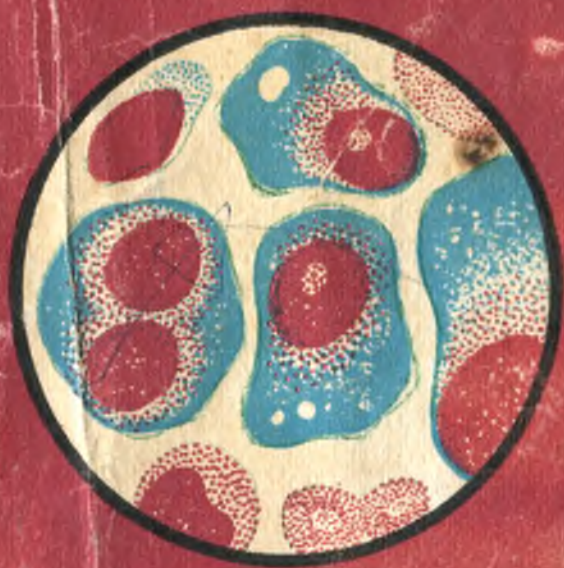


Н. М. ЗУБАРЕВА

Болезни системы крови



ИЗДАТЕЛЬСТВО·МЕДИЦИНА·1979

К. М. Зубарева

Болезни системы крови

Допущено Главным управлением учебных заведений Министерства здравоохранения СССР в качестве учебного пособия для студентов медицинских институтов



Москва · «Медицина» · 1979

УДК 616.15(0.75.8)

Болезни системы крови. К. М. ЗУБАРЕВА. М.: «Медицина», 1979, 120 с., ил.

В пособии в доступной форме с новейших позиций изложены основные вопросы гематологии. Освещены принципиально новые взгляды на процессы кроветворения. Приведены современные данные об этиологии, патогенезе, клинике и лечении наиболее распространенных и некоторых редко встречающихся заболеваний крови — анемий, гемобластозов и геморрагических синдромов.

Приведенные в пособии классификации и распределение нозологических форм по разделам имеют целью систематически изложить учебный материал для облегчения его усвоения.

С учетом обучения в советских вузах иностранных студентов в пособие включены данные о патологии крови, распространенной в жарких странах.

В учебном пособии 15 рис.

Пособие написано в соответствии с программой, утвержденной Министерством здравоохранения СССР, предназначено для студентов V и VI курсов медицинских институтов.

Рецензенты:

зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета II МОЛМИ им. П. И. Пирогова

проф. В. В. Мурашко;

I МОЛМИ им. И. М. Сеченова

канд. мед. наук Л. В. Козловская.

З $\frac{50900-270}{039(01)-79}$ 11-79. 4112010000

ВВЕДЕНИЕ

Ученые о болезнях крови — гематология — представляет собой один из наиболее быстро развивающихся разделов внутренней медицины. Особенно большие изменения произошли в гематологии за последние годы. Бурное развитие молекулярной биологии, генетики, иммунологии и иммуногематологии, а также использование новейших методов, позволяющих проникнуть в интимные механизмы жизни отдельной клетки, во многом изменили существовавшие представления как о самом кроветворении, так и о механизмах возникновения, развития и течения многих болезней крови.

Общепринятое представление о ретикулярной клетке как родоначальнице кроветворения в настоящее время отвергнуто. Это привело к изменениям не только в терминологии, но и в представлениях о процессе кроветворения. Более глубокое проникновение в сущность многих заболеваний позволило найти новые лекарственные средства и выработать иные подходы к терапии некоторых заболеваний, считавшихся ранее безнадежными.

Классификации болезней крови, особенно злокачественных, подверглись пересмотру и изменениям. Приводимые в пособии классификации и распределение отдельных патологических форм по разделам преследуют главным образом цель систематического изложения сложного материала для облегчения учебного процесса.

ОБЩИЕ ДАННЫЕ О КРОВЕТВОРЕНИИ

Источником кроветворной ткани является средний зародышевый листок — мезенхима; родоначальная клетка всех форменных элементов крови названа стволовой.

Длительное время существовало представление, что клетки крови развиваются из элементов стромы — ретикулярных клеток костного мозга и других кроветворных органов. Однако при многочисленных попытках культивировать или пересаживать клетки стромы был получен рост только стромальных элементов; развития же клеток крови не наблюдалось.

При трансплантации клеток костного мозга в селезенку смертельно облученных мышей, у которых были убиты собственные элементы кроветворения, возникали кроветворные колонии. Эти эксперименты свидетельствовали о том, что предшественники форменных элементов крови — стволовые клетки — находятся среди клеток костного мозга, а не среди клеток его стромы. Клетки стромы костного мозга (ретикулярные, эндотелиальные) участвуют в кроветворении, создавая специфическое микроокружение для родоначальных кроветворных клеток. Роль их до конца не изучена.

В связи с этими новыми данными возникла необходимость в создании схем кроветворения, отражающих современные представления о процессе созревания клеток крови. Поскольку стволовые клетки не относятся к ретикулярным, последние в новые схемы кроветворения не включены. На рис. 1 приведена схема, предложенная И. Л. Чертковым и А. И. Воробьевым. Основное ее отличие от старых схем состоит в выделении трех отделов родоначальных клеток: отдела стволовых клеток, отдела клеток — предшественников миело- и лимфопоэза и отдела унипотентных клеток-предшественников.

Стволовые родоначальные клетки (см. рис. 1, первый ряд схемы) являются полипотентными клетками-предше-

недифференцированные клетки

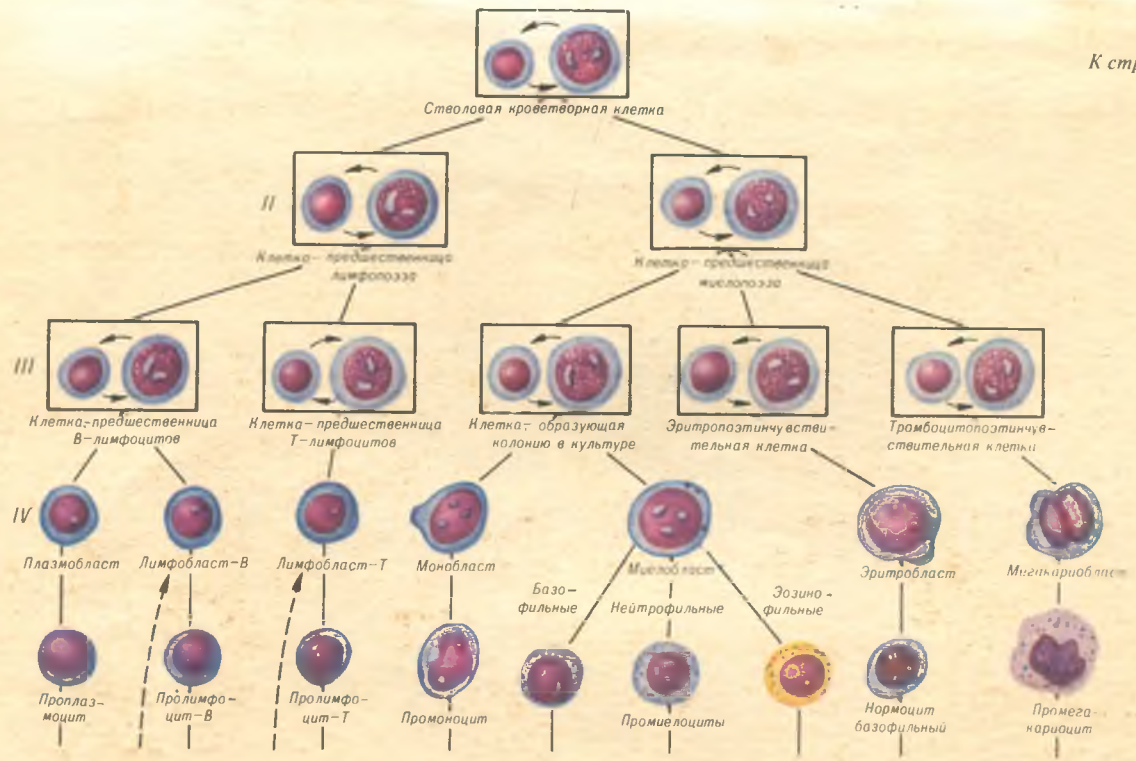


Рис. 1. Современная схема кроветворения (по И. Л. Черткову и А. И. Воробьеву).

I — класс полипотентных клеток-предшественниц; II — класс частично детерминированных полипотентных клеток-предшественниц; III — класс унипотентных клеток-предшественниц; IV — класс морфологически распознаваемых пролиферирующих клеток;

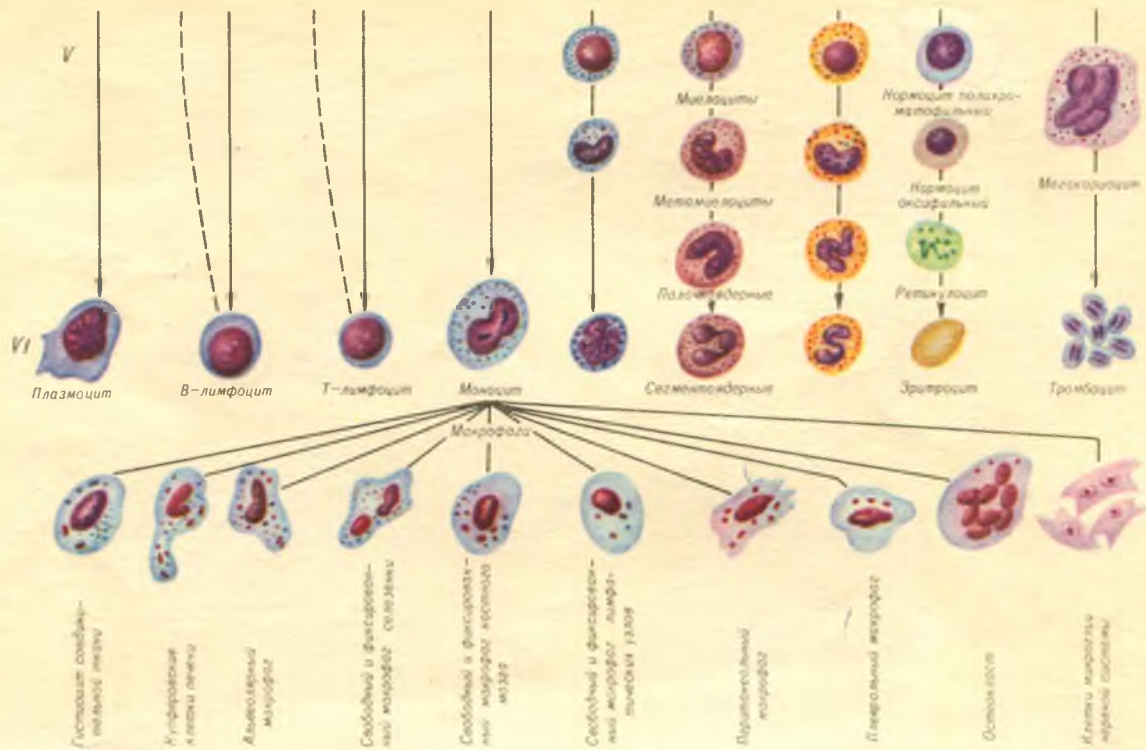


Рис. 1. Современная схема кроветворения (по И. Л. Черткову и А. И. Воробьеву).
 V — класс созревающих клеток; VI — класс зрелых клеток.

ствениками. Они способны превращаться в предшественников всех других клеток крови. Последнее положение было подтверждено опытами на мышах с радиационными маркерами, т. е. клетками, в которых с помощью облучения были получены стойкие изменения хромосом. При трансплантации этих клеток смертельно облученным мышам в дальнейшем подобные «поломки» хромосом наблюдались во всех клетках и миелоидного, и лимфатического рядов реципиентов.

Морфология стволовых клеток пока точно не охарактеризована, так как она быстро меняется в зависимости от фазы жизненного цикла клетки. В фазе покоя стволовая клетка представляет собой круглую клетку (малый лимфоцит Максимова), в фазе деления становится похожей на бластную клетку. Обычно 90% стволовых клеток находятся в покое и лишь 10% — в фазе деления. Средний диаметр стволовой клетки составляет 8—10 мкм, ядро светло-пурпурное, круглое, с 1—2 большими ядрышками, цитоплазма узкая, светло-голубая, не содержит зернистости.

При делении стволовые клетки могут не только воспроизводить самих себя (т. е. поддерживать популяцию), но и дифференцироваться в более зрелые клетки. При этом возникают две разновидности клеток, которые морфологически выглядят одинаково (так же, как их предшественница). Из одной разновидности развиваются лимфатические и плазматические элементы, из другой — миелоидные (грануло-, эритро- и тромбоцитарный ряды). Эти клетки-предшественницы называют также полустволовыми, или частично детерминированными (см. рис. 1, второй ряд схемы). Полустволовые клетки способны и к самоподдержанию, и к дифференцированному делению, при котором возникает класс унипотентных клеток-предшественниц (см. рис. 1, третий ряд схемы). Морфологически унипотентные клетки тоже мало отличаются от других клеток-предшественников, но четко детерминированы. Под влиянием специфических воздействий одни из них в культуре клеток дают колонии грануло- и моноцитарного ряда, другие — эритроцитарного (эритропоэтинчувствительные клетки), некоторые являются предшественниками тромбоцитобразования, и, наконец, имеются клетки — предшественники лимфоцитов и плазматических клеток.

В результате деления унипотентных клеток-предшественников возникает класс (см. рис. 1, четвертый ряд схемы) морфологически распознаваемых пролиферирую-

щих клеток. К ним относятся лимфообласты, плазмообласты, миелообласты, эритрообласты, монообласты, мегакариобласты. Деление их приводит к появлению созревающих (т. е. уже неспособных к самоподдержанию) клеток.

Название всех клеток из класса созревающих оканчивается на «цит»: проплазмоциты, пролимфоциты, промоноциты, промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты, пропромоциты, мегакариоциты. В результате их деления возникает класс зрелых клеток, которые уже не делятся. К этому классу относятся ретикулоциты, эритроциты, палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы, эозинофилы и базофилы, моноциты, тромбоциты, плазмоциты (плазматические клетки) и лимфоциты. Однако часть лимфоцитов периферической крови при определенных условиях способна к митотическому делению (к так называемой реакции бласттрансформации).

Клетки, вышедшие из костного мозга в циркулирующую кровь, продолжают изменяться функционально. Постепенно в них меняется состав ферментов, уменьшается активность биохимических процессов и выработка энергии. В результате клетки стареют, разрушаются и фагоцитируются макрофагами. Почти все продукты их распада вновь используются в процессе кроветворения.

В современной схеме кроветворения выделены клетки — предшественники В-лимфоцитов и плазматических клеток и клетки — предшественники Т-лимфоцитов.

Т-лимфоциты (тимусзависимые) дифференцируются из своих предшественников (см. рис. 1, третий ряд схемы) в присутствии тимических факторов. Они осуществляют клеточный иммунитет и стимулируют с помощью митогенетических факторов выработку антител В-лимфоцитами.

В-лимфоциты и плазматические клетки имеют одну общую клетку-предшественницу (см. рис. 1, третий ряд схемы) и поэтому являются генетически близкими. В-лимфоциты осуществляют гуморальный иммунитет; на поверхности их находятся иммуноглобулины, выявляемые по интенсивности свечения (проба Кунса), и рецептор для комплекса антиген — антитело — C_3 -фактор комплемента.

Специфическая регуляция дифференцировки клеток лимфатического ряда зависит от внешних воздействий, которыми являются главным образом антигены. Повторные воздействия антигеном приводят к резкому усилению ответа за счет формирования клона клеток иммунологической памяти к данному антигену.

В крови здоровых людей Т-лимфоциты составляют приблизительно 75%; остальные клетки — это В-лимфоциты. В последнее время появились сообщения о присутствии в крови так называемых нулевых лимфоцитов, не относящихся к Т- и В-лимфоцитам, поскольку они не содержат специфичных для Т- или В-лимфоцитов маркеров.

Особенностью современной схемы кроветворения является включение макрофагов в моноцитарный ряд. В костном мозге эти клетки носят характер монобластов, в крови циркулируют (недолго) в виде моноцита, а в тканях имеют вид свободных или фиксированных макрофагов. Все клетки этого ряда способны к фагоцитозу и пиноцитозу, имеют рецепторы для иммуноглобулинов и комплемента и обладают свойством прилипать к стеклу. Они объединены в систему фагоцитирующих мононуклеаров.

В отличие от ранее принятых схем кроветворения промежуточные формы красных кровяных клеток предложено называть не нормобластами, а нормоцитами, поскольку эти клетки не являются стволовыми, а относятся к классу созревающих клеток, в котором клетки других рядов все имеют окончание «цит». Это терминологическое изменение логично, однако в литературе и учебно-лабораторной практике используется не всеми.

В нормальном костном мозге стволовые клетки и другие «бласты» (лимфо-, миело-, эритро-, моно-, мегакарио-) встречаются в очень малом количестве. Число их возрастает только в случаях патологического кроветворения. Поскольку клетки-предшественницы (стволовые) могут находиться в двух морфологически разных вариантах — лимфоцитоподобном и бластном, при подсчете миелограммы предложено выделять недифференцируемые бластные клетки и лимфоидные клетки, хотя среди них могут быть и истинные лимфоциты, и стволовые клетки, находящиеся вне митоза в момент исследования.

При исследовании костного мозга здоровых людей получают различное процентное содержание клеток, поэтому общепринятой формулы костного мозга нет. Сопоставление миелограмм нескольких авторов позволяет представить следующие средние цифры состава костного мозга (см. таблицу).

При оценке состояния костного мозга основное значение следует придавать соотношению молодых и более зрелых форм (зрелых в норме всегда больше), а также необ-

**Морфологическая картина стерпального пунктата
здоровых людей**

Клеточные элементы	Содержание клеток, %
Лимфоидные клетки и лимфоциты	10,0—13,0
Недифференцированные бласты	0,1—1,0
Миелобласты	0,2—1,7
Промиелоциты	2,0—3,0
Миелоциты:	
нейтрофильные	3,0—12,0
базофильные	0—0,2
эозинофильные	0,6—1,0
Метамиелоциты (юные):	
нейтрофильные	8,0—14,0
базофильные	0—0,2
эозинофильные	0,2—1,5
Палочкоядерные:	
нейтрофильные	12,0—33,0
базофильные	0—0,2
эозинофильные	0,6—1,0
Сегментоядерные:	
нейтрофильные	20,0—27,0
базофильные	0,4—0,8
эозинофильные	1,0—1,3
Монобласты	0,1—0,5
Промоноциты	0,2—0,5
Моноциты	1,0—2,0
Плазматические клетки	0,4—1,6
Ретикулярные »	1,0—1,5
Мегакариоциты	0,4—0,6
Эритробласты	0,2—1,0
Пронормоциты (пронормобласты)	1,0—1,2
Нормоциты (нормобласты):	
базофильные	1,0—4,6
полихроматофильные	6,0—8,0
оксифильные	12,0—14,0
Мегалобласты	Нет

ходимо сопоставлять мпелограмму и картину периферической крови.

Клеточный состав крови в организме человека довольно постоянный. В ходе различных физиологических процессов наблюдаются те или иные отклонения в составе периферической крови, но они быстро исчезают благодаря совершенству процессов, регулирующих кроверазрушение и кроветворение.

Вся система крови и происходящие в ней процессы тесно связаны между собой, поэтому при патологических состояниях система крови отвечает качественными и количественными изменениями всех своих элементов. Однако патологический процесс может в различной степени касаться кроветворения или кроворазрушения, затрагивать в равной степени ту или другую группу клеток крови. В зависимости от этого все болезни системы крови в данном пособии излагаются в специальных разделах: анемии, гемобластозы и геморрагические диатезы. Это деление в известной мере условно. Так, например, анемии могут быть не только заболеваниями собственного генеза; иногда они развиваются при гемобластозах и геморрагических диатезах. В равной мере геморрагические синдромы, связанные с тромбоцитопенией, присущи некоторым гемобластозам.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ. КЛАССИФИКАЦИЯ АНЕМИЙ

В группу анемий входит много заболеваний и патологических состояний, для которых общим является малокровие.

Под малокровием понимают изменение состава крови: уменьшение или количества эритроцитов, или содержания гемоглобина в единице объема крови. В том и в другом случае нарушается основная функция эритроцитов — перенос кислорода к тканям организма.

При значительной степени малокровия или быстрого его развития в организме наступают тяжелые нарушения, связанные в первую очередь с гипоксией. Больше всего гипоксия отражается на функциях центральной нервной системы и сердца. Именно гипоксия при любой форме анемии вызывает утомляемость, слабость, головокружение, ухудшение памяти. Гипоксия приводит к дистрофии миокарда, что клинически проявляется одышкой, сердцебиением, иногда нарушением ритма, приступами стенокардии. Тяжелая миокардиодистрофия может стать причиной недостаточности кровообращения вплоть до III степени ее.

При выраженной анемии нарушается способность эритроцитов участвовать в связывании бикарбонатов и щелочей со слабыми органическими кислотами, что приводит к развитию ацидоза. Обычно для уменьшения этих нарушений включаются приспособительные механизмы: наступает увеличение скорости кровотока, минутного объема крови (главным образом за счет увеличения числа сердечных сокращений), повышение утилизации кислорода тканями, основного обмена и т. д.

О степени анемии судят по показателю гематокрита, который дает представление о соотношении объема фер-

менных элементов крови (главным образом эритроцитов) и объема плазмы в 1 л (1 мл) цельной крови. Гематокрит в норме колеблется в пределах 36—48%. По Международной системе величина гематокрита выражается в литрах на литр, т. е. 0,36—0,48 л/л. В зависимости от цветового показателя анемии могут быть нормохромными (цветовой показатель 0,9—1,0), гипохромными (0,8 и ниже) и гиперхромными (выше 1,0). Нередко анемии сопровождаются изменением размеров эритроцитов. По этому признаку различают анемии нормоцитарные (с нормальным средним диаметром эритроцитов 7,2 мкм), макроцитарные (более 8 мкм) и мегалоцитарные (12—20 мкм). Однако такое разделение анемий лишь частично позволяет судить об их сущности.

Наиболее целесообразно делить анемии по механизму их возникновения, так как это дает возможность выбора патогенетического лечения.

До настоящего времени в основе большинства классификаций лежит предложенное М. П. Кончаловским распределение анемий на три большие группы: связанные с кровопотерями; обусловленные нарушением кровообразования и связанные с повышенным кроворазрушением. Однако по мере изучения этиологии и патогенеза заболеваний, разработки новых методов терапии, иногда в корне меняющих течение заболевания, возникают новые взгляды на сущность самого заболевания и на его место в классификации. С этой точки зрения уже сейчас отнесение некоторых видов анемий к той или иной группе вызывает споры. Так, например, установлено, что почти все железодефицитные анемии являются по патогенезу постгеморрагическими; их можно в равной мере относить как к первой, так и ко второй группе. Далее, в большинстве случаев наследственных анемий, считающихся гемолитическими, в основе повышенного гемолиза лежит неправильное формирование эритроцитов или гемоглобина, поэтому они в какой-то мере могут быть отнесены и к группе анемий с нарушенным кровообразованием. Однако, поскольку при этих анемиях основным клиническим проявлением является гемолиз, эти анемии целесообразнее включать в группу гемолитических.

Ниже приводится один из вариантов современной классификации анемий, построенной по патогенетическому принципу. В нее включены только основные клинические формы.

Классификация анемий (упрощенный вариант)

Патогенетический механизм	Основные клинические формы
I. Анемии вследствие кровопотерь (постгеморрагические)	Острая постгеморрагическая Хроническая постгеморрагическая
II. Анемии вследствие нарушенного кровообразования	
1. Железодефицитные анемии	Ювенильный хлороз Анемия беременных и кормящих женщин Агастральная, анэнтеральная Нутритивная (у детей) Наследственные Приобретенные
2. Железонасыщенные анемии (сидероахрестические)	Болезнь Аддисона — Бирмера Симптоматическая при раке желудка, агастральная (гастрэктомия, эзофагоэноанастомоз), анэнтеральная (резекция тонкой кишки), глистная (дифиллоботриозная), анемия при спру, целиакии и других энтеропатиях
3. Анемии при дефиците витамина В ₁₂ и фолиевой кислоты (мегалобластные)	Анемия беременных женщин Мегалобластная анемия при эритромиелозе
4. В ₁₂ (фолиево)-ахрестические анемии	При интоксикации, при лучевой болезни, медикаментозные
5. Гипопластические (апластические) анемии	Наследственные гипопластические анемии
6. Метапластические анемии	При лейкозах, метастазах рака
III. Анемии вследствие усиленного кроворазрушения (гемолитические)	
1. Эритроцитопатии	Наследственный микросфероцитоз Ночная пароксизмальная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы — Микели)
2. Ферментопатии	Острая и хроническая гемолитическая анемия при дефиците фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6 ФДГ), фавизм Острые гемолитические анемии при дефиците ферментов гликолиза, обмена глутатиона, нуклеотидов
3. Гемоглобинопатии	Серповидно-клеточная анемия Гемоглобинозы С, D и др. Анемии при нестабильных гемоглобинах Талассемии

Патогенетический механизм	Основные клинические формы
4. Анемии, связанные с воздействием антител, прямых гемолизинов и других повреждающих факторов	Аутоиммунные Изоиммунные Анемии при действии прямых гемолизинов (отравление гемолитическими ядами, солями тяжелых металлов, разрушение паразитами и пр.)

1. АНЕМИИ ВСЛЕДСТВИЕ КРОВОПОТЕРЬ (ПОСТГЕМОМОРРАГИЧЕСКИЕ)

ОСТРАЯ ПОСТГЕМОМОРРАГИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

Этиология и патогенез. Острая постгеморрагическая анемия возникает в результате значительной кровопотери, которая может наступить при ранениях, травмах, операциях, внутренних кровотечениях и т. д. Распознавание острой кровопотери особенно важно при скрытом внутреннем кровотечении.

Патогенез нарушений при острой кровопотере связан главным образом с уменьшением объема крови в сосудах (гиповолемией) и в меньшей степени — с самой анемией. Несоответствие емкости системы кровообращения и объема циркулирующей крови сопровождается спазмом артериол, снижением гидростатического давления в капиллярах и переходом перикапиллярной жидкости в сосудистое русло. Этот механизм восполняет до 10—15% объема циркулирующей крови. Если снижение сердечного выброса продолжается, изменяются реологические свойства крови, возникает агрегация клеток, микротромбозы — явление сладжа (отстой). Наступает тяжелое нарушение микроциркуляции, еще более усиливающее гипоксию, вызванную кровопотерей. В очень тяжелых случаях на фоне кровотечения развивается тромбгеморрагический синдром, связанный с израсходованием свертывающих факторов крови на тромбообразование.

Клиническая картина острой постгеморрагической анемии зависит от степени и скорости кровопотери, а также от исходного состояния больного. При потере до 500 мл

крови в положении лежа пульс учащается на 5—10 в минуту, артериальное давление снижается мало, но при переходе в вертикальное положение может наступить обморок. При потере до 1000 мл крови у больных появляется двигательное беспокойство. Кожные покровы бледные, но теплые, пульс учащен до 90—100 в минуту. Переход в вертикальное положение сопровождается падением давления и потерей сознания.

В результате потери 1500 мл крови появляются резкая слабость, шум в ушах, головокружение, потемнение в глазах, одышка (цианоз не виден из-за анемии). Больной бледен, покрыт холодным липким потом. Пульс малый, частый, частота более 100 в минуту. Артериальное давление меньше 100 мм рт. ст. Если быстро не восполнить кровопотерю, наступают тяжелый шок и смерть.

Снижение диуреза соответствует степени кровопотери; в тяжелых случаях наступает анурия и развивается почечная недостаточность.

Уровень гемоглобина и количество эритроцитов не являются надежным критерием степени кровопотери. В первые минуты из-за уменьшения массы циркулирующей крови содержание гемоглобина может оказаться даже высоким. При поступлении тканевой жидкости в кровяное русло эти показатели могут снижаться и при прекратившемся кровотечении. Более достоверным показателем острой кровопотери в первые часы является уменьшение времени свертывания крови. На 2-е сутки увеличивается количество ретикулоцитов, достигающее максимума на 4—7-й день. Число лейкоцитов в первые дни кровотечения снижается; через 3—5 дней появляется умеренный лейкоцитоз.

При остром кровотечении происходит одновременная потеря и эритроцитов, и железа, поэтому цветовой показатель остается нормальным. У больных с сопутствующими заболеваниями, уменьшающими всасывание железа, цветовой показатель может в дальнейшем становиться низким из-за плохого пополнения потери железа.

Диагноз при наружном кровотечении бывает ясен. При внутреннем обильном кровотечении острую постгеморрагическую анемию дифференцируют от инфаркта миокарда и шока другой природы.

Лечение должно быть прежде всего направлено на остановку кровотечения, замещение потерянной жидкости, борьбу с шоком, а затем на восстановление состава крови.

Замещение потерянной жидкости может быть достигнуто комбинацией трансфузий крови, плазмонаполнителей и введением реополиглобулина, устраняющего сладж-синдром. Такое комбинированное лечение оказывается гораздо более эффективным и менее опасным (несовместимость, заражение сывороточным гепатитом и т. д.), чем переливание одной лишь крови.

Полиглобулин — хороший плазмозаменитель. Он удерживается в сосудистом русле до нескольких суток, обеспечивая устойчивость объема циркулирующей крови. Солевые растворы остаются в сосудистом русле недолго, но их введение целесообразно для восстановления состава тканевой жидкости.

Наилучшим средством предупреждения и лечения нарушений микроциркуляции является введение низкомолекулярного декстрана — реополиглобулина. Реополиглобулин «притягивает» в сосудистое русло большое количество воды из тканей, снижает вязкость крови, вызывает дезагрегацию эритроцитов и тромбоцитов, препятствуя тромбообразованию непосредственно, а также образуя комплексные соединения с фибриногеном, протромбином и VIII фактором.

При острой кровопотере не следует терять времени на определение группы крови, резус-принадлежности и совместимости крови, а нужно немедленно приступить к восполнению потерянного объема коллоидными кровезаменителями (полиглобулин, желатиноль, поливинол) или соевыми растворами, одновременно подготавливая все для переливания крови. Эти мероприятия необходимо начинать прямо на месте нахождения больного и во время транспортировки в больницу, используя методы временной остановки кровотечения.

При кровопотере средней тяжести (до 1000 мл) объем крови может быть восстановлен за счет 60% кровезаменителей и 40% крови. При отсутствии коллоидных замещителей вводят солевые растворы, но объем их должен быть в 3—4 раза большим.

При тяжелой кровопотере (1500 мл) восполнение потерянной жидкости должно производиться на 60% за счет крови и на 40% за счет кровезаменителей, лучше всего реополиглобулина. При падении артериального давления ниже 75 мм рт. ст. кровь нужно переливать внутриаартериально. На каждые 500 мл перелитой цитратной крови необходимо вводить 10 мл 10% раствора хлорида кальция или

20 мл 10% раствора глюконата кальция для коррекции метаболических нарушений.

В связи с тем что кровопотеря сопровождается надпочечниковой недостаточностью, необходимо вводить кортикостероидные гормоны (от 90 мг и более). Применение катехоламинов (адреналин, порадрепалин, мезатон) с целью подъема давления является вредным, так как усиливает спазм артериол и сладж-синдром, а также увеличивает гипоксию тканей, истощая запасы кислорода.

После выведения больного из тяжелого состояния проводят лечение анемии препаратами железа (см. Лечение железодефицитных анемий), назначая питание, богатое белками и витаминами, отдых.

ХРОНИЧЕСКАЯ ПОСТГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ (см. подраздел «Железодефицитные анемии»).

II. АНЕМИИ ВСЛЕДСТВИЕ НАРУШЕННОГО КРОВООБРАЗОВАНИЯ

Нарушение кроветворения возникает обычно или при дефиците гемопоэтических веществ, или при неспособности костного мозга усвоить их.

При недостатке гемопоэтических веществ может нарушаться как синтез гема (наблюдается главным образом при дефиците железа), так и нормальная дифференцировка клеток — предшественников эритропоэза в зрелые клетки красного ряда (отмечается при дефиците витамина В₁₂ и фолиевой кислоты). Существуют также смешанные формы дефицитных анемий.

Анемии, возникающие при недостаточном количестве основных гемопоэтических веществ, по при отсутствии их усвоения костным мозгом, получили название ахрестических (от греческого *achresia*, что значит «не использовать»). Причиной неусвоения чаще всего бывает дефицит или блокада ферментов, осуществляющих синтез веществ, необходимых для использования костным мозгом железа или витамина В₁₂.

