

616.15

Г124

О.К. ГАВРИЛОВ
Ф.Э. ФАЙНШТЕЙН
Н.С. ТУРБИНА



ДЕПРЕССИИ КРОВЕТВОРЕНИЯ

О.К. ГАВРИЛОВ
Ф.Э. ФАЙНШТЕЙН
Н.С. ТУРБИНА

616-15
Г124

ДЕПРЕССИИ КРОВЕТВОРЕНИЯ



МОСКВА «МЕДИЦИНА» 1987

ББК 54.11

Г12

УДК 616.155.194 + 616.155.392 = 0.36.3

Рецензенты: *И. М. Менделеев*, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней Петрозаводского университета; *Б. В. Афанасьев*, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник клиники факультетской терапии I Ленинградского медицинского института им. И. П. Павлова.

Гаврилов О. К., Файнштейн Ф. Э., Турбина Н. С.
Г12 Депрессии кроветворения. — М.: Медицина, 1987. — 256 с.; ил.

В пер.: 1 р. 70 к. 9000 экз.

В монографии освещены современные представления о кроветворении, вопросы классификации и терминологии различных форм гемодепрессий. Представлены данные об этнологии, патогенезе, клиническом течении, дифференциальной диагностике и тактике лечения гипопластических анемий, пароксизмальной ночной гемоглобинурии, гемодепрессий, предшествующих развитию лейкозного процесса и сопутствующих другим болезням. Изложены вопросы гиперспленизма, лучевой болезни, трансплантации костного мозга, тактики компонентной терапии при анемии, гранулоцито- и тромбоцитопении.

Книга предназначена для гематологов.

Г $\frac{4112020000-107}{039(01)-87}$ 142-87

ББК 54.11

© Издательство «Медицина», Москва, 1987

ПРЕДИСЛОВИЕ

Депрессии кроветворения приобретают все большее значение в современной гематологии. Несмотря на то что само по себе это понятие еще окончательно не сформулировано, оно уже наполнено немалым конкретным содержанием, касающимся не только интересных результатов экспериментальных исследований, обогативших теоретические положения, но и клиническую практику, что особенно важно.

Многие заболевания сопровождаются изменениями гемопоэза в виде количественного уменьшения клеточных линий кроветворения в различных сочетаниях, обусловленных разными причинами. При этом возникает многообразная симптоматика, создающая затруднения в диагностике и требующая дифференцированной терапевтической тактики.

Синдром угнетения гемопоэза имеет особое значение еще и потому, что может быть обусловлен бесконтрольным применением в лечебной практике лекарственных средств с миелодепрессивным действием.

Накопление новых сведений, касающихся этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения различных заболеваний, характеризующихся угнетением функции кроветворной ткани, противоречия по ряду вопросов этой важной проблемы, отсутствие четкого представления о содержании понятия «гемодепрессия» стали предисылками для создания настоящей монографии. Ее целью послужило в первую очередь обобщение данных о современном состоянии проблемы депрессий кроветворения.

Специальные разделы монографии посвящены гипопластической анемии, агранулоцитозам, цитостатической болезни, лучевой болезни, различным цитопениям, апластическим кризам.

Освещаются также вопросы гиперспленизма, миелодиспластических синдромов и гемодепрессий при негематологических заболеваниях.

Железодефицитные, фолиево-, В₁₂-дефицитные анемии с цитопениями представлены кратко, потому что есть множество публикаций по указанным видам малокровия. Освещены вопросы пароксизмальной ночной гемоглобинурии, так как одним из ее главных признаков является панцитопения и течение пароксизмальной ночной гемоглобинурии может осложняться гипоплазией костного мозга.

Недостаточно изучены миелодиспластические синдромы и среди них так называемая прелейкемия, почти всегда протекающая

с угнетением кроветворения. Информация по этим частным вопросам обобщена в монографии, так как получено немало новых фактов, важных для своевременной и правильной диагностики патологического процесса.

Поскольку угнетение функции кроветворной ткани возникает под действием различных причин и клеточные линии поражаются в разных сочетаниях, создавая определенную пестроту клинической картины, в книге изложены критерии дифференциальной диагностики.

Обсуждается тактика лечения различных заболеваний, одним из характерных проявлений которых служит гемодепрессия.

Наиболее сложными остаются терминология и классификация депрессий гемопоэза. Тем не менее мы попытались сформулировать понятие «гемодепрессий», обсудить их классификацию и содержание других терминов, используемых для обозначения нарушений по типу снижения продукции клеточных элементов органами кроветворения и/или уменьшения количества циркулирующих клеток крови.

В генезе заболеваний, рассмотренных в книге, ведущее значение имеет непосредственное или опосредованное поражение клеток гемопоэза, в связи с чем изложению основного материала предпосланы сведения о теории кроветворения в историческом и физиологическом аспектах.

В монографии представлены данные, полученные в гематологической клинике в творческом содружестве с рядом лабораторий Центрального научно-исследовательского института гематологии и переливания крови Министерства здравоохранения СССР, охватывающие более 500 больных с гемодепрессиями. Используются также сведения, опубликованные другими авторами в отечественной и зарубежной литературе.

Надеемся, что настоящий труд окажется полезным не только для врачей различных специальностей, но и для научных работников, занимающихся изучением различных разделов клинической гематологии.

Авторы отдадут себе отчет в том, что монография не лишена недостатков и будут весьма признательны за критические замечания и пожелания.

ОСНОВЫ КРОВЕТВОРЕНИЯ В ИСТОРИЧЕСКОМ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ АСПЕКТАХ

Кроветворение (син. гемопоэз) — процесс образования и созревания клеток крови, не прекращающейся в течение жизни организма. Этот процесс имеет сложнейшую систему регуляции и управления, в основе которой лежат кибернетические принципы анализа функционирования кроветворной системы, программирование необходимых результатов на основании синтетической работы акцепторов действия высших отделов центральной нервной системы.

Взаимодействие генетически закодированных элементов системы крови с факторами межклеточного обмена, гормонами и компонентами нервной системы обеспечивает динамический гомеостаз системы крови, относительно постоянное внутреннее среды организма, реализует возможности системы крови в плане формирования необходимого метаболического потенциала в различных органах и тканях.

Механизм кроветворения интересовал естествоиспытателей на всех этапах развития медицины. Особенно этот интерес обострился после того, как стали обнаруживаться заболевания человека, обусловленные поломками в процессе кроветворения, например, гипер- или гипопродукцией клеточных элементов и другими расстройствами.

Распознавание, профилактика и лечение нарушений гемопоэза, как показал опыт многих поколений врачей, возможны только на основе глубокого знания закономерностей кроветворения.

Современная теория кроветворения рассматривает ряд важнейших проблем, относящихся к сущности механизмов управления процессами гемопоэза. Прежде всего исследуются закономерности пролиферации и дифференцировки кроветворных клеток. Изучается роль нервной и эндокринной систем в регуляции обмена веществ и процессов морфогенеза и функционирования клеток гемопоэза. Кроме того, исследуются возрастные и функциональные изменения в цито- и гистологических структурах кроветворных органов, их значение в развитии патологических процессов, а также адаптация кроветворных клеток и тканей к действию различных биологических, физических и химических факторов и процессы регенерации этих клеток и тканей. Главной задачей теории кроветворения, несомненно, следует признать вскрытие механизмов управления процессами кроветворения.

