически делать анализы мочи. При наличии изменений в моче производят исследования для оценки функционального состояния почек. В связи с тем что у 1/3 больных может быть ДВС-синдром, целесообразно регулярно подсчитывать количество тромбоцитов, а в период разгара болезни изучить состояние гемостаза больного (время свертывания венозной крови, устойчивость к гепарину, уровень фибриногена и фибрина в крови).

Большие затруднения вызывает своевременная диагностика осложнений абдоминального синдрома – аппендицита, инвагинации, перфорации кишечника и перитонита. Такие дети нуждаются в совместном наблюдении педиатра и детского хирурга в динамике.

Лечение

Обязательным условием терапии является госпитализация и соблюдение постельного режима не менее 3 недель, затем его постепенно расширяют, так как возможны обострения пурпуры, объясняемые как ортостатическая пурпура.

Следует всячески избегать охлаждения и дополнительной аллергизации больных пищевыми продуктами и лекарственными препаратами. Из рациона исключают какао, кофе, шоколад, цитрусовые, свежие ягоды (земляника, клубника) и блюда из них, а также индивидуально непереносимые виды пищи.

Следует избегать применения антибиотиков, сульфаниламидов и других аллергизирующих препаратов (в том числе всех витаминов), способных поддерживать геморрагический васкулит или способствовать его обострению. Малоаллергизирующие антибиотики (цепорин, рифампицин) назначают лишь при фоновых или сопутствующих острых инфекционных заболеваниях (например, крупозной пневмонии). Суставной синдром, увеличение температуры тела, лейкоцитоз и повышение СОЭ не являются показанием для назначения антибиотиков и других антибактериальных препаратов, поскольку они характеризуются иммунным асептическим воспалением.

Всем больным с геморрагическим васкулитом рекомендуется назначение энтеросорбентов, например активированного угля, холестирамина или полифепана внутрь. Кроме того, назначаются желудочные капли, противоаллергические препараты (антигистаминные), пантотенат кальция, рутин, средние дозы аскорбиновой кислоты, применяется и фитотерапия. При всем этом эффективность вышеперечисленных препаратов в лечении данной патологии остается весьма сомнительной.

У больных появляются боли в животе, которые не проходят на фоне приема желудочных капель, прибегают к использованию препаратов с обезболивающим действием, таких как но-шпа, баралгин.

Оправданным считается применение дезагрегантов, таких как курантил, пентоксифиллин (трентал). Продолжительность лечения составляет 3 месяца. При среднетяжелом течении геморрагического васкулита рекомендуют применять 2 дезагреганта, а при хроническом течении рассматриваемой патологии – добавлять к терапии плаквинил (делагил). Длительность такой терапии может продолжаться до 1 года. Также рекомендуется назначение препаратов с мембраностабилизирующим действием (витамины А, Е, димефосфон).

Высокая активность процесса с выраженным абдоминальным, кожным и суставным синдромом является показанием к назначению сочетания следующих препаратов: преднизолон и гепарин. Изолированное назначение преднизолона опасно, так как он способствует повышению свертываемости крови, а склонность к развитию ДВС-синдрома при этом заболевании имеется всегда (даже если нет четких признаков его наличия). Преднизолон обычно назначают в дозе 1 мг/кг, а гепарин – 200–300 ЕД/кг в сутки, разделенных на 4–6 введений, под кожу живота. Если на фоне гепаринотерапии время свертывания венозной крови продолжает оставаться укороченным (менее 8 мин), то дозу можно увеличить в 1,5 раза. Гепарин нельзя вводить 2 или 3 раза в день, так как это

провоцирует развитие внутрисосудистых тромбов. Отмена гепарина должна быть постепенной, но за счет снижения дозы, а не уменьшения числа инъекций. Иногда при бурной клинической картине приходится прибегать к инфузионной терапии, и в этом случае можно достичь оптимального введения гепарина – внутривенно капельно с равномерным его поступлением в организм в течение суток.

При тяжелом течении, кроме гепаринотерапии и глюкокортикоидов, назначают 5–8 сеансов плазмафереза. Первые три сеанса плазмафереза проводят ежедневно, последующие – 1 раз в 3 дня. В качестве замещающих препаратов применяют свежезамороженную плазму, растворы альбумина, глюкозы.

Возможно сочетание пульс-терапии преднизолоном (15–20 мг/кг/сут в течение 3 дней) и плазмафереза.

У больных с подострым нефритом или с бурным течением гломерулонефрита прибегают к сочетанному назначению иммунодепрессантов (азатиоприн или циклофосфамид) с глюкокортикоидами и гепарином, антиагрегантами (курантил). Цитостатики не следует назначать только в связи с затяжным или волнообразным течением болезни. Таким больным рекомендуется пройти обследование на наличие гельминтов, очагов инфекции, т. е. искать причину.

При правильном лечении быстрее всего обычно устраняется абдоминальный синдром, интенсивность которого часто уменьшается уже через несколько часов после внутривенного введения гепарина. Наиболее упорно протекают простые (кожно-суставные) варианты васкулита. Периодическое появление небольшого количества элементов сыпи на голенях и стопах без другой симптоматики вообще часто не подлежит терапии. Иногда их лечат локальными аппликациями. Эти высыпания безопасны и через некоторое время проходят самопроизвольно.

Имеются данные о неоднократном возникновении обострения геморрагического васкулита в связи с психоэмоциональными нагрузками, истерическим фоном, стрессовыми ситуациями. Больному обеспечивают психологический покой, при необходимости рекомендуют седативные средства и транквилизаторы, что повышает эффективность комплексной терапии.

Профилактика

В профилактике обострений болезни важную роль играет предупреждение обострений хронической инфекции, отказ от приема антибиотиков и других препаратов без веских показаний (особенно нежелателен прием тетрациклинов, левомицетина), исключение контакта с аллергенами. Больным противопоказаны прививки и пробы с бактериальными антигенами (например, туберкулиновые), поскольку они нередко вызывают тяжелые рецидивы болезни. Рецидивы могут провоцировать также охлаждение, физические нагрузки, нарушения питания, алкоголь.

Прогноз

Считается, что 60% больных геморрагическим васкулитом выздоравливают в течение месяца, а 95% – в течение года.

Хронический нефрит развивается у 1–2% больных, страдающих данной патологией. Летальность при геморрагическом васкулите – около 3% и даже менее за счет форм с органными осложнениями и случаев хронического нефрита.

Диспансерное наблюдение

Если поражение почек отсутствует, дети находятся на диспансерном учете у участкового педиатра в течение 5 лет. Каждые полгода ребенка показывают стоматологу, оториноларингологу для своевременной диагностики и лечения наиболее распространенных очагов инфекции. Также регулярно исследуют кал на яйца гельминтов. Не реже чем раз в квартал и после каждого перенесенного ОРЗ делают анализы мочи. Медицинское освобождение от прививок дают на 2 года. Плановая терапия не показана.

Неврогенные формы кровоточивости

Кровоточивость неврогенного происхождения разделяется не невропатическую, или истерическую, и имитационную, или синдром Мюнхгаузена.

Невропатическая кровоточивость. История религии сохранила ряд свидетельств о различных кровотечениях у субъектов с истероидными изменениями личности. Они в молитвенном экстазе плакали кровавыми слезами, выделяли кровь из тех мест на руках и ногах, где были вбиты гвозди у Христа.

Современные клиницисты наблюдали и описали ряд таких невропатических кровотечений: появление кровавого пота, самопроизвольные кровотечения из-под ногтей, из надбровных дуг, ушной раковины, выделения крови со слезами и т. д.

Такие кровотечения разной локализации, чаще на фоне явной психопатизации личности, описывают ряд авторов.

Имитационная кровоточивость (синдром Мюнхгаузена). При имитационной кровоточивости человек может произвольно воспроизводить у себя подчас весьма тяжелый геморрагический синдром. Такие истерические или психопатические имитации геморрагического синдрома, нередко с воспроизведением других заболеваний и синдромов (гипертермические состояния, упорные болевые синдромы разной локализации, дисфункция дыхания, мочеотделения, кишечника), встречаются в практике клиницистов.

Обследуемые, по большей части – женского пола, демонстрируют либо моносиндромную (с наличием одного синдрома) картину кровоточивости, проявляющуюся синяками, гематомами, кровохарканьем, носовыми и желудочно-кишечными кровотечениями, гематурией (кровь в моче), либо яркое полисиндромное (с присутствием в клинической картине нескольких синдромов) заболевание с «нестерпимыми» или «постоянными, изнуряющими» болями разной локализации, в том числе при мочеиспускании и дефекации (с выделением крови), повышением температуры тела, приступами удушья и многими другими признаками. Эти симптомы настолько причудливы, так неестественно сочетаются друг с другом, настолько велико несоответствие субъективной и объективной симптоматики, что распознавание истинной природы заболевания не представляет больших трудностей. Тем не менее такие лица очень часто получают разные необоснованные диагнозы, подкрепляемые большим количеством выписок из историй болезни, консультациями авторитетных специалистов в ведущих институтах страны. Они крайне нетерпимо относятся к отмене диагноза, но

соглашаются на его замену другим, не менее серьезным. Амбулаторные карты таких больных – обычно толстые тома с огромным перечнем самых разнообразных заболеваний, преимущественно протекающих в тяжелой форме, что уже само по себе имеет существенное диагностическое значение. При «кровоточивости» чаще диагностируют геморрагический васкулит, узелковый периартериит или системную красную волчанку с геморрагическим синдромом, различные другие коллагенозы либо коагулопатии или тромбоцитопатии неясного генеза.

В действительности это от начала до конца инсценировка, причем ее воспроизведение вводит в заблуждение даже опытных врачей. Самовнушаемые люди начинают искренне верить в свою ложь. Больные готовы причинять себе серьезные страдания только ради того, чтобы быть в центре внимания, подвергаться обследованию и лечению, операциям, диагностическим пункциям. Внешне это спокойные и благодарные больные. Пока им верят, они не вступают в конфликты с окружающими, завоевывают своим поведением доброе отношение и сострадание, в чем очень нуждаются. Всегда обращает на себя внимание несоответствие многолетней и якобы тяжелой болезни с множеством госпитализаций и отсутствия объективных изменений внутренних органов. Правда, геморрагический синдром воспроизводится больными подчас в крайне тяжелой форме.

Раньше такие больные вызывали у себя кровоточивость физическими воздействиями – защипывали до больших синяков кожу, травмировали слизистые оболочки носа, рта, горла, мочевого пузыря, влагалища острыми предметами, добавляли кровь, взятую для анализа, в мочу, кал, мокроту.

В наши дни появился другой, в диагностическом отношении более трудный, тип синдрома Мюнхгаузена – воспроизведение кровоточивости путем приема внутрь антикоагулянтов, иногда вместе с препаратами, нарушающими агрегационную функцию тромбоцитов (ацетилсалициловая кислота, бутадион). В этом случае выявляются очень значительные нарушения коагулограммы, следовательно, появляется документальное подтверждение «тяжелого геморрагического диатеза» (коагулопатии, тромбоцитопатии). При этом больные тщательно прячут лекарства, принесенные из дома, не хотят с ними расставаться, принимают антикоагулянты не постоянно, а с перерывами. Во время этих перерывов уровень факторов свертывания повышается, причем вначале восстанавливается фактор VII, через 2–3 дня – факторы IX и X и последним (через 5–7 дней) – протромбин. При новом приеме кумаринов факторы снижаются в том же порядке. Это создает весьма изменчивую картину коагулограммы при повторных исследованиях: в одни периоды выявляется дефицит всех витамин К-зависимых факторов (VII, IX, X и II), в другие – только одного или двух из них. Отсутствие каких-либо заболеваний, приводящих к гиповитаминозу К, и изменчивость дефицита разных факторов подсказывают правильное заключение: прием антикоагулянтов непрямого действия.

Такие больные ставят свою жизнь под серьезную угрозу, поскольку неконтролируемый прием антикоагулянтов может привести к смертельным кровотечениям, кровоизлияниям в головной мозг и другие органы.

Лечение синдрома Мюнхгаузена должно проводиться психиатрами в отделениях для больных неврозами. Пребывание в гематологических отделениях крайне нежелательно, поскольку соседство тяжелых соматических больных, в том числе с кровоточивостью, обогащает больных новыми «познаниями» в медицине и новой симптоматикой, оттачивает их имитационное мастерство. У ряда больных с возрастом и изменением жизненной ситуации происходит самоизлечение, но в дальнейшем возможны рецидивы.

При геморрагиях, вызванных антикоагулянтами, и очень низком протромбиновом индексе необходимо исключить дальнейший прием препаратов и немедленно ввести

внутривенно большую дозу викасола. В особо тяжелых случаях показано переливание плазмы (600–800 мл). В остальном кровоточивость купируется по общим правилам.

Глава 4. Лимфогранулематоз

Под термином «лимфогранулематоз» подразумевают первичное опухолевое заболевание лимфатической системы.

Впервые в 1832 г. А. Л. Ходжкин описал 7 пациентов, страдающих патологией со стороны лимфатической системы (лимфатические узлы и селезенка). Рассматриваемая патология носит название «болезнь Ходжкина».

Большую часть страдающих лимфогранулематозом составляют мужчины – на их долю приходится 60–70% всех заболевших. Соотношение полов изменяется на противоположное только в случае нодулярного склероза. Лимфогранулематоз может развиться у людей любых возрастов, включая даже новорожденных.

Повышение заболеваемости лимфогранулематозом наблюдается в возрастной группе старше 50 лет, что является характерным для любых опухолей, а также в возрастной группе 16–30 лет. Лимфогранулематоз встречается в 3 раза чаще в тех семьях, в которых ранее уже имелись такие больные. Сравнение проводится с семьями, где такой патологии не наблюдалось. У матерей, страдающих лимфогранулематозом, рождаются абсолютно здоровые дети.