Нарушение кроветворения может возникать при поражении самого костного мозга, что наблюдается при интоксикациях, воздействии ионизирующей радиации, метастазах опухолей, метаплазии костного мозга.

1. ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ АНЕМИИ (ХЛОРАНЕМИИ)

К этой группе относятся анемии, в возникновении которых главную роль играет дефицит железа в организме.

Этиология и патогенез. Причины возникновения железозедефицирных анемий различны. Большинство случаев связано со скрытыми или явными длительными кровопотерями (хронические постгеморрагические анемии). Причиной дефицита железа могут быть усиленный его расход (например, при беременности и кормлении ребенка), сниженное всасывание (тотальная или субтотальная резекция желудка — гастральная анемия, удаление больших отделов тонкой кишки — антеральная анемия, заболевания тонкого кишечника с синдромом недостаточного всасывания и др.). Относительно редко дефицит железа в организме наступает вследствие недостатка железа в пище, за исключением детей, получающих преимущественно углеводное питание с малым содержанием в пище животных белков, а следовательно, геминного железа (нутривные анемии детей), гипопаратиреоидизм.

Чаще всего железозедефицирные анемии развиваются при сочетании нескольких неблагоприятных факторов, например хронической кровопотери и ахилии, повышенного расхода железа и неправильного питания. В странах жаркого климата часто отмечают глистные железозедефицирные анемии (анкилостомидоз, шистосоматоз и др.). У девушек встречается железозедефицирная анемия, носящая название ювенильного хлороза («бледной немочи»). Причина дефицита железа при этой форме точно неизвестна. Обычно и у матерей находят железозедефицирную анемию. Ребенок получает от малокровной матери недостаточно железа. Этот дефицит трудно восполняется питанием из-за плохого аппетита, что в свою очередь связано с низким содержанием железа в ферментных системах желудочно-кишечного тракта.

К периоду полового созревания у мальчиков дефицит железа исчезает, так как андрогены усиливают его всасывание; эстрогены же таким свойством не обладают. Начало менструаций у девочек еще больше усиливает дефицит железа. Это и приводит к развернутой клинической картине раннего хлороза.

Железозедефицирные анемии встречаются чаще всех остальных форм анемий. Это связано, с одной стороны, с тем, что все хронические постгеморрагические анемии являют-

ся по существу железodefицитными, а с другой — с особенностями обмена железа в организме, создающими известные предпосылки для возникновения дефицита его.

При рождении ребенок получает от матери 300—600 мг железа. В дальнейшем количество железа увеличивается за счет поступления с пищей, так что в организме взрослого человека содержится от 3,5 до 6 г железа: 60% его входит в состав гемоглобина, остальное содержится в клетках разных органов, входит в состав трансферрина, миоглобина, многих ферментов. Суточная потеря железа организмом ничтожна — приблизительно 1 мг в сутки (со слущенным эпителием кишечника, с желчью, мочой, потом, волосами). Женщины в период менструации (3—4 дня) теряют больше железа (от 5 до 15 мг), а при обильных и затяжных менструациях — от 30 до 90 мг. Любые длительные кровопотери (при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, глистных инвазиях, кровотечениях из мочеполового тракта, геморрагических диатезах и т. п.) могут существенно уменьшить запасы железа в организме. Желудочно-кишечные кровотечения не всегда своевременно распознаются. Мелена появляется при потере с калом 100—150 мл крови, реакция Грегерсена на скрытую кровь дает положительный результат в случае примеси к калу не менее 20 мл крови за сутки. Потеря же менее 10—15 мл крови с калом не выявляется обычными лабораторными методами и остается нераспознанной. Выявить ее можно с помощью радиоизотопного исследования с меткой эритроцитов ^{51}Cr .

Основным источником восстановления утерянного железа является пища. В продуктах, которые употребляет человек, содержится органическое и неорганическое железо. Особенно богаты железом мясо и печень; много его в хлебе, бобовых, ягодах, некоторых фруктах. Лучше всего усваивается железо, входящее в состав гема (т. е. в животных продуктах). В суточном рационе обычно содержится от 10 до 20 мг железа, однако абсорбируется в желудочно-кишечном тракте всего 2,5—5 мг.

Поступившее с пищей железо подвергается воздействию желудочного сока, под влиянием которого происходят ионизация железа, реакция восстановления ($\text{Fe}^{3+} \rightarrow \text{Fe}^{2+}$), образование комплексных низкомолекулярных растворимых соединений. Соляная кислота участвует в этих процессах, но не играет решающей роли в регуляции абсорбции железа.

Исследования с радиоактивным железом, вводимым с пищей здоровым людям и лицам, страдающим ахлоргидрией, показали, что разница во всасывании железа не настолько велика, чтобы можно было ахлоргидрию считать причиной анемии.

Ведущая роль в регуляции абсорбции железа принадлежит слизистой оболочке тонкого кишечника. Всасывание железа происходит главным образом в двенадцатиперстной кишке и в верхних отделах тощей кишки. Этот процесс весьма сложный: поступление железа из просвета кишки в эпителий слизистой оболочки, перенос его из клетки в плазму и накопление железа в клетках слизистой оболочки кишечника. Захват железа из просвета кишечника осуществляется путем адсорбции его щеточной каймой в процессе пристеночного пищеварения. Перенос из клетки в плазму представляет собой сложный ферментативный процесс, в котором участвуют фермент трансфераза и высокомолекулярный белок — «носитель». Скорость переноса железа в плазму зависит от потребности в нем организма; в условиях дефицита железа она возрастает. Всасыванию железа способствуют содержащиеся в пище белки и аминокислоты, имеющие сульфгидрильные группы.

Часть поступившего в клетку железа накапливается в ней в виде ферритина — железа, связанного с белком (апоферритином). Небольшая часть этого железа переходит в плазму, основная же часть задерживается в клетке и теряется вместе со слущивающимся эпителием, что предотвращает избыточное поступление железа в кровь. Поступающее в плазму железо захватывается β_1 -глобулиновым комплексом — трансферрином (сидерофилином) и доставляется в костный мозг и другие органы — депо железа; в них железо содержится в виде ферритина и гемосидерина. У здоровых людей трансферрин не полностью насыщен железом; при железодефицитных анемиях насыщение его еще больше снижается, поэтому для суждения о потребности организма в железе следует определять не только содержание железа в сыворотке крови, но и общую железосвязывающую способность сыворотки (т. е. количество железа, которое может быть связано 100 мл сыворотки), ненасыщенную железосвязывающую способность и процент насыщения трансферрина (сидерофилина) железом.

Освобождение железа из трансферрина в костном мозге активируется аскорбиновой кислотой и АТФ. Для мобилизации запасов железа из тканей и утилизации их необ-

ходима в качестве катализатора медь. Дефицит меди в пище может приводить к развитию анемии. Это наблюдается у детей, длительно питающихся только молоком. В обычном рационе меди содержится всегда достаточно. В процессе кроветворения участвуют также кобальт, никель и марганец, но точно роль их не установлена. Считается, что они активируют выработку эритропоэтина.

Клиническая картина. Больные железodefицитными анемиями жалуются на слабость, головокружение, быструю утомляемость. Нередко у этих больных имеется извращение вкуса и обоняния, связанное с уменьшением содержания железа в эпителии слизистых оболочек: больным нравится запах бензина, керосина, выхлопных газов, они едят мел, глину, землю. Эти жалобы носят название *рiса chlorotica*. Особенно они характерны для ювенильного хлороза.

Кожные покровы и слизистые оболочки у больных обычно бледные. Поскольку цвет кожи зависит еще и от глубины расположения кровеносных сосудов, бледности может не быть. Вследствие дефицита железа кожа становится сухой, ногти и волосы ломкими. Желудочная и кишечная секреция нередко снижена. Со стороны внутренних органов специфических изменений обычно не бывает; у больных с хронической постгеморрагической анемией выявляются признаки того заболевания, с которым связана кровопотеря. Девушки, страдающие хлорозом, как правило, инфантильны; у них встречаются различные нарушения менструального цикла — от обильных менструаций вплоть до аменореи, гипоплазия матки и яичников. При гастральной анемии, кроме симптомов, связанных с малокровием, имеются жалобы, обусловленные резекцией желудка и заболеванием, по поводу которого она производилась. В поздние сроки после тотальной резекции желудка анемия становится смешанной, так как присоединяется дефицит витамина В₁₂ (см. подраздел «В₁₂-дефицитные анемии»).

При длительном существовании железodefицитной анемии наступают дистрофические изменения в сердечной мышце. Появляются жалобы на одышку и сердцебиение. Сердце увеличивается в размерах, над ним и над шейными венами выслушивается систолический шум. Пульс при нагрузке учащен. Артериальное давление обычно несколько снижено. На ЭКГ выявляются признаки дистрофии миокарда.

В периферической крови отмечается уменьшение числа эритроцитов при выраженном снижении уровня гемоглобина. Цветовой показатель поэтому низкий (0,8—0,6). Общим для всех железодефицитных анемий является низкое содержание сывороточного железа (ниже 800 мкг/л) при нормальной общей железосвязывающей и повышенной ненасыщенной железосвязывающей способности сыворотки.

По мере прогрессирования заболевания появляются микроцитоз, анизоцитоз. При анемиях, связанных с кровопотерями, характерен ретикулоцитоз.

Примерный анализ крови: эр. $3 \cdot 10^6$, Пв 60 г/л, цв. показатель 0,6, ретикулоц. 3%, тромбоц. $2 \cdot 10^5$, л. $5,3 \cdot 10^3$, п. 5%, с. 52%, лимф. 38%, мон. 5%; СОЭ 18 мм/ч; анизоцитоз, пойкилоцитоз, гипохромия эритроцитов. Железо сыворотки крови 560 мкг/л.

Для постгеморрагических анемий при раке характерно появление нормобластов (нормоцитов).

Течение железодефицитных анемий, связанных с кровопотерями, резекцией желудка или заболеваниями кишечника, а также их прогноз зависят от основного заболевания. Прогноз при ювенильном хлорозе благоприятный.

Диагноз основывается на наличии гипохромной анемии, низком содержании сывороточного железа и сочетании в клинической картине симптомов анемии и дефицита железа. При постгеморрагическом характере анемии необходим диагноз заболевания, вызывающего повторные кровопотери. При анемии у беременных обычно выявляются сопутствующие заболевания, снижающие всасывание железа.

Железодефицитные анемии дифференцируют от сидероахрестических и гемолитических анемий (см. ниже). Особенно важно установление постгеморрагического характера анемии. Идентичность лабораторных данных и клинических симптомов других железодефицитных анемий может быть причиной недостаточно постоянного выявления источника кровопотери, а тем самым и неэффективного лечения.

Лечение железодефицитных анемий

Патогенетическим средством лечения железодефицитных анемий являются препараты железа. В большинстве случаев лечение препаратами железа внутрь эффективно. При железодефицитных анемиях всегда бывают истощены запасы железа в организме, поэтому прием препаратов не

дает увеличения содержания гемоглобина раньше, чем через 3—4 нед от начала лечения. Вторым условием успеха лечения является назначение достаточно эффективной дозы. Ввиду того что желудочная секреция имеет значение для всасывания и усвоения железа, все препараты надо принимать во время еды или сразу после нее. Прием соляной кислоты одновременно с железом в настоящее время считается нецелесообразным; к тому же соляная кислота портит зубы, особенно у детей.

Наиболее старым препаратом является восстановленное железо (*Ferrum hydrogen. reduct.*). Его назначают 3 раза в день по 1 г. Однако многие больные плохо переносят его из-за диспепсических расстройств. Меньше раздражает слизистую оболочку желудка лактат железа (*Ferrum lacticum*), который назначают 3 раза в день также по 1 г. Эффективными препаратами являются сульфат железа, выпускаемый под названием «феррокаль», и глицил-сульфат железа (орферон). Хорошо всасываются и усваиваются препараты, в которых железо соединено с янтарной кислотой (резоферон), аскорбиновой кислотой (ферроплекс), никотинамидом (ферамид). Удачным комбинированным препаратом для приема внутрь является гемостимулин (содержит гематоген, лактат железа, медь и глюкозу). Его назначают 3 раза в день по 1—2 таблетки. Существуют еще многие другие препараты, выпускаемые различными фирмами.

Все препараты железа назначают на длительный срок — не меньше чем на 3—4 нед по 2 таблетки 3 раза в день. По истечении этого срока надо переходить на поддерживающие дозы того же лекарства (по 1 таблетке 2 раза в день) или применять препараты железа пролонгированного действия (ферроград, ферроспан и др.) по 1 таблетке в день в течение 4 нед. Женщины должны еще в течение полугода принимать железо на протяжении недели после каждой менструации. Если железо невозможно принимать внутрь (язвенная болезнь, резекция кишки, энтерит и т. п.) или его крайне плохо переносит больной, используются препараты парентерального введения: фербитол, ферковеп, жектофер и др. Жектофер (ектофер) выпускается в ампулах по 2 мл, содержащих 0,1 г железа; вводят внутримышечно из расчета 1,5 мг железа на 1 кг массы тела, т. е. 2 мл больному с массой тела 60—70 кг. На курс лечения 10—20 инъекций. Фербитол (железо с сорбитом) вводят внутримышечно по 2 мл ежедневно в течение

20 дней. Ферковен (железо с кобальтом) вводят внутривенно по 2—5 мл в течение 15 дней; раствор не должен попадать под кожу. Препараты железа можно назначать одновременно с коамидом (внутри 3 раза в день по 0,1 г или под кожу по 1 мл 1% раствора), содержащим кобальт, способствующий усвоению железа.

В пищевой рацион больных должны входить продукты, богатые железом: мясо, печень, почки, рыба, блюда из гематогена, фрукты и овощи. Следует помнить, что легче и быстрее усваивается железо, содержащееся в животных продуктах (геминовое железо), а не в растительных.

Начинать лечение железодефицитных анемий с гемотрансфузий неправильно. К гемотрансфузиям следует прибегать в случаях анемической комы или при подготовке к операции. Назначение витамина В₁₂ при железодефицитных анемиях нецелесообразно, так как его дефицита нет.

При хронической постгеморрагической анемии, кроме лечения препаратами железа, необходимо устранить источник кровопотери и проводить лечение заболевания, создающего или усиливающего дефицит железа.

Лечение агастральных анемий должно быть комплексным: препараты железа, аскорбиновая кислота, полноценное питание, витамин В₁₂ (при появлении признаков его дефицита). Больным, перенесшим тотальную резекцию желудка, целесообразно назначать с профилактической целью витамин В₁₂ (1 раз в месяц по 100 мкг) и курсы терапии препаратами железа (2 раза в год по 1—1½ мес).

Лечение анэнтеральной анемии должно заключаться в назначении диеты, богатой легко усвояемыми белками и витаминами, парентеральном введении препаратов железа, витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, аминокептида, аминокровина, аминазола, ~~мориамина~~, переливании крови, плазмы. После улучшения состава крови с профилактической целью назначают небольшие дозы витамина В₁₂ и курсы лечения препаратами железа. При наличии энтерита или энтеропатии обязательно их лечение.

2. ЖЕЛЕЗОНАСЫЩЕННЫЕ (СИДЕРОАХРЕСТИЧЕСКИЕ) АНЕМИИ

Железонасыщенными (sideroachrestическими, или sideroblastическими) называются анемии, при которых эритроциты содержат мало железа (гипохромны) не вследствие де-

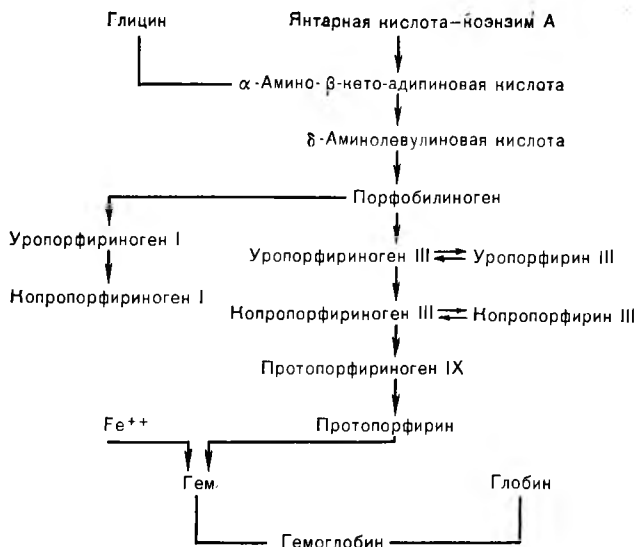


Рис. 2. Схема синтеза гема (упрощенная).

фицита его в организме, а потому, что оно не используется костным мозгом для синтеза гемоглобина.

Этиология и патогенез. В основе развития сидероахрестических анемий лежат нарушения синтеза гема. Гем — соединение порфириновых колец (протопорфин) с атомом железа. Последнее в свою очередь соединено с глобином, образуя молекулу гемоглобина.

Синтез гема представляет собой цепь реакций (рис. 2), в которых участвуют многие ферменты и коферменты. Выделяют три основных этапа синтеза: образование δ-аминолевулиновой кислоты (АЛК), синтез протопорфина и синтез гема. На первом этапе синтеза основное участие принимает кофермент пиридоксаль-фосфат, производное витамина В₆. Он же участвует и на других этапах синтеза (например, при соединении железа с протопорфином). На этапе образования протопорфина активно участвуют дегидраза АЛК, декарбоксилаза уропорфироногена и копропорфироногена. Для последнего этапа — соединение протопорфина с железом — необходим фермент гемсинтететаза; активируют эту реакцию восстановленный глутатион и аскорбиновая кислота.

При отсутствии или недостатке какого-либо фермента может блокироваться синтез на любом уровне. Вследствие этого уменьшается образование порфиринов и возникает избыток железа в организме. Место блока синтеза выявляется по уменьшению содержания последующих форм порфиринов и увеличению выделения их «предшественников» с мочой или калом. Например, при задержке синтеза АЛК накапливается α -амино- β -кетoadипиновая кислота; выделение ее с мочой бывает увеличенным. При задержке синтеза протопорфирина увеличивается содержание копропорфирина, а иногда и уропорфирина. Дефицит или отсутствие ферментов может быть наследственным или приобретенным.

Выделяют две основные формы наследственных сидероахрестических анемий: пиридоксин-зависимую и пиридоксин-резистентную. Возникновение их связывают с нарушением генов, ответственных за синтез ферментов, регулирующих порфириновый обмен. Поскольку эти гены находятся в X-хромосоме 23-й пары, болеют обычно мальчики, так как у девочек имеется вторая X-хромосома, компенсирующая дефект. Заболевание встречается гораздо реже, чем железodefицитные анемии.

При пиридоксин-зависимых сидероахрестических анемиях в случае назначения пиридоксина (витамин В₆) увеличивается содержание гемоглобина в эритроцитах, что позволяет считать анемию связанной с дефицитом пиридоксаль-фосфата. При пиридоксин-резистентных анемиях такого эффекта от назначения витамина В₆ не наблюдается, поскольку имеется нарушение других ферментных систем.

Клиническая картина. Анемия выявляется уже в раннем детстве. У мальчиков бледные кожные покровы, дети быстро устают, сопливы, у них плохая память, им трудно учиться. Печень и селезенка у больных обычно увеличены. В крови гидрохромная анемия с цветовым показателем ниже 0,8. Содержание сывороточного железа увеличено. в костном мозге много сидеробластов. Эти признаки являются патогномоничными.

Примерный анализ крови: эр. $3,2 \cdot 10^6$, Нб 65 г/л, цв. показатель 0,64, ретикулоц. 2%, л. $5,8 \cdot 10^3$, э. 0%, п. 3%, с. 62%, лимф. 30%, моноц. 5%; СОЭ 10 мм/ч. Сывороточное железо 2800 мкг/л. При пункции костного мозга выявляются сидеробласты.

Накопление железа в организме приводит к отложению его во внутренних органах. В результате этого могут раз-

виться евнухопдизм (отложение железа в половых железах), сахарный диабет (поражение поджелудочной железы), цирроз печени, недостаточность кровообращения.

Диагноз сидероахрестической анемии основывается на выявлении гипохромной анемии, высокого содержания сывороточного железа, сидеробластов в костном мозге. Дефицит ферментов уточняют путем определения продуктов обмена порфиринов в моче.

Сидероахрестическую анемию дифференцируют от приобретенных форм сидероахрестических анемий, талассемий и железodefицитных анемий.

Лечение препаратами железа не только неэффективно, но и еще больше увеличивает содержание железа в крови и способствует гемосидерозу органов. Точно так же противопоказаны и переливания крови.

Применяется пиридоксин в дозах от 50 до 200 мг в день внутрь или по 100 мг внутримышечно 2 раза в неделю в течение 2 мес. Пиридоксин целесообразно сочетать с аскорбиновой и пантотеновой кислотами (составной частью кофермента А). Хороший результат получен при назначении витамина В₆ вместе с сырой печенью. Наиболее эффективен сам кофермент пиридоксаль-фосфат, так как иногда бывает блокирована возможность перехода пиридоксина в пиридоксаль-фосфат. При последственных формах лечение витамином В₆ надо повторять периодически. В случае резистентности к терапии витамином В₆ применяют анаболические и андрогенные гормоны, дающие у некоторых больных хороший результат.

Для уменьшения гемосидероза органов и снижения уровня сывороточного железа назначают комплекс десферал. Его вводят внутривенно по 500—1000 мг с перерывами, ориентируясь на уровень железа в крови и присутствие сидеробластов в костном мозге. Введение десферала используют также с диагностической целью: при увеличении запасов железа в организме в ответ на введение десферала в моче появляется железо.

Приобретенные сидероахрестические анемии встречаются у лиц обоего пола, чаще в пожилом возрасте; заболевание не носит семейного характера. Причина болезни и непосредственный ферментный дефект не всегда ясны. Отмечается пиридоксин-зависимость и пиридоксин-резистентность.

Сидероахрестические анемии могут возникать при лечении противотуберкулезными препаратами вследствие ис-

тощения запасов пиридоксаль-фосфата, при свинцовой интоксикации вследствие блокады сульфгидрильных групп дегидразы δ -аминолевулиновой кислоты и гемсинтетазы.

Клиника и лабораторные исследования сходны с таковыми при наследственной сидероахрестической анемии. Идиопатические формы сидероахрестической анемии могут быть началом лейкоза или других злокачественных заболеваний, о чем следует помнить при проведении дифференциальной диагностики.

Лечение такое же, как при наследственных формах (с учетом пиридоксип-зависимости).

3. АНЕМИИ ПРИ ДЕФИЦИТЕ ВИТАМИНА B_{12} И ФОЛНЕВОЙ КИСЛОТЫ (МЕГАЛОБЛАСТНЫЕ)

К этой группе относятся анемии, в возникновении которых главная роль принадлежит дефициту витамина B_{12} или фолиевой кислоты. При дефиците витамина B_{12} в патогенезе анемии имеет значение вторично возникающее нарушение метаболизма фолиевой кислоты. В некоторых случаях анемия бывает обусловлена сочетанной недостаточностью обоих гемопoэтических факторов (главным образом при нарушенном всасывании их в кишечнике).

Анемии этой группы носят также название мегалобластных, так как при дефиците витамина B_{12} или фолиевой кислоты нарушается нормальное созревание клеток красного ряда и в костном мозге (реже — в периферической крови) обнаруживаются мегалобласты — своеобразные, большие, содержащие ядро клетки красного ряда.

Витамин B_{12} широко распространен в природе; особенно богата им животная пища, поэтому экзогенная недостаточность витамина B_{12} встречается крайне редко (при кормлении детей порошковым или козлым молоком). Большее значение имеет эндогенная недостаточность, наступающая при отсутствии желудочного мукопротеина или резком снижении его секреции (болезнь Аддисона — Бирмера, тотальная гастрэктомия, эзофагоэнопастомоз, рак желудка, ожоги желудка), нарушении всасывания витамина B_{12} в кишечнике (обширные резекции тонкой кишки, терминальный илеит, целиакия и другие энтеропатии), использовании витамина B_{12} паразитами (дифиллоботриоз). Основное место в группе витамин B_{12} (фолиево)-дефицитных анемий принадлежит болезни Аддисона — Бирмера.

Болезнь Аддисона — Бирмера

Болезнь Аддисона — Бирмера, или мегалобластная, пернициозная анемия, встречается во всех странах, особенно часто в северных. Обычно болеют лица пожилого возраста, страдающие атрофией слизистой оболочки желудка и ахилией.

Этиология и патогенез. До 20-х годов нашего столетия заболевание называлось злокачественным малокровием, так как лечение его было безуспешным. В 1926 г. Майнот и Мерфи получили впервые хороший результат при лечении анемии сырой печенью. В 1930 г. Касл предположил, что в мясе содержится внешний фактор, ответственный за возникновение заболевания, а в желудочном соке — внутренний фактор; взаимодействие этих факторов дает гемопоэтическое вещество, содержащееся в печени. Внешним фактором является витамин B_{12} (выделен в 1948 г.); внутренний фактор представляет собой гликопротеин (носит название гастромукопротеина).

Секреция внутреннего фактора париетальными клетками желудка может нарушаться по разным причинам. Имеются данные о значении наследственных дефектов (аутосомно-рецессивное наследование), а также иммунных механизмов. У многих больных пернициозной анемией в сыворотке крови выявляются антитела против внутреннего фактора или против париетальных клеток желудка; в части случаев антитела обнаруживаются и в желудочном соке. Нарушение секреции внутреннего фактора может наступить при токсическом воздействии на слизистую оболочку желудка. При отсутствии внутреннего фактора всасывания витамина B_{12} не происходит (или он всасывается в ничтожных количествах).

В желудке здоровых лиц витамин B_{12} (цианкобаламин) взаимодействует с внутренним фактором, что обеспечивает всасывание его в кишечнике. В плазме крови витамин B_{12} находится в связанном с транскобаламинами (белками крови трех типов) состоянии, переносится в печень, где находятся основные его запасы. В дальнейшем витамин B_{12} участвует в кроветворении и других биологических процессах.

Витамин B_{12} состоит из двух коферментов: метилкобаламина и дезоксиаденозилкобаламина. Для нормального кроветворения необходим первый кофермент, принимающий участие в синтезе ДНК. Одним из этапов образования

ДНК является переход уридинмонофосфата (УМФ) в тимидинмонофосфат (ТМФ). В этой реакции активная роль принадлежит фолиевой кислоте, вернее, ее производным — фолатам; при отсутствии метилкобаламина нарушается цикл преобразования фолиевой кислоты, обеспечивающий переход УМФ в ТМФ. Вследствие этого ДНК, содержащая тимидин, не образуется, деление и созревание клеток красного ряда нарушается; они избыточно растут, не утрачивая ядра. Образуются мегалобласты, которые нередко не созревают до мегалоцитов, легко гемолизируются еще в костном мозге.

Дефицит витамина В₁₂ вызывает нарушения роста в лейкоцитарном и тромбоцитарном рядах, но это не так заметно сказывается на морфологии и функции клеток, как нарушения в эритропоэзе.

Второй кофермент — дезоксиаденозилкобаламин — участвует в обмене жирных кислот. При недостатке его не происходит перехода метилмалоновой кислоты в янтарную (которая легко реализуется в цикле Кребса). Метилмалоновая кислота токсична для нервной системы, она вызывает дегенерацию заднебоковых столбов спинного мозга и приводит к развитию одного из классических симптомов В₁₂-дефицитной (пернициозной) анемии — фуникулярного миелоза.

Клиническая картина. Болезнь Аддисона — Бирмера характеризуется тремя группами симптомов: поражениями желудочно-кишечного тракта, крови и нервной системы. Развивается болезнь постепенно, обычно незаметно для больных. Первые жалобы такие же, что и при любом малокровии, — слабость, утомляемость, головные боли, головокружение, шум в ушах. Вскоре к ним присоединяются субфебрильная температура и жалобы, связанные с атрофией слизистой оболочки пищевода, желудка и кишечника. Больных беспокоят боли и ощущение жжения в кончике языка. Боли появляются при приеме кислой и острой пищи. Язык воспаленный, малиново-красного цвета, с атрофией сосочков («лакированный»). Изменения языка носят название гюнтеровского глоссита. Он считается одним из классических симптомов пернициозной анемии, хотя в настоящее время встречается далеко не у всех больных.

Атрофия слизистой оболочки пищевода может вызвать затруднения при глотании пищи. При рентгеноскопии выявляется складчатость складок слизистой оболочки пищевода и желудка, при гастроскопии видна частичная или то-

тальная атрофия слизистой оболочки. Ахилия при болезни Аддисона — Бирмера гистаминустойчива. Атрофия слизистой оболочки желудка и кишечника может быть причиной поноса.

Кожа больных бледная, слегка лимонного оттенка. Склеры субиктеричны. Уровень билирубина крови немного повышен (15—25 мг/л) за счет непрямого фракции (гемолиз).

Общего истощения больных, как правило, не бывает. При длительном малокровии возникают выраженные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы: дистрофия миокарда, стенокардитические боли вследствие гипоксии миокарда. Печень несколько увеличена, селезенка может прощупываться, но выраженная спленомегалия нехарактерна для пернициозной анемии.

Со стороны нервной системы фуникулярный миелоз — дегенерация с последующим склерозом задних и боковых столбов спинного мозга. Фуникулярный миелоз проявляется ощущением ползания мурашек, онемением конечностей, нарушением глубокой чувствительности, спастическим парапарезом, т. е. картиной псевдотабеса. Нарушения со стороны нервной системы приводят к атаксии; в тяжелых случаях фуникулярного миелоза больные могут падать при ходьбе, особенно в темноте из-за нарушения у них координации движений.

При анемии Аддисона — Бирмера наиболее характерны изменения со стороны крови. Количество эритроцитов резко уменьшено, содержание гемоглобина снижено, по цветовой показатель выше единицы. Гиперхромия обусловлена наличием в крови макроцитов и мегалоцитов, достигающих в диаметре 12—20 мкм (рис. 3).

Измерение размера эритроцитов и графическое изображение процента клеток разных диаметров (так называемая кривая Прайс-Джонса) дают сдвиг вправо, так как основная масса эритроцитов имеет диаметр 9—10 мкм. Характерны дегенеративные изменения эритроцитов в виде анизоцитоза, пойкилоцитоза, включения в них обломков ядра, тельца Жолли и кольца Кебота. Имеется тромбоцитопения и лейкопения с гиперсегментацией ядер нейтрофилов. СОЭ обычно увеличена. В костном мозге смешанное нормо- и мегалобластическое кроветворение; красный росток раздражен. Мегалобласты представляют собой большие клетки, содержащие ядро с нежной хроматиновой сетью; промежутки между нитями хроматина тоже окрашивают-

ся, но менее интенсивно (см. рис. 3). Для мегалобластов характерно также раннее появление гемоглобина в цитоплазме при отставании в развитии ядра.

Примерный анализ крови: эр. $1,3 \cdot 10^5$, Нб 58 г/л, цв. показатель 1,3, мегалобласты 2:100, ретикулоц. 0,2%, тромбоц. $1,2 \cdot 10^5$, л. $2,8 \cdot 10^3$, э. 1%, ю. 1%, п. 8%, с. 45%, лимф. 40%, мон. 5%; СОЭ 30 мм/ч. В мазке анизоцитоз, пойкилоцитоз, макроцитоз, кольца Кебота, тельца Жолли, полисегментированные нейтрофилы. Миелограмма: пунктат ярко-красный, эритроцитарный росток составляет 60%, мегалобластоидные элементы — 30% красного ряда.

При уменьшении количества эритроцитов до $1 \cdot 10^6$ — $6 \cdot 10^5$ в 1 мкл может развиваться анемическая кома (coma perniciosum) — тяжелое состояние со спутанным сознанием, обильным потом, падением артериального давления, тахикардией.

Заболевание отличается циклическим течением. До введения печеночной терапии анемия была действительно пернициозной, т. е. «гибельной», больные умирали иногда через 2—3 нед от пачала клинических проявлений болезни. Патогенетическая терапия в корне изменила течение болезни. Применение витамина B_{12} дает блестящий эффект. Тяжелых клинических форм пернициозной анемии с комой и нарушениями первой системы почти не встречается.

Диагноз. Доказательствами правильности диагноза являются ретикулоцитарный криз и быстрое улучшение состава крови при лечении витамином B_{12} . Для B_{12} -дефицитных анемий патогномично увеличение содержания метилмалоновой кислоты в моче. Затруднения в постановке диагноза возникают в тех случаях, когда больные получают витамин B_{12} без уточнения характера малокровия.

Во всех случаях гиперхромной анемии необходимо проводить рентгенологическое исследование желудка и гастроскопию для исключения рака желудка, а также анализ кала на яйца или обрывки стробилы широкого лентеца.