Изобретение светового микроскопа позволило в течение XVII—XVIII веков получить немало сведений, касающихся довольно

тонкого строения клеток крови и кроветворных органов. Однако они были разрознены и не позволяли сформулировать даже рабочую гипотезу о механизме кроветворения в эмбриональном и постнатальном периоде жизни человека. В 1628 г. У. Гарвей открыл закономерности кровообращения. В 1675 г. Кокс путем обескровливания доводил экспериментальных животных до агонии, а затем возвращал их к жизни с помощью переливания крови. В XVII и XVIII столетиях проводились питенсивные работы по научному обоснованию переливания крови от человека человеку. В 1675 г. А. Leeuwenhoek открыл тельца лимфы в лимфатических сосудах, а через 100 лет после этого в крови были обнаружены лейкоциты. В XVIII столетии по существу уже сложились макроскопические представления о крови. В начале XIX столетия уже были получены данные о строении и закономерностях развития тканей, произведена их классификация. Так, в 1839 г. были опубликованы результаты изысканий Шванна, сделавшие эпоху в науке о клетках. Шванн впервые классифицировал ткани, основываясь на учении о клетке. Кровь он отнес в первую группу тканей, состоящую из изолированных, самостоятельных клеток в жидкостях. Подробное описание крови как ткани с позиций клеточной теории дано Генле в 1841 г. В 1845 г. R. Virchow разделял белые кровяные тельца на клетки лимфы и лейкоциты. В этот период сложилось представление о том, что развитие является главной особенностью органического мира и все живые существа должны рассматриваться как «генетические состояния» в цепи общего развития и дифференцировки. В начале 50-х годов XIX века естествоиспытатели окончательно убедились в том, что в существующих на нашей планете условиях единственно возможным способом образования клеток является их деление. R. Virchow формулирует это положение как «Omnis cellula a cellula».

Таким образом, в середине XIX века, к концу первого этапа развития теории кроветворения, был накоплен огромный фактический материал о крови и кроветворных органах.

К началу 60-х годов XIX столетия в гистологических классификациях прочно укрепилось понятие о кровяной ткани, включающей ткань кроветворных органов (Геккель, 1874). В этот период сложилось представление о значении исторического развития тканей из зародышевых листков родоначальной формы многоклеточных животных, необходимое для их классификации. Геккель в 1877 г. признал кровь производным мезенхимы, причем считалось возможным, что мезенхимные клетки образуются из различных зародышевых листков. Онтогенетический процесс гистологической дифференцировки, по Геккелю, обусловлен филогенетически.

Хотя в гистологии уже оформилось учение о генеалогическом древе тканей и их специфичности, все еще допускалась возможность межтканевых превращений. Так, например, многие исследователи приписывали рыхлой соединительной ткани способность

к превращению почти во все другие ткани организма. А. Коппейм надеялся белые кровяные клетки огромными потенциями к дифференцировкам. Он считал их вездесущими и думал, что из белых кровяных клеток могут образовываться все ткани организма. Были высказывания и в пользу того, что специализированные клетки самых разнообразных тканей млекопитающих и человека могут во взрослом организме приобретать эмбриональные свойства и превращаться потом в любые ткани.

Вместе с этими взглядами продолжали развиваться представления о том, что процесс эмбрионального гистогенеза представляет собой постепенное, но в конце концов полное разъединение различных клеточных видов, которые у взрослого уже утрачивают способность к превращению друг в друга. Например, предполагали два вида клеточной пролиферации в гистогенезе в период эмбрионального развития. Первый вид — простое размножение, приводящее к увеличению количества равноценных клеток. Второй вид — процесс раздвоения более сложного образования на простые.

Расцвет описательной гематологии на фоне развития гистологии прежде всего связан с именем Р. Ehrlich. В 70-х годах XIX столетия он применил специальные методы окраски клеток крови, с помощью которых можно было изучать зернистость в их цитоплазме, описал 3 типа незернистых клеток (лимфоциты, мононуклеары, переходные формы) и 5 классов зернистых лейкоцитов (нейтрофилы, эозинофилы, мелкозернистые базофилы, грубозернистые базофилы и β -амфифильнозернистые клетки). Р. Ehrlich (1891) принадлежит и первая (полифилитическая) в истории науки теория происхождения клеток крови. Он различал две кроветворные системы: миелоидную — костный мозг и лимфоидную — лимфатические узлы, селезенка. По его мнению, каждая клетка из группы зернистых лейкоцитов имеет в костном мозге одноядерные материнские предстadiumы. Лимфоциты (малые и большие формы) также имеют свои материнские предстadiumы в лимфоидной ткани. Согласно теории гистогенеза крови Р. Ehrlich материнские предстadiumы — родоначальные формы клеток — не способны переходить одна в другую, как и зрелые кровяные элементы. Развитию полифилитической теории кроветворения способствовало дальнейшее совершенствование методов окраски клеток крови.

Работы М. И. Арипкина и Д. Л. Романовского обеспечили новый этап в накоплении знаний о клетках крови и кроветворных тканях. Метод прижизненного получения и окраски препаратов крови позволил выявить точную структуру цитоплазмы и ядра.

Из полифилитических представлений о механизме кроветворения в последующем возникли различные теории кроветворения, получившие название дуалистических, триалистических и т. д. Все эти теории носят регистрирующий, чисто описательный характер. Дуалистическая теория кроветворения, предложенная Schridde (1923), рассматривает в качестве родоначальных клеток

миелоидного ряда эндотелий кровеносных сосудов, а лимфоидного ряда — эндотелий лимфатических сосудов. Родоначальные клетки Шриdde — гипотетические, так же, как и «мезенхимная клетка» O. Naegeli (1923), предложенная им в качестве родоначальной для системы кроветворения, лимфоидоцит A. Parrenheim (1919), гемоцитобласт A. Ferrata (1918). Если этот этап кроветворения снять, то получится схема P. Ehrlich с эритробластическим, лейкоцитобластическим, мегакариобластическим и лимфобластическим ростками.

В связи с развитием учения о ретикулоэндотелиальной системе полифилилитические воззрения на механизм кроветворения пополнились «триалистической» теорией R. F. Schilling (1919). Согласно этим воззрениям источником возникновения эритроцитов, гранулоцитов и тромбоцитов является миелоидная, лимфоцитов — лимфоидная, моноцитов — ретикулоэндотелиальная система. Все 3 системы имеют общее мезенхимальное происхождение в эмбриональном периоде. Во взрослом организме они функционируют независимо друг от друга. Доказательством этого является существование 3 различных форм лейкозов — миелоидного, лимфоидного и моноцитонидного.

Все полифилилитические, дуалистические, триалистические теории кроветворения имеют общие моменты, которые сводятся к следующему: а) миелоидная и лимфоидная системы независимы друг от друга; б) лимфоцит в лимфоидном ряду занимает место, аналогичное развитому гранулоциту в миелоидном ряду, является специализированной клеткой, не способной к дальнейшим превращениям; в) все надстройки родоначальных клеток над готовыми (видимыми) кроветворными рядами (лимфоидоцит, гемоцитобласт, ретикулярные клетки и т. д.) искусственные и слабо подкреплены морфологически и экспериментально; г) нет четкого определения места моноцита в схеме кроветворения.

На границе XIX и XX веков в гистогематологии ощущалась потребность в экспериментальном подтверждении или опровержении рабочих гипотез, так или иначе объясняющих гемопоэз. Рубеж столетий ознаменовался разработкой экспериментального метода в гистологии и метода культивирования тканей вне организма. Наиболее известными представителями этого экспериментального направления, в значительной степени его создателями, были русские ученые.

А. А. Максимов занимает в истории учения о кроветворении особое место. Будучи гистологом-экспериментатором с очень широким кругозором, работая в среде прогрессивных ученых биологов и клиницистов Петербургской медико-хирургической академии, он не сомневался в том, что теория кроветворения должна быть не только теорией генетических отношений кровяных клеток, но и вообще теорией взаимоотношений клеточных элементов в тканевой системе внутренней среды организма. Только в таком виде, по мнению А. А. Максимова, она может представлять большую ценность и обеспечивать действительную связь клиники с об-

щими теоретическими дисциплинами, в первую очередь с гистологией и патологией. Исходя из этих предпосылок, А. А. Максимов и его ученики с наибольшей широтой и безусловно полностью охватывая представление обо всей системе тканей внутренней среды в целом, разработали вопрос о кроветворении. А. А. Максимов использовал экспериментальный гистологический метод, предложенный Н. И. Мечниковым. В основе этого метода лежат данные о воспалительной и других реакциях соединительной ткани и крови на различные агенты, вводимые в организм, или на различные внешние воздействия. Экспериментальный метод сразу позволил иначе оценить результаты, полученные морфологическими (описательными) методиками изучения картины крови. В последующем для решения вопросов гематологии А. А. Максимов использовал метод тканевых культур.