Причина лимфогранулематоза неизвестна. Роль этиологического агента отводилась микобактерии туберкулеза и многим другим инфекционным возбудителям, в том числе вирусам.

Опухолевыми клетками при данной патологии служат гигантская клетка Березовского – Штернберга, а также клетка Ходжкина.

Иммунологический, цитохимический анализы и изучение клетки *in vitro* привели к выводу о происхождении клетки Березовского – Штернберга из предшественников моноцитарно-макрофагального ряда.

Своеобразием лимфогранулематоза как опухолевого заболевания системы крови можно считать отсутствие взаимного перехода в прочие болезни данной группы. Возникновение лейкозов у больных, страдающих лимфогранулематозом, на данном этапе рассматривается как присоединение второй патологии со стороны крови.

Патологическая анатомия

Морфологической единицей лимфогранулематоза является гранулема полиморфно клеточного характера. В образовании данного вида гранулемы принимают участие ряд клеток, таких как лимфоидные, ретикулярные, нейтрофилы, эозинофилы, плазматические клетки. Кроме того, в структуру гранулемы при лимфогранулематозе входит фиброзная ткань. Лимфогранулематозная ткань первоначально формирует мелкие узелки, располагающиеся внутри пораженного лимфатического узла. По мере прогрессирования заболевания патологическая ткань вытесняет нормальную ткань лимфатического узла, стирая тем самым его нормальный рисунок. Гистологической особенностью гранулемы при лимфогранулематозе является присутствие в ее структуре гигантских клеток Березовского – Штернберга. Указанные клетки содержат 2 и более ядра овальной либо округлой формы. Достаточно часто ядра размещаются вблизи друг от друга. При этом создается впечатление зеркального отображения ядер.

Гистологическая классификация лимфогранулематоза

Выделяют 4 гистологических типа лимфогранулематоза: лимфогистиоцитарный (лимфоидное преобладание), нодулярный склероз, смешанно клеточный и лимфоидное истощение.

При данной патологии отсутствуют выраженные очаги склероза и некроза. Клетки Березовского – Штернберга также немногочисленны. В том случае, если они определяются, то это не типичные «диагностические» формы.

Нодулярный склероз сопровождается образованием правильных тяжей коллагена, которые делят сформировавшуюся опухолевую ткань на множество участков округлой формы.

По своей морфологии смешанно клеточный вариант лимфогранулематоза более близок к классическому описанию Штернберга.

Клиника

Клиническая картина заболевания крайне разнообразна.

Первоначально заболевание развивается в лимфатических узлах, при этом патологический процесс распространяется на большинство органов, данное заболевание сопровождается симптомами интоксикации. Основную клинику заболевания определяет поражение внутренних органов. Первым симптомом лимфогранулематоза является увеличение лимфатических узлов. Как правило, патологический процесс развивается в шейных лимфатических узлах.

Данные лимфатические узлы подвижны, плотно-эластичной консистенции, не спаяны с кожей, крайне редко отмечается болезненность при пальпации. По мере развития патологического процесса увеличенные лимфатические узлы сливаются в крупные конгломераты.

У некоторых больных увеличиваются лимфатические узлы средостения. Обычно такое увеличение выявляется случайно при флюорографии. Также возможно появление клинической картины на поздних сроках развития конгломерата, который сопровождается кашлем, одышкой и симптомами сдавления верхней полой вены.

В некоторых случаях заболевание развивается остро, больные жалуются на повышение температуры тела, стремительное снижение массы тела. Обычно увеличение лимфатических узлов при данном заболевании отмечается позднее.

Лабораторными признаками патологии являются лейкопения и анемия.

В периоде разгара заболевания отмечается поражение всех лимфоидных органов, также в патологический процесс вовлекаются практически все органы и системы, при этом поражение селезенки встречается у 30% больных.

Также достаточно часто поражаются легкие. Довольно часто при лимфогранулематозе выявляется скопление жидкости в плевральных полостях. Как правило, данное поражение обнаруживают при рентгенологическом исследовании.

Развитие опухоли из лимфатических узлов обычно инфильтративное, прорастает в сердце, пищевод, трахею.

С такой же частотой, как и при поражении легких, в патологии фигурирует поражение костной системы, самыми часто поражающимися костями являются позвонки, грудина, кости таза, ребра.

Стоит отметить, что первыми симптомами поражения костной системы являются интенсивные боли. Достаточно редко поражение кости является первым видимым признаком лимфогранулематоза.

Поражение печени обычно сопровождается повышенной активностью щелочной фосфатазы, также снижается альбумин сыворотки.

Желудочно-кишечный тракт в патологический процесс обычно вовлекается вторично, в результате сдавления или прорастания опухоли из пораженных лимфатических узлов.

Крайне редко наблюдается лимфогранулематозное поражение желудка, а также тонкого кишечника.

Среди других поражений отмечаются поражения центральной нервной системы, обычно спинного мозга. Патологические очаги располагаются в мозговых оболочках, приводя к серьезным неврологическим расстройствам. Другим достаточно часто вовлекаемым органом при данном заболевании является кожа.

У половины больных отмечается умеренный нейтрофильный лейкоцитоз. На поздних этапах, как правило, наблюдается лимфоцитопения. У 0,5–3% больных лимфогранулематозом выявляется высокая эозинофилия (до 80%), у 10–15% обострения сопровождаются повышением числа тромбоцитов (до 6 × 105 в 1 мкл). Анемия, лейкопения, тромбоцитопения с геморрагическим диатезом нередки на поздних стадиях болезни и чаще бывают следствием интенсивной лучевой и химиотерапии.

Ускорение СОЭ – неспецифический симптом при лимфогранулематозе, достаточно чутко отражающий активность процесса (за исключением терминального периода). Увеличение СОЭ ассоциируется с повышением содержания α1– и особенно α2-глобулина (за счет церулоплазмина и гаптоглобина) и фибриногена.

Миелограмма у больных лимфогранулематозом, как правило, не имеет существенных отклонений от нормы, но исследование костного мозга в отдельных случаях обнаруживает характерную морфологическую картину лимфогранулематоза.

В основу современной клинической классификации лимфогранулематоза положено постепенное распространение заболевания из первичного очага на соседние участки лимфатической системы. Она делит лимфогранулематоз на 4 стадии. Каждая стадия подразделяется на две подгруппы, в зависимости от отсутствия (А) или наличия (Б) одного или нескольких общих симптомов заболевания.

Клиническая классификация лимфогранулематоза

Стадия I. Поражение лимфатических узлов одной области (I) или поражение одного внелимфатического органа или локализации (IE1).

Стадия II. Поражение лимфатических узлов двух областей и более по одну сторону диафрагмы (II) или то же и местное поражение одного внелимфатического органа или распространение (IIE) по ту же сторону диафрагмы.

Количество пораженных областей (локализаций) лимфатических узлов указывается арабской цифрой: II2, II3.

Стадия III. Поражение лимфатических узлов любых областей по обеим сторонам диафрагмы (III), сопровождаемое либо местным поражением одного внелимфатического органа, либо распространением (IIIE), или поражением селезенки (IIIS), или поражением того и другого (IIIES).

Стадия IV. Диффузное поражение одного или более органов с поражением лимфатических узлов или без них.

Локализация поражения в IV стадии, доказанная гистологически, обозначается символами: L – легкие, H – печень, M – костный мозг, O – кости, P – плевра, D – кожа, подкожная клетчатка. Поражение печени и костного мозга – всегда IV стадия.

Общие симптомы (Б).

1. Ночные поты.

2. Температура выше 38°С.

3. Похудание на 10% и более за 6 месяцев.

Лимфатические органы: лимфатические узлы, селезенка, тимус, кольцо Вальдейера – Пирогова.

Течение лимфогранулематоза весьма многообразно – от доброкачественного, затягивающегося на многие годы, до подострого, приводящего больных к смерти за несколько месяцев. При определении прогноза следует учитывать пол заболевшего (у мужчин лимфрогранулематоз обычно тяжелее), возраст (прогноз хуже у детей и пожилых людей), стадию заболевания, гистологический вариант, выраженность общих симптомов. Выживаемость больных в большой степени определяется наличием или отсутствием общих симптомов. Без интоксикации болезнь может быть неопределенно долгой, с ее появлением прогноз резко утяжеляется, длительность жизни ограничивается одним или несколькими годами.

Ранними признаками неблагоприятного течения болезни являются биологические показатели активности:

1) ускорение СОЭ более 30 мм/ч;

2) повышение концентрации фибриногена более 5,0 г/л;

3) повышение концентрации α2-глобулина более 10 г/л;

4) повышение концентрации гаптоглобина более 1,5 мг%;

5) повышение концентрации церулоплазмина более 0,4 единиц экстинкции.

Если хотя бы 2 из этих 5 показателей превышают указанные уровни, то констатируется биологическая активность процесса (ее обозначают в диагнозе буквой б – II Аб).

Появление этих признаков активности в период ремиссии обычно указывает на начинающееся обострение.

Лимфогранулематоз может осложняться острой асфиксией (при быстром увеличении лимфатических узлов средостения), сдавлением желчного протока с развитием

механической желтухи, кишечной непроходимостью (при сдавлении кишечника лимфатическими узлами), образованием свищей увеличенных периферических лимфатических узлов. Наиболее грозным осложнением является нарушение белкового обмена почек и кишечника. Как правило, оно быстро приводит к смерти больного.

Беременность неблагоприятно влияет на течение лимфогранулематоза. Сохранение беременности препятствует своевременному обследованию и лечению. Обострения при беременности происходят в 63% случаев.

На течении заболевания отрицательно отражаются инсоляция, физиотерапевтические процедуры (кварц, УВЧ, гальванизация, грязи). Причиной смерти большинства больных лимфогранулематозом становится прогрессирование заболевания, приводящее к кахексии, легочно-сердечной, печеночной, печеночно-почечной недостаточности, нарушениям белкового обмена. В 25% случаев к смерти приводят осложнения лечения: нарушения кроветворения, гнойные инфекции, кровотечения, вторичные злокачественные новообразования. От осложнений лечения обычно умирают больные с лимфоидным преобладанием и нодулярным склерозом, а больные с вариантом лимфоидного истощения, как правило, умирают непосредственно от прогрессирования заболевания.

Лимфогранулематозу присущ иммунный дефект в виде резкого угнетения или выпадения кожных реакций замедленного типа. Этот дефект проявляется отрицательными результатами кожных проб с туберкулином, с динитрохлорбензолом, поздним отторжением пересаженного кожного лоскута. Дефект проявляется у нелеченных больных с начальными стадиями лимфогранулематоза и нарастает с развитием болезни, особенно при присоединении общих симптомов. Однако способность к образованию антител при лимфогранулематозе сохраняется, снижаясь лишь в терминальном периоде.

Иммунный дефект при лимфогранулематозе связан с нарушением функций Т-лимфоцитов, но прямой корреляции между общим числом лимфоцитов и иммунным дефектом нет. Обнаружено увеличение числа Т-супрессоров, вырабатывающих простагландины, что приводит к иммунологической гипореактивности. Кроме того, выявлены антитела, фиксированные на Т-лимфоцитах и подавляющие их функциональную способность. Иммунологические сдвиги при лимфогранулематозе характеризуются большей предрасположенностью больных к туберкулезу, вирусным заболеваниям, таким как опоясывающий лишай, корь, ветрянка, гепатит.

При цитогенетических исследованиях материала пораженных лимфатических узлов больше чем у половины больных лимфогранулематозом выявляются нарушения кариотипа – линии аномальных полиплоидных клеток, нередко с различными хромосомными маркерами. Цитогенетическое изучение клеток Березовского – Штернберга выявляло в 1 случае из 8 маркерные хромосомы, доказывающие моноклональное происхождение этой клетки.

Лечение

В последние годы в связи с увеличением числа больных лимфогранулематозом, получивших лучевую терапию, все большее внимание обращают на поздние лучевые повреждения: пневмониты, перикардиты, калечащий фиброз подкожной клетчатки, повреждения нервной системы. Увеличение поздних осложнений заставляет искать новые методы лучевой терапии, уменьшать дозы облучения в результате комбинации с химиотерапией.

Химиотерапия. Монохимиотерапия – изолированное употребление винбластина, натулана, хлорбутина и других препаратов – применяется редко либо у больных преклонного возраста, либо у много леченных больных с гипоплазией кроветворения.

Метод лечения первичного больного лимфогранулематозом выбирают в зависимости от стадии, гистологического варианта, наличия или отсутствия общих признаков.

Методом выбора для больных IA – IIA стадиями в настоящее время считается радикальная лучевая терапия. Однако применение полихимиотерапии по схеме MOPP в этих стадиях дает столь же хорошие результаты. Полихимиотерапия у больных с I – II стадиями делает не всегда нужной диагностическое исследование брюшной полости.

Больным с IБ, IIB, IIIA, IIIБ и IVA стадиями предпочтительно назначать сочетанную (полихимио– и лучевую) терапию. Чаще используются MOPP или ее варианты, число циклов – не менее 3. Существуют и различные варианты лучевой терапии – от локального облучения первичных очагов поражения в сниженных дозах до радикального (3 этапа) с облучением экстралимфатических очагов при IVA стадии. Следует учитывать, что неблагоприятные гистологические варианты лимфогранулематоза требуют больших доз лучевого воздействия. Больным с симптомами интоксикации после окончания лучевой терапии проводят еще не менее 3 последовательных циклов полихимиотерапии.

В качестве поддерживающего лечения можно применять циклы реиндукции комплексами препаратов каждые 2, 4, 6 месяцев в течение 3 лет; можно использовать винбластин. Отношение к поддерживающему лечению неоднозначно в различных центрах по лечению лимфогранулематоза.