Лечение. Наилучшие результаты при лечении болезни Аддисона — Бирмера дает применение витамина B_{12} . Его вводят по 100—200 мкг ежедневно или через день в зависимости от состояния больного. При повторных рецидивах болезни дозу витамина B_{12} следует увеличить. При фуникулярном миелозе используют большие дозы — 500—1000 мкг.

Первым признаком эффективности лечения витамином B_{12} служит появление на 4—6-й день ретикулоцитоза.

Через 2 нед картина крови становится нормальной, что позволяет переходить на поддерживающую терапию — по 200 мкг витамина В₁₂ 1 раз в 2 нед или даже 1 раз в месяц.

Препараты витамина В₁₂ для приема внутрь (биопар, бифактон, муковит), представляющие собой соединение витамина В₁₂ и свиного гастромукопротеина, себя не оправдали. К свиному гастромукопротеину быстро вырабатываются антитела, как к чужеродному белку. Если в процессе лечения витамином В₁₂ возникает гипохромия эритроцитов, назначают препараты железа.

Анемии при дефиците фолиевой кислоты

При дефиците фолиевой кислоты развивается гиперхромная анемия, при которой увеличены размеры эритроцитов (макроцитоз); в костном мозге могут обнаруживаться мегалобласты.

Патогенез анемии связан с нарушением синтеза ДНК в клетках из-за дефицита фолиевой кислоты. Фолиевая кислота содержится в животных продуктах, дрожжах, зелени. Дефицит ее наступает при недостаточном или несбалансированном (малобелковом) питании, длительном злоупотреблении алкоголем, энтеритах, энтеропатиях и других заболеваниях, сопровождающихся синдромом недостаточного всасывания, при циррозах печени, применении некоторых лекарств (антиметаболитов, противозачаточных средств, производных фенobarбитала, циклосеринов и др.), во время беременности в связи с усиленным расходом кислоты. Особенно часто дефицит фолиевой кислоты встречается в тропиках, где основными его причинами являются белковое голодание и энтериты.

Клиническая картина. Отмечаются общие симптомы малокровия и изменения со стороны внутренних органов, связанные с исходными заболеваниями. Обычно развиваются стоматит и диарея; поражения нервной системы в виде фуникулярного миелоза не бывает. Содержание гемоглобина и число эритроцитов снижены, имеются макроцитоз и гиперхромия эритроцитов. Число лейкоцитов и тромбоцитов несколько уменьшено.

Лечение должно быть направлено на основное заболевание. Анемия хорошо поддается терапии фолиевой кис-

лотой в дозе 5—15 мг в сутки. При анемии у беременной или кормящей женщины прием фолиевой кислоты в дозе 1 мг в день следует продолжать и при нормализации состава крови. В случаях сочетанного дефицита фолиевой кислоты и витамина В₁₂ назначают оба препарата.

4. В₁₂-АХРЕСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

Под названием «В₁₂-ахрестическая анемия» описана своеобразная гиперхромная анемия мегалобластического характера, сходная с анемией Аддисона — Бирмера, но отличающаяся тем, что при ней обычно сохраняется желудочная секреция (т. е. нет дефицита внутреннего фактора), отсутствуют изменения со стороны нервной системы, а лечение витамином В₁₂ и печеночными препаратами оказывается неэффективным.

Патогенез. Развитие этого вида анемии связывают с тем, что костный мозг не может утилизировать гемопоэтические вещества. Предполагают, что это связано с нарушением метаболизма кофермента витамина В₁₂ — метилкобаламина; метаболизм же аденозилкобаламина не нарушен, поэтому фуникулярный миелоз не развивается.

Клиническая картина такая же, как при всех анемиях. В крови обнаруживаются гиперхромная анемия мегалобластического типа, лейкопения и тромбоцитопения.

Для дифференциации В₁₂-ахрестической анемии от болезни Аддисона — Бирмера решающим является отсутствие ахилии, фуникулярного миелоза и эффекта от лечения витамином В₁₂.

В настоящее время многие ученые подвергают сомнению самостоятельное существование В₁₂-ахрестической анемии, считая ее проявлением эритромиелоза (см. ниже).

Лечение такое же, как при апластических анемиях (см. ниже). Прогноз неблагоприятный. Болезнь протекает 1—2 года.

5. ГИПОПЛАСТИЧЕСКИЕ И АПЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Гипопластическими и апластическими анемиями называют заболевания, при которых наступает резкое угнетение костномозгового кроветворения, сопровождающееся умень-

пением количества эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. Существует парциальная форма гипопластической анемии с угнетением образования только эритроцитов.

Этиология. Гипоплазия кроветворения может развиваться под влиянием различных внешних факторов, оказывающих миелотоксическое действие, — ионизирующей радиации, цитостатических средств, токсическом действии бензола и его производных. Угнетение кроветворения может также возникнуть под воздействием эндогенных токсических факторов (уремия, гипотиреоз и др.).

Приблизительно в половине случаев выяснить причину заболевания не удается — идиопатическая форма гипопластической анемии. Существуют также наследственные формы болезни (анемия Фанкони, Блекфена — Дайемонда, Дамешека).

Патогенез. Механизм возникновения гипоплазии костного мозга до конца не выяснен. Его объясняют повреждением клетки-предшественницы миелопоэза или дефектом микроокружения, нарушающим нормальную жизнедеятельность кроветворных клеток. Содержание всех гемопоэтических веществ (железа, витамина В₁₂, эритропоэтина) бывает увеличенным вследствие неполного использования их кроветворной тканью. При парциальной гипопластической анемии обнаружены антитела к ядрам клеток красного ряда, в связи с чем можно допустить аутоиммунный механизм анемии.

Клиническая картина. Гипопластические анемии имеют разнообразные клинические проявления, так как существует много переходных форм от частичного угнетения кроветворения до почти полной аплазии костного мозга. Основным является сочетание трех синдромов: анемического, геморрагического и септико-некротического, выраженных в разной степени. В некоторых случаях анемия протекает с повышенным гемолизом. Больные жалуются на общую слабость, утомляемость. Кожа и слизистые оболочки бледные, а при наличии гемолитического компонента — желтушные. Появляются кожные геморрагии, носовые или маточные кровотечения. Селезенка и печень не увеличены.

В периферической крови отмечают нормохромная анемия (содержание гемоглобина меньше 50 г/л), тромбоцитопения и лейкопения с гранулоцитопенией и относительным лимфоцитозом (50—80% лимфоцитов). Содержа-

ние ретикулоцитов уменьшено, что свидетельствует о гипорегенераторном состоянии костного мозга; СОЭ повышена.

Примерный анализ крови: эр. $1,5 \cdot 10^6$, Нв 50 г/л, цв. показатель 1,0, ретикулоц. 0,1%, тромбоц. $2,8 \cdot 10^4$, л. $2 \cdot 10^3$, э. 0%, п. 5%, с. 35%, лимф. 52%, мон. 8%; СОЭ 55 мм/ч.

Пунктат костного мозга скудный (панцитопения), однако при попадании иглы в очаг кроветворения можно получить почти нормальную картину костного мозга. При трепанобиопсии обнаруживают резкое преобладание жирового костного мозга над кроветворным.

Диагноз основывается на наличии панцитопении в периферической крови и костном мозге при отсутствии увеличения лимфатических узлов, печени и селезенки. В случаях увеличения селезенки следует думать о циррозе печени или остеомиелофиброзе. При обнаружении молодых клеток в крови или пунктате необходима дифференциация от острого лейкоза, метастазов рака в костный мозг, миеломной болезни.

Течение заболевания может быть острым, подострым и хроническим. Острые формы обычно начинаются с тяжелого геморрагического синдрома, протекают с высокой лихорадкой, интоксикацией, некрозами слизистых оболочек. Больные погибают в течение нескольких месяцев. При подостром и хроническом течении выраженность симптомов меньшая, заболевание может длиться несколько лет (до 10—20 лет).

Лечение. Если этиологический фактор известен, необходимо немедленно прекратить его воздействие. Для борьбы с анемией применяют трансфузии цельной крови или эритроцитной массы. При выраженном геморрагическом синдроме целесообразны прямые переливания крови (не менее 500 мл), переливания свежечитратной крови, тромбоцитарных концентратов.

Для стимуляции эритропоэза применяют анаболические стероиды в больших дозах (перобол или метандростенолон в дозе 1—2 мг на 1 кг массы тела) в течение длительного времени, а также кортикостероидные гормоны (преднизолон по 0,5—1 мг на 1 кг массы тела), особенно эффективные при иммунных формах заболевания. Применяют также все витамины в обычных дозах, сосудоукрепляющие средства (аскорутин, кальций). Попытки пересаживать костный мозг оказались безуспешными из-за от-

торжения трансплантата; эффективна пересадка только сингенного (от однойцевого близнеца) костного мозга, дающая полное выздоровление больных.

6. МЕТАПЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Метапластические анемии развиваются при разрастании в костном мозге клеток, не являющихся кроветворными. Это чаще всего происходит при гемобластозах и метастазах в костный мозг различных опухолей.

Патогенез и клиническая картина анемий при гемобластозах рассматриваются в разделе «Гемобластозы».

III. АНЕМИИ ВСЛЕДСТВИЕ УСИЛЕННОГО КРОВОРАЗРУШЕНИЯ (ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ)

Под названием «гемолитические анемии» объединяется большая группа заболеваний, при которых основным патологическим процессом в организме является повышенный гемолиз.

Гемолиз может происходить внутриклеточно, как и обычный физиологический, или непосредственно в сосудах — внутрисосудистый (внеклеточный) гемолиз. В некоторых случаях он происходит и внутриклеточно, и в сосудах.

В результате повышенного гемолиза эритроцитов в крови увеличивается содержание непрямого билирубина; у больных появляется желтуха. Избыточное количество билирубина усиленно перерабатывается печеночными клетками в прямой билирубин. Вследствие этого желчь больных гемолитическими анемиями интенсивно окрашена (плейохромия). В кишечнике, куда поступает желчь, уробилиноген и стеркобилиноген образуются в увеличенном количестве. В связи с этим каловые массы также интенсивно окрашены. Количество стеркобилиногена, всасывающегося в кишечнике, тоже увеличено, поэтому уровень уробилиногена в моче возрастает. Моча интенсивно окрашена, но не за счет билирубина (непрямой билирубин, имеющийся в крови в избытке, не выделяется почками), а за счет уробилина.

Гемолиз сопровождается уменьшением общего количества эритроцитов, появлением ретикулоцитоза в пери-

ферической крови (в норме — до 1%, при гемолизе — более 5—8%) и увеличением содержания эритробластов и нормоцитов в костном мозге. При повторных гемолитических кризах содержание гемоглобина в эритроцитах уменьшается. При внутриклеточном гемолизе небольшое количество гемоглобина может попадать в плазму, но здесь он сразу же связывается гаптоглобином (α -гликопротеином) и вновь используется для кроветворения. При внутрисосудистом гемолизе гемоглобинемия резко возрастает, гаптоглобин не может захватить весь гемоглобин и последний появляется в моче — возникает гемоглобинурия. Моча больных имеет при этом красный, бурый или почти черный цвет.

Появление патологического гемолиза бывает связано с двумя основными причинами: изменением строения эритроцитов (наследственным или приобретенным) или воздействием на нормальные эритроциты каких-либо внешних факторов, которые вызывают гемолиз непосредственно или изменяют свойства эритроцитов и создают условия для повышенного гемолиза.

Изменение строения и свойств эритроцитов может быть обусловлено нарушением структуры их мембраны (эритроцитопатии), недостатком содержания ферментов (ферментопатии) или неправильным строением гемоглобина (гемоглобинопатии). Клинические проявления, этиология и патогенез этих заболеваний различны, но при всех гемолитических анемиях продолжительность жизни эритроцитов уменьшена.

1. ЭРИТРОЦИТОПАТИИ

Наследственная микросфероцитарная гемолитическая анемия

Заболевание имеет еще несколько названий: ~~наследственный сфероцитоз~~, врожденная гемолитическая анемия, хроническая семейная желтуха, болезнь Минковского — Шоффара. Распространена эта анемия главным образом в странах Европы.

Патогенез. В основе заболевания лежит дефект строения белка оболочки эритроцитов. Аномалия передается с аутосомной хромосомой и наследуется по доминантному типу, т. е. болезнь проявляется и у гетерозигот.

Эритроциты больных имеют не двояковогнутую, а сферическую форму и не могут менять ее при продвижении по узким капиллярам, особенно в синусоидах селезенки, теряют при этом часть оболочки и гемолизуются. Кроме того, мембрана эритроцитов обладает повышенной проницаемостью для ионов натрия, входящих в клетку. Удаляя избыток натрия, сферический эритроцит постоянно тратит энергию и поэтому расходует больше глюкозы и АТФ. Эти процессы приводят к изнашиванию эритроцитов и уменьшают продолжительность их жизни.

Эритроциты больного микросфероцитарной гемолитической анемией, будучи перелиты здоровому человеку, разрушаются так же быстро. Наоборот, эритроциты доноров циркулируют в крови больных нормальный срок. Это доказывает, что в плазме больных отсутствуют гемолизирующие факторы.

Клиническая картина. Основные симптомы заболевания — периодически возникающая желтуха и анемия, которые выявляются с детства. Дети растут слабыми, кожные покровы у них лимонно-желтого цвета. Селезенка плотная, безболезненная, значительно увеличена (ее называют «могилой эритроцитов»). Печень передко тоже увеличена. Иногда у больных имеются другие врожденные дефекты (пороки сердца, заячья губа, башенный череп и др.). При выраженной анемии появляется тахикардия, выслушивается систолический шум у верхушки и «шум волчка» на сосудах шеи.

Содержание гемоглобина и количество эритроцитов снижены, цветовой показатель в пределах нормы. Основной морфологический признак болезни — микросфероцитоз, т. е. наличие в крови большого количества мелких круглых эритроцитов (диаметр уменьшен до 5—6 мкм, а толщина увеличена). Кривая Прайс-Джонса сдвинута влево. Эритроциты изменены не только морфологически; они отличаются также повышенной осмотической резистентностью. Начало гемолиза отмечается уже при концентрации 0,8—0,6% хлорида натрия, а при 0,4% происходит полный гемолиз.

При микросфероцитозе повышен аутогемолиз — при инкубации в течение 48 ч при температуре 37°C гемолизуется не менее 30% эритроцитов, в то время как в норме — лишь 3—4%. Аутогемолиз уменьшается при добавлении к эритроцитам глюкозы (5 мг на 1 мл) или АТФ (12 мг на 1 мл), которые улучшают энергетическую спо-

способность эритроцитов. Резистентность эритроцитов при воздействии кислоты (кислотная эритрограмма) повышена.

Примерный анализ крови: эр. $2,8 \cdot 10^6$, Нб 80 г/л, цв. показатель 0,8, ретикулоц. 20%, тромбоц. $2,3 \cdot 10^5$, л. $7,5 \cdot 10^3$, э. 2%, п. 4%, с. 54%, лимф. 37%, мон. 3%; СОЭ 15 мм/ч. Имеется микросфероцитоз эритроцитов. Осмотическая резистентность эритроцитов: начало гемолиза 0,6% NaCl, конец — 0,4% NaCl.

Костный мозг гиперрегенераторный; число ретикулоцитов в периферической крови увеличено. Из-за усиленного гемолиза содержание непрямого билирубина в крови увеличено, желчь плейохромная, густая. Содержание стеркобилина в кале высокое, моча интенсивно окрашена за счет уробилина.

Вследствие высокой концентрации билирубина в желчи гемолитическая анемия нередко осложняется образованием билирубиновых камней в желчном пузыре и протоках. Тогда к клинической картине анемии и гемолитической желтухи присоединяются симптомы желчнокаменной болезни и механической желтухи.

Течение заболевания. Иногда гемолиз и анемия носят умеренный характер. О таких больных известный французский клиницист Шоффар говорил, что они более желтушны, чем больны. Может отмечаться тяжелое течение заболевания с частыми гемолитическими кризами и резким малокровием, иногда вплоть до анемической комы.

Гемолитические кризы возникают спонтанно, но их могут провоцировать переутомление, охлаждение, травма и т. д. Кризы обычно начинаются с озноба, повышения температуры, болей в мышцах, селезенке, печени. Больные жалуются на резкую слабость, одышку и сердцебиение; усиливается желтуха; моча и кал темнеют. Бурно протекающие кризы могут закончиться леталью.

Диагноз основывается на сочетании желтухи гемолитического типа с микросфероцитарной анемией. Лабораторным подтверждением правильности диагноза служат микросфероцитоз, понижение осмотической резистентности эритроцитов и повышение аутогемолиза, а также изменение его при добавлении к эритроцитам глюкозы или АТФ.

При дифференциальной диагностике нужно прежде всего иметь в виду иммунные гемолитические анемии. Для них нехарактерны микросфероцитоз и увеличение селезенки, в крови обнаруживаются антиэритроцитарные анти-

тела. При увеличении селезенки и печени необходимо дифференцировать от гепатолиенальных синдромов.

Лечение. Единственным эффективным методом лечения является удаление селезенки. Патологический гемолиз прекращается, продолжительность жизни эритроцитов становится большей, хотя они, конечно, рождаются с дефектом строения оболочки.

Спленэктомия производят при тяжелом течении заболевания, обычно в 10—12-летнем возрасте. При резкой степени малокровия показано переливание эритроцитной массы. Препараты железа, витамин В₁₂ и кортикостероидные гормоны неэффективны.

Болезнь Маркиафавы — Микели (пароксизмальная ночная гемоглобинурия)

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ), или болезнь Маркиафавы — Микели, представляет собой приобретенную гемолитическую анемию. Название (ПНГ) было дано заболеванию в то время, когда считалось, что основным его признаком являются гемолитические кризы в почное время с разрушением эритроцитов прямо в сосудистом русле и появлением гемоглобинурии. Однако гемоглобинурия и пароксизмы гемолиза наблюдаются не у всех больных и необязательно в почное время.

Патогенез усиленного гемолиза при ПНГ сложен, сущность болезни окончательно не раскрыта. В крови больных имеются две популяции эритроцитов. Одни из них ничем не отличаются от нормальных при электронной микроскопии и не гемолизуются при подкислении среды. Другие же при сканирующей микроскопии выглядят иначе — их мембрана как бы имеет множество дырочек. Эти эритроциты легко разрушаются комплементом при подкислении сыворотки или добавлении сахарозы. Считается, что причиной разрушения эритроцитов является дефект в строении их оболочки, возникающий как результат соматической мутации, вероятно, на уровне клетки — предшественницы миелопоза, так как выявляется дефектное строение мембраны не только эритроцитов, но и лейкоцитов, и тромбоцитов.

Во время гемолиза не весь гемоглобин связывается гаптоглобином, поэтому он выделяется почками. В эпителии почечных канальцев образуется гемосидерин, что приводит к гемосидерозу почек.

Болеют ПНГ чаще лица в возрасте 20—40 лет.

Клиническая картина. Заболевание проявляется общими симптомами анемии (слабость, недомогание, бледность), а также желтухой, болями в животе и появлением время от времени мочи красно-коричневого или почти черного цвета. Цвет мочи связан с выделением гемоглобинового детрита и гемосидерина. Гемосидерипурия может наблюдаться почти постоянно. Уровень гемоглобина плазмы во время гемолитического криза повышается (розовая плазма). Боли в животе обусловлены тромбозами мелких сосудов брюшной полости. При тромбозах в системе воротной вены могут быть увеличены печень и селезенка. Довольно часто тромбируются и периферические сосуды. Механизм тромбозов связывают с образованием при гемолизе крупных гемоглобино-гаптоглобиновых молекул и застреванием в них форменных элементов крови.

Гемолитические кризы возникают в течение любых инфекций, при употреблении в пищу некоторых продуктов, после переливания крови, приема лекарств (в том числе железа) или без видимых причин.

Изменения со стороны крови выражаются в уменьшении содержания гемоглобина и уменьшении числа эритроцитов, умеренном ретикулоцитозе, лейкопении и тромбоцитопии. В ранней стадии заболевания в костном мозге выявляется гиперплазия красного ростка, в дальнейшем же появляются очаги опустошения и диффузная гипоплазия костного мозга. Уровень сывороточного железа снижен, но в случаях с гипоплазией красного ростка кроветворения он может быть повышен (вследствие неусвоения). Содержание билирубина немного больше нормы; выраженной желтухи, как правило, не бывает.

Диагноз ПНГ в случаях, протекающих с острыми гемолитическими кризами, болями в животе и черной мочой, не представляет больших затруднений. При другом варианте болезни — с постоянной анемией без явных гемолитических кризов — правильный диагноз поставить трудно. В этих случаях могут быть использованы следующие лабораторные тесты: кислотный тест Хема — эритроциты больных гемолизуются в свежей подкисленной сыворотке (нормальные эритроциты не гемолизуются) и сахарозная проба — при добавлении к сыворотке сахарозы происходит гемолиз эритроцитов. Болезнь Маркиафавы — Микели необходимо дифференцировать от других гемолитических и гипопластических анемий.

Лечение. Патогенетического лечения нет. Удаление селезенки неэффективно, что естественно, так как гемолиз происходит в сосудах. Кортикостероидные гормоны тоже неэффективны ввиду того, что заболевание не является иммунным. В случае эффективности кортикостероидов необходима тщательная дифференциация от иммунных анемий.

Описано положительное действие андрогенных гормонов (10—20 мг неробола в сутки), особенно у больных с гипоплазией костного мозга, и антиоксидантное действие витамина Е (токоферола). При введении больным 4 мл аевита (масляный раствор витаминов А и Е) в сутки удавалось оборвать гемолитические кризы. Анаболические гормоны и препараты токоферола дают возможность применить в сочетании с ними препараты железа в случае выраженной анемии.

Переливание крови сопряжено с опасностью гемолиза, при этом чем свежее переливаемая кровь, тем сильнее гемолиз. Рекомендуется переливать трижды отмытые эритроциты или эритроцитную массу длительного (7—8 дней) срока хранения.

При тромботических осложнениях показано назначение антикоагулянтов.

Прогноз относительно благоприятный, описаны ремиссии, наступавшие после лечения или спонтанно.

2. ФЕРМЕНТОПАТИИ

Ферментопатиями называют группу патологических состояний, при которых имеется дефицит тех или иных ферментов в эритроцитах. В настоящее время известно более 20 различных реакций в эритроцитах, при нарушении которых возникает гемолиз. К ним относятся реакции гликолиза и пентозо-фосфатного цикла, реакции синтеза и расщепления гликогена, синтеза, восстановления и пероксидации глутатиона, расщепление АТФ, пирофосфорилирование фосфорибозы и др. Блокада одного из звеньев этих реакций в связи с недостатком или отсутствием фермента, участвующего в реакции, приводит к нарушению метаболизма и жизнедеятельности клетки, так как при этом падает выработка энергии, нарушаются ионное равновесие и течение окислительно-восстановительных процессов. Эритроцит оказывается неспособным увеличить интенсивность

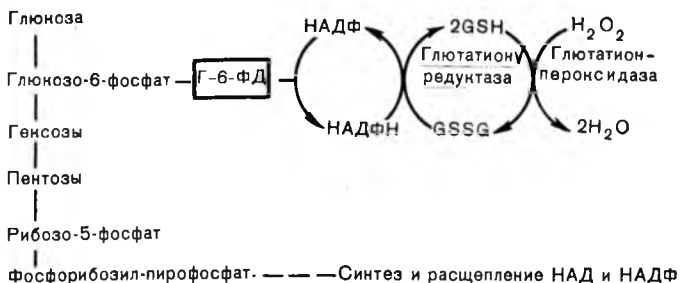


Рис. 4. Схема пентозо-фосфатного цикла и системы глутатиона (упрощенная).

2GSH — восстановленный глутатион; GSSG — окисленный глутатион.

своего обмена, становится беззащитным при воздействии вредных агентов (лекарственных, пищевых, токсических).

Клиническая картина. Клинически ферментопатии проявляются по-разному. Могут возникать острые гемолитические кризы в ответ на воздействие неблагоприятных факторов. Заболевание может протекать в виде хронической гемолитической анемии (прежнее ее название — несфероцитарная гемолитическая анемия), тяжесть которой бывает различной. В некоторых случаях снижение активности фермента совсем или почти совсем не сказывается на состоянии здоровья.

Из группы ферментопатий наиболее часто встречается гемолитическая анемия, связанная с дефицитом активности фермента Г-6-ФДГ. Считается, что приблизительно $\frac{1}{20}$ человечества имеет этот дефект. Однако он распространен по Земному шару неравномерно. Наиболее часто дефицит Г-6-ФДГ встречается на побережье Средиземного моря, в Африке, Латинской Америке, Азии. В СССР дефицит Г-6-ФДГ встречается в Азербайджане, где носительство его достигает в отдельных районах 38% (особенно среди татов), в Молдавии, республиках Средней Азии. В средней полосе России частота носительства дефицита Г-6-ФДГ не превышает 1%.

Патогенез. При дефиците активности фермента Г-6-ФДГ в эритроците нарушается пентозо-фосфатный цикл, т. е. аэробный окислительный путь превращения глюкозы. Он начинается (рис. 4) реакцией окисления глюкозо-6-фосфата (Г-6-Ф), которая катализируется фермен-

том Г-6-ФДГ. В этой реакции происходит восстановление кофермента НАДФ (никотинамиддинуклеотид-фосфата) и образуется активный водород, идущий на восстановление глутатиона. Последнее необходимо, так как глутатион постоянно теряет водород при взаимодействии с окислителями. Именно с помощью системы глутатиона осуществляется защита гемоглобина и мембраны эритроцитов от окислителей (в том числе многих лекарств). Если глутатиона мало или нет фермента, который его восстанавливает (глутатионредуктаза), или мало НАДФ, а чаще всего если отмечается дефицит Г-6-ФДГ, то восстановления НАДФ не происходит и не образуется активный водород, необходимый для восстановления глутатиона.

При даче больших доз окисляющих веществ система глутатиона может быть истощена и у здоровых людей. У лиц же с дефицитом Г-6-ФДГ такое действие окислителей проявляется очень быстро, что приводит к гемолизу незащищенных глутатионом эритроцитов.

Дефицит активности фермента Г-6-ФДГ возникает в результате замены в структуре фермента одной из аминокислот на другую. Описано около 90 различных мутантных форм Г-6-ФДГ, основными же являются две: африканская форма дефицита — А и средиземноморская — В (ее называют также европейской, или кавказской). При средиземноморской форме (В) не только снижается активность фермента Г-6-ФДГ, но и уменьшается количество его в эритроцитах; при африканской форме (А) снижена только активность фермента. Гемолиз при форме А возникает под воздействием меньшего числа факторов, протекает легче; этой форме больше свойственно так называемое самоограничение гемолиза. Оно заключается в том, что при появлении высокого ретикулоцитоза в ответ на гемолиз последний прекращается, так как активность фермента в ретикулоцитах не снижена.

Структурный ген Г-6-ФДГ и ген — регулятор синтеза фермента находятся в X-хромосоме 23-й пары; наследование дефицита сцеплено с полом, поэтому среди лиц с клиническими симптомами дефицита Г-6-ФДГ преобладают мужчины. У женщин дефицит проявляется главным образом при гомозиготном наследовании.

Клиническая картина. При хронической форме гемолитической анемии, связанной с дефицитом фермента Г-6-ФДГ, имеется много общего с клинической картиной при микросфероцитарной гемолитической анемии. Больные

жалуются на постоянную иктеричность склер, периодическое усиление желтушности кожных покровов при переутомлении, инфекционных заболеваниях. Эти явления отмечаются с детских лет. Селезенка обычно увеличена.

В крови выявляется анемия, но размеры эритроцитов нормальные (анемия поэтому раньше называлась несфероцитарной). Активность фермента Г-6-ФДГ снижена. Течение заболевания длительное. Спленэктомия не дает эффекта.

Острая гемолитическая анемия, связанная с дефицитом фермента Г-6-ФДГ, возникает на фоне приема лекарств, особенно противомаларийных препаратов (существует даже термин «примахинзависимые анемии»), противотуберкулезных средств, сульфаниламидов, препаратов пиррофанового ряда, производных салициловой кислоты. При инфекционных заболеваниях кризы могут наступать и без приема лекарств.

При обычных терапевтических дозах лекарств гемолиз проявляется на 4—5-й день. Возникает желтушное окрашивание кожи и слизистых оболочек, моча приобретает бурый или черный цвет (гемоглобинурия). Гемолиз происходит и в сосудах, и внутриклеточно. Печень и селезенка увеличиваются. Развивается тяжелая анемия, сопровождающаяся ретикулоцитозом и появлением в эритроцитах телец Гейнца. Если прием лекарств не прекратить, содержание гемоглобина может уменьшиться до критического уровня (20—30 г/л). Массивный гемолиз приводит к острой почечной недостаточности.

У некоторых лиц с дефицитом активности фермента Г-6-ФДГ тяжелая гемолитическая анемия может развиваться при употреблении в пищу конских бобов (*vicia fava*) или даже при вдыхании аромата цветов этого растения. Заболевание носит название **фавизма**. Оно наблюдается только при средиземноморском (кавказском) типе дефицита и не у всех носителей, а, вероятно, у тех, которые имеют дефицит еще какого-то другого фермента. Вследствие дефицита второго фермента либо не обезвреживается токсическое вещество, содержащееся в бобах, либо образуется какой-то токсический метаболит. Предположение, что таким веществом является продукт обмена L-ДОФА, пока не получило подтверждения.

Через несколько часов (реже через 1—2 дня) после употребления в пищу бобов появляются диспепсические расстройства, резкая слабость, анемия, желтуха, боли в по-

яснице, черная моча. Болеют чаще дети. Летальность при фавизме может быть очень высокой.

Дефициты других ферментов встречаются крайне редко; описаны лишь единичные случаи дефицита ферментных систем гликолиза, обмена глутатиона. Несколько чаще отмечается дефицит фермента пируваткиназы, при котором гемолиз возникает спонтанно или во время инфекционных заболеваний.

Диагноз гемолитических анемий, связанных с дефицитом фермента Г-6-ФДГ, ставят на основании появления признаков гемолиза в связи с приемом лекарств или употреблением в пищу конских бобов (фавизм). Диагноз подтверждается путем определения активности фермента в эритроцитах. Наиболее простым методом является добавление к крови ацетилфенилгидразина: в случае дефицита Г-6-ФДГ в эритроцитах появляются тельца Гейнца. Для определения дефицита других ферментов необходимы специальные методы исследования.

Лечение гемолитических кризов должно состоять прежде всего в отмене препарата, вызывающего гемолиз, или в прекращении контакта с конскими бобами или их цветами (при фавизме). С целью уменьшения окисляющего влияния лекарств назначают аевит по 2 мл 2 раза внутримышечно. При резкой степени анемии производят гемотрансфузии. Наиболее опасным осложнением гемолиза является острая почечная недостаточность, когда требуется специальное лечение вплоть до гемодиализа.

Профилактика. В районах, где много носителей дефицита Г-6-ФДГ, население должно быть обследовано поголовно; лица с дефицитом активности Г-6-ФДГ должны знать об этом.

При проведении профилактики малярии примахином лицам, имеющим дефицит Г-6-ФДГ, назначают ксилит (по 30 г в день) и рибофлавин (0,03 г в день). Рибофлавин повышает активность редуктазы глутатиона (т. е. способствует его восстановлению), ксилит же является донатором водорода (при дефиците Г-6-ФДГ ксилитдегидрогеназная активность обычно не нарушена).

3. ГЕМОГЛОБИНОПАТИИ

Гемоглобинопатиями, или гемоглобинозами, называют состояния, при которых имеется аномальное строение белковой (глобиновой) части гемоглобина. Нарушение структу-

ры глобина состоит в том, что та или иная аминокислота, входящая в состав белковых цепей глобина, оказывается замещенной другой аминокислотой. При другой молекулярной патологии (талассемия) строение глобиновых цепей остается правильным, но синтез цепей нарушен, а поэтому в конечном итоге состав гемоглобина оказывается отличающимся от нормального.

Нормальный гемоглобин взрослого человека состоит из трех частей: 96% составляет HbA, 2,5% — HbA₂ и 1,5% — HbF. Гемовая часть гемоглобинов одинаковая; отличаются же они по строению глобиновых цепей. HbA состоит из двух α -цепей и двух β -цепей, содержащих аминокислоты, расположенные в определенной последовательности. HbA обозначается как Hb $\alpha_2\beta_2$. HbA₂ состоит из двух α и двух δ -цепей (Hb $\alpha_2\delta_2$). В состав HbF входят две α и γ -цепи (Hb $\alpha_2\gamma_2$). Неправильная расстановка аминокислот в полипептидных цепях — изменение структуры цепей глобина — передается по наследству.