В 1902 г. вышла известная работа А. А. Максимова о воспалительном новообразовании соединительной ткани, которая положила начало унитарной теории кроветворения. Основные положения теории сводятся к следующему: 1) все лимфоидные элементы в организме по существу совершенно равнозначны, хотя в гистологическом отношении могут быть очень разнообразны. Как бы они ни были различны по виду, величине, отношению между объемом ядра и цитоплазмы, по ее базофильности и другим параметрам, это все-таки всегда те же самые индифферентные блуждающие клетки, мезенхимные амебоциты, лимфоциты в широком смысле, одаренные очень большой потенцией развития; 2) эта индифферентная мезенхимная блуждающая клетка, лимфоцит, является общей родоначальницей всех элементов крови; 3) лимфоциты вездесущи, блуждают всюду по тканям, циркулируют в крови и по мере необходимости могут быть быстро перенесены в больших массах к тому месту, где они нужны. Попадая в благоприятные условия, они проявляют свою потенцию развития, причем в зависимости от условий его продукты получаются очень разнообразными; 4) могут ли лимфоциты возникать во взрослом организме так же, как у зародыша, запово, из неподвижных оседлых соединительнотканых клеток, или они здесь существуют уже независимо от последних и размножаются только самостоятельно, до сих пор с точностью не решено.

К 1927 г. А. А. Максимов дополнил свою теорию 3 положениями. Во-первых, было признано, что родоначальными функциями в системе кроветворения обладают не только подвижные, но и оседлые клетки, которые были названы «недифференцированными ретикулярными элементами». Во-вторых, в группу подвижных, свободных родоначальных клеток, кроме малого и большого лимфоцита, был включен гемоцитобласт — «большой лимфоцит» — миелоидной ткани. Между всеми этими клетками поставлен знак равенства. В-третьих, моноцит по происхождению размещен на уровне родоначальных клеток, в группе миелоидных и лимфоидных клеток. Доказательства унитарной схемы кроветворения были представлены на основе экспериментов. При изучении экспе-

риментальной воспалительной реакции было показано превращение малого лимфоцита в полибласт. Беским доказательством унитарной теории кроветворения являются случаи метаплазии кроветворных органов. В культурах тканей лимфатического узла также удалось наблюдать превращение лимфоцитов в полибласты (макрофаги). При культивировании лейкоцитов крови больных миелоидной лейкемией А. Д. Тимофеевский и С. В. Белеволенская (1925, 1927) обнаружили полибласты, фибробласты, клетки типа свободных и фиксированных гистиоцитов, клетки типа малых лимфоцитов, эритробластов гранулоцитов.

Принципиально важным для последующего изучения кроветворения явилось открытие А. А. Максимовым 4 группы клеток в кроветворных тканях: клеточные поколения с неограниченной потенцией развития, клеточные поколения с частично ограниченной потенцией развития, клеточные поколения со строго ограниченной потенцией, полностью дифференцированные клетки, завершающие суицидальный круг развития.

В развитии унитарной теории кроветворения приняли участие В. П. Образцов, А. И. Крюков, А. В. Румянцев, А. А. Заварзин, Н. Г. Хлопин и др.

В учении унитаристов следует признать существенным положением о том, что как сам полиморфизм родоначальных клеток, так и то или иное направление их специального развития зависят от условий, в какие они попадают. В случае выселения родоначальных клеток (лимфоцитов) из сосудистого русла в район воспалительного очага образуются соединительнотканые клетки (фиброциты); большой лимфоцит, находясь в лимфоидной ткани, дает малый лимфоцит, а в миелоидной ткани в экстравакулярных условиях — гранулоцит, в условиях интравакулярных — нормобласт.

Н. Г. Хлопин (1946) разработал стройную схему эволюционного развития кроветворного аппарата в филогенетическом ряду, подтверждающую унитарную теорию кроветворения. Экспериментируя с тканевыми культурами, он пришел к выводу, что часть лимфоцитоподобных клеток крови, лимфы и брюшного экссудата способна к превращению в макрофаги и фибробласты. Точно так же по внешнему виду малодифференцированные клетки обнаруживают способность к дифференцировке в направлении кровяных элементов. Эти два процесса ему удалось наблюдать одновременно в одной и той же культуре тканей в тождественных условиях существования. Факт сам по себе столь же поразителен, как и дивергентная дифференцировка различных гранулоцитов в строении костного мозга в соседних участках. Причины подобного рода дифференцировок Н. Г. Хлопин считал предметом исследования в будущем. Он высказал предположение, что недифференцированные клетки крови, имеющие внешний облик лимфоидных элементов, несмотря на кажущееся морфологическое тождество, все-таки не вполне равноценны и поэтому обнаруживают различные потенции. Может быть, часть этих клеток приобрела необратимую де-

терминацию и начинает дифференцироваться в определенном направлении, может быть, в них происходит процесс старения, который нельзя назвать дифференцировкой, по который изменяет стойкость, реактивность клетки в отношении внешних воздействий.

Откуда происходит сама родоначальная лимфоидоподобная клетка, обеспечивающая процесс кроветворения? На этот вопрос в обобщенном виде пытались ответить многие гистологи. Наиболее четкую картину представил А. В. Румянцев (1932). Обобщая результаты работ А. А. Максимова, Н. Г. Хлопина, де Хаана и свои опыты по культивированию тканей, А. В. Румянцев пришел к следующим выводам:

1. Как кровяные элементы, так и сосуды, по которым движется кровь, — дериваты мезенхимы. Первые эндотелиальные клетки — это утолщенные клетки мезенхимы, соединенные друг с другом своими концами в систему трубок. Первые кровяные клетки по существу представляют собой свободные округлые мезенхимные клетки, плавающие в жидкой плазме, являющейся, вероятно, секретом эндотелиальных клеток. Эти округлые клетки А. А. Максимов назвал «гемоцитобластами», полагая, что потенции этих клеток огромны. Из них уже в эмбриональном периоде жизни развиваются лимфоциты, моноциты, гранулоциты и нормобласты как во внеэмбриональных, так и в эмбриональных сосудах и эмбриональной печени. Во взрослом организме в костном мозге и в лимфатических узлах клетки мезенхимы, дают, с одной стороны, гемоцитобласты, с другой — гистициты.

2. Гемоцитобласты служат источником для всех кровяных форменных элементов, гистициты (блуждающие клетки в покое) образуют в органах и тканях ретикулярные клетки в составе ретикулоэндотелиальной системы.

3. Лимфоциты являются примитивными клетками, не утратившими своего первичного мезенхимного характера. Они представляют собой «рассеянную мезенхиму», сохранившуюся во взрослом организме.

4. При воспалении мы встречаемся с тем же рядом превращений лимфоидных клеток в направлении к фиброциту. Таким образом, при воспалении лимфоидные клетки проявляют все свои мезенхимные свойства. Воспалительные реакции мы вправе называть «мезенхимной защитной реакцией организма».

5. С помощью культуры тканей доказано образование лимфоцитов и гранулоцитов из одной и той же клеточной формы.

Работы советских гистологов и гематологов, проведенные на исключительно высоком научном уровне, оставили глубокий след в теории кроветворения. Эти фундаментальные труды нашли всеобщее признание и широко использовались как нашими, так и зарубежными специалистами.

Первая в Советском Союзе монография по клеточеской гематологии, в которой приведены данные А. А. Максимова по унитарной теории кроветворения, была написана Х. Х. Владосом в

1927 г. Х. Х. Владос тщательно анализировал все гипотезы о механизмах кроветворения, и основываясь на всестороннем клиническом материале, был убежденным сторонником унитарной теории кроветворения. Он не признавал возможность образования клеток крови из ретикулярных стромальных клеток костного мозга. Позднее совместно с Ф. Э. Файнштейном (1952) Х. Х. Владос опубликовал схему кроветворения человека (во внеутробной жизни), в которой были предусмотрены стадии трансформации мезенхимной родоначальной клетки в верхних этажах кроветворения от полипотентной клетки к унипотентной родоначальной клетке. Особое значение в разработке схемы развития клеток крови и их материнских предстadiumов во внеутробной жизни имел проведенный Х. Х. Владосом, затем М. С. Дуальциным и Ф. Э. Файнштейном анализ кроветворения в условиях целостного организма при лейкозах.