При IVB стадии показана цикловая полихимиотерапия с последующей поддержкой ремиссии в случаях ее достижения. Возможно дополнение полихимиотерапии локальным облучением отдельных локализаций процесса. После радикального облучения у 10–30% больных с IA – IIA стадиями и 30–60% с IIБ – IV стадиями после сочетанной полихимиотерапии бывают обострения заболевания в сроки от нескольких месяцев до нескольких лет. Количество обострений не связано с гистологическим типом, наибольшее их число обнаруживается при нодулярном склерозе. На длительность жизни больных лимфогранулематозом влияет наличие или отсутствие симптомов интоксикации; это лучше всего демонстрируют больные со II стадией процесса.

Существует несколько подходов к проблеме рецидивирования лимфогранулематоза.

1. Поддержание состояний улучшения для уменьшения числа больных с обострениями. Существуют схемы полихимиотерапии длительностью до 2 лет с применением нескольких чередующихся каждый месяц комплексов химиопрепаратов. Интенсивное лечение в период улучшения увеличивает число поздних осложнений и уменьшает возможности лечения обострений.

2. Разработка методов «терапии спасения» в случаях обострений после относительно щадящей индукционной терапии. Результаты цикловой полихимиотерапии по поводу обострений после радикального облучения (при I – II стадиях) незначительно уступают результатам полихимиотерапии первичных больных. Трудно поддаются лечению обострения у больных с III – IV стадиями. Эффективность первичного лечения или развитие обострения в течение первого года требуют смены комплекса химиопрепаратов.

Наибольшее распространение приобрела такая последовательность схем лечения: MOPP →ABVD → SCAB (или ABDIC).

Интенсификация лечения, удлинение жизни больных лимфогранулематозом приводят к увеличению поздних осложнений лечения. Бесплодие наступает у всех мужчин и у 50% женщин, получавших лечение по схеме MOPP. Оно встречается значительно реже при использовании других комплексов препаратов. У больных лимфогранулематозом через 2–8 лет после окончания лечения (особенно сочетанного) увеличивается число острых миелобластных лейкозов.

Перечень программ, применяемых для лечения лимфогранулематоза.

MOPP

Эмбихин (мустарген) 6 мг/м2 внутривенно, 1-й и 8-й день.

Винкристин (онковин) 1,4 мг/м2 внутривенно, 1-й и 8-й день.

Натулан (прокарбазин) 100 мг/м2 ежедневно внутрь.

Преднизолон 40 мг/м2 ежедневно внутрь.

6 2-недельных циклов с 2-недельными интервалами; преднизолон в составе 1-го и 4-го циклов.

MVPP

Эмбихин 6 мг/м2 внутривенно, 1-й и 8-й день.

Винбластин 6 мг/м2 внутривенно, 1-й и 8-й день.

Натулан 100 мг/м2 ежедневно внутрь.

Преднизолон 40 мг/м2 ежедневно внутрь.

Длительность цикла и перерыва – те же, что при схеме MOPP.

CVPP

Циклофосфан 600 мг/м2 внутривенно, 1-й и 8-й день.

Винбластин 6 мг/м2 внутривенно, 1-й и 8-й день.

Натулан 100 мг/м2 ежедневно внутрь.

Преднизолон 40 мг/м2 ежедневно внутрь.

Длительность цикла и перерыва – те же, что и при схеме MOPP.

ABVD

Адриамицин 25 мг/м2 внутривенно, 1-й и 4-й день.

Блеомицин 10 мг/м2 внутривенно, 1-й и 14-й день.

Винбластин 6 мг/м2 внутривенно, 1-й и 14-й день.

Имидазол-карбоксамид (ДТИК) 150 мг/м2 внутривенно, 1-й 2-й, 3-й, 4-й, 5-й день или 375 мг/м2 внутривенно, 1-й и 14-й день.

6 2-недельных циклов с 3-недельными интервалами.

B-MOPP

Блеомицин 2 мг/м2 внутривенно или внутримышечно, 1-й и 8-й день + MOPP.

Длительность цикла и перерыва – те же, что при схеме MOPP.

CCVPP

CCNU 75 мг/м2 внутрь, 1-й день.

Винбластин 4 мг/м2 внутривенно, 1-й и 8-й день.

Натулан 100 мг/м2 ежедневно внутрь.

Преднизолон 40 мг/м2 ежедневно внутрь.

6 2-недельных циклов с 2-недельными интервалами, преднизолон в составе 1-го и 4-го циклов.

MABOP

Эмбихин 6 мг/м2 внутривенно, 1-й и 8-й день.

Адриамицин 25 мг/м2 внутривенно, 1-й и 8-й день.

Блеомицин 30 мг/м2 внутривенно, 1-й и 8-й день.

Винкристин 1,2 мг/м2 внутривенно, 1-й и 8-й день.

Преднизолон 60 мг/м2 ежедневно внутрь, 1–14-й день.

Интервал между циклами – 4 недели.

BCVPP

BCNU 100 мг внутривенно, 1-й день.

Циклофосфан 1 г внутривенно, 1-й день.

Винбластин 5 мг внутривенно, 1-й день.

Натулан 100 мг/сут внутрь, 1–10-й день.

Преднизолон 60 мг/сут, 1–10-й день.

SCAB

Стрептозотоцин 500 мг/м2 внутривенно, 1, 2, 3, 4, 5-й дни.

CCNU 100 мг/м2 внутрь, 1-й день.

Адриабластин 45 мг/м2 внутривенно, 1-й день.

Блеомицин 15 мг/м2 внутривенно, 1-й и 8-й день каждые 4 недели.

ABDIC

Адриабластин 45 мг/м2 внутривенно, 1-й день.

Блеомицин 5 мг/м2 внутривенно, 1-й и 5-й день.

ДТИК 200 мг/м2 внутривенно, 1, 2, 3, 4, 5-й дни.

CCNU 50 мг/м2 внутрь, 1-й день.

Преднизолон 40 мг/м2 внутрь, 1, 2, 3, 4, 5-й дни.

Интервал между циклами – 4 недели.

При IAa стадии проводится 2 курса полихимиотерапии и далее выполняется радикальная программа облучения, после чего проводится 4 курса полихимиотерапии. Удаление селезенки при IAa стадии не строго обязательно. При IB, II, III стадиях спленэктомия обязательна. В IB – III стадиях проводятся 2–3 курса полихимиотерапии (желательно чередовать курсы COPP и CHOP или COPP и MOPP; особенно важно это чередование при неполном эффекте выполняемой схемы полихимиотерапии), затем назначают радикальную программу облучения, после которой проводят еще 3–4 курса полихимиотерапии (желательно с чередованием схем).

Для терапии в IV стадии нет строгих программ, однако принцип радикализма и в этой стадии позволяет добиваться выздоровления в 25% случаев. При поражении ткани легкого желательно удаление доли вместе с опухолевым очагом, а также лимфатических узлов корня легкого (средостения). При сдавлении спинного мозга больному облучают пораженный участок в дозе до 45–50 Гр, включая в зону облучения по одному сегменту, расположенному выше и ниже предполагаемого очага. При локальном поражении печени в случае неэффективности полихимиотерапии может проводиться локальное облучение в дозе до 30 Гр. Однако часто при IV стадии процесса локальная терапия невозможна из-за распространенности поражения; поэтому основной является полихимиотерапия – 10–12 курсов чередующихся схем.

При рецидиве лимфогранулематоза, если процесс локален и доступен для хирургического вмешательства, необходима биопсия с экстирпацией всей группы увеличенных лимфатических узлов (всегда надо иметь в виду возможность развития у больного другой опухоли). При локальном рецидиве его зону затем облучают в дозе 45 Гр и смежные зоны лимфатических узлов – в дозе 40 Гр. В дальнейшем проводится 6 курсов чередующихся схем полихимиотерапии.

Глава 5. Цитостатическая болезнь

Цитостатическая болезнь – своеобразное полисиндромное заболевание, которое возникает в связи с действием на организм цитостатических факторов и характеризуется гибелью клеток, находящихся в процессе деления. Сначала поражаются клетки костного мозга, эпителиального покрова кожи и пищеварительного тракта. Кроме того, достаточно частым проявлением цитостатической болезни является поражение печени. Причиной болезни могут быть цитостатические препараты для лечения опухоли или подавления иммунитета, ионизирующая радиация и некоторые химиопрепараты и антибиотики с цитостатическим действием.

При хорошем гематологическом контроле, заключающемся в подсчете количества лейкоцитов по крайней мере дважды в неделю, курс цитостатической терапии редко приводит к неожиданным инфекционным осложнениям агранулоцитоза.

Клиника

Клинические проявления рассматриваемой патологии определяются в первую очередь гранулоцитопенией и тромбоцитопенией (больше угнетается гранулоцитарный росток) и связанными с ними осложнениями – ангины, пневмонии, кровоточивость. Патологический процесс, помимо клеток костного мозга, затрагивает также желудочно-кишечный тракт, кожу и многие другие органы и их системы.

В развернутой картине цитостатической болезни первым обнаруживается оральный синдром – отек слизистой оболочки рта. Дальнейшая динамика орального синдрома зависит от дозы цитостатического препарата: в одних случаях отек переходит в легкий гиперкератоз – появление белесоватых наложений, вначале легко, а затем с трудом отделяемых от слизистой оболочки, а в других – при больших дозах – развивается язвенный стоматит. Иногда язвенный стоматит предшествует цитостатической гранулоцитопении и тромбоцитопении, но нередко и совпадает с ними, причем они резко отягощают его.

В гематологическом синдроме цитостатической болезни часто важную роль играет агранулоцитоз. Агранулоцитозом считается снижение уровня лейкоцитов ниже 1 × 103 (1000) в 1 мкл или уровня гранулоцитов ниже 0,75 × 103 (750) в 1 мкл.

Знание основных закономерностей нормального кроветворения позволяет понять действие разных цитостатических препаратов, уровни поражения кроветворения, обусловливающие и время наступления, и выраженность гематологического синдрома, и распространенность поражения кроветворения. Так, если поражены все 3 ростка миелопоэза, то лекарственный препарат подействовал на клетку – предшественницу миелопоэза. Чем на более ранние этапы кроветворения действует препарат, тем позже даже при больших дозах появляется изменение в крови. Миелосан даже в большой дозе не разрушает созревающих клеток, и показатели крови поддерживаются на уровне, близком к норме, около 2 недель.

Картина крови при цитостатической болезни характеризуется закономерным уменьшением числа лейкоцитов и тромбоцитов, нередко отмечается и анемия. Лейкопения выражается в снижении уровня всех клеток – гранулоцитов, моноцитов и лимфоцитов – и может достигать очень низких цифр – 100 и менее клеток в 1 мкл. При этом единичные гранулоциты, как правило, в крови все-таки сохраняются.

Тромбоцитопения также может быть очень глубокой – до нескольких тысяч тромбоцитов в 1 мкл. Вместе с тем различные цитостатические препараты неодинаково подавляют нормальное кроветворение в целом: циклофосфан, винкристин в терапевтических дозах мало угнетают тромбоцитопоэз в противоположность рубомицину и метотрексату.

Отсутствие гранулоцитов приводит к развитию септицемии с высоким подъемом температуры тела, появлению выраженных симптомов интоксикации, а также проливных потов без местных очагов воспаления. Одним из наиболее частых осложнений агранулоцитоза становится пневмония с очень скудной симптоматикой: сухой кашель, одышка, посинение, ограниченный участок бронхиального дыхания. В отдельных случаях и рентгенологически определить очаг воспаления в легких не удается. Появление гранулоцитов ведет к ослаблению интоксикации, но иногда и к усилению физикальных признаков пневмонии.

В прежние годы важнейшим инфекционным осложнением агранулоцитоза была ангина. В настоящее время, по всей видимости, в связи с широким применением антибактериальных препаратов, подавляющих стрептококк, данное осложнение стало встречаться гораздо реже и, как правило, не отличается особенной тяжестью течения и в редких случаях ведет к обширным некрозам.

Параллельно с агранулоцитозом развивается и тромбоцитопения, хотя нередко падение тромбоцитов до критических цифр, равно как и их подъем, опережает динамику лейкоцитов на 1–2 дня.

Понятие о критическом уровне тромбоцитов определенно: опасного геморрагического синдрома при уровне тромбоцитов выше 2 × 104 (20 000) в 1 мкл обычно не развивается. Эту цифру считают условно критической. Вместе с тем у многих больных с апластической анемией уровень тромбоцитов может многие месяцы, а при аутоиммунной тромбоцитопении – годы, оставаться на более низких цифрах без выраженной кровоточивости. При цитостатической болезни кровоточивость определяется не только глубиной тромбоцитопении, но и ее продолжительностью.

Могут наблюдаться желудочно-кишечные, носовые кровотечения, кровоизлияния в мозг. На высоте болезни тромбоциты нередко снижаются до критических цифр, иногда до нуля, ретикулоциты в крови в периоде миелотоксического агранулоцитоза не определяются.

Продолжительность агранулоцитоза (панцитопении) обычно не превышает 1–2 недель. Однако при передозировке миелосана, хлорбутина, при обычных дозах сарколизина у больных с почечной недостаточностью продолжительность глубокой цитопении может быть существенно больше.

Выход из цитостатической миелодепрессии сопровождается нарастанием числа тромбоцитов и лейкоцитов, появлением молодых форм, увеличением процента ретикулоцитов. Выход из лейко– и тромбоцитопении происходит обычно постепенно в течение нескольких дней; клиническое разрешение осложнений цитопении (инфекции, кровотечения) наступает обычно несколько раньше нормализации гематологических показателей.

Одним из самых грозных и до недавнего времени часто смертельных проявлений цитостатической болезни является некротическая энтеропатия. При лейкозах частота некротической энтеропатии достигает 25%. Известно 4 морфологических типа этого осложнения.

Тип I – ишемический энтероколит (или псевдомембранозная энтеропатия) проявляется ограниченным некрозом слизистой оболочки кишечника, как правило, тонкого. Некроз развивается вследствие ишемии, обусловленной нарушением центральной гемодинамики и микроциркуляторными расстройствами при шоке любого генеза.