К настоящему времени описано более 200 вариантов аномальных гемоглобинов, их принято обозначать формулой, в которой указаны глобиновые цепи и аминокислотное замещение, например HbS $\alpha_2\beta_2$ ^{6Glu→Val} (глутаминовая кислота в 6-м положении β -цепи замещена на валин). Аномальный гемоглобин может отличаться от нормального рядом свойств. Если кислая или основная аминокислота замещается нейтральной, меняется электрический заряд всей молекулы гемоглобина, что можно выявить при электрофорезе. Могут меняться сродство гемоглобина к кислороду, устойчивость к механической травме, к изменению парциального давления кислорода и т. п.

Некоторые аминокислотные замещения не приводят к патологическим явлениям. Другие же лежат в основе патологии человека, причем степень ее может быть различной — от небольших клинических проявлений, возникающих только при определенных обстоятельствах, до тяжелой, смертельной патологии, как это бывает при гомозиготном наследовании гемоглобина S (см. подраздел «Серповидно-клеточная анемия»).

В последнее время все аномальные гемоглобины делят на стабильные и нестабильные. Стабильные аномальные гемоглобины, как правило, дают выраженную клиническую картину только у гомозигот (серповидно-клеточная анемия) или же при сочетании аномального гемоглобина с талассемией.

К нестабильным относятся гемоглобины, в которых замещение аминокислот возникает в важных, «узловых» для молекулы местах, например в месте крепления глобиновой цепи к гему, в местах контактов α - и β -цепей, в местах, предохраняющих молекулу от реакции с водой, и т. п. Нестабильные гемоглобины легко разрушаются при внешних воздействиях и дают гемолитическую анемию даже при гетерозиготном носительстве. К настоящему времени обнаружено около 50 видов нестабильных гемоглобинов, но заболевание встречается редко.

Гемоглобинопатии встречаются главным образом в странах жаркого климата.

В СССР аномалии гемоглобина (HbS и талассемия) встречаются в Средней Азии и на Кавказе.

Причины возникновения мутаций, приводящих к аномалиям, не выяснены. По гипотезе Аллисона, изменения в структуре гемоглобина возникли под воздействием малярийного плазмодия и явились защитной реакцией организма человека против малярии. Имеется определенная зависимость между географическим распространением гемоглобинозов и тропической малярии. Гомозиготы (например, HbSS) крайне редко заболевают малярией, гетерозиготы — значительно реже, чем лица с нормальным строением гемоглобина. Однако в генезе мутаций все же остается много неясного.

Серповидно-клеточная анемия

Серповидно-клеточная анемия (sickle cell anaemia) — наследственное заболевание, которым страдают дети, унаследовавшие от обоих родителей аномальный гемоглобин S. Название заболевания связано с тем, что при определенных условиях эритроциты больных приобретают серповидную форму.

Другое название болезни — дрепаноцитоз.

Гемоглобинопатия S широко распространена в тропическом и субтропическом поясах. В экваториальной Африке в отдельных районах (Уганда, Гана, Золотой Берег) частота носительства HbS достигает 40—45%, рождаемость детей-гомозигот также высокая, что дает большую детскую смертность. Общее число носителей гена HbS в мире превышает 50 млн. человек.

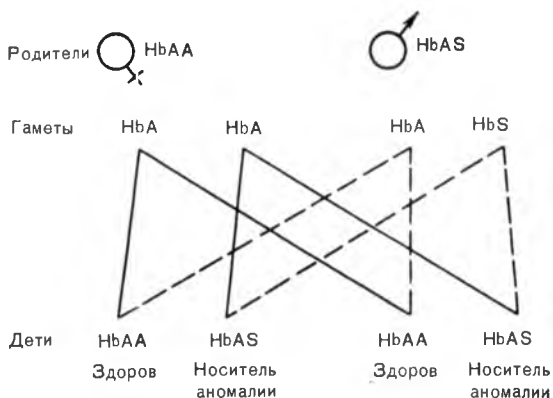


Рис. 5. Схема гетерозиготного наследования серповидности.

Патогенез. В гемоглобине S гидрофильная глутаминовая кислота, стоящая в 6-м положении β -цепи глобина, замещена на гидрофобный валин. При падении парциального давления кислорода происходит молекулярная агрегация (кристаллизация) гемоглобина; он становится менее растворимым. Одновременно происходит соединение α -цепи одной молекулы гемоглобина с аномальной β -цепью другой. В результате этого образуется тактоид или серповидноклеточный эритроцит — дрепаноцит.

Серповидные эритроциты создают стаз крови в капиллярах, гемолизуются, вызывают гемолиз других эритроцитов, повреждая их мембрану острыми концами. Возникает анемия.

Наследование серповидности может быть гетерозиготным (рис. 5) и гомозиготным (рис. 6). В случаях гетерозиготного наследования патологический гемоглобин составляет 20—45%, поэтому степень клинических проявлений, возникающих в условиях гипоксемии, не бывает такой тяжелой, как при гомозиготном состоянии. Гемолитический криз и тромбозы могут возникнуть в условиях резкого падения парциального давления кислорода, например при полете в негерметизированном самолете, при неправильном ведении наркоза, резкой гипоксии и ацидозе любого происхождения. Обычно же у носителей аномалии в условиях гипоксии и ацидоза наблюдаются появление небольшой желтухи и перезкое снижение уровня гемоглобина.

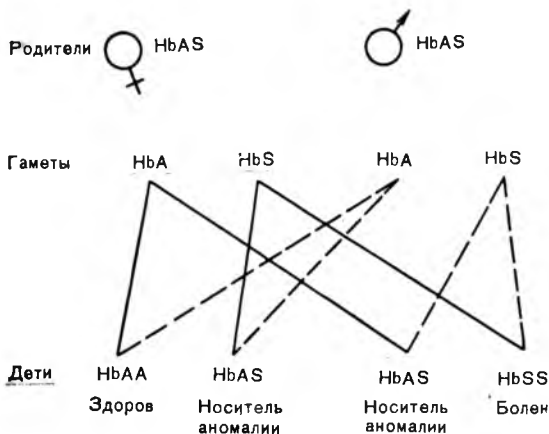


Рис. 6. Схема гомозиготного наследования серповидности.

При браке двух носителей серповидно-клеточной аномалии возможно рождение детей — гомозигот по гемоглобину S, гетерозигот и здоровых (см. рис. 6).

Клиническая картина. Гемолитические кризы начинаются с 3—4-месячного возраста, так как к этому времени происходит замена γ -цепей фетального гемоглобина на β -цепи гемоглобина взрослого. Дети обычно слабо развиты, с длинными, тонкими конечностями; у них отмечается задержка развития вторичных половых признаков. Почти постоянное повышенное разрушение эритроцитов приводит к тяжелой анемии.

Кроме анемии и желтухи, в клинической картине выражены симптомы, связанные с тромбозами мелких сосудов серповидными эритроцитами. На коже и слизистых оболочках возникают геморрагические высыпания, трофические язвы. Наблюдаются инфаркты внутренних органов, особенно часто в селезенке и почках. Гематурия, вызванная тромбозами сосудов почек, может быть настолько тяжелой, что становится ведущим клиническим симптомом. Селезенка увеличена не всегда, иногда даже уменьшена в результате рубцовых изменений после инфарктов (аутоспленэктомия). Печень обычно увеличена, в желчных путях в результате избытка билирубина образуются камни. Тромбозы в сосудах брюшной полости сопровождаются абдоминальными кризами (вплоть до шока).

Наиболее выражены изменения в костях, связанные с тромбозами сосудов. Возникают асептические некрозы,

компрессионные переломы, некрозы суставных концов с образованием артрозов. Рентгенологически в трубчатых костях находят истончение коркового слоя, грубую трабекулярную структуру. В костях черепа выявляют расширение диплоического пространства и радиальную исчерченность костей (симптом «ежика», или «волосатого черепа»).

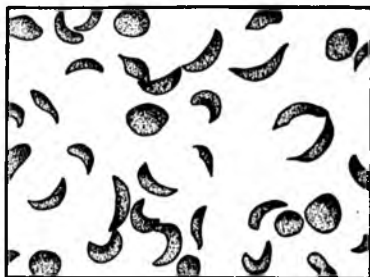


Рис. 7. Картина крови при серповидно-клеточной анемии.

Анемия обычно тяжелая, со значительным уменьшением содержания гемоглобина и числа эритроцитов. Осмотическая резистентность эритроцитов не изменена, чувствительность к механической травме повышена. Количество лейкоцитов и тромбоцитов обычно увеличено.

Диагноз серповидно-клеточной анемии подтверждается пробами, выявляющими серповидные формы эритроцитов в мазке, и фактом обнаружения HbS при электрофорезе.

При добавлении к капле крови, взятой из предварительно перетянутого жгутом пальца (создание гипоксемии), сильного восстановителя, например, метабисульфита натрия, образуются серповидные эритроциты (рис. 7). При электрофорезе видна дополнительная полоса HbS, так как молекулы его, содержащие нейтральный валин, движутся в электрическом поле медленнее, чем молекулы нормального гемоглобина.

Серповидно-клеточную анемию дифференцируют от других гемоглинопатий, ревматизма, миокардита, остеомиелита, почечно- и желчнокаменной болезни.

Лечение серповидно-клеточной анемии только симптоматическое. При резком уменьшении содержания гемоглобина применяют переливания крови, эритроцитной массы, при инфекционных осложнениях — антибиотики, при тромбозах — антикоагулянты. Феномен серповидности задерживается препаратами ацетилсалициловой кислоты и фенотиазинового ряда.

Введение препарата «Sicklelex» в вену при гемолитическом кризе дает преципитацию HbS и улучшает состояние больных.

Профилактика гемолитических кризов у больных и носителей аномалии должна состоять в предупреждении и быстрой ликвидации гипоксемических состояний и ацидоза (наркоз, тяжелые роды, подъемы на большую высоту, спуск на глубину и т. п.).

Из других гемоглобинозов в Африке и на побережье Средиземного моря часто встречается аномалия С. В гемоглобине С глутаминовая кислота в 6-м положении заменена на лизин ($HbC\alpha_2\beta_2^{Glu\rightarrow Lys}$), вследствие этого гемоглобин легко кристаллизуется, однако образования серповидных форм не происходит. Гетерозиготное носительство не сопровождается клиническими проявлениями, но эритроциты у гетерозигот мишеневидные.

Клиническая картина у гомозигот складывается из легкой анемии, небольшой лихорадки, слабости, болей в костях и суставах. Селезенка обычно увеличена.

Заболевание чаще всего обнаруживает рентгенолог по изменениям в костях, аналогичным тем, которые наблюдаются при HbSS.

Серповидно-клеточная аномалия в сочетании с аномалиями С — гемоглобиноз SC, или африканский ревматизм, — протекает с выраженными явлениями со стороны суставов.

Талассемии

Это заболевание известно под несколькими названиями: средиземноморская анемия, болезнь Кули, мишеневидно-клеточная анемия, хронический семейный эритробласгоз, или талассемия. Встречается главным образом в странах побережья Средиземного моря, Юго-Восточной Азии, Закавказья, в республиках Средней Азии.

Патогенез. При талассемии нарушена скорость синтеза одного вида цепей глобина. Это нарушение связано с наследственным дефектом транспортной РНК или гена-регулятора. В зависимости от того, синтез какой глобиновой цепи изменен, различают α -талассемию, β -талассемию, γ -талассемию, а также формы с сочетанным нарушением синтеза двух цепей. Выраженность клинических проявлений зависит от типа наследования (гомозиготного или гетерозиготного) и локализации дефекта.

Чаще всего встречается нарушение синтеза β -цепей. В этом случае содержание гемоглобина А, в состав которого входят 2α - и 2β -цепи, уменьшается. Содержание же ге-

моглобина F, имеющего 2 α - и 2 γ -цепи, и гемоглобина A₂, в составе которого имеются 2 α и 2 δ -цепи, увеличивается.

Угнетение синтеза β -цепей у гомозигот может быть настолько сильным, что синтеза HbA совсем не происходит и весь гемоглобин представлен HbA₂ и HbF. Эти гемоглобины для взрослого человека неполноценны.

Недостаточный синтез β -цепей приводит к избыточному образованию α -цепей. Лишние α -цепи могут образовывать нестабильный гемоглобин, который преципитирует и выпадает в эритроците в виде «телец включения». Эритроциты легко разрушаются, секвестрируются и гемолизируются в узких капиллярах. Избыточно образовавшиеся α -цепи вступают в соединение с SH-группами мембраны эритроцитов и повышают ее проницаемость, что также обуславливает повышенный гемолиз.

При талассемии также нарушены синтез гема и метаболизм железа, чего не бывает при классических гемоглобинопатиях.

При гомозиготной передаче нарушения синтеза β -цепей возникает развернутая картина тяжелой гемолитической анемии — большая талассемия, или болезнь Кули.

Клиническая картина. Гемолитическая анемия проявляется уже на первом году жизни. Дети отстают в физическом и умственном развитии, бледны, желтушны. Изменения со стороны костей выражаются в истончении кортикального слоя и расширения костномозгового канала трубчатых костей; губчатый слой костей черепа утолщен, появляется «игльчатый» периостоз. Печень и селезенка обычно увеличены.

У больных имеется гипохромная анемия с большим количеством мишеневидных эритроцитов, преимущественно микроцитов, анизопойкилоцитоз (рис. 8). Выявляется базофильная пунктация эритроцитов. Количество ретикулоцитов повышено (5—10%); при окраске их неокисляющими красителями выявляются тельца включения. Продолжительность жизни эритроцитов уменьшена. Осмотическая их резистентность высокая — полный гемолиз происходит иногда только в дистиллированной воде. Уровень сывороточного железа повышен, резко увеличены запасы железа в депо (положительная проба с десфералом).

Примерный анализ крови: эр. $3,4 \cdot 10^6$, Hb 80 г/л, цв. показатель 0,7, ретикулоц. 12%, л. $7,5 \cdot 10^3$, лейкоцитарная формула без особенностей; СОЭ 14 мм/ч, в мазке видны мишеневидные эритро-

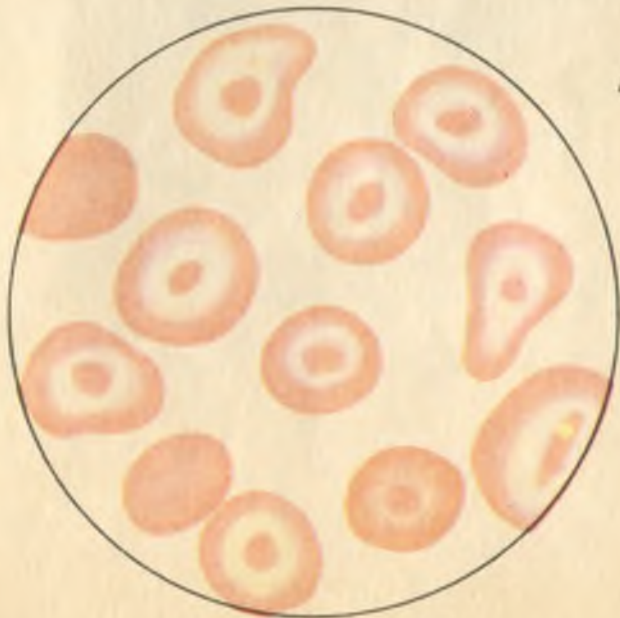


Рис. 8. Картина крови при талассемии.

циты, имеются микроанизоцитоз, базофильная пунктация эритроцитов. Сывороточное железо 3400 мкг/л. Проба с десфералом положительная.

Течение заболевания тяжелое. Иногда дети умирают на первом году жизни, чаще — в возрасте 5—8 лет. При более мягкой форме болезни (*thalassaemia intermedia*) больные доживают до взрослого состояния.

При гетерозиготной β -талассемии нарушение синтеза гемоглобина выражено меньше, так как дефект наследуется только от одного из родителей. Содержание фракции А снижено немного; в основном повышено содержание фракции А₂ и меньше — фракции F.

Гетерозиготная талассемия встречается практически во всех странах мира. Клиническая картина ее значительно легче, чем при гомозиготной форме. Болезнь может быть малосимптомной (*thalassaemia minima*) или легкой (*thalassaemia minor*). Больных беспокоят утомляемость, слабость, головные боли. Имеется умеренная гипохромная анемия с мишеневидными эритроцитами, базофильной пунктацией их и ретикулоцитозом. Уровень сывороточного железа повышен, десфераловый тест положительный. Селезенка и печень увеличены не всегда.

Диагноз гетерозиготной талассемии следует предполагать в случаях гипохромной анемии, не поддающейся лечению железом, при увеличении содержания железа в крови, наличии мишеневидности и базофильной пунктации эритроцитов, увеличении селезенки.

Диагноз должен быть подтвержден электрофорезом, при котором обнаруживается увеличение количества малых фракций гемоглобина (HbA₂ и HbF).

При нарушении синтеза α -цепей возникает α -талассемия. Патология касается всех трех фракций гемоглобина, поэтому перераспределения в содержании их не бывает. Гомозиготное наследование α -талассемии приводит к внутриутробной гибели плода, гетерозиготное — к гемолитической анемии с различной выраженностью клинических признаков.

Лечение талассемий — сложная задача. Применение препаратов железа противопоказано. Гемотрансфузии нужно сочетать с назначением десферала, так как иначе они усиливают гемосидероз органов. Для улучшения эритропоэза назначают витамины В₁₂, В₆, фолиевую и аскорбиновую кислоты. В некоторых случаях удаление селезенки облегчает течение заболевания.

4. АНЕМИИ, СВЯЗАННЫЕ С ВОЗДЕЙСТВИЕМ АНТИТЕЛ, ПРЯМЫХ ГЕМОЛИЗИНОВ И ДРУГИХ ПОВРЕЖДАЮЩИХ ФАКТОРОВ

Аутоиммунные гемолитические анемии

Аутоиммунные гемолитические анемии (АИГА) возникают в результате образования антител к собственным эритроцитам больного.

Патогенез. Существует группа гемолитических анемий, при которых появление антител к собственным эритроцитам связано с изменением антигенной структуры мембраны эритроцитов в результате воздействия лекарственных веществ, инфекции и т. п. Возможно также появление антител к неизмененным эритроцитам при нарушениях в иммунокомпетентной системе больного (истинно аутоиммунная анемия).

По серологическому типу выделяют анемии, обусловленные наличием тепловых аутоантител, холодowych антител, двухфазных гемолизинов.

Наиболее часто встречаются АИГА, вызываемые тепловыми аутоантителами.

Тепловые аутоантитела, принадлежащие к IgG, обычно являются неполными тепловыми агглютинидами, которые максимально проявляют свое действие при температуре 37°C. Гемолиз происходит в основном внутриклеточно (в селезенке, костном мозге, печени), реже — внутри сосудов. Заболевание может развиваться без видимых причин (идиопатическая форма), на фоне каких-либо других заболеваний — хронического лимфолейкоза, лимфогранулематоза, системной красной волчанки (симптоматическая форма), а также в связи с применением лекарств (пенициллин, цефалоспорины, метилдофа и др.).

Анемия в любом из этих случаев может протекать остро, подостро или хронически.

Клиническая картина такая же, как и при других гемолитических анемиях: нормохромная или гипохромная анемия, ретикулоцитоз, полихроматофилия эритроцитов. Желтуха обычно бывает выражена незначительно («пациенты более больны, чем желты»), характер ее гемолитический. Селезенка увеличена. Печень в период обострения болезни увеличивается, становится болезненной. В селезенке, печени, костном мозге и почках откладывается гемосидерин. Эритроциты морфологически не изменены, осмотическая

резистентность их нормальная. Основным лабораторным тестом, который указывает на иммунный характер гемолиза, является положительная прямая проба Кумбса. Она основана на том, что при смешивании эритроцитов больного (на них фиксированы неполные антитела) со специфической антиглобулиновой сывороткой происходит преципитация антител, а вследствие этого — агглютинация эритроцитов. Если на эритроцитах нет антител, преципитации не происходит. В последнее время предложен метод агрегатгемагглютинации, повышающий чувствительность пробы Кумбса во много раз.

Непрямая проба Кумбса выявляет антитела в сыворотке больного. Для этого отмытые эритроциты донора (здорового) смешивают с сывороткой больного и оставляют на 30 мин. Если в сыворотке больного имеются антитела к эритроцитам, они фиксируются на них. После этого эритроциты донора начинают давать положительную пробу Кумбса.

АИГА, вызываемые холодowymi аутоантителами, могут также быть идиопатическими и симптоматическими. Последние возникают на фоне инфекционного мононуклеоза, микоплазменной пневмонии, вирусных инфекций, лимфопролиферативных заболеваний. Холодовые аутоантитела относятся к иммуноглобулинам М (реже G) и представляют собой агглютинины. Они фиксируются вместе с комплексом на эритроцитах, вызывая их агглютинацию и гемолиз. Действие антител проявляется при температуре ниже 32°C — в мелких сосудах дистальных участков тела (пальцы, уши) при их охлаждении.

Клиническая картина. Характерной особенностью больных с идиопатической формой является плохая переносимость холода — у них мерзнут, белеют и синеют пальцы рук и ног, уши, нос. Описаны случаи не только синдрома Рейно, но и гангрены при длительном пребывании на холоде. Во время взятия крови на анализ может возникать аутоагглютинация, которая мешает определить группу крови и СОЭ. Электрофорез выявляет дополнительную белковую фракцию, которая и представлена холодowymi антителами. Течение болезни хроническое. Гемолиз развивается преимущественно зимой.

При симптоматических формах гемолиз возникает остро в период выздоровления от инфекции — резкая слабость, бледность, желтушность, снижение уровня гемоглобина. Проба Кумбса бывает положительной. Прогноз симптома-

тических форм обычно хороший, если основное заболевание не злокачественное.

Редко встречающейся формой аутоиммунной гемолитической анемии является пароксизмальная холоддовая гемоглинурия — АИГА, вызванная двухфазными гемолитинами, относящимися к IgG. При охлаждении организма они оседают на эритроцитах, а гемолиз вызывают при 37°C.

В клинической картине характерно появление озноба, подъема температуры, болей в животе, рвоты и мочи черного цвета через несколько часов после переохлаждения. Приступ сопровождается нерезкой желтухой, анемией, лейко- и тромбопенией. В моче появляется гемосидерин. Сыворотка крови розовая (гемоглобинемия), при стоянии становится коричневой (образуется метгемоглобин).

Прогноз определяется массивностью гемолиза. При тяжелом гемолизе могут наступить анурия и острая почечная недостаточность.

Лечение. При всех формах аутоиммунных гемолитических анемий наиболее эффективным является лечение кортикостероидными гормонами. Назначать их следует сразу с больших доз из расчета 1—1,5 мг на 1 кг массы тела больного. При улучшении состояния дозу медленно снижают, а затем длительный срок (до 2—3 лет) проводят прерывисто-поддерживающее лечение.

Удовлетворительные результаты получают при использовании препаратов аминохинолинового ряда, позволяющих уменьшить дозу глюкокортикоидов.

При тяжелой анемии показано переливание эритроцитарной массы, однако кровь надо подбирать индивидуально, по непрямой пробе Кумбса. При полном выздоровлении проба Кумбса становится отрицательной.

При гемолитической анемии с холодowymi агглютинаинами кортикостероидные гормоны менее эффективны, при этой форме анемии применяют комплексон d-пеницилламин, разрушающий крупномолекулярные белки, особенно IgM.

Изоиммунные гемолитические анемии

Изоиммунными называют гемолитические анемии, которые возникают при воздействии изоиммунных антител. Эта форма анемий наблюдается при переливании крови, несо-

вместимой по групповой или резус-принадлежности, а также при беременности резус-отрицательной матери резус-положительным плодом. Посттрансфузионные анемии обычно протекают остро и могут сопровождаться синдромом «гемолитической почки».

При беременности резус-отрицательной матери резус-положительным плодом в крови матери возникают резус-антитела, которые могут вызвать агглютинацию эритроцитов плода и возникновение гемолитической болезни новорожденных (эритробластоз плода), которая в тяжелых случаях может привести к смерти новорожденного. Особенно опасны в этом отношении повторные беременности, когда в организме матери уже есть антитела после предшествовавших беременностей.

Анемии при действии прямых гемолизин

В этой группе несколько искусственно объединены гемолитические состояния, при которых неизменные полноценные эритроциты разрушаются под воздействием химических (мышьяковистый водород, свинец, соли меди, бензол и др.), бактериальных (токсины гемолитического стрептококка, стафилококка и т. п.), паразитарных (малярия, лихорадка Оройя) и других факторов.

Патогенез. Механизм гемолиза различный: окисление, нарушающее защитные механизмы эритроцитов и истощающее ферментные системы, появление аутоиммунных факторов, разрушение мембраны эритроцитов и т. п.

Клиническая картина. В большинстве случаев эти анемии развиваются как острые гемолитические. Первыми признаками острого гемолиза обычно являются озноб, общее недомогание, слабость, боли в пояснице. Вслед за тем развиваются желтуха и анемия. Так как гемолиз по большей части происходит прямо в сосудах, появляются гемоглобинемия и гемоглобинурия, увеличивается содержание непрямого билирубина в крови. Моча имеет темную окраску за счет уробилина, гемосидерина.

Если гемолиз незначителен и действие гемолизующего фактора вскоре заканчивается, желтуха и анемия постепенно проходят.

Лечение состоит в немедленном прекращении контакта с токсическим агентом, применении антидотов; при инфекции необходимо лечение ее,

ГЕМОБЛАСТОЗЫ

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ. КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

Гемобластозы — опухолевые заболевания системы крови. Рост патологических клеток может быть диффузным или очаговым и может возникать как в костном мозге, так и во внекостномозговых очагах кроветворения. Клетки, из которых начинается рост опухоли, могут принадлежать к любому ряду кроветворения — миелоидному, лимфоидному, эритроцитарному.

Гемобластозы распространены во всех странах мира, но частота отдельных форм разная. В общей структуре смертности от новообразований гемобластозы составляют в среднем около 5%, но среди лиц молодого возраста на их долю приходится почти 50% всех смертей от злокачественных заболеваний.

Этиология и патогенез гемобластозов точно не установлены до настоящего времени. Наиболее признана теория опухолевого роста, т. е. возникновение бесконтрольного, неограниченного и неправильного разрастания элементов крови, при котором нарушаются процессы пролиферации и дифференциации клеток с избыточным образованием недифференцированных клеточных элементов. Механизм развития опухолевого процесса путем метастазирования из первичного очага одинаков при солидных опухолях и гемобластозах. Гемобластозы, как и другие опухоли, могут быть доброкачественными и злокачественными. Для последних характерна опухолевая прогрессия, т. е. постепенное или внезапное развитие необратимых качественных изменений в опухоли, ведущих к нарастающей злокачественности процесса.

Установлен ряд факторов, влияющих на частоту заболевания гемобластозами. Так, болеют чаще мужчины, чем женщины (3:2); у детей и лиц пожилого и старческого возраста гемобластозы встречаются чаще, чем у лиц среднего возраста. Несомненно лейкозогенное воздействие ионизирующей радиации.

Риск заболевания гемобластозами высок среди лиц, работающих с бензолом и его производными. Имеются сообщения о возможном лейкозогенном действии фенолов, инсектицидов и пестицидов.

Весьма интересным оказалось изучение роли наследственных факторов в развитии лейкозов. Давно было замечено, что экспериментальный лейкоз при любом успешном способе вызывания его гораздо легче и чаще возникает мышцей высоколейкозной линии. Мыши, больные лейкозом имеют измененный хромосомный набор, передающийся наследству. У людей, больных лейкозом, также были выявлены изменения формы и числа хромосом. В 1960 г. Невелл и Хангерфорд (Филадельфия) впервые обнаружили, что у больных хроническим миелолейкозом одна пара хромосом (по их мнению 21-я) почти в 2 раза меньше, чем обычно. Эта укороченная хромосома получила название филадельфийской (Ph'). В настоящее время уточнено, что филадельфийская хромосома относится к 22-й паре.

Однако большинство исследователей считают, что изменение хромосомного набора является не причиной, а следствием лейкоза. Предполагают, что наследуется какой-то скрытый генетический дефект, при котором возможность развития лейкоза при воздействии внешних и внутренних факторов оказывается большей.

Большое внимание привлекает возможность вирусной этиологии гемобластозов. Вирусы, содержащие только РНК, внедряясь в ядро клетки могут с помощью инвертазы строить иную ДНК или часть ее спирали. Измененная ДНК несет неправильную информацию, что может нарушать процессы пролиферации и дифференциации клеток. Почти доказано, что злокачественную лимфому Беркитта вызывает герпес — вирус Эпштейна — Барра. Персистенция этого вируса обнаружено также в культуре клеток больных лимфобластным лейкозом.

В клинических наблюдениях не удается отметить заболевания при контакте с больными лейкозом, при ошибочных переливаниях крови лиц, больных лейкозом. Не обнаружено отчетливого повышения риска заболевания в супружеских парах, среди матерей, имеющих детей, больных лейкозом, а также среди персонала гематологических отделений.

В настоящее время преобладающей точкой зрения на этиологию гемобластозов является представление, что лейкозогенный фактор (вирус, ионизирующая радиация, хи-

мическое вещество, любой другой агент) вызывает мутацию — повреждение ДНК кроветворной клетки, нарушает генетический код и приводит к безостановочному размножению и нарушению дифференциации той или иной разновидности клеток. Таким образом, этиология представляется разнообразной, патогенез же сводится к нарушению формации деления и дифференциации клеток и выходу из-под контроля регулирующих факторов. Возможность обного повреждения стволовых клеток различных кроворных ростков создает большое разнообразие клинико-лабораторных форм заболеваний в зависимости от того, какая клетка оказывается поврежденной.

Общепризнанной является моноклоновая теория развития гемобластозов, как и опухолей вообще. Согласно этой теории, лейкозные клетки представляют собой клон, потомство одной мутировавшей клетки. В пользу этого приводятся следующие факты: возможность перевивки лейкоза мышам путем введения единственной лейкозной клетки, обнаружение при хроническом миелолейкозе хромосомного маркера — филадельфийской хромосомы, возникновение которой объясняют мутацией только одной клетки (при мутациях в нескольких клетках должны были бы возникнуть разные «поломки» хромосом), рецидивирование острого лейкоза после полной ремиссии, при которой в костном мозге сохраняются лишь отдельные лейкозные клетки, выявление единичных очагов бластных клеток при предлейкозных состояниях.

Считается, что мутации происходят почти непрерывно, но, как правило, мутировавшие клетки уничтожаются организмом (в частности, системой фагоцитирующих мононуклеаров или иммунными силами организма). По-видимому, для развития опухоли необходимо неблагоприятное для человека сочетание воздействия мутагенных факторов и ослабления защитных сил организма (в широком, окончательно не выясненном плане защиты).

Гемобластозы делят на две большие группы: лейкозы и гематосаркомы. Лейкозы — это опухоль из кроветворных клеток с первичной локализацией в костном мозге. Опухолевые клетки, как и обычные клетки костного мозга, легко выходят в периферическую кровь, давая лейкомию как симптом болезни. Лейкозы делятся на острые и хронические, хотя эти термины не отражают продолжительности течения болезни, так как благодаря успехам современной терапии некоторые острые лейкозы могут протекать

дольше, чем хронические. Например, продолжительность жизни при остром лимфобластном лейкозе у детей может быть большей, чем при хроническом миелолейкозе у взрослых.

По существу острыми лейкозами называют заболевания, при которых происходят опухолевая трансформация и безудержный рост молодых, бластных, клеток (т. е. субстрат опухоли составляют клетки первых четырех рядов современной схемы кроветворения). Названия отдельных форм лейкозов даются по нормальным клеткам предшественникам, иначе говоря, по тем клеткам, с которыми лейкозные клетки имеют аналогичные стабильные общие признаки (миелобласты, лимфобласты и т. п.). Острый лейкоз из клеток, которые не могут быть дифференцированы ни по морфологическим, ни по гистохимическим свойствам (из второго и третьего рядов схемы кроветворения), называется недифференцируемым лейкозом.

Хронические лейкозы — это заболевания, при которых развитие опухолевых клеток доходит до дифференцированных зрелых (или созревающих) форм.

Гематосаркомы представляют собой тоже опухоли из кроветворных клеток, но для них более характерны внечерепно-мозговая локализация и местный опухолевый рост. Термин «гематосаркома» предложен на том основании, что кроветворная ткань, так же как и соединительная, развивается из мезенхимы, поэтому опухоли ее целесообразно называть саркомами кроветворной ткани, т. е. гематосаркомами. Гематосаркомы именуют еще злокачественными лимфомами, хотя этот термин больше подходит к тем из них, которые растут из лимфоидных элементов. Существуют также опухоли кроветворных органов, для которых исходная клетка опухолевого роста пока не установлена (лимфогранулематоз). Возможно, эти опухоли растут из клеток кроветворного микроокружения, но они рассматриваются вместе с гематосаркомами, так как традиционная гематология относит их к заболеваниям системы крови. Лимфогранулематоз встречается значительно чаще других гематосарком, поэтому в некоторых классификациях гематосаркомы подразделены на болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз) и неходжкинские (нелимфогранулематозные) лимфомы.