Важные предпосылки к созданию современной теории кроветворения возникли в связи с дальнейшим совершенствованием и разработкой новых методов изучения кроветворения — цитохимии, электронной микроскопии, фазово-контрастной и флуоресцентной микроскопии, спектроцитометрических и иммуногематологических методов исследования.

Важным этапом явилось становление функциональной гематологии и учения о системе крови, развиваемых Г. Ф. Лангом и его школой. Частями этой системы он справедливо считал: 1) кроветворные ткани; 2) форменные элементы крови; 3) разрушающие эти элементы ткани; 4) аппарат нейрогуморальной регуляции кроветворения и кроверазрушения. Нормальный состав крови зависит от нормальной функциональной способности кроветворной ткани, от функции органов, в которых идет разрушение клеток крови, и от функции регулирующей деятельность этих тканей и органов нейрогуморального аппарата. Для выяснения причины изменения состава крови необходимо знать функциональное состояние всех звеньев системы крови.

Заслуживают внимания весьма важные работы Я. Г. Ужанского (1941) по регуляции эритропоэза, проведенные по указанию А. А. Богомольца. Особое значение имеет гипотеза о роли эритролизина и образующихся при этом продуктов распада эритроцитов в механизме регенерации крови, о тесной генетической связи процесса разрушения эритроцитов с эритропоэзом. Школе А. А. Богомольца (Н. Н. Сироткин, Я. Г. Ужанский) принадлежат и первые публикации об эритропоэтинах, которые положили начало многочисленным исследованиям гемопоэтинов в нашей стране.

Открытие J. D. Watson, F. H. C. Crick (1953) двуспиральной структуры ДНК и принципа ее репликации создало реальную возможность проникновения в самую глубину биологических явлений и изучения их на субклеточном и молекулярном уровнях. Был изучен процесс биосинтеза ДНК, РНК и рибосом; расшифрован генетический код, состоящий в определенной последователь-

ности нуклеотидов в цепях ДНК; получены данные о структурах гена и механизмах регуляции функции генов; изучены многие молекулярные структуры клеток крови и вирусов. Учение о биологических полимерах, нуклеиновых кислотах и синтезе белков позволило удачно сопоставить общebiологические, генетические и медицинские аспекты теории кроветворения.

Фундаментальное значение для развития теории кроветворения имели исследования молекулярных изменений в клетках крови при их заболеваниях. Убедительным примером молекулярных болезней системы крови являются гемоглобинопатии, молекулярные механизмы которых наиболее полно и всесторонне описаны в монографии под редакцией Ю. Н. Токарева и др. (1983). Получены также данные о роли нарушений метаболизма нуклеиновых кислот в изменении пролиферативных процессов и дифференцировки кроветворных клеток.

Крупным стимулирующим импульсом в становлении молекулярно-генетической теории кроветворения стали исследования J. E. Till, E. A. McCulloch (1961). Эти авторы создали методику, значение которой в настоящее время не меньше, чем значение методики культивирования тканей вне организма, разработанной в начале XX века Carrel (1911). Клонирование кроветворных клеток в селезенке облученных мышей позволило создать удобную модель для исследования кроветворных клеток, их поведения под влиянием различных факторов, характера пролиферации и дифференцировок. Эта модель дает возможность изучить кинетику кроветворных клеток, в том числе выявить их свойства на разных уровнях кроветворения.

Используя метод «селезеночных колоний», опираясь на достижения молекулярной биологии и генетики, советские и зарубежные исследователи быстро накопили интереснейшие фактические данные о кинетике клеточных популяций в процессе гемопоэза, в том числе стволовых клеток.

J. E. Till, E. A. McCulloch (1961) вводили смертельно облученным мышам костный мозг здоровых и через 7—10 дней обнаруживали в селезенке облученных животных колонии, состоящие из развивающихся кроветворных клеток.

J. P. Lewis и соавт. (1964) доказали, что образующиеся форменные элементы в колониях относятся ко всем клеточным линиям. Была выявлена также зависимость между числом введенных костномозговых клеток и числом колоний. A. J. Vesker и соавт. (1963) и ряд других авторов для получения «селезеночных колоний» использовали костномозговые клетки с хромосомной меткой. Все колонии, образовавшиеся в селезенке облученной мыши, имели клетки с хромосомной меткой донора. Приведенные материалы свидетельствовали о существовании в костном мозге кроветворных клеток, способных давать колонии клеток крови в определенных условиях. Они были названы колониеобразующими и отнесены в разряд стволовых плюрипотентных, родоначальных клеток, о которых в свое время говорил А. А. Максимов. Было

определено количество стволовых клеток в костном мозге и периферической крови. D. W. Barnes и соавт. (1968) установили, что на $100 \cdot 10^9$ миелокарицитов приходится приблизительно 10—20 стволовых клеток. В периферической крови их примерно в 50—100 раз меньше.

Немало исследований посвящено цитологической характеристике и свойствам стволовых клеток. J. M. Yoffey (1973) в согласии с А. А. Максимовым представляет себе стволовую клетку в виде малого лимфоцита. Повторяя Н. Г. Хлопина, J. M. Yoffey полагает также, что не всякий малый лимфоцит может переходить в стволовую клетку, часть из них не имеет плюрипотентных свойств. G. Cudkowiez, M. Bennett (1971) доказали прямую зависимость числа гемопоэтических колоний в селезенке облученного животного от количества трансплантированных с костным мозгом лимфоидных клеток. R. J. Naas и соавт. (1973) произвели эксперимент на крысах: было получено потомство, содержащее изотоп H^3 -тимидина во всех ядросодержащих клетках организма, через 4 нед после рождения крысам прекращалось введение H^3 -тимидина. Спустя месяц большинство ядерных клеток теряли метку (новые клетки синтезировали ДНК из предшественников, не содержащих меченой тимидин). Однако небольшая группа клеток долго сохраняла метку. Эти клетки (эндотелиальные, ретикулярные и небольшая фракция лимфоидоподобных клеток костного мозга) не размножались, находились в покое. Если опустошить проникающим излучением костный мозг, то восстановление кроветворения происходит за счет группы лимфоидоподобных клеток. Ретикулярные и эндотелиальные клетки остаются метаболически неактивными. Однако морфологически отличить колониобразующие клетки от обычных лимфоцитов пока не удалось. Выявлены различия функциональных свойств между костномозговыми и периферической крови стволовыми клетками, в частности, их способности к пролиферации в культуральных средах, более активных у костномозговых.

Многие авторы обратили внимание на процессы регуляции функции стволовых клеток. Накапливались факты в пользу существования двух видов деления стволовых клеток. Первый вид — образование двух равноценных стволовых клеток. Второй вид — образование двух клеток, из которых одна сохраняет свойства стволовой, а вторая начинает дифференцировку. Некоторые авторы предположили, что дифференцировка стволовых клеток не связана с их размножением. Пролиферация стволовых клеток всегда симметрична [Till J. E., McCulloch E. A., 1964]. Было выдвинуто положение о постоянстве состава стволовых клеток и регуляции этого состава на основе механизма обратной связи [Lojtha L. G. et al., 1971]. В связи с этим возникло учение о кейлонах — ингибиторах пролиферативных возможностей стволовых клеток и получило дальнейшее развитие учение о гемопоэтинах — гормонах, способствующих дифференцировке кроветворных клеток.

Большая группа исследователей [Metcalf D., 1963; Bruce D. L. et al., 1970; Till J. E., 1971, и др.] по существу подтвердили идею А. А. Максимова о существовании двух типов родоначальных клеток — плюрипотентных (стволовых) и частично дифференцированных, унипотентных, комитированных (полустволовых). Изучая роль гормональных факторов в регуляции гемопоэза, некоторые авторы обратили внимание на роль зубной железы и фабрициевой сумки в дифференцировке лимфоцитов [Bugnet F. M., 1962; Metcalf D., 1963]. Были получены первые сведения о так называемых В- и Т-лимфоцитах.

Изучение стволовых клеток требовало непрерывного совершенствования методик. Так появились методы выращивания клоний на мягком агаре (*in vitro*), обогащенном некоторыми незаменимыми факторами [Bradley T. R. и Metcalf D., 1966]; были получены факторы, обладающие колониестимулирующей активностью, совершенствовались методы монослойного, суспензионного и органического культивирования кроветворной ткани. Работы зарубежных авторов в области кроветворения сопровождалась дальнейшим уточнением унитарной теории кроветворения и конструированием схем гемопоэза.