Тип II – язвенно-некротическая энтеропатия тонкого и толстого кишечника (как правило, дистального отдела тонкого кишечника и восходящего отдела толстого). Кроме множественных распространенных эрозий слизистой оболочки, отмечаются значительное утолщение всей стенки кишечника из-за отека (часто геморрагического) и распространение некроза до серозного слоя, возможно гнойное воспаление брюшины. Особенностью этого типа некротической энтеропатии является локализация поражений в отделах кишечника с развитым лимфатическим аппаратом. При лейкозах в основе энтеропатии данного типа может лежать лейкемическая пролиферация в лимфатических структурах кишечника.

Тип III – геморрагическая некротическая энтеропатия – кровоизлияние в стенку тонкого и толстого кишечника со вторичным инфицированием кишечной флорой и развитием язвенно-некротических изменений, сходных с таковыми при энтеропатии типа II.

Тип IV – язвенно-некротические изменения ротовой полости, слизистой оболочки глотки и пищевода, прямой кишки, а также заднего прохода и влагалища. По Amromin, одним из главных предрасполагающих факторов служит механическое повреждение слизистой оболочки. Кроме того, эти области наиболее часто поражаются грибами.

Распространенная энтеропатия, особенно типов II и III, неизбежно ведет к размножению и расселению кишечной флоры, что у больных агранулоцитозом дает, как правило, грам-отрицательную септицемию с развитием эндотоксинового шока.

Клиническая картина некротической энтеропатии в условиях агранулоцитоза имеет ряд особенностей. Клинические и анатомические нарушения не совпадают. Один из первых симптомов – повышение температуры, затем появляется или понос, или кашицеобразный стул, или запор. Часто отмечаются умеренное вздутие живота и боль, обычно сильная, схваткообразная, чаще всего в области подвздошной кишки, сопровождающаяся напряжением брюшной стенки и симптомами раздражения брюшины. Особые трудности в диагностике брюшных катастроф (прежде всего прободений язв кишечника) у больных с некротической энтеропатией возникают тогда, когда они принимают преднизолон, который противопоказан при цитостатической болезни. На фоне действия преднизолона ранняя диагностика развивающегося перитонита становится невозможной, так как все болевые симптомы теряют выразительность, и даже перистальтика кишечника сохраняется довольно долго, хотя и становится вялой.

Объективно первичными симптомами некротической энтеропатии являются плеск, урчание и болезненность при ощупывании подвздошной области. В это время язык обложен и суховат. Прогрессирующие признаки раздражения брюшины, исчезновение перистальтики кишечника, обнаружение выпота в брюшную полость, появление сухости языка служат показаниями к лапаротомии, так как являются угрозой прободения или симптомами уже сформировавшегося прободения.

У больных появляется внезапная резкая боль в животе, сопровождающаяся острой сосудистой недостаточностью и появлением симптомов раздражения брюшины, достаточно характерная для прободения язвы кишечника. Продолжительность некротической энтеропатии в условиях современного лечения не превышает 1–1,5 недель и, как правило, заканчивается выздоровлением.

Выпадение волос очень часто бывает при цитостатической болезни и служит ценным признаком цитостатического происхождения всех остальных симптомов, что иногда важно в экспертных ситуациях.

Довольно опасное проявление цитостатической болезни – гепатит. Он возникает обычно при применении циклофосфана, 6-меркаптопурина, метотрексата, рубомицина и начинается без продромального периода – возникают желтуха при стабильном самочувствии, умеренное увеличение печени, повышение количества ферментов, высокая щелочная фосфатаза при сравнительно невысокой билирубинемии (главным образом, за счет прямого билирубина). Можно полагать, что при тщательном контроле за трансаминазами и щелочной фосфатазой цитостатический гепатит будет выявляться гораздо чаще, так как обнаруживаются обычно лишь случаи с желтухой, которая бывает непродолжительной, а повышение уровня трансаминаз нередко задерживается на много недель. Исчезновение желтухи, нормализация размеров печени и уровня трансаминаз свидетельствуют о ликвидации гепатита и возможности продолжать цитостатическую терапию, если необходимо.

Профилактика и лечение инфекционных осложнений

Для предупреждения инфекционных осложнений цитостатической болезни сразу при падении гранулоцитов и тромбоцитов до критического уровня больных госпитализируют в специальный изолятор.

Палату-изолятор во время пребывания в ней больного в течение суток (исключая ночное время) облучают ультрафиолетовыми лампами, подвешенными на стенках палаты на уровне 2 м от пола. При этом нижняя лампа вынимается и облучение осуществляется только с помощью верхней лампы, экранированной снизу щитком. В случае появления запаха озона лампы на время выключают, палату проветривают. Пол, стены, оборудование палаты ежедневно протирают антисептическим раствором (диацид, роккал или 1%-ный раствор хлорамина). Больного ежедневно переодевают в стерильное белье и меняют белье на постели, ежедневно его обмывают (или обтирают, если состояние тяжелое) антисептическим раствором. Персонал должен входить в палату в масках, бахилах и шапочках, предварительно вымыв руки антисептическим раствором. Содержание больных с агранулоцитозом в асептическом изоляторе с ультрафиолетовыми лампами приблизительно в 10 раз снижает частоту инфекций верхних дыхательных путей и легких.

Система противоинфекционных мероприятий включает не только борьбу с внешней инфекцией, но и подавление патогенной и условно патогенной внутренней флоры. Прежде всего это лечение пищеварительного тракта с использованием антибиотиков, не подвергающихся абсорбции. Они входят в состав программы интенсивной терапии острых лейкозов, хронического миелолейкоза, ведения больных, которым трансплантируется костный мозг. Для лечения желудочно-кишечного тракта эффективен бисептол (суточная доза составляет 3 г в 3 приема). При современной программной терапии острого лейкоза он позволил повысить число улучшений при нелимфобластных формах до 68%.

Эффективной оказывается даже частичная санация желудочно-кишечного тракта, рассчитанная на подавление грам-отрицательной аэробной флоры (кишечная палочка, синегнойная палочка) и грибов и не направленная против анаэробов. Для этой цели используются следующие схемы: бисептол по 3 г/сут, полимиксин В по 0,4 г/сут и

амфотерицин В по 2 г/сут; налидиксовая кислота по 100 мг/кг в день, полимиксин В по 10 мг/кг в день и амфотерицин В по 2 г/сут.

Больным с агранулоцитозом назначают щадящую диету без консервированных продуктов и избытка клетчатки, а также блюд, ранее провоцировавших диспепсию у данного больного. Не следует назначать рацион с высокой энергетической ценностью, вполне достаточно 2000 ккал. В целях полного очищения желудочно-кишечного тракта от флоры пища стерилизуется в скороварках, при частичной санации необходимости в этом нет.

При повышении температуры до 38–39°С или обнаружении очагов инфекции – пневмония, инфильтраты в мягких тканях, энтерит – необходимо тщательно определить размеры очага инфекции, взять отделяемое из него для посева, начать ежедневные посевы крови и мочи; сделать рентгенограмму грудной клетки и в тот же день начать лечение антибиотиками широкого спектра, нистатином (до 6–10 млн ЕД/сут).

В период агранулоцитоза, как и при глубокой тромбоцитопении, подкожные и внутримышечные инъекции отменяют, все препараты вводят внутривенно или внутрь.

При высокой температуре до выявления возбудителей инфекционного процесса либо очага инфекции, что является проявлением септицемии, проводят лечение антибактериальными препаратами, обладающими широким спектром действия, по одной из следующих схем.

1. Пенициллин в дозе 20 млн ЕД/сут в комбинации со стрептомицином в дозе 1 г/сут.

2. Канамицин в дозе 1 г/сут (максимальная доза не должна превышать 2 г/сут) в комбинации с ампициллином в дозе 4 г/сут и более, если имеется такая необходимость.

3. Цепорин в дозе 3 г/сут (максимальная доза в комбинации не должна превышать 4 г/сут), гентамицин в дозе 160 мг/сут (максимальная доза не должна превышать 240 мг/сут).

4. Рифадин (бенемицин) в дозе 450 мг/сут *per os*, линкомицин в дозе 2 г/сут.

Указанные выше суточные дозы антибактериальных препаратов (кроме рифадина) вводятся внутривенно за 2–3 инъекции. В случае точной идентификации возбудителя инфекционного процесса антибиотикотерапия становится строго определенной: вводят комбинацию тех антибактериальных препаратов, которые обладают эффективностью в отношении именно этой патогенной флоры.

При синегнойном сепсисе используют гентамицин (240 мг/сут) с карбенициллином (пиопеном) до 30 г/сут. Вместо гентамицина можно применять самостоятельно или в сочетании с карбенициллином тобрамицин по 80 мг 2–3 раза в сутки внутривенно, или амикацин по 150 мг 2–3 раза в сутки внутривенно, или диоксидин по 10 мг 2–3 раза в сутки внутривенно капельно.

При стафилококковом сепсисе вводят цепорин, линкомицин; при пневмококковом – пенициллин в максимальных дозах.

Посевы крови и мочи производят ежедневно. Очаг инфекции в мягких тканях наряду с общей антибиотикотерапией требует хирургического вмешательства, необходима ежедневная обработка раны при соблюдении всех правил асептики и повторных посевах отделяемого из раны.

При развитии некротической энтеропатии немедленно назначается полное голодание. К этому назначению необходимо относиться как к важнейшему компоненту терапии этой патологии: с того момента, как в практику лечения некротической энтеропатии был введен голод, смертельных исходов этой некогда крайне опасной патологии практически не стало. Если даже дежурный врач оценил процесс недостаточно точно и назначил полное голодание при повышении температуры, не связанной с некротической энтеропатией, или принял за нее боли в животе, обусловленные внекишечной патологией, никакого вреда больному 1–2-дневное голодание принести не может. Напротив, опоздание с назначением полного голодания может способствовать быстрому прогрессированию деструктивного процесса в желудочно-кишечном тракте. Голодание должно быть полным: ни соки, ни минеральные воды, ни чай не допустимы. Больному разрешают пить лишь кипяченую воду. Важно, чтобы вода не имела никакого вкуса, чтобы ничто не провоцировало желудочную, панкреатическую секрецию и отделение желчи. Ни холод, ни грелки на живот не используют. Никакие медикаменты внутрь в период голода не назначают, все препараты вводят только внутривенно.

Обычно уже через несколько часов голодания у больных наблюдается уменьшение болей в животе и урежение позывов при поносе. Само по себе начало некротической энтеропатии почти всегда сопровождается отсутствием аппетита, поэтому назначение голодания не вызывает тягостных ощущений у больных. Длительность голодания ограничивается временем прекращения всех симптомов некротической энтеропатии и обычно не превышает 7–10 дней. В некоторых случаях больные голодают около месяца.

Выход из голодания занимает приблизительно такое же время, как и сам период голодания; день за днем понемногу увеличивают сначала частоту приемов пищи, затем ее объем и наконец – энергетическую ценность. В первые дни дают только 300–400 мл воды и сыворотки от простокваши, а также 50–100 г творога или овсяной каши в 2–3 приема. Постепенно количество каши увеличивают, дают гречневую, манную, добавляют сырую капусту и морковь в виде салата, белковый омлет, простоквашу. Позже других блюд добавляют мясные, сначала фрикадельки, паровые котлеты. В последнюю очередь больному разрешают есть хлеб.

В случае некротических изменений в глотке, изъязвлений на слизистой оболочке рта стоматолог или отоларинголог должны ежедневно обрабатывать слизистые оболочки в следующем порядке: взятие мазков на посев, гигиеническое орошение или ополаскивание слизистых оболочек ротоглотки с использованием раствора перекиси водорода, полоскание рта и зева раствором грамицидина раз в сутки (5 мл препарата растворяют в 500 мл воды или 0,5%-ном растворе новокаина), смазывание изъязвлений облепиховым маслом, спиртовой вытяжкой прополиса или другим бактерицидным и дубящим веществом, полоскание свежим яблочным соком. В случае появления молочницы на слизистой оболочке рта применяют полоскания с гидрокарбонатом натрия и леворином, смазывают слизистую оболочку бурой с глицерином и нистатиновой мазью.

Одной из очень частых локализаций инфекции бывает промежность, прежде всего область заднего прохода. Для профилактики инфекции в этой области, где нередко в условиях гранулоцитопении нарушается целостность слизистой оболочки, необходимо ежедневное подмывание больного с мылом. В случае развития инфекции на раневую поверхность после промывания раствором фурацилина или слабым раствором грамицидина (5 мл грамицидина на 1000 мл воды) накладывают повязку с мазью Вишневского. Целесообразно вводить свечи с левомицетином. Для обезболивания применяют мазь с календулой, вводят в прямую кишку свечи с анестезином: в этом случае следует добиваться стула с помощью слабительных (ревень, растительное масло, сенна), но ни в коем случае не с помощью клизмы.

Лечение компонентами крови

Для борьбы с осложнениями цитостатической болезни – тромбоцитопеническим геморрагическим синдромом и агранулоцитозом – используют переливаниия компонентов крови (тромбоциты и лейкоциты).

Показанием к переливанию тромбоцитов служит глубокая (менее 2 × 104 – 20 000 в 1 мкл) тромбоцитопения миелотоксического происхождения с кровоизлияниями на кожных покровах лица, верхней половины туловища, а также локальными висцеральными кровотечениями (пищеварительный тракт, матка, мочевой пузырь). Обнаружение кровоизлияний на глазном дне, указывающее на риск церебрального кровоизлияния, требует экстренного переливания тромбоцитной массы.

Профилактические переливания тромбоцитов необходимы при проведении курсов цитостатической терапии, начатых или продолжаемых в условиях глубокой тромбоцитопении.