Лейкозы и гематосаркомы развиваются из родственных клеточных элементов и могут переходить друг в друга (это не относится к лимфогранулематозу). Так, при лейкозах

иногда образуются местные опухолевые разрастания, а при опухолевых гематосаркомах наблюдается лейкоемизация процесса, т. е. появление лейкозных клеток в периферической крови и костном мозге.

В несколько упрощенном виде классификацию гемобластозов можно представить в следующем виде:

ГЕМОБЛАСТОЗЫ

I. Лейкозы

Острые лейкозы

Хронические лейкозы

Миелобластный лейкоз
Монобластный (миеломонобластный) лейкоз
Эритромиелоз (эритролейкоз)

Хронический миелолейкоз
Хронический моноцитарный лейкоз
Сублейкемический миелоз (миелофиброз, остеомиелосклероз)

Промиелоцитарный лейкоз
Лимфобластный лейкоз
Недифференцируемый лейкоз

Эритремия
Хронический лимфолейкоз
Миеломная болезнь
Макроглобулинемия Вальден-стрема

II. Гематосаркомы

Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина)
Нелимфогранулематозные (неходжкинские) лимфомы

В основу большинства классификаций лейкозов положен гистоморфологический принцип. Выделенные нозологические формы различаются и по клиническим признакам, и по ответу на различные виды терапии. Приведенное деление гематосарком в значительной мере условно. При гистохимическом исследовании выделяют гематосаркомы по клеточному составу (лимфобластная, миелобластная, монобластная саркома), однако по клиническим признакам и по ответу на терапию эти формы мало отличаются друг от друга, что делает правомерным объединение их в одну группу. Выделявшаяся ранее так называемая ретикулосаркома по гистохимическим признакам оказалась лимфобластной саркомой.

ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

К группе острых лейкозов относят заболевания крови, характеризующиеся патологическим разрастанием незрелых — бластных — клеток. Эта группа объединяет не-

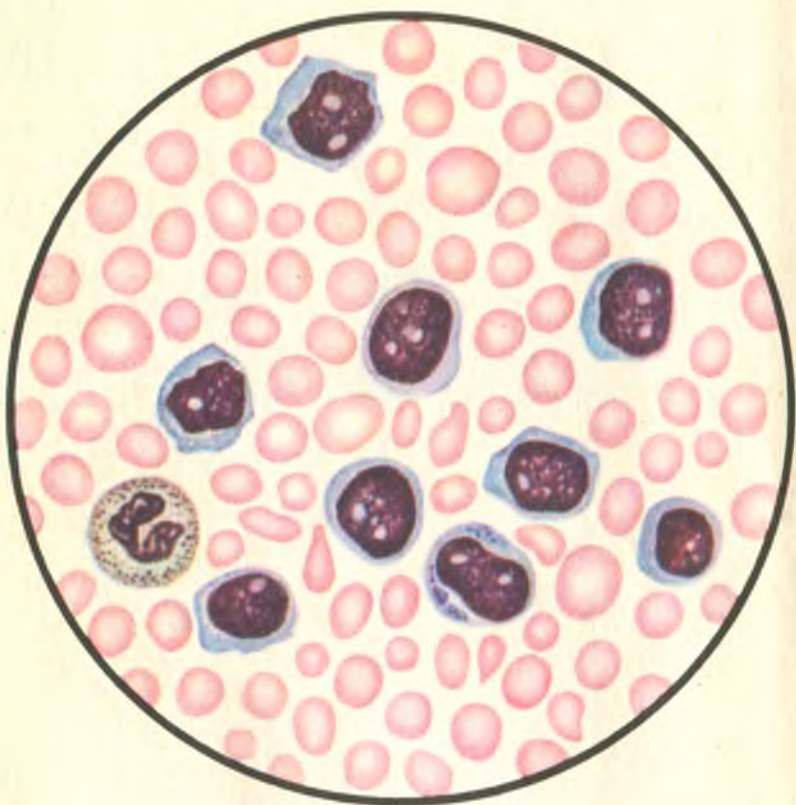


Рис. 9. Картина крови при остром лейкозе.

сколько заболеваний, имеющих собственный цитоморфологический субстрат и отличающихся некоторыми особенностями клинического течения и различным ответом на медикаментозное и лучевое лечение.

Наиболее часто встречаются лимфобластный и миелобластный варианты, составляющие 75—92% всех случаев острых лейкозов. Реже регистрируются монобластный, миеломонобластный, промиелоцитарный лейкозы и эритролейкоз (эритромиелоз). В небольшом количестве случаев лейкоз является недифференцируемым.

Клиническая картина. Болезнь обычно начинается незаметно. У больных появляется слабость, повышается температура, возникают без видимых причин синяки на теле. При осмотре обращают на себя внимание бледность кожи, подкожные геморрагии. Слизистые оболочки бледные, можно обнаружить гингивит, стоматит, геморрагии на слизистой оболочке щек, мягкого неба, миндалин. Лимфатические узлы чаще увеличены, болезненны. Последнее особенно характерно для острого лимфобластного лейкоза.

Со стороны внутренних органов существенных изменений не выявляется; увеличение селезенки обнаруживается не всегда.

Для установления диагноза наиболее важно исследование крови — выявление бластных клеток (рис. 9). Однако на ранней стадии болезни могут обнаружиться лишь цитопения и увеличение СОЭ. Цитопения, выявленная при случайном обследовании даже у лиц, не предъявляющих жалоб, требует наблюдения, повторного исследования крови и стерильной пункции. В случае лейкоза на миелограмме обнаруживают увеличение содержания бластных клеток, которое может быть небольшим (до 30%). Такие малопроцентные, так называемые дремлющие формы могут в дальнейшем переходить в развернутый лейкоз.

При развернутой форме острого лейкоза количество бластных клеток в костном мозге обычно превышает 40%, иногда достигает 100%.

Если одним из ранних признаков является увеличение лимфатических узлов, то необходимо проведение пункции, а еще лучше биопсии узла с приготовлением не только гистологического препарата, но и свежего мазка с поверхности разрезанного узла и его цитологическим исследованием. Иногда при гистологическом исследовании не выявляются бластные клетки (они меняют свою структуру), а обнаруживаются лишь ретикулярные клетки стромы, что в ряде

случаев приводит к постановке неправильного диагноза ретикулосаркомы.

Количество лейкоцитов в периферической крови в начале заболевания часто уменьшено, затем увеличивается, достигая к концу заболевания очень высокого уровня (до $50 \cdot 10^4$) — лейкоемизация процесса. Содержание бластных форм в периферической крови большое — может достигать до 98%.

Классическим гематологическим симптомом острого лейкоза является разрыв в гемограмме между недифференцированными и зрелыми клетками (hiatus leucaemicus).

Морфологически бластные клетки одинаковы, но с помощью цитохимических методов их можно дифференцировать по разнице в содержании ферментов. Для лимфобластов характерно отсутствие миелопероксидазы и липидов, а также положительная реакция на гликоген, расположенный в цитоплазме в виде крупных глыбок.

Миелобласты дают положительную реакцию на миелопероксидазу и липиды; гликоген же в них расположен диффузно. Для монобластов характерно высокое содержание неспецифической эстеразы и кислой фосфатазы. При недифференцируемых лейкозах цитохимически невозможно установить вид клетки (отрицательная реакция и на миелопероксидазу, и на гликоген).

В большинстве случаев острого лейкоза имеется анемия, но начало заболевания с анемического синдрома более характерно для миелобластного лейкоза, что вполне естественно, так как элементы миелоидного ряда (миело-, эритро- и тромбоциты) развиваются из единой клетка-предшественницы. Основная причина анемии — резкое угнетение нормальных ростков кроветворения бластными клетками. Кроме того, имеют значение кровопотери вследствие геморрагий, вытеснение красного ростка в связи с бластной метаплазией, возникновение аутоиммунных гемолитических механизмов, неэффективный эритропоэз.

Количество тромбоцитов при остром лейкозе также уменьшается. Бывают нарушены созревание тромбоцитов и их морфология. Это является одной из причин выраженного геморрагического диатеза. Кроме наружных геморрагий, бывают кровоизлияния во внутренние органы, сетчатку, яичники, мозг со своей клинической симптоматикой. Могут возникать носовые кровотечения, метроррагии, обильные кровотечения из десен. Кровоизлияния в суставы и мышцы сопровождаются болями в них.

Примерный анализ крови: эр. $2,2 \cdot 10^6$, Нв 76 г/л, цв. показатель 1,0, ретикулоц. 1,5%, тромбоц. $3,5 \cdot 10^4$; л. $1,7 \cdot 10^5$, б. 0%, э. 0%, п. 1%, с. 24%, лимф. 5%, мон. 1%, бластные клетки 69%; СОЭ 54 мм/ч.

Миелограмма: бластные клетки 95%, миелоциты 0,1%, метамиелоциты 0,2%, п. 0,2%, с. 2%, л. 1%, эритроцитарный росток 1,3%, плазматические клетки 0,2%, мегакариоциты единичные. Цитохимический анализ: бластные клетки имеют высокую миелопероксидазную активность, умеренную активность кислой фосфатазы и неспецифической эстеразы; реакция на гликоген диффузная.

По мере развития заболевания в коже, легких, плевре могут появляться лейкоэмические инфильтраты. Для острого лимфобластного лейкоза характерны инфильтраты в области яичек, возникающие во время рецидивов болезни.

При язвенно-некротических изменениях слизистой оболочки ротовой полости и желудочно-кишечного тракта возникают боли, диспепсические явления вплоть до рвоты, кишечные кровотечения. При более длительном течении острого лейкоза увеличивается печень, что связано с появлением в ней лейкоэмических инфильтратов и дистрофических изменений.

Особенно грозным осложнением является нейролейкемия — поражение лейкозными инфильтратами оболочек головного мозга и отдельных черепных нервов. При остром лимфобластном лейкозе она наблюдается у 32—80% больных, при миелобластном лейкозе — реже (в 8% случаев) и еще реже — при других вариантах острого лейкоза. Ранняя диагностика нейролейкемии основана на обнаружении бластных клеток в спинномозговой жидкости при люмбальной пункции.

Основными осложнениями острого лейкоза и непосредственной причиной гибели являются инфекции. Бактериемия и сепсис связаны не только со снижением защитных свойств крови в результате самого лейкоэмического процесса, но и с современными методами лечения цитостатическими средствами и кортикостероидными гормонами, угнетающими все звенья иммунологической защиты.

Течение острых лейкозов теперь не всегда бывает стремительным. В большинстве случаев, особенно рано распознанных, удается добиться клинко-гематологических ремиссий. Частота ремиссий и их продолжительность с каждым годом увеличиваются. Полной клинко-гематологической ремиссией называется состояние, при котором нет клинических проявлений болезни, в периферической крови отсутствуют бластные формы, а в костном мозге их не бо-

лее 5% или же сумма всех лимфоцитов и лимфоидных (бластных) элементов не превышает 40%. Последний критерий введен потому, что бластные клетки у больных, леченных современными методами, выглядят как лимфоцитоподобные и различить их трудно.

Ремиссия считается частичной, если в костном мозге, несмотря на лечение, содержится более 5% бластных клеток. При полной гематологической ремиссии может быть локальный клинический рецидив (нейролейкемия, орхиты, инфильтрат в коже и др.).

Диагноз острого лейкоза должен ставиться только при наличии бластных клеток в периферической крови или костном мозге. Клиническая картина требует дифференциации от апластической анемии, болезни Верльгофа, инфекционного мононуклеоза, острого гемолиза. При отсутствии в периферической крови «лейкемического разрыва» трудно бывает отличить острый лейкоз от бластного криза хронического миелолейкоза.

Дифференциальную диагностику отдельных форм острого лейкоза проводят цитохимически. Для диагностики острого лимфобластного лейкоза используют также антилимфоцитарную сыворотку (иммунофлюоресценция).

Следует также помнить некоторые наиболее характерные признаки отдельных лейкозов.

Острый лимфобластный лейкоз преимущественно встречается у детей, протекает с увеличением лимфатических узлов; для него характерны нейролейкемия и специфические орхиты.

Острый миелобластный лейкоз чаще встречается у взрослых, протекает с выраженным анемическим и геморрагическим синдромом.

Монобластный и миеломонобластный лейкозы клинически сходны с миелобластным лейкозом. Характерны некротические поражения слизистых оболочек и гингивиты.

Довольно часто наблюдаются кожные лейкемиды. В крови и костном мозге увеличено число моноцитов, бластные клетки имеют характерное бобовидное ядро, но могут морфологически и не отличаться от других бластов. Идентификация их производится цитохимически. В сыворотке и моче больных повышен уровень мурамидазы (лизоцима) — фермента, содержащегося в моноцитах.

Для острого промиелоцитарного лейкоза характерны выраженный геморрагический синдром и гипофиб-

риногенемия. Патологические клетки различны по размерам и форме: цитоплазма содержит крупную зернистость, имеет выросты. В гранулах бластов обнаружены кислые сульфатированные мукополисахариды, близкие к гепарину, и тромболастिनподобные субстанции, которые вызывают множественные тромбозы мелких сосудов, еще более усиливающие геморрагический синдром.

В настоящее время считается, что бластные клетки этого лейкоза являются предшественниками базофилов (гепариноцитов), а не промиелоцитами, однако заболевание сохраняет традиционное название промиелоцитарного лейкоза. Течение болезни быстро прогрессирующее; больные обычно погибают от кровоизлияния в мозг.

При эритромиелозе или эритролейкозе (болезнь Ди Гульельмо) характерна картина крови и костного мозга: резкая анемия (до 20—60 г/л) с уменьшением количества эритроцитов до $1 \cdot 10^6$ в 1 мкл, гиперхромия, появление в периферической крови ядросодержащих клеток красного ряда, а иногда и бластов. Ретикулоцитов обычно не более 2%. Количество лейкоцитов и тромбоцитов уменьшено иногда с самого начала болезни. Уровень билирубина немного повышен за счет гемолиза ядросодержащих клеток.

В костном мозге отмечается гиперплазия красного ростка с анаплазией клеток, появлением гигантских уродливых эритробластов (мегалобластоидов) и бластных элементов (миелобластов или недифференцируемых бластов). Соотношение белых и красных форм в костном мозге вместо нормального 4:1 становится 1:1.

Лечение острых лейкозов. Основные принципы современного лечения острых лейкозов следующие: интенсивная терапия на всех этапах болезни, определение типа бластной клетки для выбора специфической схемы лечения, комбинирование противолейкозных препаратов и циклическое их применение, симптоматическое лечение.

Цитокинетические исследования с использованием автордиографии позволили установить, что большинство противолейкозных препаратов (6-меркаптопурин, метотрексат, цитозина арабинозид) нарушают фазу синтеза ДНК (фаза S). Преднизолон и метотрексат действуют в начале фазы S и в постмитотической фазе (G_1). Дауномицин (рубомидин С, рубидомицин) блокирует переход клетки в митоз. В фазу митоза на клетки действует винкристин и циклофосфан. Поскольку стадия митоза самая короткая (длится приблизительно час), а на остальные циклы уxo-

дит несколько дней (минимум 3), ежедневное введение этих препаратов нецелесообразно.

Под влиянием комбинации цитостатических препаратов количество делящихся лейкозных клеток обычно резко уменьшается, но погибает только часть их. На клетки, которые находятся в неделящемся состоянии, антимиотические средства не действуют. Для повторного вхождения «покоящихся» клеток в митотический цикл нужно приблизительно 11 сут. Это и определяет интервал между курсами полихимиотерапии.

При ударном циклическом назначении больших доз достигается больший эффект, чем при длительном применении средних доз. Необходимо помнить, что о наступлении ремиссии можно судить только по картине костного мозга, в котором должно быть не более 5% бластов. Прекращение цитостатической терапии на основании нормального анализа периферической крови является грубой ошибкой, приводит к возникновению клеток, резистентных к прежним препаратам, и ухудшает результаты лечения.

Лечебная тактика и комбинации терапевтических средств при разных вариантах острого лейкоза имеют особенности.

Лечение острого лимфобластного и недифференцированного лейкозов у детей состоит из трех основных этапов: индукция ремиссии, профилактика и лечение нейролейкемии, непрерывная поддерживающая терапия в период ремиссии, продолжающаяся от 3 до 5 лет. Такая тактика позволила достигнуть 94% ремиссий с продолжительностью их в ряде случаев в течение 7 лет и более.

После точного установления диагноза лимфобластного лейкоза производят люмбальную пункцию со взятием спинномозговой жидкости для диагностики нейролейкемии и введением метотрексата из расчета 12,5 мг на 1 м² поверхности тела (существуют таблицы пересчета) с профилактической и в то же время с лечебной целью.

Для индукции ремиссии предложен ряд схем, например:
1. Схема ВАМП (VAMP).

Проводится 8-дневными курсами с перерывами в 9 дней; для достижения ремиссии требуются 3—4 курса. Схема ВАМП дает ремиссии у 94% больных детей. В схему входят следующие лекарства:

винкристин — 2 мг/м² внутривенно на 2-й день курса

аметоптерин (метотрексат) — 20 мг/м² внутривенно в 1-й и 4-й день курса

6-меркаптопурин — 60 мг/м² внутрь ежедневно в течение 8 дней

преднизолон — 40 мг/м² внутрь ежедневно (через 8 дней отменяют сразу).

2. Преднизолон — 40 мг/м² внутрь ежедневно в течение 1 нед.

Винкристин — 2 мг/м² внутривенно 1 раз в неделю

Рубомицин — 25 мг/м² » 1 » » »

Перерывы между курсами 8—9 дней; преднизолон при перерыве отменяют сразу. Ремиссия достигается через 3—4 курса. Существуют и другие апробированные схемы.

У детей моложе 10 лет применяют комбинации преднизолона с винкристином или 6-меркаптопурином (в дозировке схемы ВАМП). Препараты дают внутрь в течение 4—6 нед; преднизолон отменяют постепенно. При лечении по любой из схем через каждые 2 нед вновь производят люмбальную пункцию с введением 12,5 мг/м² метотрексата (в схеме ВАМП в эту неделю метотрексат внутривенно не вводят).

По достижении ремиссии начинают профилактику нейрорлейкемии. Ее проводят при нормальном составе спинномозговой жидкости. В течение 3 нед больной получает крациальное облучение в дозе 2400 рад⁶⁰Со и метотрексат эндолумбально 5 раз за 3 нед. Общая цитостатическая терапия в период профилактики нейрорлейкемии продолжается без метотрексата, дозы лекарств уменьшают в 2 раза. Благодаря схеме профилактики нейрорлейкемии частота этого осложнения снизилась с 80 до 10%.

Если при одной из пункций обнаруживаются бластные клетки и цитоз более 10 в 1 мкл спинномозговой жидкости, проводят лечение нейрорлейкемии, которое состоит из введения в спинномозговой канал каждые 2—3 дня метотрексата (в обычной дозе) и цитозара в возрастающих дозах от 5 до 30 мг.

Лечение детей острым лимфобластным и недифференцируемым лейкозами представляет большую сложность, так как необходимо строго соблюдать схемы, своевременно контролировать состав крови, костного мозга и спинномозговой жидкости, менять тактику в случае резистентности к проводимому лечению. С учетом всего этого лечение должно проводиться в специализированных гематологических отделениях.

По окончании периода профилактики нейрорлейкемии начинают непрерывную поддерживающую терапию перио-

да ремиссии. Ее продолжают 3 года, если не было нейролейкемии, и 5 лет, если она была; лечение проводят амбулаторно. Больные получают 6-меркаптопуриин по 50 мг/м^2 внутрь ежедневно, метотрексат по 20 мг/м^2 внутрь 1 раз в неделю (на 6-й день) и циклофосфан по 200 мг/м^2 внутрь или внутримышечно на 7-й день недели. Через каждые 70 дней непрерывной терапии на 15 дней назначают еще преднизолон по 40 мг/м^2 внутрь и винкристин по $1,5 \text{ мг/м}^2$ в вену 1 раз в 5 дней. В случае возникновения рецидива применяют схему ВАМП, ударные дозы преднизолона и комбинации химиопрепаратов, используемых для лечения острого миелобластного лейкоза.

При проведении цитостатической терапии необходим контроль за общим количеством лейкоцитов.

При уменьшении их количества до $2 \cdot 10^3$ — $1 \cdot 10^3$ в 1 мкл необходимо уменьшение дозы цитостатических препаратов в 2 раза. При лейкопении ниже $1 \cdot 10^3$ в 1 мкл, стоматите, диарее цитостатические средства должны быть временно отменены. Назначают симптоматическую терапию (антибиотики, переливания лейкоцитарной и эритроцитарной массы).

Тактика эрадикационной терапии дает непрерывные ремиссии в течение 5 лет у 50% детей, особенно в возрасте до 10 лет, что свидетельствует о возможности излечения острого лимфобластного лейкоза. У взрослых и даже у лиц от 20 до 25 лет (верхняя возрастная граница детского варианта острого лимфобластного лейкоза) подобного результата получить не удается. Причины этого пока неясны.

Лечение острого миелобластного лейкоза и других нелимфобластных лейкозов и у детей, и у взрослых менее эффективно.

При использовании комбинации сильнейших цитостатических средств пока удается только задержать лейкоэмический процесс, достигнуть ремиссий, вслед за которыми, однако, вновь следуют рецидивы лейкоза.

Используют схему ВАМП (см. лечение острого лимфобластного лейкоза) и схему ЦВАМП. В последнюю, кроме средств схемы ВАМП, входит циклофосфан, который вводят внутримышечно по 50 мг/м^2 3 раза в день с 1-го по 4-й день 8-дневного курса.

Применяют также схему ПОМП (РОМР), по которой лечение проводят 6-дневными курсами. В схему входят следующие препараты:

пуринетол (6-меркаптопурин) в дозе 500 мг/м² внутрь ежедневно

опковин (винкристин) в дозе 2 мг/м² внутривенно в 1-й день курса

метотрексат в дозе 7,5 мг/м² внутривенно ежедневно
преднизолон » » 60 мг/м² внутрь ежедневно.

Лечение по схемам ВАМП, ЦВАМП и ПОМП даст от 30 до 44% ремиссий. Более хорошие результаты (до 60% ремиссий) получают при применении схем, в которые включаются цитозина арабинозид, цитозар, рубомицин, например схемы ЦОАП (СОАР), схема «7+3» и др.

По схеме ЦОАП лечение проводят 4-дневными курсами с перерывами по 2 нед. В схему входят:

циклофосфан по 50 мг/м² внутривенно через каждые 8 ч ежедневно

опковин (винкристин) по 2 мг/м² внутривенно 1 раз в 4 дня

арабинозида цитозин по 50 мг/м² внутривенно капельно через каждые 8 ч ежедневно

преднизолон 60 мг/м² внутрь ежедневно (иногда до 200 мг/м²).

В схему «7+3» входит цитозар в дозе 100 мг/м², который вводят внутривенно в течение 7 дней, и рубомицин в дозе 45 мг/м², также вводимый внутривенно в течение 3 дней. В первые 3 дня вводят оба препарата, в 4 последующих дня — один цитозар. Делают перерыв на 10—15 дней, затем вновь применяют схему «7+3».

Комбинациями цитостатических препаратов с включением цитозара удается добиться ремиссии продолжительностью до 60 нед и более. Единой схемы терапии в период ремиссии пока нет. Применяют с интервалами в 9—18 дней те же сочетания препаратов, которые дали ремиссию, или проводят 1 раз в месяц 5-дневные курсы цитозара (по 150 мг/м²); используют также 6-меркаптопурин, циклофосфан, гидроксимочевину (по 40 мг/м²) и другие цитостатические средства.

При лечении больных промиелоцитарным лейкозом, кроме обычных схем цитостатических средств, применяют генарин (в дозе 1 мг/кг), ε-аминокапроновую кислоту для подавления повышенного фибринолиза, переливания тромбоцитарной массы. В качестве антигеморрагического средства используют ингибиторы трипсина (трасилол, контрикал и др.) по 50 000—100 000 ЕД в сутки, поскольку

опухолевые клетки этого лейкоза содержат много протеолитических ферментов.

В процессе лечения комбинациями цитостатических средств миелобластного, монобластного и промиелоцитарного лейкозов нередко возникает панцитопения. В этих случаях назначают большие дозы преднизолона, переливания крови, антибиотики, γ -глобулин.

Лицам пожилого возраста цитостатическая терапия должна проводиться меньшими дозами лекарств. В случаях «малопродцентных» форм с содержанием бластных клеток в костном мозге не более 10—15% активную цитостатическую терапию не проводят, а применяют небольшие дозы преднизолона.

Рецидивы болезни при остром миелобластном, монобластном и промиелоцитарном лейкозах возникают неизбежно.

В некоторых случаях удается вновь добиться ремиссии, но продолжительность жизни остается небольшой (редко достигает 1 года).

ХРОНИЧЕСКИЕ ЛЕЙКОЗЫ

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ

Хронический миелоцитарный, или миелоидный, лейкоз — одно из самых частых заболеваний в группе лейкозов. Это опухолевое заболевание из клеток-предшественниц миелопоэза, которые сохраняют способность дифференцироваться до зрелых форм. Основным субстратом опухоли являются грапулоциты.

Этиология и патогенез. Причиной патологического роста клеток считается мутация клетки-предшественницы миелопоэза (второй ряд схемы кроветворения, частично детерминированная полипотентная клетка). В пользу этого предположения свидетельствует частое сочетание поражения миелоидного, эритроидного, моно- и тромбоцитарного рядов. Его подтверждают и данные кариологического исследования: филадельфийская хромосома (Ph'), выявляемая у 97% больных, обнаруживается в клетках миелоидного, красного, моноцитарного и тромбоцитарного рядов.

Наличие такого четкого клеточного маркера, как Ph' -хромосома, позволило подтвердить правомерность моноклоновой теории лейкозов. Одновременное существование

в костном мозге больших миелолейкозом клеток с Ph'-хромосомой и с нормальным набором хромосом свидетельствует о происхождении всех лейкозных клеток (всего клона) от одной материнской.

По мере развития заболевания количество Ph'-положительных клеток в костном мозге увеличивается, а затем наступает новый этап опухолевой прогрессии — появление клеток с различным (от 45 до 53%) неправильным набором хромосом (поликлоновая стадия заболевания).

Клиническая картина. Хронический миелолейкоз проходит в своем развитии три стадии: начальную, развернутую и терминальную. Некоторые гематологи выделяют только две последние стадии, так как первая клинически ничем не проявляется.

Начальная стадия лейкоза распознается чрезвычайно редко. При случайном исследовании крови обнаруживают повышенное количество лейкоцитов и появление молодых форм: палочкоядерных, метамиелоцитов, миелоцитов. Важным гематологическим признаком является так называемая базофильно-эозинофильная ассоциация (увеличение содержания базофилов и эозинофилов различной зрелости). Количество эритроцитов и гемоглобина, так же как и тромбоцитов, чаще повышенное. В костном мозге имеется увеличение количества всех элементов гранулопоэза и гиперплазия мегакариоцитарного ростка. При хромосомном анализе можно выявить клон, содержащий Ph'-хромосому. Точных данных о длительности начального периода нет.

Обычно больные обращаются к врачу уже в развернутой стадии болезни с жалобами на слабость, потливость, похудание и ощущение постороннего тела в левой половине живота. Кожа и слизистые оболочки бледные, лимфатические узлы не увеличены. Со стороны легких и сердца изменений нет. Прощупываются увеличенная, несколько болезненная селезенка и немного увеличенная печень.

Наиболее существенные изменения выявляются в крови (рис. 10). Количество лейкоцитов повышено до $4 \cdot 10^5$ — $6 \cdot 10^5$ в 1 мкл (иногда и больше), выражен сдвиг нейтрофилов влево вплоть до промиелоцитов; могут выплывать и единичные миелобласты. Имеется «базофильно-эозинофильная ассоциация». Функциональные свойства лейкоцитов и содержание в них ферментов изменены. Снижена активность щелочной фосфатазы, нарушена способность к фагоцитозу. Количество тромбоцитов обычно бывает увеличено иногда до $1 \cdot 10^6$ в 1 мкл и больше. Появляется пор-

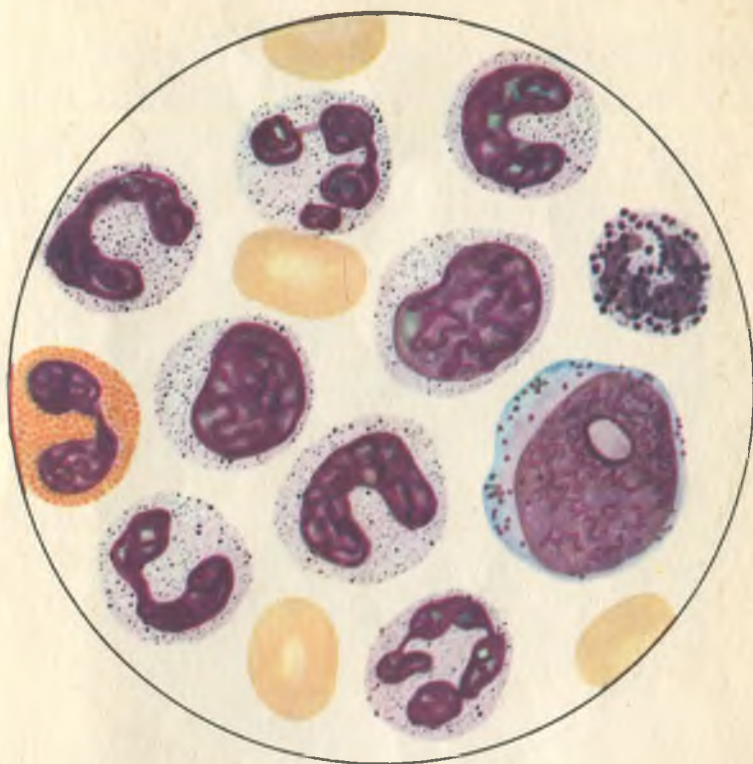


Рис. 10. Картина крови при хроническом миелолейкозе.

момакроцитарная анемия, связанная в основном с вытеснением лейкозным клоном красного ростка кроветворения. Миелопоэз в костном мозге в этот период полностью замещен патологическим клоном.

Примерный анализ крови: эр. $3,5 \cdot 10^6$, Нв 110 г/л, цв. показатель 0,9, тромбоц. $3,8 \cdot 10^5$, л. $2,3 \cdot 10^5$, б. 5,5%, э. 9%, промиелоциты 2%, миелоциты 22%, метамиелоциты 20,5%, п. 15%, с. 12%, лимф. 8,5%, мон. 5,5%; СОЭ 20 мм/ч.

Если больной в этой стадии болезни не обращается к врачу и болезнь остается нераспознанной, признаки интоксикации (потливость, слабость, лихорадка) нарастают, селезенка значительно увеличивается. Возникают инфаркты селезенки, что проявляется болями в левом боку, повышением температуры, появлением шума трения брюшины над селезенкой. Постепенно селезенка становится плотной, как дерево, безболезненной; иногда она достигает гигантских размеров — ее масса может составлять до 9 кг, спускается нижним полюсом в малый таз.

Увеличение селезенки и печени связано с лейкозной инфильтрацией и миелоидным кроветворением в этих органах. Иногда присоединяется токсико-аллергический гепатит. Количество лейкоцитов неуклопно увеличивается. Если содержание их превышает $5 \cdot 10^5$ в 1 мкл, то могут возникать лейкоцитарные тромбы в сосудах. Продолжительность этой стадии без цитостатической терапии составляет $1\frac{1}{2}$ — $2\frac{1}{2}$ года. В настоящее время случаи нелеченого миелолейкоза практически не встречаются. Клиническая картина при лечении миелосаном стала иной. Самочувствие больных длительно остается удовлетворительным, сохраняется трудоспособность. Количество лейкоцитов поддерживается лечением в пределах $1 \cdot 10^4$ — $2 \cdot 10^4$ в 1 мкл. Размеры селезенки существенно не меняются. Постепенно выявляются изменения, связанные с постоянным приемом миелосана: меланодермия, фиброз легких, угасание деятельности половых желез. С течением времени обнаруживается устойчивость патологических клеток к миелосану, начинает вновь нарастать лейкоцитоз, увеличивается количество молодых форм нейтрофилов, появляются единичные бласты. Развернутая стадия миелолейкоза у больных, принимающих миелосан, длится 4—5 лет, а иногда и больше.