Ранее предполагали, что среди клеток гемопоэза имеются стволовые клетки, способные к самоподдержанию (бессмертные). Однако в последнее десятилетие способность стволовых клеток к неограниченному самоподдержанию стала спорной [Чертков И. Л., Фриденштейн А. Я., 1977; Чертков И. Л., Гуревич О. А., 1984; Metcalf D., 1977, и др.]. Получены данные, указывающие на вероятность отсутствия истинного самоподдержания, т. е. ни одна из известных категорий кроветворных клеток не бессмертна. Формируется представление о заготовленном в эмбриогенезе определенном количестве предшественников, способных поддерживать кроветворение в течение всей жизни. Отсюда становится понятным, почему повторяющиеся циклы регенерации кроветворения не приводят к снижению потенциала родоначальных клеток: используются все новые стволовые клетки. Они находятся в резерве и расходуются постепенно. Каждый такой предшественник претерпевает лишь несколько делений.

Изучение регуляции этого процесса представляется особенно важным для выявления причин и закономерностей канцерогенеза, в частности, лейкомогенеза.

Большой вклад в развитие молекулярно-генетической теории кроветворения внесли ученые Советского Союза. В нашей стране сложилось несколько научных центров, в которых успешно, на самом высоком методическом уровне исследовались молекулярно-генетические аспекты нормального кроветворения. Ведущими оказались представители московской гематологической и экспериментальной школы — акад. Н. А. Федоров, акад. Р. В. Петров, И. Л. Чертков, Г. А. Алексеев, акад. И. А. Касперский, Ю. Н. Токарев, А. Я. Фриденштейн, А. И. Воробьев, Г. И. Козинед, Э. И. Терентьева, Р. М. Хантов. Эта группа исследователей в

70-х годах опубликовала монографии по молекулярно-генетическим основам нормального кроветворения и механизму регуляции этого процесса: монография Н. А. Федорова и соавт. «Эритропоэтин» (1973), оригинальная монография А. Я. Фриденштейна и И. Л. Черткова «Клеточные основы иммунитета» (1969), фундаментальное руководство И. А. Кассирского и Г. А. Алексеева «Клиническая гематология» (1970), «Атлас электронной микроскопии клеток крови» Э. И. Терентьевой и глубокое исследование Г. А. Алексеева и Ю. Н. Токарева по молекулярным болезням белковой части молекулы гемоглобина — гемоглобинопатиям — «Гемоглобинопатии» (1969). Большое значение имеют работы Р. В. Петрова и соавт., посвященные стволовым клеткам крови, их взаимодействию с лимфоцитами, а также исследования А. Я. Фриденштейна, обращенные к стромальным клеткам, ответственным за перенос микроокружения в кроветворной и лимфоидной ткани.

Ленинградская гематологическая школа не менее активно и плодотворно включилась в расшифровку молекулярно-генетических механизмов нормального кроветворения. Достаточно назвать монографии представителей этой школы, чтобы увидеть основные направления их работ. Прежде всего необходимо указать четко выполненную монографию С. И. Рябова и Г. Д. Шостка «Молекулярно-генетические аспекты эритропоэза» (1973). Нельзя обойти вниманием работу С. И. Рябова «Основы физиологии и патологии эритропоэза» (1971), а также монографию Е. Ф. Давиденковой, С. И. Шермана, Н. Н. Колосовой «Клиника и генетика лейкозов» (1973). Несомненно заслуживает упоминания монография Т. С. Истамановой, В. А. Алмазова и С. В. Канаева «Функциональная гематология» (1973).

Одновременно с научными школами Москвы и Ленинграда интенсивное исследование молекулярных механизмов гемопоэза проводили группы специалистов в Свердловское под руководством Я. Г. Ужанского, а также в Красноярске, Томске, Барнауле и Новосибирске [Дымшиц Р. А., 1967; Скуратов В. Л., 1971; Гольдберг Е. Д., 1983].

Исследования нормального кроветворения в третьей четверти XX столетия обогатили гематологию огромным фактическим материалом. Интерес к молекулярно-генетическим сторонам нормального кроветворения непрерывно возрастал. Полученные факты требовали правильного толкования. Необходимо было с молекулярно-генетических позиций оценить ранее разработанные гипотезы нормального кроветворения. К 70-м годам XX столетия возникла потребность подытожить усилия многих научных коллективов и сформулировать современную теорию кроветворения, основанную на использовании самых совершенных молекулярно-биологических и генетических методов. Этот итог был подведен в монографии «Нормальное кроветворение и его регуляция» (1976), написанной учеными Центрального НИИ гематологии и переливания крови и Московского университета (под ред. акад. Н. А. Фе-

дорова). Значение этой монографии не ограничивается подведением итогов исследований по молекулярно-генетической теории кроветворения. Она обозначила начало этапа в развитии гематологической науки: объединение морфологической, функциональной, молекулярно-генетической, биотехнологической гематологии в единое учение с функциональной системе крови. Вслед за этой монографией были опубликованы работы Р. В. Петрова и соавт. «Контроль и регуляция иммунного ответа» (1981) и «Имуногенетика и искусственные антигены» (1983), А. Я. Фриденштейна и Е. А. Лурья «Клеточные основы кроветворного микроокружения» (1980), Е. Д. Гольдберга «Роль лимфоцитов в регуляции гемопоэза» (1967). В этих работах продолжался поиск механизмов, регулирующих гемопоэз и иммуногенез. Одновременно вышли в свет монографии по клиническим аспектам кроветворения: «Лейкопении» (1981), «Физиология лейкоцитов человека» (1979) (обе под ред. В. А. Алмазова), «Наследственные анемии и гемоглинопатии» (1983) (под ред. Ю. Н. Токарева), С. Р. Холлан (Венгерская Народная Республика), Х. Ф. Корраля-Альмонта (Куба). В этих монографиях развиваются молекулярно-генетические основы теории кроветворения и его регуляции.

Современная теория кроветворения утверждает, что молекулярную основу системы кроветворения составляют геном ядра единой стволовой кроветворной клетки и его взаимоотношение с элементами цитоплазмы, обеспечивающими передачу информации, поступающей от микроокружения на геном. Кроветворная ткань является самообновляющимся клеточным комплексом: смерть клеток сбалансирована продукцией новых клеток. Равновесие между системой крови, целостным организмом и окружающей средой регулируется нейрогуморальной системой через специальный регуляторный аппарат, состоящий из молекул клеточных ферментов (ингибиторов и индукторов процессов дифференцировки и пролиферации), гормонов, микроэлементов и т. д. На разных этапах кроветворения и в разные периоды эволюционного развития организмов как в системе филогенеза, так и в онтогенезе и постэмбриональной жизни механизм этой регуляции, видимо, различен. Однако его принципиальная сущность состоит в репрессии или дерепрессии соответствующих участков молекулы ДНК генома кроветворных клеток. Общие схемы эмбрионального и постэмбрионального кроветворения не равноценны. Это обстоятельство подтверждает положение о специфике регуляции кроветворения на разных стадиях развития организма.

Кроветворение во внеутробный период жизни осуществляется в костном мозге, селезенке и лимфатических узлах. Единой материнской клеткой кроветворения является стволовая клетка. Изучение этих клеток в эксперименте (мыши, крысы, обезьяны) и у человека при световой микроскопии [Козинец Г. И., 1983, и др.] показало, что они относятся к мононуклеарам диаметром 8—10 мкм. Ядро бобовидное, при окраске по Романовскому подобно ядру лимфоцита — гомогенное, окрашивается в светло-пурпурный

цвет, цитоплазма в виде узкого ободка, голубая, лишенная включений. Клетка похожа на лимфоцит. При электронной микроскопии ядро клетки имеет зубчатые выпячивания, в ядре одно — два больших ядрышка, хроматин нежно-дисперсный, небольшие агрегаты хроматина располагаются по краю ядра. Эндоплазматический ретикулум, лизосомы не выявляются. Есть много рибосом. Имеется несколько небольших митохондрий и пузырьков. Пролiferативная активность стволовых клеток в условиях нормального кроветворения невысока. Основная их масса находится вне клеточного цикла либо очень медленно пролиферирует с периодом генерации до 10 дней. В связи с этим доля клеток, находящихся в периоде синтеза ДНК, невелика.