Операции, даже небольшие (удаление зуба, вскрытие инфицированной гематомы), не говоря уже о полостных (ушивание прободной язвы кишечника при некротической энтеропатии), у больных со спонтанной кровоточивостью, обусловленной недостаточным образованием тромбоцитов, являются прямым показанием к переливанию донорских тромбоцитов до операции и в ближайшем послеоперационном периоде.

При жизненно опасных кровотечениях вследствие ДВС-синдрома и тромбоцитопении тромбоциты необходимо вводить при продолжающейся терапии гепарином и контрикалом, вливаниях свежезамороженной плазмы под тщательным коагулологическим контролем.

Низкий уровень тромбоцитов у больных без спонтанной кровоточивости или сопровождающийся появлением кровоизлияний преимущественно на коже нижних конечностей не служит показанием к введению тромбоцитов, так как риск изоиммунизации при их переливании в таких состояниях выше риска тромбоцитопенических осложнений.

Известно, что тромбоциты, полученные от одного донора, эффективнее тромбоцитов, полученных от нескольких доноров. Если эффективная доза концентрата тромбоцитов, полученного от многих доноров (часто 6–8), составляет 0,7 × 1011 на 10 кг массы тела, то для концентрата тромбоцитов, полученного от одного донора, она составляет 0,5 × 1011 на 10 кг массы тела реципиента. Посттрансфузионный уровень тромбоцитов у реципиентов при переливании полидонорского концентрата тромбоцитов всегда ниже, чем при введении монодонорского концентрата.

В настоящее время имеется возможность повсеместного получения лечебной дозы тромбоцитов от одного донора. С этой целью можно использовать сепаратор крови – центрифугу непрерывного действия. Сепараторы различных типов обеспечивают за 2–2,5 ч работы получение 4 × 1011 тромбоцитов от одного донора.

Кроме этого метода, для получения терапевтической дозы концентрата тромбоцитов с успехом применяются прерывистый тромбоцитаферез на распространенных рефрижераторных центрифугах. Кровь забирают в пластикатные мешки-контейнеры. Прерывистый тромбоцитаферез при меньших экономических затратах по сравнению с тромбоцитаферезом на сепараторе обеспечивает получение примерно такого же

количества тромбоцитов (3,18 ± 0,46 × 1011) с полной безопасностью и лучшей переносимостью донорами.

Единица тромбоцитной массы – это количество тромбоцитов, получаемых из 400–500 мл донорской крови, обычно 0,5–0,9 × 1011 тромбоцитов. Как показывает опыт различных авторов, лечебную дозу составляют 4–4,5 Ед тромбоцитной массы, полученной от одного донора. Эффективность заместительной терапии тромбоцитами определяют по прекращению кровоточивости, приросту числа тромбоцитов у реципиентов через 1 и 24 ч после переливания.

Переливание 3–3,5 × 1011 тромбоцитов, полученных от одного донора, больным с тяжелым тромбоцитопеническим геморрагическим синдромом сопровождается, как правило, повышением уровня тромбоцитов в крови реципиента выше 2 × 104 в 1 мкл. Непосредственно после введения терапевтической дозы тромбоцитов купируются спонтанные геморрагии в кожу и слизистые оболочки, становятся возможными полостные операции.

При носовых кровотечениях через 8–10 ч после введения тромбоцитов отпадает необходимость в тампонаде.

При тромбоцитопеническом локальном кровотечении (маточном, желудочно-кишечном) после переливания 4–4,5 ЕД тромбоцитной массы нередко останавливается кровотечение без существенного увеличения количества циркулирующих тромбоцитов, что можно объяснить их быстрым потреблением.

Повышение посттрансфузионного уровня тромбоцитов зависит не только от тяжести геморрагического синдрома, но и от глубины тромбоцитопении (чем выраженнее тромбоцитопения, тем меньше и непродолжительнее прирост тромбоцитов после переливания), спленомегалии (увеличенная селезенка секвестрирует до 30% переливаемых тромбоцитов), иммунизации реципиента. Инфекция существенно снижает эффективность переливания тромбоцитов.

Гемостатический эффект может сохраняться 2–7 дней; уровень тромбоцитов постепенно снижается. Показанием к повторному введению тромбоцитов служит рецидив кровоточивости. При необходимости длительных многократных переливаний тромбомассы показан подбор пары «донор – реципиент» с учетом антигенов системы HLA. Таких доноров быстрее можно найти среди братьев и сестер реципиента. Для единичных или неотложных переливаний вполне достаточно совместимости донора и реципиента по антигенным системам АВО и резус.

Отсутствие гемостатического эффекта и прироста числа циркулирующих тромбоцитов при достаточной дозе переливаемой тромбоцитной массы косвенно указывает на появление изоантител к донорским тромбоцитам. Иммунизация может быть вызвана предшествующими переливаниями цельной крови или ее компонентов. При этом переливание тромбоцитов часто сопровождается трансфузионными реакциями (гипертермия, озноб, крапивница), при которых показаны антигистаминные препараты.

Переливание лейкоцитной массы. Вследствие интенсификации химиотерапии гемобластозов инфекции стали основной причиной смерти больных. Доказана прямая связь между глубиной и длительностью гранулоцитопении и развитием инфекционных осложнений, некротической энтеропатии и септицемии в частности. Переливание лейкоцитной массы дает время для проведения достаточной цитостатической терапии, позволяет избежать инфекционных осложнений или облегчить их до восстановления собственного костномозгового кроветворения.

Исследование кинетики гранулоцитов показало, что в течение суток у здорового человека гранулоциты дважды обмениваются на новые. Суточная продукция нейтрофилов в костном мозге составляет от 5 × 1010 до 1 × 1011. В условиях инфекции потребность организма в гранулоцитах резко возрастает. Теоретически лечебная доза донорских лейкоцитов должна приближаться к суточной костномозговой продукции этих клеток. Однако даже самые современные методы получения гранулоцитов на различных сепараторах крови дают за процедуру не более 10–50% этого количества от одного донора. Сегодня лечебной дозой концентрата лейкоцитов считается 10–15 × 109/м2 поверхности тела, при этом не менее 50–60% этого количества должны составлять гранулоциты.

Современные пути получения необходимых количеств гранулоцитов от одного донора следующие: лейкоцитаферез на сепараторах непрерывного или прерывистого центрифугирования потока крови; фильтрационный лейкоцитаферез и прерывистый лейкоцитаферез в пластикатных контейнерах. Реже берут гранулоциты у больных хроническим миелолейкозом.

Малоэффективной оказалась лейкоцитная масса, получаемая из отстоя крови нескольких доноров. Необходимость, как правило, многократного переливания лейкоцитов усугубляет недостатки данного метода получения лейкоцитов. Фильтрационный лейкоцитаферез повреждает гранулоциты, что сопровождается снижением их функциональной активности.

Основным показанием к переливанию гранулоцитов является гранулоцитопения менее 500 в 1 мкл у больных лейкозами и апластической анемией, сопровождающаяся развитием инфекции (септицемии), которая не контролируется интенсивной антибиотикотерапией в течение 48 ч. Возможны профилактические переливания лейкоцитов при депрессии кроветворения.

Критериями эффективности перелитой лейкоцитной массы служат уменьшение симптомов инфекции, уменьшение или исчезновение лихорадки, в меньшей степени – увеличение количества лейкоцитов в крови реципиента через 1 и 24 ч после переливания. Оценивая клинический эффект переливания лейкоцитной массы, следует иметь в виду, что в отличие от переливания тромбоцитной массы непосредственного увеличения количества лейкоцитов в крови реципиентов, как правило, не наблюдается. По-видимому, перелитые лейкоциты фиксируются в тканях. Повышение уровня лейкоцитов через несколько дней после переливания может быть обусловлено восстановлением собственного лейкопоэза, и его более раннее обнаружение связано с купированием септического процесса и уменьшением тем самым потребления в тканях собственных гранулоцитов больного.

Установлена зависимость эффективности лейкоцитной массы от частоты трансфузий и дозы перелитых клеток. Несомненный клинический эффект можно получить лишь при многократном (не менее 4–5 раз во время одного инфекционного эпизода) введении лейкоцитов с интервалом между переливаниями 1–2 дня.

Клиническая эффективность переливаний лейкоцитной массы зависит от совместимости и иммунизации по антигенам системы HLA.

Глава 6. Лучевая болезнь

Острая лучевая болезнь

Лучевая болезнь формируется под влиянием радиоактивного излучения в диапазоне доз 1–10 Гр и более. Некоторые изменения, наблюдающиеся при облучении в дозах 0,1–1 Гр, расцениваются как доклинические стадии заболевания. Выделяют две основные формы лучевой болезни, формирующиеся после общего относительно равномерного облучения, а также при весьма узко локализованном облучении определенного сегмента тела или органа. Также отмечают сочетанные и переходные формы.

Механизм развития

Лучевая болезнь подразделяется на острую (подострую) и хроническую формы в зависимости от временного распределения и абсолютной величины лучевой нагрузки, определяющих динамику развивающихся изменений. Своеобразие механизма развития острой и хронической лучевой болезни исключает переход одной формы в другую. Условным рубежом, отграничивающим острые формы от хронических, является накопление в течение короткого срока (от 1 ч до 1–3 дней) общей тканевой дозы, эквивалентной таковой от воздействия 1 Гр внешнего проникающего излучения.

Развитие ведущих клинических синдромов острой лучевой болезни зависит от доз внешнего облучения, обусловливающих разнообразие наблюдающихся поражений. Кроме того, играет немаловажную роль и вид излучения, каждому из которых свойственны определенные особенности, с которыми связаны различия в их повреждающем действии на органы и системы. Так, для α-излучения характерны высокая плотность ионизации и низкая проникающая способность, в связи с чем данные источники вызывают ограниченное в пространстве повреждающее действие.

Бета-излучения, обладающие слабой проникающей и ионизационной способностью, вызывают поражения тканей непосредственно на участках тела, прилегающих к радиоактивному источнику. Напротив, γ-излучение и рентгеновское излучение вызывают глубокое поражение всех тканей в зоне своего действия. Нейтронное излучение вызывает значительную неоднородность поражения органов и тканей, так как их проникающая способность, равно как и линейные потери энергии по ходу нейтронного пучка в тканях, различны.

В случае облучения дозировкой 50–100 Гр поражение ЦНС определяет ведущую роль в механизме развития заболевания. При этой форме болезни смерть отмечается, как правило, на 4–8-й день после воздействия радиации.

При облучении в дозах от 10 до 50 Гр на первый план в механизме развития основных проявлений лучевой клинической картины заболевания выходят симптомы поражения желудочно-кишечного тракта с отторжением слизистой тонкого кишечника, приводящие к смерти в течение 2 недель.

Под влиянием меньшей дозы облучения (от 1 до 10 Гр) четко прослеживаются симптомы, типичные для острой лучевой болезни, главным проявлением которой является гематологический синдром, сопровождающийся кровотечениями и всевозможными осложнениями инфекционной природы.

Повреждение органов желудочно-кишечного тракта, различных структур как головного, так и спинного мозга, а также органов кроветворения является характерным для воздействия вышеуказанных доз облучения. Степень выраженности таких изменений и быстрота развития нарушений зависят от количественных параметров облучения.

Клиника

В становлении и развитии заболевания отчетливо выделяются следующие фазы: I фаза – первичная общая реакция; II фаза – кажущееся клиническое благополучие (скрытая, или латентная, фаза); III фаза – ярко выраженные симптомы заболевания; IV фаза – период восстановления структуры и функции.

В том случае, если острая лучевая болезнь протекает в типичной форме, в ее клинической картине можно выделить четыре степени тяжести. Симптомы, характерные для каждой из степеней острой лучевой болезни, обусловлены дозой радиоактивного облучения, которая пришлась на данного больного:

1) легкая степень возникает при облучении в дозе от 1 до 2 Гр;

2) средней тяжести – доза облучения составляет от 2 до 4 Гр;

3) тяжелая – доза радиации колеблется в пределах от 4 до 6 Гр;

4) крайне тяжелая степень возникает при облучении в дозе, превышающей 6 Гр.

Если больной получил дозу радиоактивного облучения в дозе менее 1 Гр, то приходится говорить о так называемой лучевой травме, протекающей без каких-либо явных симптомов заболевания.

Тяжелой степени заболевания сопутствуют восстановительные процессы, которые протекают длительно в течение 1–2 лет. В случаях когда остаются какие-либо изменения, приобретающие стойкий характер, в дальнейшем следует говорить о последствиях острой лучевой болезни, а не о переходе острой формы заболевания в хроническую.

I фаза первичной общей реакции наблюдается у всех лиц при облучении в дозах, превышающих 2 Гр. Время появления ее зависит от дозы проникающей радиации и исчисляется минутами и часами. Характерными признаками реакции считаются тошнота, рвота, ощущение горечи либо сухости во рту, слабость, быстрая утомляемость, сонливость, головная боль.

Возможно развитие шокоподобных состояний, сопровождаемых снижением артериального давления, потерей сознания, возможно, повышением температуры, а также поносом. Эти симптомы, как правило, имеют место при облучении в дозах, превышающих 10 Гр. Преходящее покраснение кожных покровов с несколько синюшным оттенком выявляется лишь на участках тела, подвергшихся облучению в дозе, превышающей 6–10 Гр.

У больных отмечается некоторая изменчивость пульса и артериального давления с тенденцией к понижению, характерны равномерное общее снижение мышечного тонуса, дрожание пальцев, снижение сухожильных рефлексов. Изменения электроэнцефалограммы указывают на умеренное разлитое торможение коры головного мозга.

На протяжении первых суток после облучения в периферической крови наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз с отсутствием заметного омоложения в формуле. В дальнейшем на протяжении последующих 3 суток у больных понижается уровень лимфоцитов в крови, это связано с гибелью данных клеток. Количество лимфоцитов спустя 48–72 ч после облучения соответствует полученной дозе радиации. Количество тромбоцитов, эритроцитов и гемоглобина в эти сроки после облучения не меняется на фоне миелокариоцитопении.