Терминальная стадия, как правило, начинается остро и протекает бурно. Длительность ее составляет 3—6 мес. У больных нарастают явления интоксикации, появляются

боли в костях, суставах, животе и пояснице, повышается и стойко держится температура, появляются изнурительные поты. Под кожей образуются инфильтраты — лейкомиды, состоящие из бластных и более дифференцированных клеток. Кожа над ними синюшная, уплотненная, иногда с коричневым оттенком. Могут возникать лейкозные инфильтраты в миокарде, сопровождающиеся признаками сердечной недостаточности. Легочные поражения редко бывают специфическими, чаще присоединяется бактериальная или туберкулезная инфекция. Лимфатические узлы увеличиваются. Возникают инфаркты селезенки. Лейкозные инфильтраты в области нервных корешков дают сильные радикулярные боли. В гематологической картине терминальной стадии ведущим является бластный криз — появление в периферической крови от 30 до 90% бластных клеток. Заболевание приобретает черты острого лейкоза. Чаще всего бластный криз характеризуется наличием в костном мозге и периферической крови миелобластов, но могут быть другие бластные клетки, в том числе недифференцируемые. Появляется цитопения — анемия, лейкопения, тромбоцитопения, сопровождающаяся геморрагическим синдромом. При кариологическом исследовании выявляется поликлоновость патологических клеток (гипо- и гипердиплоидные клоны, анеуплодия), которая считается основным признаком терминальной стадии — новым этапом опухолевой прогрессии. В некоторых случаях при кризе удается добиться частичной клинико-гематологической ремиссии, но она длится недели, иногда дни. Смерть при хроническом миелолейкозе чаще всего наступает во время бластного криза, реже — от присоединяющейся инфекции или геморрагического синдрома.

Диагноз хронического миелолейкоза в развернутой стадии не представляет затруднений и ставится в основном по характерным изменениям в крови, увеличению селезенки и печени. Хронический миелолейкоз необходимо дифференцировать от лейкомоидных реакций, которые могут возникать в течение ряда заболеваний: туберкулеза, различных инфекций, уремии, рака. При этом наблюдаются высокий лейкоцитоз и появление в периферической крови незрелых форм нейтрофилов. Кроме клинических особенностей, обусловленных основным заболеванием, для дифференциального диагноза имеет значение повышение активности щелочной фосфатазы при лейкомоидных реакциях и снижение ее при миелолейкозе. В трудных случаях

приходится прибегать к стерильной пункции. Более сложно отличить хронический миелолейкоз от остеомиелосклероза и миелофиброза, требующего иногда трепанобиопсии.

Хронический моноцитарный (миеломоноцитарный) лейкоз встречается преимущественно в пожилом возрасте. Клиническая картина сходна с клиникой миелолейкоза. Основным гематологическим признаком является моноцитоз (20—40%) в периферической крови и костном мозге на фоне лейкоцитоза. Патогномоничным симптомом является повышение в крови уровня лизоцима (фермента мурамидазы, содержащегося в моноцитах). Течение моноцитарного лейкоза доброкачественное. В терминальной стадии возникает тяжелый апемический синдром.

Лечение. Основными препаратами для лечения миелолейкоза являются миелосан (милеран) и миелобромол. Для первично-сдерживающей терапии в начальной стадии миелосан применяют в небольших дозах — по 2 мг 1—3 раза в неделю; контроль анализа крови проводят 2 раза в месяц. Если больной обращается к врачу уже в развернутой стадии болезни, то проводят активную терапию миелосаном в течение 4—8 нед. Препарат назначают внутрь по 4—10 мг в день в зависимости от количества лейкоцитов ($1 \cdot 10^5$ лейкоцитов — 4 мг, $2 \cdot 10^6$ — 6 мг) и размеров селезенки. После уменьшения количества лейкоцитов до $15 \cdot 10^3$ — $20 \cdot 10^3$ нужно переходить на поддерживающие дозы (миелосан — от 2 до 6 мг в неделю). При уменьшении количества тромбоцитов (ниже $60 \cdot 10^3$) также необходимо уменьшить дозу миелосана или отменить его.

Лечение миелосаном имеет особенность: через 2—3 нед после его назначения наступает подъем, а не снижение лейкоцитоза. Это связано с тем, что миелосан не действует на клетки, находящиеся в стадии митоза. Поэтому выход зрелых форм какое-то время продолжается, хотя количество стволовых клеток может быть уже значительно уменьшено.

Поддерживающая терапия позволяет больному находиться в удовлетворительном состоянии несколько лет, но постепенно в результате опухолевой прогрессии лейкозные клетки «уходят» из-под контроля миелосана. В это время нужно переходить на лечение другими препаратами. Используют миелобромол, 6-меркаптопурин, гидроксимочевину. Миелобромол назначают по 250 мг в день на 2—

3 нед. Если наступает улучшение, переходят на поддерживающие дозы (250 мг 1 раз в неделю); 6-меркаптопурин назначают в дозе 100—150 мг в день, гидроксимочевину — по 1000—2500 мг в день. При уменьшении числа лейкоцитов также переходят на поддерживающие дозы. Этот этап лечения обычно длится не больше года.

Рентгенотерапию при хроническом миелолейкозе применяют главным образом в случае большой спленомегалии, если она не связана с миелосановым миелофиброзом.

Лечение в терминальной стадии принципиально иное, так как лейкоз переходит в поликлоновую стадию. При бластном кризе применяют схемы, которые используются для лечения острого миелобластного лейкоза (см. Лечение острых лейкозов). Рекомендуются комбинации из 7 или 8 препаратов (тиогуанин, рубомицин, цитозар, метотрексат, преднизолон, циклофосфат, винкристин, L-аспарагиназа). В результате применения этих схем ремиссию удастся получить приблизительно в 20% случаев, но эффект лечения в терминальной стадии кратковременный.

МИЕЛОФИБРОЗ (ОСТЕОМИЕЛОСКЛЕРОЗ)

Среди заболеваний, относящихся к миелопролиферативным, имеются две формы с очень сходными клиническими проявлениями и гистоморфологической картиной. Они рассматриваются как единая нозологическая форма и носят название миелофиброза и остеомиелосклероза. При этих заболеваниях поражается и кроветворная ткань и строма костного мозга. При миелофиброзе имеется разрастание волокнистой соединительной ткани, являющейся продуктом деятельности стромальных клеток (фибробластов), которая вытесняет активную кроветворную ткань. При остеомиелосклерозе, кроме фиброзной трансформации, имеется костная патология: увеличение и уплотнение трабекул, образование неполноценной остеонидной ткани. Состояние кроветворной ткани может быть различным — от гиперплазии (панмиелоз) до гипоплазии всех ростков кроветворения, что и обуславливает пестроту клинической картины.

Патогенез вызывает большие споры. Остается неясным, что поражается первично — строма или кроветворная ткань, является ли клеточная пролиферация и миело-

идная метаплазия бластоматозной или носит реактивный характер (существует вторичный реактивный и метастатический миелофиброз при эритремии, миело- и лимфолейкозе, метастазах рака различной локализации). В пользу того, что миелофиброз относится к гемобластозам, свидетельствуют клинико-гематологическая близость заболевания к хроническому миелолейкозу и эритремии, возможность завершения болезни бластным кризом, а также выявление хромосомных аномалий в гемопоэтических клетках, а не в фибробластах. Подтверждает лейкозную сущность заболевания также миелоидная метаплазия селезенки и печени. Исходной клеткой опухоли является клетка — предшественница миелопоэза; поражение может касаться одного, двух или всех трех ростков (гранулоцитов, эритроцитов, тромбоцитов).

Заболевание обычно встречается у лиц пожилого возраста, однако считается, что оно начинается значительно раньше, длительно протекает без клинических проявлений и поэтому чаще распознается в старших возрастных группах.

Клиническая картина. Первой жалобой больных обычно бывает ощущение тяжести в животе, связанное с увеличением селезенки. Спленомегалия является ведущим клиническим симптомом. Она связана с разрастанием в селезенке очагов кроветворения и фиброзной ткани. Вовлечение в процесс печени может сопровождаться портальной гипертензией.

Периферическая кровь обычно отражает изменения всех трех ростков кроветворения, но в разной степени. Количество лейкоцитов повышено ($20 \cdot 10^3$ — $30 \cdot 10^3$ в мкл), имеется сдвиг в лейкоцитарной формуле до миелоцитов и промиелоцитов (сублейкемический миелоз), но преобладают зрелые формы. Реже встречается алейкемическая картина крови, без появления молодых форм. Характерно несоответствие между значительно увеличенной селезенкой и невысоким лейкоцитозом. СОЭ несколько увеличена.

Если в опухолевый процесс вовлечен тромбоцитарный (мегакариоцитарный) росток, то появляется тромбоцитоз. Количество тромбоцитов может увеличиваться до $3 \cdot 10^6$ — $4 \cdot 10^6$ в 1 мкл, но бывает и тромбоцитопения. Увеличение тромбоцитопоэза может создавать тромбгеморрагический синдром с клиникой тромбозов (чаще всего мезентериальных сосудов) и кровотечений.

Изменения со стороны эритропоэза могут приводить как к плеторическому, так и к анемическому синдрому. Плеторический синдром возникает чаще в ранней стадии болезни и клинически проявляется головной болью, покраснением кожи, кожным зудом. Количество эритроцитов и содержание гемоглобина повышены.

Анемия развивается в результате нескольких причин: замещения красного ростка фиброзной тканью, гиперселезенизма, неэффективного эритропоэза, кровопотерь из варикозно расширенных вен при портальной гипертензии.

Одним из частых синдромов является мочекишный синдром. Он проявляется клиническими симптомами мочекаменной болезни, артрита, подагры. Содержание мочевой кислоты увеличено вследствие усиленного распада ядерных клеток, в избытке образующихся в очагах экстрамедуллярного кроветворения.

Течение заболевания хроническое, длительное (20—30 лет), терминальная стадия сходна с терминальной стадией хронического миелолейкоза (бластный криз, угнетение нормальных ростков кроветворения). В последние годы выделена форма заболевания, которую называют злокачественным миелофиброзом. Течение его острое, с тяжелой анемией, нейтропенией, наличием бластных клеток в периферической крови.

Диагноз подтверждается данными трепанобиопсии или пункцией селезенки. Результаты стеральной пункции могут быть недостоверными, так как зависят от того, попадает ли игла в участок фиброза или кроветворной ткани.

Миелофиброз (остеомиелосклероз) чаще всего дифференцируют от хронического миелолейкоза. При последнем изменении в периферической крови обычно выражены сильнее, а главное, преобладают над увеличением селезенки; выявляется Ph'-хромосома, чего не бывает при остеомиелосклерозе. При гипоплазии костного мозга следует помнить о возможности гипопластических анемий — для последних нехарактерно увеличение селезенки. В случае появления симптомов портальной гипертензии очень сложна дифференциация от циррозов печени и гепатолиенального синдрома. Решающее значение имеют трепанобиопсия и пункция селезенки.

Лечение. При медленно протекающих формах специального лечения не проводят. В случае выраженной анемии рекомендуется лечение андрогенными (метилтесто-

стерон из расчета 2 мг на 1 кг массы тела) и анаболическими гормонами в средних дозах как стимуляторами эритропоэза. Их назначают курсами по 1 1/2—2 мес с такими же перерывами. Переливание крови рекомендуются только при очень тяжелой анемии, но в конце заболевания оно остается единственным методом лечения. В случаях гемолитической анемии или тромбоцитопении применяют кортикостероидные гормоны в средних дозах.

Очень сложен вопрос о лечении цитостатическими средствами. Они могут легко вызвать аплазию оставшихся участков кроветворения и усилить фиброз. Однако при нарастающем лейкоцитозе, особенно в сочетании с тромбоцитемией и эритремией, проводят лечение миелосаном, но небольшими дозами и короткими курсами: 2—3 нед по 2—4 мг в день или 2 мг 1 раз в неделю более длительный срок. При мочеислом диатезе назначают аллопуринол, метиндол, реопириц. При бластном кризе проводят лечение преднизолоном и 6-меркаптопурином.

ЭРИТРЕМИЯ

Эритремия (истинная полицитемия), или болезнь Вакеза, относится к доброкачественным миелопролиферативным заболеваниям. Источником опухолевого роста является клетка — предшественница миелопоэза.

Патогенез. В основе заболевания лежит лейкозная пролиферация всех трех ростков кроветворения, особенно красного и мегакариоцитарного. Увеличенное содержание эритроцитов и тромбоцитов в периферической крови приводит к замедлению скорости кровотока, увеличению массы циркулирующей крови, повышенной вязкости и свертываемости крови. В связи с этим в клинической картине имеется сочетание симптомов, связанных как с лейкозным процессом, так и с сосудистыми тромботическими нарушениями. Болезнь встречается преимущественно у мужчин пожилого возраста.

Клиническая картина. Начало заболевания незаметное. Первыми жалобами бывают головная боль, шум в ушах, чувство жара и приливов к голове, жжение в пальцах рук и ног (эритромелалгия), боли в мышцах и костях, зуд кожи, усиливающийся после ванны.

Очень характерен внешний вид больного: лицо гиперемированное, вишнево-красное, сосуды склер инъектирова-

ны, язык синюшно-красный. Лимфатические узлы не увеличены. Селезенка и печень увеличены как за счет полнокровия, так и в результате их участия в миелопролиферативном процессе. Часто образуются камни в желчном пузыре, что связано с постоянно увеличенным количеством продуктов распада эритроцитов.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы проявляются приступами стенокардии. Иногда возникают инфаркты миокарда, нарушения мозгового кровообращения (стаз и тромбозы в мелких сосудах). Артериальное давление у большинства больных повышено.

Наиболее характерны изменения со стороны крови. Количество эритроцитов достигает $6 \cdot 10^6$ — $12 \cdot 10^6$ в 1 мкл, содержание гемоглобина 160—200 г/л. Имеется лейкоцитоз ($9 \cdot 10^3$ — $12 \cdot 10^3$), тромбоцитоз ($4 \cdot 10^5$ — $6 \cdot 10^5$) и резко уменьшается СОЭ (1—2 мм/ч, иногда 0,5 мм/ч). Показатели гематокрита указывают на резкое преобладание форменных элементов над плазмой (80:20 вместо 45:55 в норме). Вязкость крови повышена.

Примерный анализ крови: эр. $6,3 \cdot 10^6$, Нб 190 г/л, цв. показатель 0,9, тромбоц. $5,5 \cdot 10^5$, л. $1,1 \cdot 10^4$, б. 0%, э. 4%, п. 6%, с. 60%, лимф. 24%, моноц. 5%; СОЭ 1 мм/ч. Гематокрит 0,7 г/л.

В костномозговом пунктате — гиперплазия всех трех ростков; эритропоэз резко усилен.

Течение развернутой стадии эритремии обычно длительное — от 7 до 13 лет. Одной из причин смерти больных являются сосудистые осложнения (инсульт, инфаркт). Если не наступает смерть от этих осложнений, болезнь завершается переходом в терминальную (анемическую) стадию вследствие развития вторичного миелофиброза или трансформации в хронический миелоцитарный или острый лейкоз. Последнее расценивается как проявление мутагенного эффекта цитостатических препаратов и особенно радиоактивного фосфора. Переход болезни в острый лейкоз в группе леченных радиофосфором отмечен у 11%, в группе получавших иные виды терапии — у 1%. Наиболее часто (30% случаев) болезнь переходит во вторичный миелофиброз.

Диагноз. Сочетание характерных клинических симптомов: плевоты, гипертонии, тромбозов, увеличения селезенки и печени способствует установлению диагноза, который подтверждается анализом крови.

Эритремию следует дифференцировать от симптоматических эритроцитозов. Наиболее часто встречается относи-

тельный эритроцитоз, т. е. увеличение количества эритроцитов при сгущении крови. Он может возникать при большой потере жидкости (обильная рвота, понос, работа в горячих цехах и т. д.) и носит преходящий характер. Абсолютный эритроцитоз появляется при длительной гипоксии (хронические обструктивные заболевания легких, врожденные пороки сердца с уменьшенным кровенаполнением легких, легочная гипертензия и др.). Гипоксия вызывает раздражение костного мозга и увеличение секреции эритропоэтина юктагломерулярным аппаратом почек. Последний механизм лежит в основе эритроцитозов, возникающих при гидронефрозе, поликистозе, гипернефроидном раке почек и реноваскулярной гипертензии. Вторичные эритроцитозы при язвенной болезни объясняют гиперсекрецией гастромукопротеина.

При дифференциальной диагностике может иметь значение определение щелочной фосфатазы лейкоцитов — уровень ее повышен при истинной полицитемии. При вторичных эритроцитозах повышения уровня щелочной фосфатазы не бывает, если нет сопутствующего воспалительного процесса. Содержание же эритропоэтина в крови и моче уменьшено при эритремии и увеличено при вторичных эритроцитозах. Основное значение имеет трепанобиопсия, с помощью которой при эритремии обнаруживают тотальную гиперплазию костного мозга с выраженным мегакариоцитозом.

Лечение. При эритремии, протекающей без большого панцитоза, производят кровопускания по 300—500 мл 2—3 раза в месяц, иногда чаще. Накануне и в день кровопускания назначают непрямые антикоагулянты (фенилин по 0,03 г) и дезагреганты тромбоцитов (ацетилсалициловая кислота по 0,5 г), чтобы уменьшить вязкость крови, затрудняющую кровопускание; иглу промывают гепарином.

При недостаточной эффективности кровопусканий и при формах болезни, протекающих с панцитозом и спленомегалией, назначают цитостатическую терапию. Лучшим препаратом считается имифос (содержит нерадиоактивный фосфор). Он вызывает ремиссии, длящиеся от 2 до 6 лет в 100% случаев простой эритремии и в 86% — при миелопролиферативной форме. Вводят имифос внутримышечно или внутривенно в дозе 50 мг 3 дня подряд, а затем через день еще 7 раз. Результат лечения бывает виден через 1 1/2 мес, так как препарат действует на уровне

костного мозга. Лейкозогенного действия имифоса не отмечено, но необходимо строго соблюдать сроки хранения препарата. При передозировке имифоса может возникнуть гипоплазия кроветворения, для лечения которой применяют преднизолон, неробол, витамины В₆ и В₁₂, а также гемотрансфузии. После улучшения состояния больного поддерживающей терапии не требуется.

В случаях эритремии с выраженным панцитозом и миелоидной метаплазией селезенки может быть применен миелосан (по 2—4 мг в день) или миелобромол (по 250 мг через день) внутрь. Назначают также лейкеран (по 10 мг в день внутрь в течение 6 нед), цитостоп (по 400—600 мг в день в дозе 7—10 г на курс), циклофосфан (по 100 мг внутрь ежедневно в течение 6 нед). При лечении цитостатическими препаратами необходимо следить за количеством тромбоцитов и лейкоцитов, которое уменьшается быстрее, чем количество эритроцитов.

Лечение в терминальной стадии проводят по схемам лечения того заболевания, в которое трансформируется эритремия (миелолейкоз, миелофиброз, миелобластный лейкоз). Применение радиоактивного фосфора в терапии эритремии теперь почти всеми прекращено в связи с отчетливым мутагенным действием, хотя лечение им позволило удлинить жизнь больных почти в 2 раза.

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ

Хронический лимфоцитарный лейкоз (лимфолейкоз) — опухолевое заболевание с поражением лимфоцитарного ростка, относится к доброкачественным опухолям, не проявляет признаков опухолевой прогрессии практически на всем протяжении болезни. Хронический лимфолейкоз поражает преимущественно мужчин пожилого возраста, нередко встречается у кровных родственников.

Заболевание выражается в избыточном образовании морфологически зрелых лимфоцитов, которые, однако, функционально неполноценны, поэтому в клинической картине и прогнозе болезни одно из основных мест принадлежит нарушению иммунологических функций.

Патогенез. Предполагают, что источником опухолевого роста при хроническом лимфолейкозе является клетка — предшественница лимфопоэза из класса частично детерминированных полипотентных клеток. Заболевание пред-

ставляет собой неоднородную группу. В большинстве случаев бывает увеличена популяция В-лимфоцитов. В связи с этим реакции, характерные для Т-лимфоцитов, ослаблены или отсутствуют. Однако описаны случаи лимфолейкоза, когда оказывались увеличенными обе популяции клеток.

По клинической картине и течению выделяют две формы хронического лимфолейкоза, однако установить их закономерную связь с Т- или В-лимфоцитами не удается. При первой форме заболевание протекает очень медленно. Состояние больных может оставаться удовлетворительным 8—10 лет и более, и обращение к врачу чаще всего бывает вызвано увеличением какой-либо группы лимфатических узлов. Лимфатические узлы мягкие, безболезненные. Селезенка не увеличена или с трудом пальпируется край ее. Температура нормальная. В периферической крови лейкоцитоз ($1 \cdot 10^4$ — $6 \cdot 10^4$ в 1 мкл), но он редко достигает высокого уровня; в формуле преобладают лимфоциты; содержание их может доходить до 80%. Лимфоциты малого размера, с узкой полоской протоплазмы, как бы состоят из одного ядра; иногда встречаются широкопротоплазменные лимфоциты. Очень характерно появление в мазке тений Боткина—Гумпрехта (раздавленные при приготовлении мазка неполноценные лимфоциты). В костном мозге преобладают лимфоциты.

Примерный анализ крови: эр. $4 \cdot 10^6$, Нв 120 г/л, цв. показатель 1,0, тромбоц. $12 \cdot 10^4$, л. $48 \cdot 10^3$, б. 0%, э. 1%, п. 1%, с. 25%, лимф. 70%, мон. 3%; СОЭ 15 мм/ч, клетки Боткина—Гумпрехта 5:100.

Вторая форма хронического лимфолейкоза быстротекущая. Через 1—2 года после появления первых увеличенных лимфатических узлов ухудшается самочувствие больных, появляются резкая слабость, потливость, лихорадка, похудание. Лимфатические узлы увеличены умеренно, но плотной консистенции, могут вызывать компрессионные явления. Нередко отмечается разрастание мезентериальных лимфатических узлов с развитием асцита. Селезенка и печень увеличены, часто значительно.

В периферической крови могут появляться пролимфоциты и единичные лимфобласты. В костном мозге тотальная лимфатическая метоплазия (рис. 11).

Нарушения иммунных процессов при хроническом лимфолейкозе могут приводить как к гипогаммаглобулинемии, так и к гипергаммаглобулинемии. Клинически они

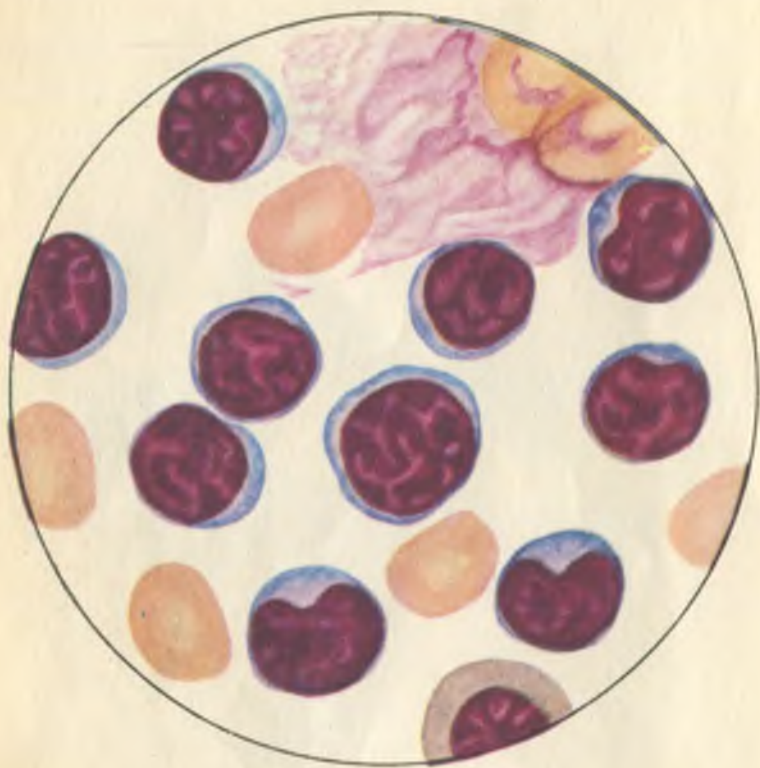


Рис. 11. Пунктат костного мозга при хроническом лимфолейкозе.

проявляются симптомами, связанными со снижением образования антител и с аутоиммунными процессами. Чаще всего встречаются аутоиммунные гемолитические анемия и тромбоцитопения. Иногда они носят почти постоянный характер или проявляются в виде тяжелых кризов, угрожающих жизни больного.

Иммунная тромбоцитопения клипически проявляется геморрагическим синдромом (гематомы, носовые кровотечения и т. п.), вследствие которого может возникать постгеморрагическая анемия.

Снижение способности к антителообразованию приводит к наиболее тяжелому проявлению лимфолейкоза — инфекционным осложнениям. Чаще всего возникают пневмонии. Они протекают тяжело не только из-за снижения или извращения выработки антител, но и вследствие нарушения дренажной функции бронхов из-за увеличения лимфатических узлов средостения и специфической пролиферации в легочной ткани и бронхах. Инфекционные осложнения являются самой частой причиной смерти больных хроническим лимфолейкозом.

Диагноз хронического лимфолейкоза основывается на системном увеличении лимфатических узлов и характерном изменении крови (абсолютный лимфоцитоз) и подтверждается стерильной пункцией. Пункция лимфатического узла не имеет существенного значения, так как она обнаруживает гиперплазию клеток лимфопоэза, что наблюдается и при других заболеваниях, протекающих с гиперплазией лимфатических узлов. Большое значение имеет пункция селезенки, выявляющая резкое преобладание лимфопоэза.

Лимфолейкоз следует дифференцировать от инфекционного лимфоцитоза, инфекционного мононуклеоза, лимфогранулематоза.

Лечение хронического лимфолейкоза зависит от формы заболевания. При медленно текущей форме, пока самочувствие и состояние больных остаются хорошими, специального лечения не требуется. Больные должны не реже 3—4 раз в год показываться врачу и делать анализ крови. Этим больным должны быть запрещены физиотерапевтическое лечение и инсоляция.

При первых признаках ухудшения состояния больных (рост лимфатических узлов, повышение лейкоцитоза, температуры и т. п.) должна быть начата первично-сдерживающая терапия. Ее проводят лейкераном (хлорбутин,

хлорамбуцил, хлорамифен), который назначают внутрь по 2—4 мг 3 раза в день. Уменьшение лимфатических узлов, количества лимфоцитов и клиническое улучшение наступает через 2—3 нед. В дальнейшем лейкоран дают в поддерживающих дозах (2—1 мг/сут) под контролем анализа крови. При быстротекущей форме заболевания терапию лейкораном в дозе 10—15 мг в день начинают сразу же как только появляются признаки активного течения болезни. Улучшение состояния наступает через 2—3 нед; после этого больных переводят на поддерживающие дозы (2—1 мг/сут). В случае рефрактерности к лейкорану можно применять короткие курсы лечения преднизолоном или циклофосфаном. Быстрое улучшение состояния больных дает также облучение рентгеновскими лучами селезенки или наиболее увеличенных лимфатических узлов. При аутоиммунной гемолитической анемии и тромбоцитопении необходимо назначение преднизолона в дозе 1 мг на 1 кг массы тела; снижать дозу можно только при уменьшении признаков гемолиза или геморрагического диатеза. При необходимости переливать кровь ее надо тщательно подбирать по непрямой пробе Кумбса. Если, несмотря на энергичное лечение гормонами, анемия или тромбоцитопения продолжает прогрессировать, прибегают к спленэктомии.

Для лечения инфекционных осложнений используют антибиотики широкого спектра действия, введение γ -глобулина (8—12 доз через день), антистафилококковой плазмы (по 250 мл через день). Большое значение следует придавать профилактике инфекций, так как они представляют основную угрозу жизни больных. От бластных кризов, возникающих лишь в терминальной стадии, больные умирают редко. Лечение бластного криза аналогично лечению острого лейкоза.

ПАРАПРОТЕИНЕМИЧЕСКИЕ ГЕМОБЛАСТОЗЫ

При парапротеинемических гемобластозах опухолевый рост происходит из иммунокомпетентных клеток (плазматических и В-лимфоцитов), синтезирующих иммуноглобулины. Опухолевые клетки синтезируют патологический белок — парапротеин. Плазматические клетки представлены несколькими клонами (морфологически неотличимыми), каждый из которых способен синтезировать иммуноглобулины (антитела) одной узкой специфичности.

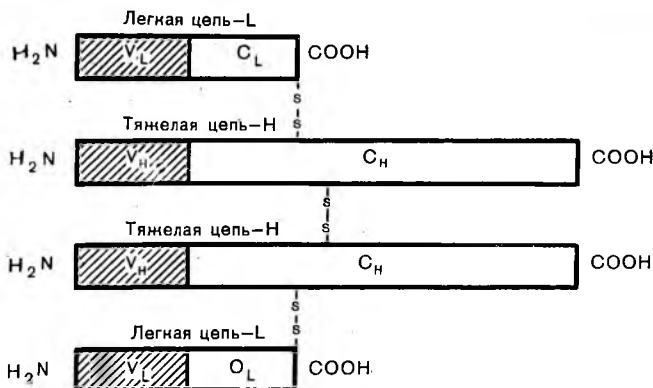


Рис. 12. Схема строения иммуноглобулина.

Иммуноглобулины построены по единой схеме (рис. 12) и состоят из четырех полипептидных цепей, две из которых имеют большую относительную молекулярную массу (молекулярный вес) и называются тяжелыми цепями (H-heavy), а две имеют меньшую относительную плотность (удельный вес) и называются легкими цепями (L-light).

Выявлено пять классов тяжелых цепей (γ , α , μ , δ , ϵ) и два типа легких — κ (каппа) и λ (лямбда), или I и II тип. Каждый класс тяжелых цепей может попарно соединяться с двумя легкими цепями одного типа. Часть молекулы, определяющая специфичность иммуноглобулина как антитела, вариабельна. Она состоит из 107—114 аминокислот; при перемене их мест специфичность иммуноглобулина меняется, поэтому многообразие антител неисчислимо.

По химической структуре тяжелых цепей и характеру антигенных свойств иммуноглобулины делятся на пять классов (в соответствии с пятью классами тяжелых цепей) и обозначаются как IgG, IgA, IgM, IgD, IgE. Содержание их в сыворотке крови различное, больше всего IgG (12 мг/мл), остальных гораздо меньше (соответственно 2—1—0,03 и 0,005 мг/мл). IgG и IgA синтезируются плазматическими клетками, IgM — лимфоцитами.

По клеточной принадлежности парапρωтеинемические гемобластозы относятся к плазмцитомам — миеломная болезнь (солитарная или множественная миелома) и лимфобластомам (макроглобулинемия Вальденстрема).

Патогенез. Сущность заболеваний состоит в том, что происходит чрезмерное (опухольное) развитие одного из клонов иммунокомпетентных клеток, которые продуцируют либо совершенно нормальный иммуноглобулин, но однопородный (гомогенный) и в таком количестве, что он нарушает иммунный ответ организма, либо начинается про-

дукция неправильно построенных иммуноглобулинов — например, одних тяжелых или одних легких цепей или даже осколков цепей. Патологический синтез тяжелых и легких цепей обозначают как болезнь тяжелых цепей и болезнь легких цепей.

Миеломная болезнь

Миеломная болезнь носит еще название множественной миеломы, или плазмоцитомы, или болезни Рустицкого — Калера, по имени описавших ее ученых.

Миеломная болезнь встречается во всем мире, с одинаковой частотой поражает мужчин и женщин, преимущественно в пожилом возрасте. Заболевание миеломой в возрасте моложе 30 лет — редкость.

Патогенез. Разрастание в костном мозге плазмноклеточных опухолевых узлов, замещающих костную ткань, сопровождается нарушением содержания в крови иммуноглобулинов, так как начинает преобладать тот класс, который вырабатывается опухолевым клоном. При миеломной болезни бывает повышенным уровень или LgG (52%), или IgA (26%), или IgD (15%), или IgE (7%); 2% составляют несекретирующие миеломы.

По характеру распространения разрастаний миеломных клеток (метастазирования) выделяют солитарную (костную и внекостную) и множественную плазмоцитомы.

Клиническая картина. В клинической картине миеломной болезни ведущее место занимают симптомы поражения костей и явления, связанные с гиперпротеинемией, диспротеинемией и нарушением иммунных функций организма. Опухолевые разрастания образуются в плоских костях, позвонках, крупных трубчатых костях. Поражение кости приводит к ее деструкции и разрежению. Часто первой жалобой больных являются боли в костях (оссалгии), которые иногда неправильно расцениваются как невралгические или радикулярные.