Ближайшей ступенью дифференцировки единой стволовой клетки в процессе кроветворения являются частично дифференцированные полипотентные клетки-предшественники. Частично дифференцированные полипотентные клетки-предшественники могут тормозить пролиферацию стволовых клеток и имеют в то же время ограниченные способности самоподдержания. Эти клетки находятся в кроветворных органах и в периферической крови.

Следующим этапом их дифференцировки является класс унипотентных клеток-предшественников. В этот класс входят клетки-предшественники каждого из рядов дифференцировки форменных элементов крови. Клетки этого класса обладают ограниченными способностями к самоподдержанию (10—15 митозов). Их индукция к дифференцировке бывает дальнедействующей, осуществляется при помощи гормонов. К этому классу отнесены: 1) колониобразующая в культуре клетка (дифференцируется в гранулоцитарном и макрофагальном направлении); 2) эритропоэтинчувствительная клетка, дифференцируется в направлении эритропоэза; 3) тромбоцитопоэтинчувствительная клетка, дифференцируется в направлении мегакариоцито- и тромбоцитопоэза; 4) клетка — предшественник В-лимфоцитов и клетки — предшественники Т-лимфоцитов. Все перечисленные выше классы клеток, начиная от стволовых и кончая унипотентными, существующими методами морфологически не различаются. Известно лишь, что клетки-предшественники всех классов могут находиться в двух состояниях — лимфоцитоподобном (спокойном) и бластном (активном).

Очередной ступенью дифференцировки клеток-предшественников является класс морфологически распознаваемых пролиферирующих клеток, затем класс созревающих клеток и, наконец, класс зрелых клеток с ограниченным жизненным циклом. На уровне этих классов авторы молекулярно-генетической теории кроветворения усматривают первые признаки принципиального различия между миелоидной и лимфоидной системами кроветворения, которые возникли в результате прогрессивного филогенетического развития позвоночных животных. Важнейшее различие этих систем состоит в том, что основные события по дифференцировке в миелоидном ряду произошли на уровне высших разделов кроветворения. Внешнее воздействие на миелоидный ряд в классах

морфологически распознаваемых клеток, включая зрелые, имеет относительно небольшое значение для регуляции гемопоэза. Отклонения от направления дифференцировки были возможны только на филогенетически более ранних этапах кроветворения — на уровне недифференцированных клеток-предшественников. На последних стадиях миелоидного кроветворения все развитие вплоть до гибели клеток строго детерминировано.

Иначе ведет себя лимфоидная система. Специфическая регуляция дифференцировок в лимфатической системе происходит на уровне самых последних, т. е. филогенетически самых новых классов клеток (созревающих и зрелых лимфоцитов). Клетки этих классов лимфоидной системы активно реагируют на специфические индукторы дифференцировки — антигены и дифференцируются, создавая клеточный и гуморальный иммунитет.

Разница в поведении на конечных этапах дифференцировки клеток миелоидного и лимфоидного рядов подтверждает идею А. А. Заварзина, Н. Г. Хлопина о том, что лимфоидная система является филогенетически более поздней частью кроветворной ткани, и ее дивергентное филогенетическое развитие привело к расщеплению и выделению в особый ряд лимфоидного кроветворения. Чем более зрелый класс лимфоидных клеток, тем сильнее он отличается по общим свойствам от зрелых клеток миелоидного ряда. Здесь не удастся точно определить понятие клеток пролиферативного пула, так как «высокодифференцированные» лимфоциты после иногда продолжительного периода покоя способны вступать в цикл интенсивной пролиферации. Следовательно, филогенетическое расщепление кроветворной ткани и выделение лимфоидной ткани еще не завершены, именно поэтому столь неустойчива дифференцировка лимфоидных клеток. Насколько велики их пролиферативные потенции, настолько остро реагируют они на внешние антигенные (особенно повторные) воздействия за счет формирования новой популяции клеток иммунологической памяти к данному антигену.

Позиции современной теории кроветворения использовали в своих монографиях гематологи-клиницисты Ф. Э. Файнштейн и А. И. Воробьев (1980, 1984). С этих же позиций необходимо рассматривать и этиологию, диагностику, терапию и профилактику заболеваний, в основе которых заложен механизм депрессии кроветворения.

Глава 2

ВОПРОСЫ ТЕРМИНОЛОГИИ И КЛАССИФИКАЦИИ ГЕМОДЕПРЕССИЙ

Термин должен с максимальной точностью отражать суть того процесса, который он обозначает. К этому стремится специалист любой отрасли науки. Однако достигнуть полностью терминологической точности удастся далеко не всегда: из-за сложности про-

цесса, его многогранности и т. п. Наряду с этим иной раз в одно и то же понятие вкладывают несколько различное конкретное содержание, что может затруднять общение и вести к неточным толкованиям излагаемого материала. Кроме того, иногда одна и та же патология, особенно еще не четко очерченная, называется разными авторами неоднозначно, что создает семантическую путаницу и ведет к разногласиям между исследователями там, где их не должно быть. Выказанные положения относятся и к терминологическим вопросам, касающимся депрессий кроветворения, многие из которых еще не получили в литературе достаточно широкого и полного освещения, или являются спорными, как, например, термин «гемодепрессии». Данное понятие довольно новое, точного определения его еще нет, и содержание остается неполным.

Приведенные соображения послужили основанием для обсуждения отдельных терминов в связи с гемодепрессиями, представленными в настоящей монографии.

Поскольку термин, объединяющего гипоплазии костного мозга и цитопенические состояния, нет, мы используем выражение «депрессии кроветворения», что означает угнетение, упадок, падение, снижение, а фактически количественное уменьшение чего-то (в данном случае числа клеток гемопоэза). Имелся в виду также и тот факт, что уменьшение числа клеток одной и той же линии (в частности, гранулоцитопении, эритроцитопении и т. п.) может быть как центрального, так и периферического происхождения и развиваться под влиянием одного и того же фактора. Наряду с этим известно, что течение периферической, даже односторонней, цитопении (например, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры) может осложниться развитием тотальной аплазии костного мозга. Отсюда очевидно, что резкого водораздела между гипоплазией кроветворной ткани и цитопениями нет. Эти процессы могут оказаться взаимосвязанными не только при развитии болезни «от центра к периферии», но и в ситуации поражения от «периферии к центру».

Подчеркивая ограниченность публикаций в периодической литературе, специально обсуждающих данные аспекты, прежде всего, пожалуй, следует упомянуть работу S. M. Lewis, M. C. Path, R. L. Vervilgen (1973), которые уделили внимание отдельным терминам при анализе частных проблем дисэритропоэза.

Наиболее часто встречается термин «цитопения». Может быть, это самый точный термин. Он отражает количественное уменьшение клеток периферической крови. «Панцитопения» — одновременное уменьшение числа лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов. Некоторые авторы снижение количества циркулирующих в кровяном русле клеток обозначают словом «гемоцитопения», еще раз подчеркивая тем самым принадлежность такой патологии к периферической крови.

«Гипоплазия костного мозга» — понятие менее определенное. Однако безусловное его содержание составляет уменьшение коли-

чества миеелокарпоцптов. При этом в костном мозге обычно выявляют увеличение числа жировых клеток, в части случаев поля опустошения. Когда говорят о гипоплазии костного мозга, имеется в виду обязательное сочетание цитопении и миеелокарпоцитопении, нередко с преобладанием жировой ткани над миеелоидной. Исключение в этом плане составляют односторонние миеелокарпоцитопении. Для объяснения качественных нарушений в гемопоэтических клетках, возможных при любых изменениях в кроветворении и возникающих особенно часто в связи с гемодепрессиями, предшествующими бластозу костного мозга, используют несколько терминов. Когда они касаются всех ростков кроветворения, применяют понятие «дисплазия». Близок к этому термину термин «дизгемопоэз», по он шире понятия «дисплазия», так как включает в себя не только качественные, но и количественные и кинетические нарушения в кроветворных клетках любой клеточной линии (например, «дизэритропоэз»). При дизэритропоэзе, в частности, имеется в виду повышение содержания различных гемоглобинов (фетального, нестабильного, A_2 и др.), изменение активности ферментов (щелочной и кислой фосфатазы, пируваткиназы, глутатионредуктазы и др.) и как результат функциональных нарушений в клетках — морфологические аномалии (вакуолизация и базофилия цитоплазмы, увеличение содержания железа, карioreксис, пикноз ядра, отдельные черты мегалобластного кроветворения и другие признаки).