В миелограмме спустя сутки выявляется практически полное отсутствие таких молодых форм, как миелобласты, эритробласты, уменьшение содержания пронормобластов, базофильных нормобластов, промиелоцитов, миелоцитов.

В I фазе заболевания при дозах облучения, превышающих 3 Гр, обнаруживаются некоторые биохимические сдвиги: уменьшение содержания альбуминов сыворотки, повышение уровня глюкозы крови с изменением сахарной кривой. В более тяжелых случаях выявляется умеренная преходящая билирубинемия, указывая тем самым на нарушения обменных процессов в печени, в частности уменьшение усвоения аминокислот и повышенный распад белка.

II фаза – фаза мнимого клинического благополучия, так называемая скрытая, или латентная, фаза, отмечается после исчезновения признаков первичной реакции через 3–4 дня после облучения и продолжается в течение 14–32 дней. Самочувствие больных в этом периоде улучшается, сохраняется лишь некоторая лабильность частоты пульса и уровня артериального давления. Если доза облучения превышает 10 Гр, первая фаза острой лучевой болезни непосредственно переходит в третью.

С 12–17-го дня у больных, подвергшихся облучению в дозе, превышающей 3 Гр, выявляется и прогрессирует облысение. В эти сроки возникают и другие кожные поражения, подчас являющиеся прогностически неблагоприятными и свидетельствующие о высокой дозе облучения.

Во II фазе более отчетливой становится неврологическая симптоматика (нарушение движений, координации, непроизвольное дрожание глазных яблок, органические подвижности, симптомы легкой пирамидной недостаточности, снижение рефлексов). На ЭЭГ отмечаются появление медленных волн и их синхронизация в ритме пульса.

В периферической крови ко 2–4-му дню заболевания количество лейкоцитов снижается до 4 × 109/л за счет уменьшения числа нейтрофилов (первое снижение). Сохраняется и несколько прогрессирует лимфоцитопения. Тромбоцитопения и ретикулоцитопения присоединяются к 8–15-му дню. Количество эритроцитов значительно не уменьшается. К концу II фазы выявляется замедление свертываемости крови, а также снижение устойчивости сосудистой стенки.

В миелограмме выявляется уменьшение количества более незрелых и зрелых клеток. Причем содержание последних уменьшается пропорционально времени, прошедшему после облучения. К концу II фазы в костном мозге обнаруживаются лишь зрелые нейтрофилы и единичные полихроматофильные нормобласты.

Результаты биохимических исследований крови свидетельствуют о некотором снижении альбуминовой фракции белков сыворотки, нормализации уровня сахара крови и билирубина сыворотки.

В III фазе, протекающей с выраженной клинической симптоматикой, сроки наступления и степень интенсивности отдельных клинических синдромов зависят от дозы ионизирующего излучения; продолжительность фазы колеблется от 7 до 20 дней.

Доминирующим в этой фазе болезни является поражение системы крови. Наряду с этим имеют место подавление иммунитета, геморрагический синдром, развитие инфекций и аутоинтоксикации.

К концу скрытой фазы заболевания состояние больных весьма ухудшается, напоминая собой септическое состояние с характерными симптомами: нарастающая общая слабость, частый пульс, лихорадка, понижение артериального давления. Выражены отечность и кровоточивость десен. Помимо того, поражаются слизистые оболочки полости рта и желудочно-кишечного тракта, что проявляется в появлении большого количества язв некротического характера. Язвенный стоматит возникает при облучении в дозах более 1 Гр на слизистую оболочку рта и продолжается около 1–1,5 месяца. Слизистая оболочка практически всегда восстанавливается полностью. При высоких дозах облучения развивается тяжелое воспаление тонкого кишечника, характеризующееся поносом, лихорадкой, вздутием и болезненностью в подвздошной области. В начале 2-го месяца болезни возможно присоединение лучевого воспаления желудка и пищевода. Инфекции чаще всего проявляются в виде язвенно-эрозивных ангин и пневмоний. Ведущую роль в их развитии имеет аутоинфекция, приобретающая патогенное значение на фоне резко выраженного угнетения кроветворения и подавления иммунобиологической реактивности организма.

Геморрагический синдром проявляется в виде кровоизлияний, которые могут локализоваться в совершенно различных местах: сердечная мышца, кожные покровы, слизистая оболочка дыхательных и мочевыводящих путей, желудочно-кишечный тракт, центральная нервная система и т. д. У больного наблюдают обильные кровотечения.

Неврологическая симптоматика является следствием общей интоксикации, инфекции, анемии. Отмечаются нарастающая общая вялость, адинамия, затемнение сознания, менингеальные симптомы, повышение сухожильных рефлексов, снижение мышечного тонуса. Обычно выявляются признаки нарастающего отека головного мозга и его оболочек. На ЭЭГ появляются медленные патологические волны.

Диагностика

В гемограмме отмечается второе резкое уменьшение количества лейкоцитов за счет нейтрофилов (сохранившиеся нейтрофилы с патологической зернистостью), лимфоцитоз, плазматизация, тромбоцитопения, анемия, ретикулоцитопения, значительное повышение СОЭ.

Начало регенерации подтверждает увеличение числа лейкоцитов, появление в гемограмме ретикулоцитов, а также резкий сдвиг лейкоцитарной формулы влево.

Картина костного мозга при летальных дозах облучения остается опустошенной на протяжении всей III фазы заболевания. При меньших дозах после 7–12-дневного периода аплазии в миелограмме появляются бластные элементы, а затем увеличивается количество клеток всех генераций. При средней тяжести течения процесса в костном мозге с первых дней III фазы на фоне резкого уменьшения общего числа миелокариоцитов обнаруживаются признаки репарации кроветворения.

Биохимические исследования выявляют гипопротеинемию, гипоальбуминемию, незначительное повышение уровня остаточного азота, снижение количества хлоридов крови.

IV фаза – фаза непосредственного восстановления – начинается с нормализации температуры, улучшения общего состояния больных.

В случае если имело место тяжелое течение острой лучевой болезни, у больных длительно сохраняется пастозность лица и конечностей. Оставшиеся волосы тускнеют, становятся сухими и ломкими, рост новых волос на месте облысения возобновляется на 3–4-м месяце после облучения.

Пульс и артериальное давление нормализуется, иногда длительно остается умеренная гипотония.

На протяжении некоторого времени отмечаются дрожание рук, статическое нарушение координации, тенденция к повышению сухожильных и периостенальных рефлексов, отдельные нестойкие очаговые неврологические симптомы. Последние расцениваются как результат функциональных нарушений мозгового кровообращения, а также истощаемости нейронов на фоне общей астенизации.

Отмечается постепенное восстановление показателей периферической крови. Количество лейкоцитов и тромбоцитов увеличивается и к концу 2-го месяца достигает нижней границы нормы. В лейкоцитарной формуле отмечается резкий сдвиг влево до промиелоцитов и миелобластов, содержание палочкоядерных форм достигает 15–25%. Число моноцитов нормализуется. К концу 2–3-го месяца заболевания выявляется ретикулоцитоз.

До 5–6-й недели заболевания продолжает нарастать анемия с явлениями анизоцитоза эритроцитов за счет макроформ.

В миелограмме выявляются признаки выраженного восстановления клеток кроветворения: увеличение общего количества миелокариоцитов, преобладание незрелых клеток эритро– и лейкопоэза над зрелыми, появление мегакариоцитов, увеличение числа клеток в фазе митоза. Нормализуются биохимические показатели.

Характерными отдаленными последствиями острой лучевой болезни тяжелой степени являются развитие катаракты, умеренные лейко-, нейтро– и тромбоцитопении, стойкие очаговые неврологические симптомы, иногда – эндокринные изменения.

У лиц, подвергшихся облучению, в отдаленные сроки лейкозы развиваются в 5–7 раз чаще.

Механизм развития наблюдающихся изменений со стороны кроветворения на различных этапах течения острой лучевой болезни связан с различной радиочувствительностью отдельных клеточных элементов. Так, высоко радиочувствительными являются бластные формы и лимфоциты всех генераций. Относительно радиочувствительны промиелоциты, базофильные эритробласты и незрелые моноцитоидные клетки. Высокорадиорезистентны зрелые клетки.

В первые сутки после тотального облучения в дозе, превышающей 1 Гр, происходит массовая гибель лимфоидных и бластных клеток, а при увеличении дозы облучения – и более зрелых клеточных элементов кроветворения.

При этом массовая гибель незрелых клеток не отражается на количестве гранулоцитов и эритроцитов периферической крови. Исключение составляют лишь лимфоциты, которые сами по себе высоко радиочувствительны. Имеющий место нейтрофильный лейкоцитоз носит в основном перераспределительный характер.

Одновременно с интерфазной гибелью подавляется митотическая активность кроветворных клеток при сохранении их способности к созреванию и поступлению в периферическую кровь. В результате этого развивается миелокариоцитопения.

Выраженная нейтропения в III фазе заболевания является отражением опустошения костного мозга и почти полного отсутствия в нем всех гранулоцитарных элементов.

Приблизительно в эти же сроки наблюдается максимальное снижение количества тромбоцитов в периферической крови.

Еще медленнее уменьшается количество эритроцитов, так как срок их жизни составляет около 120 дней. Даже при полном прекращении поступления в кровь эритроцитов количество их будет уменьшаться ежедневно примерно на 0,85%. Поэтому снижение количества эритроцитов и содержания Hb обнаруживается обычно лишь в IV фазе – фазе восстановления, когда естественная убыль эритроцитов уже значительна и еще не компенсируется вновь образующимися.

Лечение острой лучевой болезни

В случае облучения в дозе 2,5 Гр и выше возможны смертельные исходы. Дозу в 4 ± 1 Гр ориентировочно считают средней летальной для человека, хотя в случаях облучения в дозе 5–10 Гр клиническое выздоровление при правильном и своевременном лечении еще возможно. При облучении в дозе свыше 6 Гр количество выживших практически сводится к нулю.

Для постановления правильной тактики ведения больных, а также прогнозирования острой лучевой болезни облученным больным проводятся дозиметрические измерения, которые косвенно свидетельствуют о количественных параметрах радиоактивного воздействия на ткани.

Поглощенная больным доза ионизирующего излучения может быть установлена на основании хромосомного анализа кроветворных клеток, определяется в первые 2 суток после облучения. В течение этого периода на 100 лимфоцитов периферической крови хромосомные отклонения составляют при первой степени тяжести 22–45 фрагментов, второй степени – 45–90 фрагментов, третьей – 90–135 фрагментов, при четвертой, крайне тяжелой степени заболевания – более 135 фрагментов.

В I фазе заболевания для купирования тошноты и предупреждения рвоты применяется аэрон, в случаях повторной и неукротимой рвоты назначается аминазин, атропин. В случае обезвоживания необходимы вливания физиологического раствора.

При тяжелой степени острой лучевой болезни на протяжении первых 2–3 суток после облучения врач проводит дезинтоксикационную терапию (например, полиглюкин). Для борьбы с коллапсом применяются хорошо известные средства – кардиамин, мезатон, норадреналин, а также ингибиторы кининов: трасилол или контрикал.

Профилактика и лечение инфекционных осложнений

В системе мероприятий, направленных на профилактику внешней и внутренней инфекций, используются изоляторы различных типов с подачей стерильного воздуха, стерильные медицинские материалы, предметы ухода и пища. Кожа и видимые слизистые обрабатываются антисептиками, для подавления активности флоры кишечника

применяются невсасываемые антибиотики (гентамицин, канамицин, неомицин, полимиксин-М, ристомицин). Одновременно внутрь назначаются большие дозы нистатина (5 млн ЕД и больше). В случаях снижения уровня лейкоцитов ниже 1000 в 1 мм3 целесообразно профилактическое применение антибиотиков.

При лечении инфекционных осложнений назначаются большие дозы внутривенно вводимых антибактериальных препаратов широкого спектра действия (гентамицин, цепорин, канамицин, карбенициллин, оксациллин, метициллин, линкомицин). При присоединении генерализованной грибковой инфекции применяется амфотерицин В.

Антибактериальную терапию целесообразно усиливать биологическими препаратами направленного действия (антистафилококковые плазма и γ-глобулин, антисинегнойная плазма, гипериммунная плазма против кишечной палочки).

Если в течение 2 суток не отмечается положительного эффекта, врач меняет антибиотики и далее назначает их с учетом результатов бактериологических посевов крови, мочи, кала, мокроты, мазков со слизистой полости рта, а также наружных локальных инфекционных очагов, которые производятся в день поступления и далее – через день. В случаях присоединения вирусной инфекции с эффектом может быть применен ацикловир.

Борьба с кровоточивостью включает применение гемостатических средств общего и местного действия. Во многих случаях рекомендуют средства, укрепляющие сосудистую стенку (дицинон, стероидные гормоны, аскорбиновая кислота, рутин) и повышающие свертываемость крови (Е-АКК, фибриноген).

В подавляющем большинстве случаев тромбоцитопеническую кровоточивость удается купировать переливанием адекватного количества свежезаготовленных донорских тромбоцитов, полученных путем тромбоцитофереза. Переливания тромбоцитов показаны в случаях глубокой тромбоцитопении (менее 20 × 109/л), протекающей с кровоизлияниями на коже лица, верхней половины туловища, на глазном дне, с локальными висцеральными кровотечениями.

Анемический синдром при острой лучевой болезни развивается редко. Преливания эритроцитной массы назначают лишь при снижении уровня гемоглобина ниже 80 г/л.

Применяются переливания свежезаготовленной эритроцитной массы, отмытых или размороженных эритроцитов. В редких случаях может возникнуть необходимость в индивидуальном подборе не только по системе АВ0 и Rh-фактору, но и другим эритроцитарным антигенам (Келл, Даффи, Кидд).

Лечение язвенно-некротических поражений слизистых желудочно-кишечного тракта.