При рентгенологическом исследовании обнаруживают участки просветления в костях. Особенно хорошо они видны в черепе, тазовых костях, ребрах. Нередко у больных возникают спонтанные переломы костей. При вовлечении в деструктивный процесс нервных корешков возникают невралгии, параличи, нарушения функции тазовых органов.

Инфильтрация миеломными клетками внутренних органов обычно бывает незначительной. Увеличение селезенки не характерно для миеломной болезни. При анализах крови выявляют анемию и тенденцию к лейкопении. Лейкоцитарная формула не изменена.

Чрезвычайно важным является синдром белковой патологии. Он проявляется прежде всего резким увеличением СОЭ (70—90 мм/ч). Содержание общего белка крови увеличено, имеется гиперглобулинемия. При обычном электрофорезе сыворотки крови выявляется присутствие патологического белка — парапротеина, дающего пик между фракциями α_2 и γ , так называемый М-градиент (миеломный). Он обусловлен избыточной продукцией одного из иммуноглобулинов (чаще всего IgG, IgA или легких цепей). При электрофорезе мочи выявляется белок Бенс-Джонса (легкие цепи). М-градиент и белок Бенс-Джонса (см. ниже) в моче являются патогномичными признаками миеломной болезни. Могут обнаруживаться криоглобулины, т. е. белки, выпадающие в осадок при понижении температуры и растворяющиеся при нагревании.

Клиническим проявлением белковой патологии являются миеломная нефропатия, вторичная гипогаммаглобулинемия, синдром повышенной вязкости и геморрагический синдром.

Миеломная нефропатия (парапротеинемический нефроз) проявляется длительной протеинурией и постепенно развивающейся почечной недостаточностью. Признаков нефротического синдрома (отеки, гипопроteinемия, гиперхолестеринемия) часто не бывает. Причинами развития миеломной почки считают реабсорбцию белка Бенс-Джонса, выпадение в канальцах парапротеина и возникновение внутривисочечного микрогидронефроза.

Патологический белок, названный по имени обнаружившего его ученого белком Бенс-Джонса, представляет собой парапротеин, свертывающийся при нагревании мочи до 50—60°C и растворяющийся при кипячении. Установлено, что он является легкими цепями иммуноглобулинов; обнаруживается у 50—65% больных миеломной болезнью. Иногда выявляется изолированный мочевой парапротеин, без М-градиента.

Другим симптомом белковой патологии является амилоидоз (параамилоидоз). Отложения амилоида происходят не только в строме почек, но и в сердце (глухость тонов, тахикардия, низкое давление), языке (макроглоссия), кишечнике, коже, сухожилиях. Для распознавания этого

осложнения необходима биопсия слизистых оболочек или кожи с окрашиванием на амилоид.

Гипогаммаглобулинемия проявляется синдромом недостаточности антител — больные чрезвычайно склонны к инфекциям, особенно легочным.

Одним из редких осложнений является геморрагический синдром. Его связывают с механическим воздействием патологических белков на тромбоциты («окутывание» тромбоцитов, препятствующее выходу тромбоцитарных факторов свертывания) и с повышенной вязкостью крови (образование агрегатов иммуноглобулинов).

В терминальной стадии, особенно при наличии почечной недостаточности, может развиваться гиперкальциемический синдром. У больных возникают мышечная ригидность, гиперрефлексия, сонливость, потеря ориентации, сопорозное состояние. Повышение уровня кальция связано с миеломным остеолизом, усиливающимся при длительном неподвижном положении в постели.

Течение болезни медленное, постепенно прогрессирующее. Длительность жизни от установления диагноза обычно составляет 2—7 лет, иногда больше. Смерть чаще всего наступает от уремии, анемии, инфекционных осложнений.

Диагноз миеломной болезни не всегда прост. О ней следует думать в случаях, когда больные жалуются на боли в костях или боли радикулитного характера, сочетающиеся с похуданием, слабостью, лихорадкой, значительным увеличением СОЭ.

Диагноз подкрепляется нахождением изменений в костях при рентгенографии и выявлением парапротеинемий и белка Бенс-Джонса в моче. При пункции костного мозга находят увеличенное количество плазматических клеток и плазмобластов, их атипизм (рис. 13).

Необходим дифференциальный диагноз от других злокачественных заболеваний, коллагенозов, гепатитов.

Лечение больных миеломной болезнью заключается в назначении цитостатической и гормональной терапии, плазмафереза для ликвидации повышенной вязкости, гиперкальциемии и азотемии, антибактериальной терапии, ортопедического лечения и лечебной физкультуры.

Цитостатическое лечение проводят химиопрепаратами и облучением. Химиотерапию можно осуществлять малыми, умеренными и высокими дозами. Чаще всего лечение начинают с курсового применения умеренных доз сарколизина или диклофосфана в сочетании с преднизолоном.

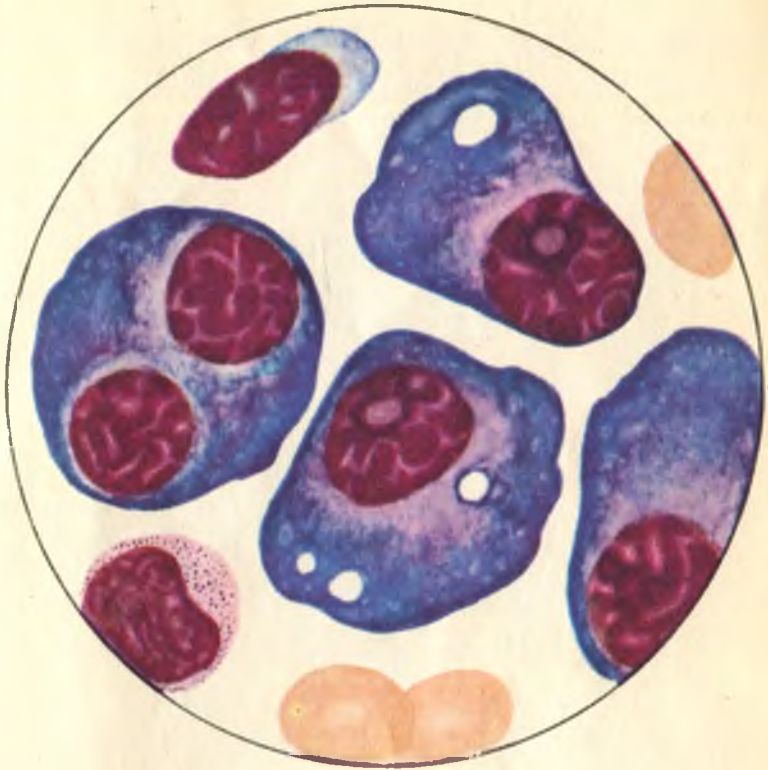


Рис. 13. Костный мозг при миеломной болезни.

Схема лечения: сарколизин 10 мг внутрь ежедневно (или через день); перобол 10 мг внутрь ежедневно; преднизолон 10—20 мг внутрь ежедневно. Вместо сарколизина в этом сочетании можно применять циклофосфан по 400 мг внутривенно или внутримышечно ежедневно. Схему назначают на 20—30 дней, затем проводят поддерживающую терапию: сарколизин 10 мг 1 раз в 5—10 дней (или циклофосфан по 400 мг), преднизолон и перобол по 10 мг в течение 10 дней каждого месяца. Поддерживающее лечение проводят до появления признаков прогрессирования болезни, когда вновь требуется применение одной из схем.

Эффективность сарколизина и циклофосфана примерно одинакова; при почечной недостаточности лучше назначать циклофосфан, при поражении печени более безопасен сарколизин.

При неэффективности этой схемы проводят прерывистую терапию высокими дозами (сарколизин 10 мг/м², преднизолон 60 мг/м², натулан 150 мг/м² внутрь в течение 9 дней с перерывом в 6 нед). Существуют и другие схемы, включающие винкристин, мелофалан и др.

Постоянную терапию малыми дозами, например сарколизин по 0,04 мг/кг или циклофосфан по 1—2 мг/кг ежедневно внутрь, назначают в основном больным старческого возраста, а также при проведении лучевой терапии на отдельные опухолевые узлы и наличии противопоказаний к применению гормональных препаратов. При синдроме повышенной вязкости проводят плазмаферез (извлечение 500—1000 мл крови с последующим возвратом эритроцитов).

При инфекционных осложнениях применяют антибиотики и большие дозы γ -глобулина (0,1 г/кг). В комплекс лечебных мероприятий должна входить лечебная физкультура. Больным как можно дольше следует вести активный образ жизни.

Макроглобулинемия Вальденстрема

Макроглобулинемия Вальденстрема представляет собой парапротеинемический гемобластоз, при котором происходит пролиферация в системе лимфоцитов, продуцирующих иммуноглобулин М. В норме он составляет не более 10% всех иммуноглобулинов, при болезни Вальденстрема — до 60%.

Заболевание встречается редко; болеют лица пожилого возраста.

Клиническая картина болезни Вальденстрема малохарактерна. Больных беспокоят слабость, кровоточивость десен, носовые кровотечения. При исследовании обнаруживают высокую СОЭ, анемию. Число лейкоцитов снижено или нормальное, лейкоцитоз встречается редко. В лейкоцитарной формуле — лимфо- и моноцитоз.

Лимфатические узлы, печень и селезенка увеличены. Поражения костей наблюдаются редко. Характерны изменения глазного дна: мелкие кровоизлияния, извитость вен, их перегибки, отложение по ходу сосудов белковых масс в виде беловатых бугорков. Эти изменения получили название парапротеинемической ретинопатии.

Содержание общего белка в сыворотке крови увеличено за счет глобулинов. Электрофорез выявляет М-градиент между β - и γ -фракциями. С помощью ультрацентрифугирования определяют резко увеличенное содержание макроглобулинов. Их можно выявить и при помощи простой пробы с дистиллированной водой (так называемый тест Сиа). Для этого каплю сыворотки больного опускают в дистиллированную воду (10 мл); сейчас же образуется помутнение. Макроглобулины выпадают в дистиллированной воде в осадок, в то время как в солевых растворах (даже очень слабых) они растворяются.

Большое количество макроглобулинов в крови создает гипервискозную церебропатию: замедление кровотока, стазы в мелких сосудах вызывают сильные головные боли, загруженность вплоть до церебральной комы.

Макроглобулинемия сопровождается выраженным геморрагическим синдромом, связанным с тромбозами, стазом в мелких сосудах и нарушением образования тромбопластина вследствие «обволакивания» тромбоцитов макроглобулинами.

Почки поражаются по типу парапротеинемической нефропатии. В поздней стадии болезни развивается амилоидоз внутренних органов.

Течение болезни может быть тяжелым, с летальным исходом через 1—2 года, но встречается и доброкачественная форма, при которой больные живут 15—20 лет.

Лечение болезни Вальденстрема проводят комплексно: цитостатическая терапия с целью подавления лимфоидной пролиферации (лейкеран, циклофосфан, рентгенотерапия), борьба с анемией и кровоточивостью, назначение обще-

укрепляющих средств. При кровоточивости и гипервискозной церебропатии хорошие результаты дает плазмаферез — удаление 600—1000 мл плазмы 2—3 раза в неделю.

Прогноз при этом заболевании неблагоприятный.

ГЕМАТОСАРКОМЫ

ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗ (БОЛЕЗНЬ ХОДЖКИНА)

Лимфогранулематоз, или злокачественную гранулему, называют во многих странах болезнью Ходжкина по имени английского ученого, впервые описавшего это заболевание.

Этиология и патогенез болезни неизвестны. Первоначально ее связывали с микобактерией туберкулеза или другими, в частности вирусными, возбудителями, но это представление не получило научного подтверждения. В настоящее время лимфогранулематоз относят к опухолям. Основной морфологический субстрат болезни составляет специфическая гранулема, которая обычно возникает в лимфатических узлах, но может развиваться и во внутренних органах, чаще всего в селезенке. Существуют четыре гистологических варианта гранулемы Ходжкина (лимфогистиоцитарный вариант, подулярный склероз, смешанноклеточный вариант, лимфоидное истощение), но при любом из них среди клеточных разрастаний должны быть гигантские атипичные клетки, несущие название клеток Березовского — Штернберга (рис. 14).

Большинство морфологов считают эти варианты стадиями развития патологического процесса от лимфоидного преобладания до лимфоидного истощения. В пользу этого свидетельствует изменение гистологической картины при повторных биопсиях, а также разная степень злокачественности болезни — более доброкачественное при первых двух вариантах и злокачественное при последних, особенно при лимфоидном истощении.

До сих пор не установлено, какая клетка из входящих в состав гранулемы является носителем бластоматозного роста. Специфические гигантские клетки Березовского — Штернберга не могут быть источником опухоли, так как они неспособны к делению. Предполагают, что лимфогранулематоз является опухолью из гистиоцитов. В них обнаружены полиплоидия и нарушения хромосомного набора в

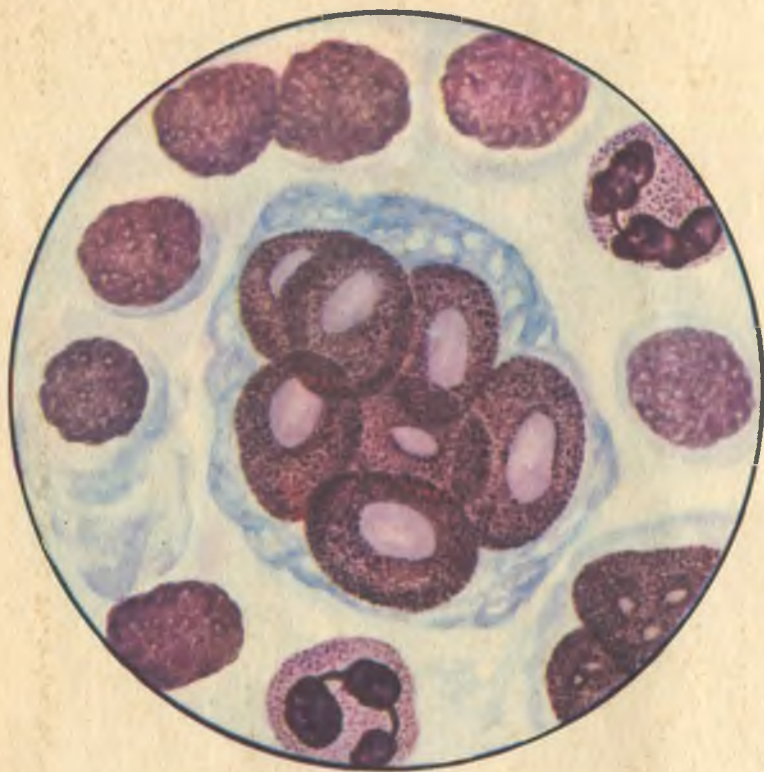


Рис. 14. Лимфогранулематоз. Пунктат лимфатического узла.

17—18-й паре — так называемая мельбурнская хромосома. Лимфогранулематоз возникает унициентрически (в одном месте) и метастазирует с известной закономерностью: например, сначала поражаются шейные узлы справа, затем слева, подкрыльцовые (подмышечные) справа, подкрыльцовые слева и т. д. При остром течении болезни метастазирование идет и по лимфатическим путям, и гематогенно.

Лимфогранулематоз встречается в разных возрастных группах, но чаще всего среди лиц в возрасте от 15 до 30 лет.

Клиническая картина отличается большим разнообразием и складывается из поражения лимфатических узлов и внутренних органов, а также наличия или отсутствия общих симптомов интоксикации. Обычно заболевание начинается с увеличения какой-либо группы лимфатических узлов, чаще всего шейных, с одной или двух сторон. Сначала узлы подвижны, безболезненные, не спаяны между собой, размер их от горошины до апельсина. Постепенно в процесс вовлекаются другие группы узлов, обычно соседние (надключичные, подкрыльцовые, подпекторальные, медиастинальные). Затем процесс может опуститься под диафрагму, поражая забрюшинные и паховые лимфатические узлы. Иногда же длительно пораженной остается лишь одна группа узлов. В дальнейшем лимфатические узлы становятся плотными, сливаются между собой, однако спаяние с кожей, некрозы и свищи наблюдаются крайне редко.

Поражение внутренних органов может быть обнаружено при локализации процесса в любой группе узлов; иногда оно даже предшествует их увеличению. Возникают инфильтраты в легких, выпот в плевральной полости, увеличение селезенки и печени; желудочно-кишечный тракт и мочеполовая система вовлекаются реже.

По степени распространенности процесса (генерализации) лимфогранулематоз делят на четыре стадии. Эта классификация принята в 1965 г. и является строго обязательной, так как определяет тактику лечения. Выделены следующие стадии болезни:

I — поражение лимфатических узлов одной или двух смежных областей;

II — поражение любых групп лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы (выше или ниже);

III — поражение лимфатических узлов, расположенных по обе стороны диафрагмы, и селезенки;

IV — поражение, кроме лимфатических узлов, внутренних органов, мягких тканей, кожи.

I и II стадии — локализованные формы, III и IV — генерализованные.

При любой стадии заболевания могут быть общие симптомы интоксикации: лихорадка самого различного, нередко волнообразного характера, обильные ночные поты, кожный зуд, похудание, общая слабость. Отсутствие признаков интоксикации обозначают буквой А, наличие — буквой Б (например, стадия IА, IIБ и т. д.).

В анализах крови для лимфогранулематоза характерны нейтрофильный лейкоцитоз ($10 \cdot 10^3$ — $20 \cdot 10^3$ в 1 мкл) и тенденция к лимфопении, моноцитоз, но иногда этих признаков не бывает.

Лимфоцитоз исключает диагноз болезни Ходжкина.

Примерный анализ крови: эр. $3,2 \cdot 10^6$, Пв 95 г/л, цв. показатель 0,9, тромбоц. $3,8 \cdot 10^5$, л. $12,5 \cdot 10^3$, б. 2%, э. 6%, п. 10%, с. 64%, лимф. 8%, мон. 10%; СОЭ 60 мм/ч.

Содержание эритроцитов и гемоглобина при доброкачественном течении может быть нормальным; при признаках интоксикации и вовлечении в процесс внутренних органов развивается гипохромная анемия. Могут возникать и гемолитические кризы со всеми симптомами гемолитической анемии.

Ранними лабораторными признаками интоксикации являются резкое увеличение СОЭ, повышение содержания фибриногена, α_2 -глобулина и гаптоглобина.

Течение лимфогранулематоза отличается большим разнообразием. Чаще всего болезнь течет волнообразно, с ремиссиями и обострениями; последние возникают при вовлечении в процесс новых групп лимфатических узлов или внутренних органов. При появлении признаков генерализации или интоксикации течение болезни становится быстропрогрессирующим. Если заболевание начинается с поражения внутренних органов и выраженных явлений интоксикации, длительность его редко превышает год; гистологически обнаруживают смешанно-клеточный вариант и лимфоидное истощение. При локальных формах (IА и IIА) в споконном гистологическом варианте (лимфоидное преобладание или нодулярный склероз) болезнь течет длительно (5—15 лет) и хорошо поддается современным методам терапии вплоть до полного излечения.

Диагноз лимфогранулематоза нелегок в связи с большим многообразием клинических проявлений и вариантов течения болезни.

При беспричинной лихорадке, лимфаденопатии, увеличении селезенки и печени, повышении СОЭ и нейтрофильном лейкоцитозе обязательна биопсия лимфатического узла (нельзя заменить ее пункцией). При биопсии очень важно изготовление цитологического препарата (отпечатки со свежего разреза узла), так как при фиксации для гистологического исследования вид клеток может меняться, что ведет к неправильному диагнозу.

Следующими этапами подтверждения диагноза и определения степени генерализации являются рентгеномография легких, лимфография (контрастная или радиоизотопная). В трудных случаях необходимо идти на диагностическую лапаротомию и спленэктомию.

Лечение. В настоящее время применяют две программы терапии лимфогранулематоза: радикальную, рассчитанную на полное уничтожение патологических клеток, и паллиативную, имеющую целью добиться ремиссии и как можно дольше поддерживать ее.

Радикальную программу применяют при IA и IIA стадиях болезни. Пока имеется локальное поражение даже нескольких групп лимфатических узлов, процесс может быть полностью ликвидирован. Облучают широкие поля, включающие пораженные и соседние группы узлов, а также пути лимфооттока. Облучение дают не только на очаг болезни, но и на места возможного метастазирования. Доза облучения составляет от 3500 до 6000 рад. Применяют жесткое гамма-облучение с хорошей системой защиты. Лечение повторяют через месяц в полной или половинной дозе. Ремиссии при этих формах не требуют поддерживающего лечения.

При III и IV стадиях болезни лечение проводят по паллиативной программе, включающей полихимиотерапию и облучение некоторых очагов. Общая схема лечения состоит в индукции ремиссии — 6 циклов полихимиотерапии (по какой-либо из апробированных схем), консолидации ремиссии — с помощью радикальной лучевой терапии, и поддерживающей терапии.

Предложено несколько комбинаций различных препаратов. Наилучшим цитостатиком, дающим до 70% ремиссий, является натулан (прокарбазин). Применяют также циклофосфан, мустарген (эмбихин), группу барвинка (вин-

кристин и винбластин) и нитрозометилмочевину. Противоопухолевые антибиотики — брунеомицин, адриамицин, блеомицин — эффективны при легочной локализации процесса.

Применяют различные комбинации препаратов, например следующую:

винбластин 6 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й день курса
циклофосфан 600 мг/м² внутривенно на 2-й и 9-й день курса

брунеомицин 200 мкг внутривенно на 2, 5, 8 и 13-й день курса

преднизолон 40 мг/м² внутрь ежедневно.

Продолжительность курса 2 нед, перерыв 2 нед; число курсов от 4 до 5; эта схема дает до 80% ремиссий.

Поддерживающую терапию проводят по той же (или другой) схеме 4 раза в течение первого года, 3 раза в течение 2-го года и 2 раза в течение 3-го года. У больных с IIБ и IIIА стадиями обязательно проводят и полихимиотерапию, и облучение по радикальной программе. В любой стадии болезни при малейших признаках интоксикации обязательно использование химиотерапии.

В настоящее время нужно помнить, что перед назначением лечения необходимо выполнять следующие требования: при подозрении на лимфогранулематоз диагноз должен быть подтвержден гистологически; стадия процесса должна быть уточнена с помощью всех существующих методов (возможно, в специализированных отделениях), лечение должно проводиться квалифицированно и начато как можно раньше.

При этих условиях больные с локальными формами могут быть излечены, а при генерализованных формах темп развития болезни значительно замедляется.

НЕЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗНЫЕ (НЕХОДЖКИНСКИЕ) ЛИМФОМЫ

Лимфосаркома

Лимфосаркома — злокачественное заболевание, морфологическим субстратом которого являются лимфатические элементы. В зависимости от степени их зрелости различают лимфобластную и лимфоцитарную лимфосаркому. Лим-

фосаркомы составляют около 20% опухолей лимфоидной ткани, встречаются в любом возрасте. Мужчины болеют чаще женщин.

Клиническая картина. Заболевание обычно начинается с увеличения одной из групп лимфатических узлов (чаще шейных). Узлы очень плотные, могут быстро достигать большой величины, спаиваются между собой и с окружающими тканями. При быстром росте узлов возникают симптомы сдавления близлежащих органов: увеличение лимфатических узлов средостения вызывает удушье, разрастание лимфатических узлов брюшной полости сопровождается нарушением функции желудочно-кишечного тракта; могут появиться желтуха (сдавление ворот печени), асцит.

Селезенка увеличена; особенно большая и плотная она бывает при ограниченной лимфосаркомке селезенки.

Лимфосаркомные разрастания могут возникать в миндалинах, желудке, кишечнике и других внутренних органах. Быстрое разрастание лимфатических узлов и лимфоидной ткани внутренних органов наблюдается при диссеминированном процессе (лимфосаркоматозе).

Повышение температуры, потливость и другие общие симптомы обычно наблюдаются при генерализованных формах в терминальной стадии. Анализ крови не выявляет ничего характерного: может быть умеренный лейкоцитоз, лимфоцитоз. Миелограмма в начале заболевания без отклонений от нормы. Более информативна трепанобиопсия, выявляющая очаги лимфоидной пролиферации.

В терминальной стадии в процесс вовлекается костный мозг. Наступает лейкоемизация процесса, причем при лимфобластной лимфосаркомке периферическая кровь напоминает острый лимфобластный лейкоз, при лимфоцитарной — хронический лимфолейкоз. Появляются анемия, тромбоцитопения, увеличивается СОЭ.

Диагноз лимфосаркомы подтверждается гистологическим, цитологическим и гистохимическим исследованием биоптата лимфатического узла или селезенки.

При рентгенологическом исследовании выявляются увеличение лимфатических узлов средостения, поражение легких, желудочно-кишечного тракта. В последнем случае диагноз уточняют с помощью биопсии при эндоскопическом исследовании.

Лимфосаркому дифференцируют от неспецифического лимфаденита, туберкулеза, лимфогранулематоза, метастазов рака.

Лечение. При локальных формах применяют лучевое или хирургическое лечение, при генерализованных — химиотерапию теми же комбинациями препаратов, что и при лимфогранулематозе. Также применяют сарколизин по 10 мг внутрь через день или по 40 мг внутрь или внутривенно 1 раз в неделю. При отсутствии эффекта сарколизин вводят по 100—150 мг внутривенно 1 раз в 2 нед.

Клинические ремиссии при оперативном и лучевом лечении могут длиться несколько лет; при химиотерапии генерализованных форм — несколько недель (иногда лет). Прогноз неблагоприятный.

Лимфома Беркитта (африканская лимфома)

Лимфома Беркитта, или африканская лимфома, — особая разновидность гематосарком. Морфологическим субстратом опухоли являются лимфобласты.

Лимфома Беркитта является тяжелым и довольно часто встречающимся заболеванием детей, особенно в возрасте 4—6 лет. В некоторых районах Африки она составляет от 30 до 70% всех случаев опухолевых заболеваний детей. Существует так называемый лимфомный пояс, в котором особенно часто встречается это заболевание. Он охватывает ряд стран тропической Африки, Южной Америки, Папуа-Новую Гвинею. В этой же зоне широко распространены такие трансмиссивные заболевания, как желтая лихорадка и малярия. Предполагается, что заболевание распространяется каким-либо насекомым (москитом) — переносчиком вируса Эпштейна — Барра.

Клиническая картина. Для лимфомы Беркитта характерно появление опухолевых разрастаний, быстро увеличивающихся в течение нескольких дней. Рост опухоли инфильтративный, с разрушением костей и отсутствием реактивного костеобразования. Наиболее частым является поражение челюстей, резко обезображивающее лицо ребенка. Зубы расшатываются и веерообразно раздвигаются. Может возникнуть экзофтальм.

Второе место по частоте занимают поражения брюшной полости — опухоли могут не только пальпироваться, но и быть видными при осмотре живота. Больных беспокоят боли, ощущение дискомфорта; живот вздут, часто развивается асцит. Лимфомы могут возникнуть в яичках, почках,

селезенке, печени, поджелудочной железе, кишечнике, молочных железах. Периферические лимфатические узлы поражаются реже всего.

Общее состояние больных тяжелое, темп развития болезни очень быстрый, смерть в нелеченых случаях наступает через 4—6 мес.

Для **лечения** лимфомы Беркитта применяют цитостатические средства: циклофосфан, мелофалан (сарколизин), мустарген, вызывающие быстрое уменьшение размеров лимфом и улучшение общего состояния. В дальнейшем могут возникать рецидивы, но описаны случаи излечения.

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ДИАТЕЗОВ

К геморрагическим диатезам относятся заболевания, различные по природе и клинической картине, но объединенные основным признаком — повышенной кровоточивостью. Кровоточивость может быть временной или постоянной, наследственной или приобретенной, возникающей беспричинно или только при травме, но она всегда неадекватна травме.

В возникновении геморрагических диатезов основную роль играют три фактора: состояние тромбоцитов, плазменные факторы свертывающей и антисвертывающей системы крови и состояние сосудистой стенки.

Непосредственно вслед за повреждением тканей и сосудов наступает уменьшение тока крови вследствие вазоконстрикции и сдавления капилляров и венул экстравазатами.

Тромбоциты, занимающие в токе крови краевое положение, при малейшем повреждении сосудистой стенки прилипают к ней и склеиваются между собой, механически закрывая дефект. В тромбоцитах содержится по крайней мере восемь факторов, участвующих в процессе свертывания. Изменения в количественном содержании тромбоцитов или утрата ими отдельных факторов свертывания служат причиной повышенной кровоточивости.

В возникновении и остановке кровотечений наиболее сложна роль плазменных факторов, которых в настоящее время насчитывается более 13. Недостаточность любого фактора может приводить к нарушению процесса свертывания. Дефект или недостаточность факторов чаще бывают наследственными, но могут быть и приобретенными.

Свертывание представляет собой сложный процесс. Его механизм до сих пор не полностью выяснен. Вещества, участвующие в процессе свертывания, находятся в крови в неактивном состоянии в виде проферментов. Активиру-

ясь (при травме, контакте крови с необычной поверхностью), проферменты сами становятся активаторами следующих звеньев реакции в результате, очевидно, совсем небольшой их молекулярной перестройки. В процессе свертывания выделяют три фазы: возникновение тромбопластической активности, превращение протромбина в тромбин и превращение фибриногена в фибрин.

I фаза — активация тромбопластина — может идти двумя путями: внешним и внутренним. Во внешнем, более быстром пути участвуют тканевые и плазменные факторы свертывания, во внутреннем — факторы, содержащиеся в крови (плазме и сыворотке); часть факторов участвует в обоих путях. Механизм I фазы свертывания по внешнему пути состоит из двух этапов.

Первый этап — тканевый фактор (фактор III, тромбопластин) вступает во взаимодействие с фактором VII (проконвертином), находящимся в плазме и сыворотке крови, ионами кальция и фактором X (фактором Стюарта). Второй этап — взаимодействие продукта их реакции с фактором V (лабильным фактором, кофактором тромбопластина) при участии кальция и фосфолипида дает тромбопластическую активность.

Внутренний путь I фазы свертывания начинается с активации фактором контакта (фактор XII Хагемана) плазменного предшественника тромбопластина (фактор XI), последний активирован фактор Кристмаса (фактор IX), причем ионы кальция ускоряют эту реакцию. Далее наступает активация фактора VIII (АГГ), в этом процессе участвуют ионы кальция и фосфолипид. Активированный фактор VIII взаимодействует с фактором X, а дальше, как и при внешнем пути, активирован фактором V и возникает тромбопластическая активность. Таким образом, внешний и внутренний пути свертывания сливаются с момента активации фактора X. Они могут происходить и независимо друг от друга.

Во II фазе процесса свертывания активированный тромбопластин переводит протромбин в тромбин (при участии ионов кальция). Предполагается, что при образовании по внешнему пути первых следов тромбина резко ускоряется коагуляция по внутреннему пути, так как тромбин в свою очередь активирован фактор VIII.

III фаза — образование фибрина. Взаимодействие тромбина с фибриногеном (фактор I) приводит к образованию фибринмономерных комплексов, которые при участии фак-

тора XIII (фибрин стабилизирующего фактора), кальция и тромбина переходят в фибринполимерные комплексы. Образуется плотный сгусток крови.

Процесс свертывания протекает еще сложнее, чем представлено в этой схеме. Активация каждого фактора создает все большее количество ферментов, скорость реакций увеличивается, и процесс приобретает как бы лавинообразный характер. В то же время быстрое использование коагулирующих ферментов останавливает (самоограничивает) эту систему, предохраняя организм от избыточной коагуляции.

Ограничение процесса свертывания происходит и в результате действия факторов антисвертывающей системы: антитромбина, пламиногепа, плазмипа. Антитромбин инактивирует избыток тромбина, не использованного при образовании фибрина. Плазмин представляет собой протеолитический фермент, осуществляющий главным образом фибринолиз. В крови содержится его предшественник — пламиноген, переходящий в плазмин при активации. Активаторы пламиногена находятся в эндотелии сосудов, тромбоцитах, различных тканях; очень сильным активатором пламиногена является урокиназа. Избыток плазмипа нейтрализуется антиплазмином, содержащимся в α -глобулиновой фракции, что предохраняет от избыточного фибринолиза. Чрезмерное образование антисвертывающих факторов или дефицит их ингибиторов может также быть причиной кровоточивости.

В зависимости от основного механизма, приводящего к кровоточивости, геморрагические диатезы делят на три большие группы:

I. Геморрагические диатезы, обусловленные изменением тромбоцитов:

Тромбоцитопеническая пурпура

Геморрагическая тромбастения (болезнь Гланцманна)

II. Геморрагические диатезы, обусловленные нарушением плазменных факторов свертывания:

Гемофилия

Геморрагические диатезы, связанные с недостаточностью протромбинового комплекса

Фибриногенопении и афибриногемии

III. Геморрагические диатезы, обусловленные поражением сосудов:

Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна — Геноха)

Геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Осера — Раудю)

Капиллярнопатическая пурпура (псевдогемофилия Виллебранда)

Все геморрагические диатезы часто встречаются в подростковом и юношеском возрасте.

1. ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЕМ ТРОМБОЦИТОВ

ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА (БОЛЕЗНЬ ВЕРЛЬГОФА)

Тромбоцитопеническая пурпура, или эссенциальная тромбопения, или болезнь Верльгофа, — самое частое заболевание среди геморрагических диатезов. Оно встречается преимущественно у женщин (в 3 раза чаще, чем у мужчин). Обычно болеют девушки, а также женщины в пременопаузальном возрасте.

Патогенез. Основным патологическим звеном болезни является недостаточное содержание в крови тромбоцитов, т. е. тромбоцитопения, с которой главным образом и связаны явления кровоточивости. Малое количество тромбоцитов имеет своим следствием уменьшение тромбоцитарных компонентов свертывающей системы и создает четко выраженный коагулопатический синдром. Основным в нем является снижение тромбопластической активности, так как количество тромбопластического фактора тромбоцитов уменьшается соответственно степени тромбоцитопении. Снижаются утилизация протромбина, образование фибринового сгустка, а особенно его ретракция (из-за уменьшения количества ретрактозима). Выпадение антифибринолитической функции тромбоцитов усиливает фибринолиз.

Причины тромбоцитопении не совсем ясны. Методом радиоактивной индикации установлено, что тромбоциты при болезни Верльгофа живут от 8 до 24 ч (вместо 6—8 дней). В других случаях продолжительность их жизни не изменена, но тромбоциты исчезают под влиянием каких-то свойств плазмы.

В настоящее время выделяют наследственную и приобретенную формы болезни; последняя составляет 90% всех случаев. Патогенез приобретенной формы рассматривается как аутоиммунный. Появление антител на тромбоцитах можно выявить прямой пробой Кумбса и пробой с агрегацией тромбоцитов.

Таким образом, тромбоцитопения является синдромом с единой клинической картиной, но различными причинами.

Клиническая картина. При болезни Верльгофа у больных периодически без видимых причин или при малейших травмах появляются множественные геморрагии. Чаще всего они локализируются в коже и подкожной клетчатке, главным образом на конечностях, но могут быть на любом участке тела. Кровоизлияния различной величины, как правило, крупные. Они появляются одновременно, поэтому имеют разную окраску. Кожа больных становится как бы пятнистой, носит название «шкура леопарда».

Следующими по частоте являются маточные кровотечения (или обильные менструации). Болезнь может начинаться именно с этого клинического проявления, а иногда только им и ограничивается в течение многих лет. Часто отмечаются также носовые кровотечения, реже легочные, желудочно-кишечные, почечные. Особенно опасны кровоизлияния в мозг и в сетчатку глаза. Они встречаются в основном при острых формах заболевания. Кровоизлияний в мышцы и суставы, как правило, не бывает. Приблизительно в $\frac{1}{3}$ случаев отмечается увеличение селезенки. В период обострения болезни температура несколько повышена. Кровопотери, особенно маточные и носовые, могут быть значительными, приводящими к гипохромной анемии.

При исследовании крови выявляют уменьшение числа тромбоцитов до $8 \cdot 10^4$ — $4 \cdot 10^4$ в 1 мкл. При предшествующей кровопотере обнаруживают также гипохромную анемию. В костном мозге видно большое число мегакариоцитов, особенно если исследование проводят в разгар геморрагических проявлений болезни. Отшнуровывание же пластинок мегакариоцитами нарушено. Белый и красный ростки обычно не изменены, но при анемии обнаруживается усиление эритропоэза.

Примерный анализ крови: эр. $3,4 \cdot 10^6$, Нб 100 г/л, цв. показатель 0,8. тромб. $1,8 \cdot 10^4$, л. $8 \cdot 10^3$, б. 0%, э. 3%, п. 5%, с. 62%, лимф. 25%, мон. 4%; СОЭ 21 мм/ч.

Из других лабораторных исследований характерно отсутствие или замедление ретракции кровяного сгустка. Время свертывания крови не изменено, но длительность кровотечения по Дукке обычно увеличена до 20—30 мин.

Это связано с тромбоцитопенией, а также с нарушением контрактильности мелких сосудов (возможно, из-за уменьшения содержания серотонина в крови).

Течение болезни в большинстве случаев рецидивирующее. Во время ремиссий и прекращения кровотечений количество тромбоцитов, ретракция кровяного сгустка и время кровотечения могут стать нормальными. При хроническом течении постоянно отмечаются низкие цифры тромбоцитов и появляются геморагии. Существует также стертая форма болезни, при которой у больных временами появляются единичные синяки на коже, менструации продолжительны, иногда бывают носовые кровотечения. Количество тромбоцитов в таких случаях снижено незначительно.

Болезнь Верльгофа необходимо дифференцировать от симптоматической тромбоцитопенической пурпуры, которая возникает при коллагенозах, лимфолейкозе, некоторых инфекциях, приеме лекарств. При гипопластических анемиях и лейкозах тромбоцитопения сопровождается уменьшением числа мегакариоцитов и нарушением отшнуровки тромбоцитов в костном мозге.

Лечение. Применяют кортикостероидные гормоны в средних дозах (40—30 мг преднизолона); при тяжелом течении дозы увеличивают. Выздоровление наступает у 15—20% больных, в остальных случаях возможно возникновение рецидивов.

При рецидивирующем течении, если гормоны становятся малоэффективными, можно прибегнуть к спленэктомии. После нее клинические проявления болезни обычно уменьшаются, даже если остается тромбоцитопения.

Гемотрансфузии при тромбоцитопенической пурпуре производят как с гемостатической целью, так и для борьбы с анемией. Предпочтительно использовать свежую кровь, в которой лучше сохраняются тромбоциты, или тромбоцитную массу. Меньше разрушаются тромбоциты также при использовании силиконированной аппаратуры. При возможности местной остановки кровотечения необходимо делать тампонаду, местно применять свежую плазму, адреналин, раствор тромбина, фибриноген, хлорид кальция.

Для лечения вторичной постгеморрагической анемии назначают препараты железа, аскорбиновую кислоту (см. Лечение железodefицитных анемий).

ГЕМОМРАГИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТАСТЕНИЯ ГЛАНЦМАИНА

Гораздо реже геморрагической тромбоцитопении наблюдается геморрагическая тромбастения, при которой количество тромбоцитов бывает нормальным, но функционально они неполноценны, т. е. содержат мало ретрактозима, тромбопластического фактора и неспособны к агрегации из-за уменьшения содержания в них аденозиндифосфорной кислоты (АДФ). Морфологически могут наблюдаться анизцитоз тромбоцитов, появление гигантских форм, отсутствие в них азурофильной зернистости. У лиц, страдающих этим заболеванием, отмечается увеличение времени кровотечения и проявляется тяжелый геморрагический диатез.

Заболевание носит семейно-наследственный характер, чаще встречается у детей и подростков. С возрастом кровоточивость уменьшается. Клиническая картина напоминает болезнь Верльгофа, но кровоизлияния под кожу бывают реже, преобладают кровотечения из слизистых оболочек, а у девушек — менструальные.

Лечение разработано мало. Агрегацию и адгезию тромбоцитов удается повысить при назначении эстрогенов и аминокaproновой кислоты; назначение АТФ неэффективно. Применение ацетилсалициловой кислоты, препятствующей агрегации тромбоцитов, противопоказано при любой разновидности синдрома Верльгофа.

2. ГЕМОМРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ НАРУШЕНИЕМ ПЛАЗМЕННЫХ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Нарушения свертывания крови, связанные с отсутствием или дефицитом плазменных факторов, могут возникать во всех трех фазах этого процесса. Основное значение имеют геморрагические диатезы, связанные с изменением I фазы свертывания, т. е. с нарушением образования тромбопластина. Сюда относятся гемофилия и родственные ей заболевания.

ГЕМОФИЛИИ

Гемофилия существует с давних времен. Наследственная передача этого заболевания через женщин лицам мужского

пола была известна еще древним мусульманам и евреям, у которых было принято освобождать от обряда обрезания всех мальчиков, родственных по женской линии, если первый мальчик в семье умирал от кровотечения после обрезания. Встречаются случаи гемофилии, при которых не удается установить заболевания среди родственников, однако это не исключает наследственного ее характера.

Патогенез. Гемофилия не является единой позологической формой, а представляет собой клинический симптомокомплекс, связанный с наследственной недостаточностью различных плазменных факторов свертывания. В большинстве случаев (80%) болезнь обусловлена отсутствием, вернее, снижением синтеза АГГ (VIII фактора). Эта форма получила название гемофилии А. Гемофилия В связана с отсутствием IX фактора свертывания (фактор Кристмаса, или РТС, — плазменный тромбопластический компонент), она составляет 12—15% гемофилий. Гемофилия С, встречающаяся в 2—3% случаев, вызвана отсутствием XI фактора (фактор Розенталя, или РТА, — плазменный предшественник тромбопластина). Еще более редко встречается гемофилия D, обусловленная недостатком фактора Хагемапа (фактор XII).

Кроме того, существуют сложные формы диатезов, обусловленных дефицитом не только плазменных, но и других факторов свертывания. К ним относятся псевдогемофилия Виллебранда (см. ниже), парагемофилия (врожденная недостаточность V и X факторов свертывания) и другие сложные формы геморрагических диатезов. При циррозах печени и гепатитах, коллагенозах, парапротеино-мических гемобластозах, а также после электротравм и электроимпульсной терапии описана приобретенная, так называемая ингибиторная гемофилия, которая возникает при появлении антител к VIII, IX или XI фактору.

В 90% случаев гемофилия проявляется в детском и юношеском возрасте.

Гемофилия А. Гены, обеспечивающие синтез антигемофилического глобулина, находятся в X-хромосомах 23-й пары. Y-хромосома генов АГГ не содержит. Таким образом, женский организм, имеющий в 23-й паре две X-хромосомы, вдвойне обеспечен механизмом, в котором закодирован синтез АГГ. При отсутствии в одной X-хромосоме гена АГГ гемофилия у женщины не развивается, так как вторая X-хромосома обеспечивает достаточный синтез. Если дефектная X-хромосома имеется у мальчика, его ор-

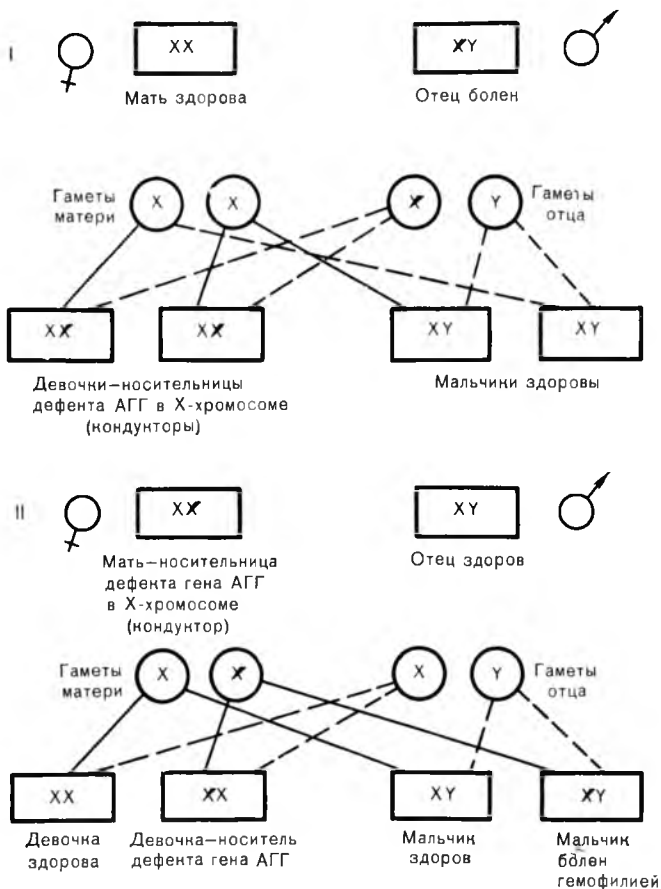


Рис. 15. Схема наследования гемофилии А.

I — брак здоровой женщины с больным гемофилией мужчиной; II — брак женщины — носительницы дефекта гена АГГ (кондуктора) со здоровым мужчиной.

ганизм оказывается не в состоянии синтезировать АГГ. Схема наследования гемофилии приведена на рис. 15.

В X-хромосоме имеется несколько генов, обуславливающих синтез АГГ, поэтому степень снижения синтеза АГГ, а тем самым и выраженность клинической картины болезни может быть различной.

У женщины-кондукторов явных признаков нарушений свертываемости нет, но они могут проявляться при истощающих кровотечениях.

Клиническая картина. Первые признаки болезни обычно выявляются в раннем возрасте. Кровотечения возникают при малейшей травме, порезе, ушибе. Тип кровоточивости — гематомный. При тяжелой форме гемофилии кровоизлияния могут быть и спонтанными. Длительные кровотечения возникают при выпадении молочных зубов, при любых операциях.

Особенно характерны для гемофилии обильные повторные кровоизлияния в суставы — гемартрозы. При неправильном лечении возникают анкилозы и контрактуры, чему способствует также быстро наступающая атрофия мышц. Следующее место по частоте занимают кровоизлияния под кожу, кровотечения из носа и десен. Бывают кровоизлияния под надкостницу, дающие некрозы и ложную картину саркомы. Реже встречаются желудочно-кишечные кровотечения, гематурия, гемоторакс, кровоизлияния в мозг. При кровоизлиянии в брюшную полость бывают симптомы острого живота. Оперативное вмешательство в таких случаях допустимо только после настойчивой консервативной терапии и при наличии плазмы, крови или АГГ.

При лабораторном исследовании обнаруживают увеличение времени свертывания крови и плазмы. Время кровотечения при обычном мелком проколе не увеличено, но глубокие проколы кровоточат очень долго. Протромбиновое время нормальное, выявляется неполное потребление протромбина из-за недостаточного потребления тромбопластина. Количество тромбоцитов и их активность нормальные. Симптом жгута отрицательный.

В клинической картине гемофилии, кроме кровоточивости, большое место занимают симптомы хронической постгеморрагической железодефицитной анемии: бледность кожных покровов, головокружение, утомляемость. В крови — уменьшение числа эритроцитов и гемоглобина, низкий цветовой показатель.

В настоящее время клиника гемофилии усложнилась симптомами, связанными с иммунными конфликтами, возникающими при повторных гемотрансфузиях и лечении криопреципитатами. Появляются боли в суставах, лихорадка, диспротеинемия, положительная реакция Ваалера—Розе (на ревматоидный фактор). Встречаются случаи иммунной гемолитической анемии, высокой эозинофилии, появления антител не только к эритроцитам, но и к лейкоцитам и тромбоцитам. Течение заболевания может быть разным в зависимости от степени дефекта гена. Тяжелее всего

болезнь протекает в детские годы; у лиц в возрасте старше 30—50 лет кровотечения возникают реже (возможно, больные становятся осторожнее, умеют беречь себя от травм).

Диагноз гемофилии предполагают при кровоточивости гематомного типа у мальчиков и юношей. Он подтверждается анамнезом (кровоточивость у родственников по линии матери) и выявлением увеличения времени свертываемости крови. Тип гемофилии уточняют путем количественного определения факторов VIII, IX, XI. Могут быть использованы более простые методы. Например, если к крови больного гемофилией А добавить кровь такого же больного, время свертывания крови останется без перемен. Если же добавить плазму здорового человека или больного гемофилией В, время свертывания нормализуется, так как добавляется фактор VIII.

Лечение. Для остановки кровотечения при гемофилии А требуется введение антигемофилического глобулина. Это достигается введением свежей крови, свежей или свежемороженой плазмы (при хранении крови VIII и V факторы свертывания разрушаются уже через 12 ч). Плазму вводят по 300—500 мл, в тяжелых случаях трансфузии повторяют через 6 ч до полной остановки кровотечения (VIII фактор почти весь разрушается через 6 ч).

Существуют также препараты антигемофилического глобулина. Криопреципитат (концентрированный VIII и IX факторы) вводят по 6 ед. на 1 кг массы тела больного 3—4 раза в сутки (30 мл криопреципитата содержат столько же АГГ, что и 1 л антигемофильной плазмы).

В случаях оперативного вмешательства у больных гемофилией переливания свежей крови и плазмы, а также введение АГГ надо делать до полного заживления ран.

Удаление зубов больным гемофилией надо производить в стационаре, с предварительным переливанием плазмы и свежей крови. Местно на ранку накладывают дюракрилевое уплотнение.

Лечение гемартрозов. При свежем кровоизлиянии в сустав проводят иммобилизацию конечности и отсасывание крови при помощи пункции сустава. Одновременно переливают плазму в количестве 300—500 мл. Пункцию сустава повторяют через 2 дня. После 4—5 пункций надо начинать обязательно лечебную гимнастику, доводя силу мышц до нормального уровня. При старых гемартрозах проводят ортопедическое, лучевое, хирургическое и физиотерапевтическое лечение.

Большое значение имеет правильное воспитание мальчиков, больных гемофилией.

Г е м о ф и л и я В. Заболевание встречается реже гемофилии А, наблюдается тоже только среди мужчин, передается по наследству по рецессивному типу.

По клиническим признакам гемофилия В не отличается от гемофилии А. Для лабораторной дифференциальной диагностики используют тот факт, что плазменный компонент тромбопластина участвует в свертывании как катализатор. Поэтому он остается в сыворотке здоровых людей (после свертывания). Поэтому при добавлении сыворотки здоровых людей к крови больных гемофилией В время свертывания становится нормальным. Пользуются еще и таким тестом. Плазменный компонент тромбопластина извлекают из плазмы здоровых лиц сульфидом бария. Добавление такой обработанной плазмы, не содержащей фактора IX, не меняет времени свертывания крови у лиц с гемофилией В.

Лечение гемофилии В — более легкая задача. Можно переливать не только свежую, но и хранившуюся кровь, плазму и даже сыворотку. Эффективна фракция плазмы, содержащая протромбин, проконвертин и противогемофильный фактор В (Кристмаса). Препарат носит название РРВ.

Г е м о ф и л и я С. Развитие этой формы гемофилии связано с отсутствием другого катализатора свертывания — плазменного предшественника тромбопластина (XI фактора Розенталя). Ген, регулирующий синтез этого фактора, находится не в 23-й паре, а в одной из соматических хромосом. Эта форма болезни встречается очень редко, но может наблюдаться у мужчин и у женщин. Заболевание протекает легче, чем формы А и В.

Лечение состоит в переливании плазмы.

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ, СВЯЗАННЫЕ С НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ФАКТОРОВ ПРОТРОМБИНОВОГО КОМПЛЕКСА

При недостаточности факторов протромбинового комплекса наступает нарушение свертываемости во II фазе, т. е. при превращении протромбина в тромбин. Эти нарушения могут быть связаны как с истинной гипопротромбинемией, так и с отсутствием других факторов, участвующих во внешнем механизме свертывания, а именно: факто-

ра VII — проконвертина, фактора V — проакцелерина и фактора Стюарта — фактора X. Все эти диатезы могут быть наследственными. Они передаются с соматическими хромосомами по рецессивному типу. Встречаются обычно при родственных браках. Диатез в этих случаях выявляется с раннего детства.

Приобретенная недостаточность факторов протромбинового комплекса может возникать при недостатке витамина K, заболеваниях печени, длительной обтурационной желтухе, истощающих энтероколитах, длительном лечении антибиотиками и сульфамидами, некоторых инфекциях. Таков же механизм кровотечений при передозировке антикоагулянтов.

Клиническая картина этих геморрагических диатезов складывается из повышенной кровоточивости при травмах, а также спонтанных кровоизлияний под кожу, в слизистые оболочки, кровотечений во внутренние органы. Тип кровоточивости смешанный — петехиальный и гематомный. Лабораторные исследования выявляют увеличение протромбинового времени или отсутствие V или VII фактора.

Лечение проводят викасолом, принимаемым внутрь или вводимым парентерально (0,3% раствор по 5 мл внутримышечно); в тяжелых случаях необходимы переливания крови или плазмы. При передозировке антикоагулянтов следует вводить, кроме того, внутривенно 1% раствор протамина сульфата по 5—10 мл.

ФИБРИНОГЕНОПЕНИИ И АФИБРИНОГЕНЕМИИ

При уменьшении или полном отсутствии фибриногена наступают нарушения в III фазе свертывания — нарушается превращение тромбина в фибрин. Недостаточность фибриногена может быть наследственной, связанной с повреждением генов, определяющих синтез фибриногена. Встречается у лиц обоего пола, что свидетельствует о локализации генов в соматических хромосомах. Гомозиготное наследование приводит к афибриногенемии, гетерозиготное — к фибриногенопении.

Клиническая картина. Афибриногенемия проявляется кровотечениями, связанными с травмой. Возникают подкожные кровоизлияния, кровотечения из слизистых оболочек, желудочно-кишечного тракта, мочеполовых путей.

В отличие от гемофилии кровотечения в суставы крайне редки. Кровоточивость выявляется при рождении (из пупочной культи).

В течении болезни бывают периоды относительного благополучия, когда кровотечения не возникают даже при низком уровне фибриногена.

Диагноз афибриногемии ставят на основании полной несвертываемости крови даже после добавления тромбина. Анализ выявляет низкое содержание фибриногена или полное его отсутствие.

Лечение заключается в переливании крови, плазмы или фибриногена.

Чаще встречается приобретенная фибриногенопения, которая может возникать при заболеваниях печени, тяжелых инфекциях, в том числе при скарлатине, гемолитических анемиях и других заболеваниях системы крови.

3. ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЕМ СОСУДОВ

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ (БОЛЕЗНЬ ШЕНЛЕЙНА—ГЕНОХА)

Болезнь Шенлейна — Генوخа, или геморрагический васкулит (старое название — капилляротоксикоз), встречается главным образом в детском и юношеском возрасте.

Патогенез. Кровоточивость связана с повышением проницаемости сосудистой стенки в результате набухания и пролиферации эндотелия, появления некротических изменений в стенках капилляров, артериол и венул под воздействием антител к клеткам эндотелия.

Клиническая картина. В большинстве случаев болезнь начинается остро через 2—3 нед после ангины, гриппа. Пурпура может появиться после прививок, приема некоторых лекарств, определенных видов пищи. Повышается температура, появляется мелкоточечная геморрагическая сыпь, симметрично расположенная на конечностях, иногда на теле. Бывают отечность и зуд кожи. Часто отмечаются припухлость и болезненность крупных суставов. Эти изменения носят летучий характер, что создает трудности в дифференциации от ревматизма.

Геморрагические высыпания могут появляться не только на коже, но и на слизистой оболочке желудочпо-

кишечного тракта (абдоминальная пурпура — форма Генوخа). Они сопровождаются болями в животе, а иногда и черной окраской испражнений. Абдоминальная форма болезни служит нередкой причиной ошибочной госпитализации больных в хирургические отделения и даже оперативного вмешательства.

Поражение сосудов почек вызывает картину геморрагического нефрита, который может принимать тяжелое течение с переходом в хроническую форму и развитием почечной недостаточности. Печень и селезенка не увеличены. В крови наблюдается умеренный лейкоцитоз; СОЭ увеличена. Специальное исследование геморрагического синдрома выявляет положительный «симптом жгута». Остальные показатели (количество тромбоцитов, время кровотечения, время свертывания и протромбиновое время) нормальные.

Заболевание обычно заканчивается выздоровлением через несколько недель. Очень редко наблюдается тяжелая форма васкулита с летальным исходом (молниеносная). Иногда болезнь приобретает рецидивирующий характер, особенно при сохранении хронического очага инфекции (тонзиллит и др.).

Геморрагический васкулит дифференцируют от других геморрагических диатезов, гломерулонефрита, септического эндокардита. При абдоминальной форме особенно важно дифференцировать от аппендицита, перитонита.

Лечение. Необходимо выявить и ликвидировать очаг инфекции; при связи васкулита с приемом лекарства — срочно отменить его. Назначают десенсибилизирующие средства: гормональные препараты — преднизолон в средних дозах 30—40 мг, антигистаминные препараты — димедрол или пипольфен 3 раза в день внутрь по 0,03 г. В тяжелых случаях пипольфен вводят внутримышечно по 5 мл 0,5% раствора или по 1 мл 2,5% раствора; димедрол вводят также внутримышечно по 1 мл 1% раствора. Нередко при более легких формах пользу приносят старые средства: салицилаты, хлорид кальция внутрь или внутривенно (по 10 мл 10% раствора), аскорбиновая кислота, рутиц и др.

ГЕМОМРАГИЧЕСКАЯ ТЕЛЕАНГИЭКТАЗИЯ

Это заболевание часто называют болезнью Ослера—Рандю. Источником кровотечений при самой незначительной

травме являются телеангиэктазы с очень истонченной аневризматической стенкой. Остановка кровотечения происходит плохо.

Патогенез. Заболевание наследственное, передается по аутосомно-доминантному типу. Характер наследственного дефекта, приводящего к образованию телеангиэктазий, пока не выяснен. Предполагают, что у больных имеются гиперсеротонинемия и гипергистаминемия, которые создают длительное повышение артериокапиллярного давления, дилатацию концевых капилляров и образование аневризм.

Клиническая картина. Телеангиэктазии могут образоваться всюду: на коже (часто на ладонной поверхности пальцев рук), слизистых оболочках (губ, языка, носа), в желудочно-кишечном тракте, легких, почках, сосудах мозга. Соответственно этому и кровотечения могут происходить из любых мест. Наиболее типичны носовые кровотечения и кровотечения из полости рта; нередко встречаются и желудочно-кишечные кровотечения, реже — легочные. Кровоточивость может начаться в детстве, но чаще возникает в 18—20 лет и с возрастом прогрессирует, чему способствуют возрастные изменения сосудов. При частых кровотечениях у больных развивается хроническая постгеморрагическая анемия. Все свертывающие свойства крови при болезни Рандю — Ослера без отклонений от нормы.

Диагноз. Для распознавания болезни важен семейный анамнез, однако убедительным диагноз становится лишь тогда, когда имеются видимые и особенно кровоточащие эктазии на внутренней поверхности губ, щек или в носу, а также на теле.

Лечение. Используют местные и общие кровоостанавливающие средства, криотерапию, электрокоагуляцию эктазий при повторных кровотечениях. Постгеморрагическую анемию лечат, как железодефицитную анемию.

КАПИЛЛЯРОПАТИЧЕСКАЯ ПУРПУРА

Капилляропатическая пурпура, или псевдогемофилия Виллебранда, является геморрагическим диатезом, обусловленным комбинацией двух наследственных дефектов в свертывающей системе крови: неполноценности контрактильных свойств сосудистой стенки (поэтому время кровотечения по Дукке резко увеличено) и недостаточно-

сти образования тромбопластина. Последнее связано с угнетением синтеза АГГ из-за отсутствия его активатора. Гены, ответственные за синтез активатора, находятся в одной хромосоме с генами, обуславливающими нормальную контрактильность сосудистой стенки. Содержание АГГ в крови у больных уменьшено до 30—45% (при гемофилии — до 2—3%).

Клиническая картина. Заболевание чаще всего встречается у детей, девушек-подростков и юношей. Оно проявляется частыми и обильными носовыми кровотечениями, кровотечениями из десен, желудочно-кишечного тракта, а у девушек — еще и обильными, затяжными менструациями, маточными кровотечениями.

Для лиц с болезнью Виллебранда характерны астеническое телосложение, бледная тонкая кожа с просвечивающими венами. У девушек отмечается гипоплазия матки.

При капилляроскопии выявляют зигзагообразность капилляров и их неспособность суживаться при травме. Все обычные показатели свертывающей системы крови и количество тромбоцитов нормальные. Резко увеличено время кровотечения по Дукке — иногда до нескольких часов. Время образования тромбопластина тоже увеличено (из-за отсутствия активатора VIII фактора). Добавление крови больного гемофилией А (не имеющей VIII фактора, но содержащей активатор в нормальном количестве) устраняет этот дефект. Эту форму капилляропатии называют псевдогемофилией А. У части больных капилляропатией сосудистые нарушения сочетаются с недостатком фактора Кристмаса — псевдогемофилия В. Под названием тромбопатии Виллебранда — Юргенса объединены случаи, когда изменение контрактильных свойств сосудов сочетается с недостаточностью тромбоцитарного тромбопластического фактора (фактор 3).

Псевдогемофилия не является единым заболеванием; она объединяет синдромы, в которых сосудистая патология сочетается с нарушением плазматических или тромбоцитарных свертывающих факторов.

Лечение состоит в применении гемостатических средств (переливание крови и плазмы) и назначении кортикостероидной и общеукрепляющей терапии. При вторичном малокровии проводят лечение постгеморрагической анемии. Оперативные вмешательства у этой группы больных опасны вследствие повышенной кровоточивости.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	3
<i>Раздел первый. ОБЩИЕ ДАННЫЕ О КРОВЕТВОРЕНИИ</i>	4
<i>Раздел второй. АНЕМИИ</i>	10
Общие сведения. Классификация анемий	10
I. Анемии вследствие кровопотерь (постгеморрагические)	13
Острая постгеморрагическая анемия	13
Хроническая постгеморрагическая анемия	16
II. Анемии вследствие нарушенного кроветворения	16
1. Железодефицитные анемии (хлоранемии)	17
Лечение железодефицитных анемий	21
2. Железонасыщенные (сидероахрестические) анемии	23
3. Анемии при дефиците витамина В ₁₂ и фолиевой	
кислоты (мегалобластные)	27
Болезнь Аддисона—Бирмера	28
Анемии при дефиците фолиевой кислоты	32
4. В ₁₂ -ахрестическая анемия	33
5. Гипопластические и апластические анемии	33
6. Метапластические анемии	36
III. Анемии вследствие усиленного кроворазрушения (гемо-	
литические)	36
1. Эритроцитопатии	37
Наследственная микросфероцитарная гемолитиче-	
ская анемия	37
Болезнь Маркиафавы—Микели (пароксизмальная	
ночная гемоглобинурия)	40
2. Ферментопатии	42
3. Гемоглобинопатии	46
Серповидно-клеточная анемия	48
Талассемии	52
4. Анемии, связанные с воздействием антител, пря-	
мых гемолизинов и других повреждающих факторов	55
Аутоиммунные гемолитические анемии	55
Изоиммунные гемолитические анемии	57
Анемии при действии прямых гемолизинов	58
<i>Раздел третий. ГЕМОБЛАСТОЗЫ</i>	59
Общие сведения. Классификация гемобластозов	59
Острые лейкозы	63
Хронические лейкозы	73
Хронический миелолейкоз	73
Миелофиброз (остеомиелосклероз)	78
Эритремия	81
Хронический лимфолейкоз	84
Парапротеинемические гемобластозы	87
Миеломная болезнь	89
Макроглобулинемия Вальденстрема	92
Гематосаркомы	94
Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина)	94

Нелимфограпулематозные (пеходжкинские) лимфомы	98
Лимфосаркома	98
Лимфома Беркитта (африканская лимфома)	100
<i>Раздел четвертый. ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ</i>	102
Общие сведения. Классификация геморрагических диатезов	102
1. Геморрагические диатезы, обусловленные изменениями тромбоцитов	105
Тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Верльгофа)	105
Геморрагическая тромбоцитастения Гландманна	108
2. Геморрагические диатезы, обусловленные нарушением плазменных факторов свертывания крови	108
Гемофилии	108
Геморрагические диатезы, связанные с недостаточностью факторов протромбинового комплекса	113
Фибриногенопении и афибриногемии	114
3. Геморрагические диатезы, обусловленные поражением сосудов	115
Геморрагический васкулит (болезнь Шеплейпа—Генноха)	115
Геморрагическая телеангиэктазия	116
Капилляронатическая пурпура	117

ИБ № 1757

Ксения Михайловна Зубарева

БОЛЕЗНИ СИСТЕМЫ КРОВИ

Редактор *Л. В. Козловская*

Художественный редактор *О. С. Шанецкий*

Корректор *М. Н. Зверева*

Технический редактор *Н. К. Петрова*

Обложка художника *В. В. Ермилова*

Сдано в набор 07.02.79. Т-12343. Подписано к печати 26.07.79. Формат бумаги 84×108^{1/32}. Бумага типографская № 2. Обыкновенный гарн. Печать высокая. Усл. печ. л. 6,72. Уч.-изд. л. 6,77. Тираж 50 000 экз. Заказ 111. Цена 30 к.

Ордена Трудового Красного знамени издательство «Медицина», Москва Петровверигский пер. 6/8

Ярославский полиграфкомбинат Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. 150014, Ярославль, ул. Свободы, 97.