Морфологические дефекты, как правило, раз появившись, остаются, и по мере прогрессирования патологического процесса, их количество возрастает (увеличивая и число аномалий в одной клетке, и общее число морфологически дефектных клеток). В противоположность этому другие показатели функциональной неполноценности клеточных элементов нередко бывают транзиторными.

«Неэффективный гемопоэз» предполагает прежде всего кинетические изменения, нарушения созревания и выхода клеток гемопоэза из костного мозга в периферическую кровь и их интрамедуллярную гибель. Этот термин получил широкое распространение. Неэффективный гемопоэз следует рассматривать как заключительную фазу дисплазии, составную часть дизгемопоэза.

По сути синонимами дизгемопоэза можно считать довольно часто встречающиеся в литературе последних лет термины «миеелодисплазия», «гемопоэтическая дисплазия», «миеелодиспластический синдром». Они также включают в себя признаки нарушения созревания, деления и продукции клеток, их функциональные изменения. Из перечисленных терминов наиболее рациональными с клинической точки зрения нам представляются «дизгемопоэз» для обозначения нарушений в гемопоэтических клетках и «миеелодиспластический синдром» как более широкое клиническое понятие, включающее не только изменения в клеточных элементах, но и другие признаки неясного генеза (увеличение размера кроветворных органов, немотивированная лихорадка, дефекты иммунной системы). Нередко такие синдромы предшествуют появлению

большого бластога костного мозга, и тогда их называют «прелейкемией». Были даже попытки их классифицировать. Апластическую анемию, пернициозную анемию, пароксизмальную почную гемоглобинурию и костномозговую недостаточность с клеточным костным мозгом рассматривали как процессы, протекающие со значительно выраженными миелодиспластическими синдромами. Отдельные авторы считают перечисленные заболевания факторами риска развития лейкоза.

В последние годы нередко используют термин «эритроп», предложенный А. Е. Вуоско в 1929 г. Термин объединяет все клеточные элементы, относящиеся к эритропоэзу, и оказался весьма удобным.

Различают костномозговой и периферический эритроп. Эритроп рассматривают как орган, способный гипертрофироваться или уменьшаться в размерах, качественно изменяться. Пользуясь этим термином, исследователи разрабатывают классификации болезней эритропа, связанных с различными причинами (нарушения ферментов эритроцитов, гемоглобинопатии и др.). Некоторые авторы предлагают рассматривать эритробластофтиз как самостоятельное заболевание.

Труднее обозначить отдельные ряды клеток эритропа. До сих пор нет универсальных терминов для ядросодержащих предшественников эритроцитов. Неоднократные попытки гематологов договориться о терминологии даже в пределах одной страны не увенчались успехом. Мы будем пользоваться обозначениями клеточных элементов эритропоэза, рекомендованными лабораторным центром и утвержденными Министерством здравоохранения СССР. По поводу терминологии, относящейся к другим клеточным линиям, разногласий нет.

Целесообразно также уточнить содержание термина «гранулоцитопоэз». Понятие «гранулоцитопоэз» нередко считают его синонимом. Однако они обозначают разные процессы: первый — продукцию гранулоцитов, а второй — процесс образования гранул в любой гемопоэтической клетке.

Что касается отдельных цитологических форм, представляемых в настоящей монографии, то некоторое несоответствие их названия конкретному содержанию по данным литературы имеется при клинико-гематологическом комплексе, обозначенном нами как «гипопластическая анемия».

В 1888 г. Эрлих сообщил об остро развившейся анемии с лейкоцитопенией и геморрагиями у молодого человека, и термин «апластическая анемия», предложенный Blumer в 1905 г. для обозначения такой патологии, стал довольно часто применяться при различных состояниях с панцитопенией, хотя клеточность костного мозга варьировала от тотальной аплазии до гиперплазии.

Более того, одному и тому же синдрому давались самые различные названия: «апластическая анемия», «костномозговая недостаточность» [Vagur M., 1908], «геморрагическая алейкия» и «аэрегаторная анемия», «паралитическая анемия», «агемобластоз»

[Мясников А. Л., 1936], «прогрессирующая гипопитемия» [Diamond L. K., Blechan F. D., 1938], «рефрактерная анемия», «псевдоаплазия» [Bomford R. R., Roads C. P., 1941], «идиопатическая панцитопения» [Adams J. A., 1951; Dreyfus B., Waitz R. et al., 1958], «панмиелопатия» [Вогралик В. Г. и др., 1971]. Можно еще упомянуть термины «панмиелофтиз» и «панмиелопарез». Пожалуй, все они более или менее синонимичны, за исключением «панмиелопатии», поскольку термин «патия» употребляется для обозначения качественных изменений в кроветворных клетках (по аналогии с «гемоглобинопатией», «тромбоцитопатией», «эритроцитопатией»).

В зарубежной литературе наиболее широко употребляются термины «апластическая анемия» или «гипопластическая анемия» без какого-либо различия в их содержании. В последние годы используют выражение «ГА-болезнь стволовых клеток» как отражающее основное звено в патогенезе болезни. В отечественной литературе используется термин «гипо- и апластические анемии», предложенный W. Dameshek (1957) и получивший у нас распространение после публикации Ф. Э. Файнштейна (1965). Нам представляется, что понятие «гипопластическая анемия» больше соответствует тому, чем располагает в настоящее время клиника для диагностики, лечения и прогнозирования этого заболевания. Кроме того, «аплазия» — термин скорее анатомический, поскольку подразумевает полное отсутствие клеток, что по сути никогда не бывает. Однако в литературе он продолжает встречаться, и мы будем использовать оба термина, особенно при освещении работ отдельных авторов.

Положение о том, что гипопластические анемии — самостоятельная форма болезни, в настоящее время не вызывает сомнений, лишь остается не совсем ясным, представляют ли они единую или гетерогенную группу заболеваний.

«Гемодепрессии» — большая группа заболеваний и состояний кроветворения, характеризующихся уменьшением количества клеток гемопоэза в костном мозге и/или в периферической крови.

В это понятие мы включили гемодепрессии как центрального, так и периферического происхождения и не только в результате снижения продукции клеток гемопоэза костным мозгом, но и гипоплазии и цитопении (гемоцитопении) различного генеза: вследствие действия на клетки гемопоэза токсинов, бактерий, радиации, аптител, иммунных комплексов и других факторов, а также неустановленной этиологии. Имелись в виду главным образом приобретенные формы, более частые, чем врожденные и наследственные. Аргументом в пользу вышеуказанного содержания понятия «гемодепрессия» послужило также то, что не всегда удается установить уровень поражения кроветворения, а также причину уменьшения количества клеток: угнетение их продукции, неэффективный гемопоэз, иммунный конфликт или несколько факторов одновременно. Даже снижение «продукционного» потенциала костного мозга может быть обусловлено разными факторами: де-

фактом самих родоначальных клеток, угнибнющей функции гемопоэтина, нарушением клеточных коопераций, например, стволовых клеток с Т-хелперами или Т-супрессорами.

Обычно снижение содержания клеток гемопоэза сочетается с качественными изменениями в них и нарушениями кншетки. Однако степень их выраженности весьма различна и поэтому может занимать неоднозначное место в патогенезе и клинике болезни. Тем не менее основным принципом классификации гемодепрессии можно припнать уменьшение числа клеточных элементов кроветворения. Конечно, этот принцип позволяет лишь относительно систематизировать и объединить патологические процессы. В некоторых отношениях он условный и даже спорный. В частности, почти все формы анемии сопровождаются эритроцитопенией. Однако по ряду причин многие из них в настоящей монографии рассматриваются главным образом с точки зрения возможного возникновения апластического криза, лейко- и тромбоцитопений, гипорегенерации кроветворной ткани в процессе болезни.