В профилактике язвенно-некротического стоматита имеют значение полоскания полости рта после еды (2%-ным раствором соды или 0,5%-ным раствором новокаина), а также антисептическими средствами (1%-ная перекись водорода, 1%-ного раствора 1 : 5000 фурацилина; 0,1%-ного грамицидина, 10%-ная водно-спиртовая эмульсия прополиса, лизоцим). В случаях развития кандидоза применяются нистатин, леворин.

Очистившуюся от некрозов поверхность рекомендуется смазывать маслами (персиковым, шиповниковым, облепиховым).

Одним из тяжелых осложнений агранулоцитоза и прямого воздействия радиации является некротическая энтеропатия. Применение бисептола или стерилизующих

желудочно-кишечный тракт антибиотиков способствует снижению клинических проявлений или даже предотвращению ее развития. При проявлении некротической энтеропатии больному назначают полное голодание. При этом разрешается лишь прием кипяченой воды и средств, купирующих диарею (дерматол, висмут, мел). В тяжелых случаях диареи используют парентеральное питание.

Трансплантация костного мозга

Пересадка аллогенного гистосовместимого костного мозга показана только в случаях, характеризующихся необратимой депрессией кроветворения и глубоким подавлением иммунологической реактивности.

Следовательно, этот метод имеет ограниченные возможности, так как еще отсутствуют достаточно эффективные меры преодоления реакций тканевой несовместимости.

Подбор донора костного мозга производится обязательно с учетом трансплантационных антигенов системы HLA. При этом должны соблюдаться принципы, установленные для алломиелотрансплантации с предварительной иммунодепрессией реципиента (применение метотрексата, облучение гемотрансфузионных сред).

Специально следует остановиться на общем равномерном облучении, применяемом в качестве предтрансплантационного иммунодепрессивного и противоопухолевого агента в общей дозе 8–10 Гр. Наблюдаемые изменения отличаются определенной закономерностью, у разных больных выраженность отдельных симптомов бывает неодинаковой.

Первичная реакция, возникающая после лучевого воздействия в дозе более 6 Гр, заключается в появлении тошноты (рвоты), озноба на фоне повышенной температуры, тенденции к гипотонии, ощущениях сухости слизистых носа и губ, синюшного цвета лица, особенно губ и шеи. Процедура общего облучения проводится в специально оборудованном облучателе под постоянным визуальным наблюдением за больным с помощью телевизионных камер в условиях двухсторонней переговорной связи. При необходимости количество перерывов может быть увеличено.

Из других симптомов, закономерно возникающих вследствие «терапевтического» полного облучения, надо отметить воспаление околоушной железы в первые часы после облучения, покраснение кожи, сухость и отечность слизистых носовых ходов, ощущения боли в глазных яблоках, конъюнктивит.

Самым грозным осложнением служит гематологический синдром. Как правило, данный синдром развивается в первые 8 суток после получения больным дозы облучения.

Хроническая лучевая болезнь

Данная патология формируется под влиянием продолжительного воздействия на организм человека ионизирующей радиации в дозах, которые превосходят предельно допустимые для профессиональной лучевой нагрузки.

Степень выраженности, так же как и время возникновения патологических изменений в пораженных органах и их системах, обусловливаются по большей части характером облучения, которое может быть как общим, так и локальным, суммарной дозой облучения, его типом и интенсивностью, а также физиологическими особенностями структуры и функции того или иного органа. Хроническая лучевая болезнь

характеризуется длительностью и волнообразным течением, обусловленным сочетанием прогрессирующих эффектов повреждения с отчетливыми восстановительными и приспособительными реакциями.

Клиника

В течении хронической лучевой болезни выделяются три периода: формирования заболевания, восстановления и период последствий и исходов хронической лучевой болезни.

По мере увеличения дозы облучения, а также в зависимости от индивидуальных особенностей организма степень развития клинических проявлений может быть легкой (I), средней (II), тяжелой (III) и крайне тяжелой (IV), которые по существу являются фазами в развитии единого патологического процесса и при продолжающемся облучении в достаточно больших дозах последовательно сменяют друг друга.

Ткани и структуры, имеющие большой резерв относительно незрелых клеток, интенсивно обменивающие свой клеточный состав в физиологических условиях (эпителий кожи, кишечника, кроветворная ткань, сперматогенный эпителий), длительно сохраняют возможности морфологического восстановления.

Развивающиеся изменения в системе кровообращения можно квалифицировать как синдром вегетососудистой дисфункции или нейроциркуляторной дистонии. Он выражается общей и регионарной (в сетчатке и сосудах головного мозга) артериальной гипотензией, умеренной брадикардией, быстрым высоким рефлекторным ответом на клино-ортостатические нагрузки. Типичными для развернутой клиники хронической лучевой болезни являются не общие, а регионарные нарушения периферического кровообращения в коже, конечностях, реже – головном мозге, проявляющиеся в виде головных болей, болей в конечностях, повышенной зябкости, общей слабости, иногда преходящих неврологических симптомах. Изменения сердечной деятельности характеризуются нерезко выраженными явлениями миокардиодистрофии, проявляющимися в жалобах на одышку и боли в области сердца, в приглушении тонов и появлении систолического шума на верхушке. На ЭКГ – сглаженность зубца Т и снижение интервала S – T.

При облучении в диапазоне суммарных доз 0,7–1,5 Гр имеющие место незначительные изменения со стороны пищеварительного тракта длительно не сопровождаются какими-либо субъективными или объективными расстройствами пищеварения. При суммарных дозах облучения, превышающих 1,5–4 Гр, снижается секреторная деятельность желез ротовой полости, возникают очаговые незначительно выраженные атрофические процессы в слизистой рта и желудочно-кишечного тракта, учащаются гистаминрезистентные формы ахлоргидрии.

Функциональные сдвиги со стороны нервной системы в доклинической стадии заболевания, соответствующей суммарному уровню доз порядка 0,15–0,7 Гр, носят рефлекторный характер и часто сопровождаются вовлечением в ответную реакцию эндокринной и сердечно-сосудистой систем.

По мере возрастания суммарных доз, а также интенсивности облучения можно выделить три последовательно развивающихся неврологических синдрома хронической лучевой болезни.

Прежде всего имеется в виду синдром нарушений нейровисцеральной регуляции, наблюдающийся при нарастании суммарной дозы до 0,7–1,5 Гр. Он характеризуется асимметричным повышением сухожильных и снижением кожных рефлексов, преходящими вестибулярными расстройствами. Больные жалуются на утомляемость, головные боли, боли в конечностях, головокружения, потливость.

Для астенического синдрома (при суммарной дозе 1,5–4 Гр) характерны общая мышечная гипотония, нарушение физиологического распределения тонуса, легкие нарушения координации, снижение кожных рефлексов, расстройства чувствительности (в виде генерализованных реакций на спонтанную боль и болевое раздражение).

Третий синдром органического поражения нервной системы развивается при высоких дозах облучения (свыше 4 Гр при общем, 10–15 Гр – при местном облучении). В этих случаях наблюдаются симптомы, обычные для той или иной локализации и характера патологического процесса (ишемия, кровоизлияния, образование кисты, некротического участка).

Незначительные изменения в морфологическом составе периферической крови выявляются у лиц, получивших предельно допустимые дозы облучения и превышающие их периодически в 2–3 раза. Они выражаются в виде преходящей лейкопении, тромбоцитопении, ретикулоцитоза. Более существенные изменения в гемограмме обнаруживаются при облучении дозами, систематически превышающими в 2–5 раз предельно допустимые.

Последовательность развития изменений в кроветворной системе при уровне доз 0,001–0,1 Гр в день характеризуется типичной динамикой. В периоде формирования хронической лучевой болезни выявляется нарастающая цитопения за счет уменьшения числа нейтрофилов, лимфоцитов, а позднее – и тромбоцитов. Появление анемии всегда служит неблагоприятным прогностическим признаком и наблюдается лишь при больших суммарных дозах интенсивного облучения.

При облучении в суммарных дозах от 0,15 до 1 Гр не обнаруживается существенных изменений в миелограмме, выявляется лишь незначительное увеличение количества клеток красного ряда и ретикулярных.

При высоких дозах облучения (0,05–0,018 Гр в день и суммарных 1,5–4 Гр) в период формирования хронической лучевой болезни может иметь место угнетение митотической активности клеток костного мозга с развитием признаков его депрессий.

Сведения о состоянии эндокринной сферы при хроническом облучении малочисленны. Развитие стойкой необратимой мужской стерильности имеет место лишь у больных, подвергавшихся лучевой терапии с локальной дозой на яички в 30–40 Гр. У женщин, подвергавшихся общему облучению в суммарных дозах до 4 Гр (разовых – 0,0001–0,001 Гр), не выявлено заметных сдвигов во времени наступления климакса, а также в количестве и течении беременностей, родов.

При профессиональном облучении в щитовидной железе выявляется повышенное включение радиоактивного йода без клинических признаков ее дисфункции. Незначительные сдвиги отмечены также и в деятельности надпочечников.

При тяжести I степени наблюдаются нерезко выраженные нервно-регуляторные нарушения различных органов и систем, особенно сердечно-сосудистой, нестойкая и притом умеренная лейкоцитопения, реже – тромбоцитопения.

При тяжести II степени появляются признаки функциональной недостаточности, особенно пищеварительных желез, сердечно-сосудистой и нервной систем, а также депрессия кроветворения с наличием стойкой лейкоцито– и тромбоцитопении, нарушения обменных процессов.

При тяжести III степени выявляются признаки более глубокого угнетения кроветворения с развитием анемии, обнаруживаются атрофические процессы в слизистой желудочно-кишечного тракта, а также миокардиодистрофия, рассеянный энцефаломиелоз. Ослабление иммунитета влечет за собой инфекционно-септические осложнения. Наблюдаются геморрагический синдром, циркуляторные расстройства.

При хронической лучевой болезни IV степени наблюдаются поносы, выраженное истощение. В связи с тем что такие проявления заболевания в настоящее время практически не встречаются, выделение в классификации IV (крайне тяжелой) степени является условным.

Лечение хронической лучевой болезни основывается на прекращении контакта с источниками радиации.

При I и II степенях тяжести заболевания проводится общеукрепляющая и симптоматическая медикаментозная терапия (тонизирующие средства, инсулин с глюкозой, витаминотерапия, транквилизаторы, препараты брома, снотворные), физиотерапевтические процедуры, лечебная гимнастика, рациональная психотерапия.

При развитии инфекционно-септических осложнений используются антибиотики широкого спектра действия.

Особого внимания заслуживает так называемая лучевая болезнь от внутреннего облучения, которая развивается при попадании радиоизотопов внутрь организма и имеет свои отличительные особенности. На основании причинного принципа ее становления различают полониевую, радиевую, плутониевую болезни. Радиоактивные вещества могут проникать в организм путем ингаляции через дыхательные пути, через желудочно-кишечный тракт (с пищей и водой), а также через кожу, особенно поврежденную.

Преимущественно лучевая болезнь от внутреннего облучения представляет собой хроническое заболевание, хотя при попадании в течение небольшого периода времени больших количеств радиоизотопов, особенно способных более равномерно распределяться, может возникнуть и острая лучевая болезнь.

Клинические проявления лучевой болезни от внутреннего облучения складываются из общих симптомов и поражения органов преимущественного поступления радиоактивных веществ, их депонирования и выведения. Так, при ингаляционном заражении доминируют поражения бронхов и легких, при желудочно-кишечном – расстройства пищеварительного тракта. Кроветворная ткань, как правило, вовлекается в процесс, так как большинство радиоактивных веществ или относительно равномерно распределяется в организме, вызывая его общее облучение, или откладывается в костях, лимфоидной, гистиоцитарной тканях. Другие вещества откладываются преимущественно в печени, почках, селезенке.

Для ускорения элиминации естественных и искусственных радиоактивных изотопов из организма были предложены препараты Ca^{2+}, гормоны, витамины, средства, стимулирующие обменные процессы, комплексообразующие агенты. Однако в целом проблему удаления из организма радиоизотопов еще нельзя считать окончательно решенной, так как при использовании многих из рекомендованных средств имеют место тяжелые осложнения, наиболее существенные из которых связаны с поражением почек.

Глава 7. Лейкопении и агранулоцитозы

Удельный вес лейкопенических состояний среди других заболеваний системы крови довольно велик. Статистические данные свидетельствуют об увеличении за последние годы числа больных с выраженной лейкопенией. Нередко развитие данной патологии находится в определенной связи с применением в лечебной практике новых бактериостатических средств, с воздействием ионизирующей радиации, а также с увеличением эпизодов аллергических заболеваний. В оценке лейкопенических состояний врачу следует избегать двух противоположных тенденций: в одних случаях отсутствует должное внимание к лейкопении, являющейся началом тяжелой патологии системы крови, и не принимаются необходимые профилактические и лечебные меры, в других – любое снижение количества лейкоцитов расценивается как симптом тяжелой патологии с необоснованным применением сильнодействующих лейкопоэтических средств (средств, усиливающих интенсивность образования указанных форменных элементов крови). Поэтому для правильной оценки значения «индивидуальной» лейкопении необходимо по возможности выяснить ее причины и механизм развития, так как только подобное решение вопроса обеспечивает успех лечебно-профилактических мероприятий в каждом отдельном случае. Лейкопении часто сочетаются со значительным уменьшением количества нейтрофилов в периферической крови, поэтому по своей сути они являются нейтропениями или гранулоцитопениями (соответственно – снижение количества нейтрофилов и гранулоцитов).

Причины гранулоцитопении при всем их разнообразии разделяются на экзогенные (действующие извне), эндогенные (возникающие в самом организме) и наследственные. К первой группе факторов относятся некоторые вещества, которые обладают токсическим действием, такие как бензол, толуол, мышьяк, ртуть; некоторые лекарственные препараты; радиация; инфекционные заболевания.

Эндогенными причинами нейтропении могут являться нарушение эндокринной регуляции гранулоцитопоэза, т. е. образования гранулоцитов (тиреотоксикоз, недостаточность функции надпочечников, нарушение функции гипофиза), повышение функции селезенки, аллергические состояния.

Перечисленные лейкопении относят к группе функциональных. Но лейкопения и нейтропения могут быть проявлением нарушения костномозгового кроветворения при системной патологии крови: остром лейкозе, гипо– и апластических состояниях. В ряде случаев не удается выявить причинный фактор, приводящий к развитию гранулоцитопении. В последнее время таких форм становится все меньше.

В последние годы выделяется особая группа наследственных нейтропений (постоянные и периодические нейтропении). Кроме того, лейкопении могут носить симптоматический характер в виде непостоянного гематологического признака при некоторых заболеваниях.

Умеренные бессимптомные лейкопении без каких-либо клинических проявлений обнаруживаются случайно, являются одним из второстепенных и необязательных симптомов разных заболеваний. Характеризуются умеренным снижением количества лейкоцитов (до 3,0–4,0 × 109/л) и нерезкой гранулоцитопенией (40–60% от общего числа нейтрофилов). Функциональные свойства лейкоцитов не изменены. Миелопоэз не нарушен. Костный мозг нормален. Не отмечается также изменений формирования эритроцитов и тромбоцитов. Подобные лейко– и нейтропении носят чаще всего чисто симптоматический характер, сопровождая ряд заболеваний, не относящихся к системе крови (тиреотоксикоз, гастриты, энтероколиты, холециститы и многие др.).

Резко выраженная лейкопения сопровождается обычно резким понижением количества нейтрофилов в периферической крови и носит название агранулоцитоза.

Очень важно определить, когда с уверенностью можно говорить о лейкопении. В существующих руководствах по гематологии и физиологии, а также в справочниках указывается нормальное содержание лейкоцитов, которое составляет 6,0–8,0 × 109/л, и врач при оценке патологических сдвигов исходит из этих цифр.

В последние годы внимание гематологов всех стран привлекает тот факт, что при отсутствии какой-либо патологии у совершенно здоровых людей обнаруживается пониженное количество лейкоцитов (от 4,0 до 2,0–2,5 × 109/л) с умеренной нейтропенией и относительным лимфоцитозом в лейкоцитарной формуле. В этой связи были проведены массовые исследования периферической крови здоровых лиц, что позволило расширить суженную норму количества лейкоцитов от 4,0 до 9,0 × 109/л. В повседневной практике содержание лейкоцитов менее 4,0 × 109/л можно расценивать как лейкопению, а более 9,0 × 109/л – как лейкоцитоз. Расширены и пределы нормальных колебаний процентного содержания палочкоядерных нейтрофилов до 7%, моноцитов – до 10%, лимфоцитов – от 19 до 40%, эозинофилов – до 5%. Поэтому те случаи, когда имеются низкие цифры лейкоцитов (до 4,0–3,0 × 109/л), при которых тщательное клинико-гематологическое обследование и последующее наблюдение не обнаруживают какой-либо патологии, могут расцениваться как «безопасная лейкопения». В развитии такой лейкопении имеет значение прежде всего индивидуальная конституциональная особенность регуляции кроветворения у каждого человека. В таких случаях не требуется никакой терапии, стимулирующей образование в костном мозге и выход в периферическую кровь лейкоцитов.

В основе агранулоцитоза лежит клинико-гематологический синдром, характеризующийся полным или почти полным исчезновением гранулоцитов из периферической крови. За агранулоцитоз следует принимать состояние, характеризующееся снижением числа лейкоцитов до 1 × 109/л (1000 в 1 мм3) и ниже с падением абсолютного числа зернистых лейкоцитов менее 0,5 × 109/л (150 в 1 мм3).

Причины и механизм развития заболевания

Агранулоцитоз разделяется на две основные формы: миелотоксический и иммунный.

Причиной миелотоксического агранулоцитоза могут быть цитостатические факторы любой природы – химиопрепараты (меркаптопурин, метотрексат, циклофосфан, миелобромол, Тио-Тэф), ионизирующая радиация, а также некоторые медикаменты, не использующиеся как химиопрепараты с цитостатической целью, но обладающие иногда подобным побочным эффектом (левомицетин, аминазин).

Механизм миелотоксического агранулоцитоза обусловлен подавлением цитостатическими факторами клетки – предшественницы миелопоэза или полипотентной стволовой клетки.

Аналогичная гематологическая картина наблюдается при острых лейкозах, в терминальной стадии хронического миелолейкоза, метастазах в костный мозг, рака и саркомы, также вызывающих угнетение и остановку нормального кроветворения, следствием чего является агранулоцитоз.

Иммунный агранулоцитоз в отличие от миелотоксического обусловлен не остановкой продукции нейтрофилов, а их гибелью в крови и костном мозге, иногда вплоть до клеток-

предшественниц гранулоцитарного ряда вследствие появления антигранулоцитарных антител (антител против гранулоцитов). Различают гаптеновый иммунный агранулоцитоз и аутоиммунный. Первый возникает под воздействием лекарственных препаратов, являющихся гаптенами (неполными антигенами), к которым относятся аминодопирин, анальгин, бутадион, сульфаниламиды, метилтиоурацил, ртутные, мочегонные, противотуберкулезные препараты – ПАСК, фтивазид, тубазид. Соединение антител с антигенами, фиксирующимися на поверхности лейкоцитов, сопровождается агглютинацией («склеиванием») и гибелью клеток. При аутоиммунном агранулоцитозе антилейкоцитарные антитела (антитела против лейкоцитов) возникают вследствие извращенной реакции иммунной системы с образованием аутоантител к лейкоцитам с неизмененной антигенной структурой. Часто наблюдаются при больших коллагенозах (системная красная волчанка, ревматоидный полиартрит).

В развитии миелотоксического агранулоцитоза решающая роль принадлежит величине повреждающего воздействия – дозам медикамента, ионизирующей радиации, степени подавляющего эффекта атипичных клеток при опухолевых процессах. При иммунном агранулоцитозе доза причинного фактора не имеет решающего значения, так как важнейшая роль в данном случае принадлежит индивидуальной чувствительности организма.

Клиника

В клинических проявлениях миелотоксического и иммунного агранулоцитозов имеются различия. Иммунный агранулоцитоз, связанный с приемом медикаментов гаптенового ряда, чаще развивается остро, с быстрым нарастанием симптомов. Вскоре после приема медикаментов развиваются гранулоцитопения или агранулоцитоз, высокая лихорадка и быстрое присоединение инфекционных осложнений (ангина, стоматит, кандидамикоз носоглотки, иногда – и слизистой пищевода). Септические осложнения представляют основную опасность для жизни больного. Некротическая ангина является классическим проявлением агранулоцитоза. На миндалинах обнаруживаются грязно-серый налет, затем – некроз и язвы. Некротизация захватывает язычок, мягкое и твердое небо; часто возникает кровотечение. Однако некрозы могут локализоваться также в кишечнике, протекая с тифоподобной картиной, в пищеводе, мочевом пузыре, женских половых органах. В легких нередко развивается пневмония, которая протекает атипично, часто приводит к образованию абсцесса, гангрены. Печень может быть умеренно увеличена, размеры селезенки, как правило, не изменены. Желтуха встречается довольно редко; в моче – умеренная альбуминурия (белок в моче), связанная с септическим состоянием.

При иммунном агранулоцитозе со стороны крови отмечается лейкопения, абсолютный агранулоцитоз. Число эритроцитов, ретикулоцитов, тромбоцитов не изменено. Геморрагический синдром не выражен. Костный мозг не опустошен, наблюдается небольшое снижение его клеточного состава. Лишь при обострениях агранулоцитоза наступает опустошение костного мозга.

Миелотоксический агранулоцитоз имеет особенности клинической и гематологической картины, что определяется спецификой его развития – высокой чувствительностью к повреждению стволовых и созревающих клеток костного мозга и очень малой чувствительностью зрелых элементов. Он начинается внезапно. Без каких-либо субъективных признаков болезни в крови снижается содержание лейкоцитов и, как правило, ретикулоцитов и тромбоцитов. Первые внешние признаки болезни: лихорадка, стоматит, «агранулоцитарная ангина», геморрагический синдром – выявляются на фоне

глубоких изменений в периферической крови и резкого снижения клеточности костного мозга.

В то же время поражение слизистой оболочки ротоглотки и желудочно-кишечного тракта с развитием некротической энтеропатии является одним из наиболее постоянных признаков миелотоксического агранулоцитоза, имеющим двоякое происхождение.

К инфекционным осложнениям агранулоцитоза относятся также сепсис (нередко стафилококковый), медиастинит (воспаление средостения) и пневмонии. При этом пневмонии протекают на фоне скудных физикальных и рентгенологических данных.

Диагноз агранулоцитоза следует обязательно дифференцировать с острым лейкозом (его лейкопенической формой).

Диагностические ошибки возможны в обоих направлениях, чаще всего это касается морфологических ошибок, когда значительный процент лимфобластов принимают за лимфоциты, поскольку и те и другие имеют некоторые черты сходства. В ряде случаев возможен «агранулоцитарный старт» острого лейкоза, который в начале заболевания ошибочно квалифицируется как агранулоцитоз. В дальнейшем же развивается типичная лейкемическая стадия острого лейкоза. В отличие от апластической анемии при агранулоцитозе нет анемического и тромбоцитопенического синдрома.

Прогноз при пластических (функциональных) формах агранулоцитоза благоприятный, в течение 2–3 недель наступают клиническое выздоровление и полная репарация (восстановление) крови. При апластических формах прогноз более серьезен, однако при своевременной и обоснованной терапии возможно выздоровление.

Признаком начинающегося восстановления кроветворения у больных агранулоцитозом является моноцитоз (увеличение количества моноцитов) с наличием их предшественников в крови.

Лечение

Основная роль в борьбе с цитопеническими состояниями принадлежит профилактике. Учитывая выраженные воздействия лучистой энергии, производных бензола, необходимы строгие меры защиты лиц, систематически подвергающихся воздействию этих факторов. Одними из таких мероприятий являются контроль за составом крови у них и своевременные мероприятия по обеспечению мер безопасности. Это определяет наиболее эффективную форму динамического клинико-гематологического контроля – диспансерное наблюдение всех лиц с лейкопенией, нейтропенией и цитопенией.

Далеко не каждое снижение количества лейкоцитов требует энергичной, стимулирующей образование лейкоцитов терапии. Такая терапия необходима там, где лейкопения является следствием нарушения функции костного мозга. Терапевтические мероприятия при лейкопениях различного происхождения зависят от их выраженности и клинических проявлений. В настоящее время в клинике применяется значительное количество препаратов, обладающих способностью стимулировать созревание гранулоцитов. К их числу относятся нуклеиновокислый натрий, пентоксил, лейкоген, батилол, которые являются физиологическими стимуляторами лейкопоэза. Однако лечебная эффективность этих препаратов оправдана лишь при умеренной лейкопении, особенно медикаментозной.

В лечебной тактике агранулоцитоза необходимо исключение цитостатических препаратов, ионизирующего излучения, медикаментозных гаптенов. Особое значение имеет создание асептических условий (помещение больных в боксы или изоляторы с установленными бактериоцидными лампами, ультрафиолетовое облучение палат), санация кожи и слизистых оболочек.

Лечение бактериальных осложнений антибиотиками должно быть неотложным с первых дней диагностирования агранулоцитоза. Используются антибиотики широкого спектра и в больших дозах (пенициллин, ампициллин, цепорин, гентамицин).

При иммунном агранулоцитозе лечение антибиотиками проводят до восстановления лейкограммы и ликвидации бактериальных осложнений. С целью снижения степени гранулоцитопении и ее продолжительности важно применение лейкоцитарной, а для борьбы с тромбоцитопеническими кровотечениями (главным образом, при миелотоксической форме агранулоцитоза – цитостатической болезни) – и тромбоцитарной массы. Для профилактики и лечения некротической энтеропатии используют подавление патогенной кишечной флоры со стерилизацией кишечника при помощи антибиотиков (канамицин, ристомицин, нистатин), а также внутривенное питание больных. В терапии иммунного агранулоцитоза основную роль играют кортикостероидные гормоны.

Преднизолон, преднизон, триамоинолон, дексаметазон используются как средства десенсибилизирующие, подавляющие образование агрессивных антител и стимулирующие созревание гранулоцитов. Восстановление белого ростка костного мозга в таких случаях идет быстро. С нормализацией числа лейкоцитов, обычно через 10–14 дней, доза гормонов сокращается не менее чем наполовину. Лечение гормонами прерывистыми курсами продолжается до полного выздоровления и до исчезновения аутоиммунных антител. При выраженных язвенно-некротических проявлениях необходима известная осторожность в отношении использования кортикостероидов. Больным миелотоксическим агранулоцитозом стероидные гормоны противопоказаны.

Прогноз при иммунном агранулоцитозе относительно благоприятен. Раннее и правильное лечение может привести к выздоровлению. При миелотоксическом агранулоцитозе прогноз зависит от тяжести поражения. Общая летальность при агранулоцитозе – около 25%, в основном за счет некротической энтеропатии, общего сепсиса, гангрены, чаще – при миелотоксической форме.

Лица, болевшие агранулоцитозом, нуждаются в диспансерном наблюдении. Это особенно относится к тем больным, которые выписываются из стационара в удовлетворительном состоянии с достаточным числом лейкоцитов (3000–4000), но нередко с низким содержанием гранулоцитов. Это свидетельствует о недостаточном и неустойчивом восстановлении кроветворения. Периодический гематологический контроль периферической крови больных позволяет обнаружить постепенное падение числа гранулоцитов. Профилактика реальна при условии известной причины развития данного заболевания. В частности, должен быть абсолютно исключен медикамент, вызвавший агранулоцитоз или лейкопению.