Гемодепрессии делятся на приобретенные и наследственные. Среди приобретенных форм различают первичные и вторичные. Этиология первичных гемодепрессий в части наблюдений известна, когда ее установить не удается, говорят об идиопатическом варианте. Под вторичной гемодепрессией подразумевается синдром гипоплазии кроветворной ткани костного мозга (иногда по типу гипопластической анемии, апластического криза) или цитопении, развивающиеся при другом заболевании (лейкозы, лимфосаркома; пароксизмальная почная гемоглобинурия, аутоиммунная гемолитическая анемия, талассемии, наследственный сфероцитоз, серповидноклеточная болезнь, остеосклероз — мраморная болезнь, системный склероз; железodefицитные, В₁₂-, фоллеводефицитные анемии, сидеробластные анемии; коллагенозы — болезнь Мошкович, системная красная волчанка, недифференцированный коллагеноз; истинные опухоли — рак желудка, кишечника, яичников, легких, почек, предстательной железы; вирусные заболевания — грипп, гепатит, ветряная оспа, корь, и др.; бактериальные инфекции — сепсис, туберкулез, бруцеллез и др.). Однако указанные нарушения гемопоэза не обязательны для всех этих нозологических форм.

По уровню поражения родоначальных клеток костного мозга (полипотентная или унипотентная стволовая клетка) отдельные авторы различают тотальные и парциальные гипоплазии костного мозга. Парциальные: селективная эритробластопения, аутоиммунная центральная нейтропения (белоклеточная аплазия), амегакариоцитарная тромбоцитопения [Alter V. P. et al., 1978]. Безусловно, каждая из названных форм имеет клинические особенности, позволяющие рассматривать их как самостоятельные заболевания или во всяком случае как самостоятельный вариант. Указанные болезни нашли отражение в соответствующих разделах данной монографии (гипопластические анемии, гранулоцитопении, тромбоцитопении).

Одной из наиболее частых форм гемодепрессий является гипопластическая анемия (ГА). Она может быть приобретенной и врожденной. К врожденным формам ГА относятся болезнь Фанкони, болезнь Дайемонда — Блекфэна, болезнь Эстрена — Дамешка. Они встречаются главным образом у детей и достаточно полно представлены в монографии Г. С. Мухамедзяновой (1970).

Некоторые исследователи предпочитают классифицировать ГА в зависимости от этиологического фактора: химическое, физическое воздействие, бактерии, гормональные нарушения и т. д. Однако у большой группы больных причину ГА установить не удается. Кроме того, недостаточно хорошо известны особенности ГА в зависимости от этиологии, что препятствует не только построению классификации с использованием этиологического фактора этого заболевания, но и четко дифференцированному применению средств лечения.

Классификация приобретенной ГА у взрослых с учетом клиники, морфологических признаков и особенностей течения впервые была разработана Ф. Э. Файнштейном (1965), который выделил острую апластическую анемию, подострую апластическую анемию, подострую гипопластическую анемию, хроническую гипопластическую анемию, гипопластическую анемию с гемолитическим компонентом, гипопластическую анемию с сохраненным тромбоцитопозом (парциальная форма). Большинство авторов формулирует диагноз гипопластической анемии с указанием этиологического фактора или идиопатической формы заболевания. При этом многие исследователи не различают гипоплазию и аплазию кроветворной ткани [Scott J. L., Cartwright G. E., 1959; Stohlgman F., 1972; Jepson J. H., 1973, и др.] и не вкладывают в эти понятия какого-либо дифференцирующего значения.

За последние 10—15 лет некоторые исследователи и мы получили новые данные о механизме развития и клинических проявлениях отдельных синдромов при ГА, позволяющих конкретно обсуждать обоснованность выделения ее вариантов.

В связи с тем что для постановки первичного диагноза меньшие параметры не пригодны, нами в первую очередь было уделено внимание признакам, по которым обычно производится разделение состояния кроветворной ткани на «гипопластическое» и «апластическое». Предполагается, что термин «аплазия» обозначает более глубокую депрессию гемопоэза [Абдулкадыров К. М., Теодорович В. П., 1968, и др.]. Среди предлагаемых критериев более глубокого угнетения кроветворения главным является соотношение жирового и деятельного костного мозга в трепанобиоптате. Однако тщательное сопоставление результатов морфологического исследования с другими проявлениями болезни не показало какой-либо корреляции между ними. Более того, выяснилось, что глубину депрессии каждый патологоанатом трактует по-своему из-за отсутствия унифицированных критериев.

Однако некоторые авторы предлагают использовать данные исследования трепанобиоптата для выбора методов лечения и про-

гнозирования течения ГА при «аплазии» кроветворной ткани [Федоровская Н. А., Поскова Ю. К., 1975]. Мы изучили (совместно с Р. Н. Шишиной) 60 больных ГА, находящихся в фазе клинико-гематологической компенсации. Оказалось, что у 25 из них в острой фазе болезни костный мозг был почти полностью замещен жировой тканью. Они получали различную терапию, включая сплехэктомию. У некоторых из них «аплазия» кроветворной ткани сохранилась и в фазе клинико-гематологической компенсации, в то время как пунктат костного мозга был клеточным, а гемограмма нормальной.

Следовательно, понятие «гипоплазия» и «аплазия» кроветворения в том понимании, в котором они употреблялись до сих пор, мало пригодны для первичного формулирования диагноза, определения терапевтической тактики и классификации данного заболевания.

В поисках более рациональных показаний к трансплантации костного мозга у больных ГА предлагается выделять тяжелую форму этого заболевания (тяжелая апластическая анемия — ТАА), но не имеется в виду какой-либо особый вариант болезни, а просто учитывается тяжесть процесса [Camitta В. M. et al., 1974; Thomas E. D., Storb R., 1984]. Вместе с тем в данной работе мы попытались выделить ориентировочные критерии для более глубокого (или, возможно, несколько иного патогенеза) угнетения кроветворения, позволяющие говорить о вероятности аплазии костного мозга, во всяком случае воспользовались этим термином для выделения особенностей течения болезни у части больных (см. далее).

В настоящее время мы по-прежнему отказались от понятий «острая», «подострая» и «хроническая» ГА, поскольку для диагностики временной фазы течения процесса использовать очень сложно, а подчас практически невозможно. Болезнь может длиться 10, 30 и 40 лет с редкими (1 раз в 2—6 лет) обострениями и, напротив, смерть может наступить и через 1—7 мес с момента выявления депрессии гемопоэза. Сегодня еще нет достаточно достоверных признаков, позволяющих первоначально определить особенности дальнейшего развития болезни.

Один из главных симптомов ГА — геморрагический синдром. Его выраженность определяет тяжесть поражения кроветворения, но он скорее имеет прогностическое, чем диагностическое значение, так как протекает с различной интенсивностью на любом этапе болезни.

На основании результатов сравнительного анализа изменений морфологических показателей, гемолитического процесса, порфиринового обмена и клонирования гранулоцитов в агаровых культурах выделили 3 варианта ГА.

В 4,6% случаев обнаружен постоянный «двойной» высокий относительный лимфоцитоз одновременно в периферической крови (более 80%) и костном мозге (50% и более); быстрый, но кратковременный положительный ответ (в течение 2—4 нед) на гемо-

трансфузии в виде повышения уровня гемоглобина до 100—140 г/л; отсутствие роста колоний гранулоцитов в агаровой культуре; резкое снижение свободного протопорфирина в эритроцитах. Все больные с перечисленными признаками умерли, независимо от вида примененной терапии; более того, после спленэктомии прогрессирование болезни стало особенно быстрым.

Изложенное наводит на мысль о своеобразном механизме развития болезни у этих пациентов; быть может, поражено микроокружение клеток — предшественниц гемопоэза, а селезенка играет определенную компенсаторную (или какую-то другую) роль. Ее удаление ускоряет и без того неблагоприятное течение заболевания. Нам представляется, что больных с указанным симптомокомплексом можно условно отнести к группе «апластической анемии» за отсутствием другого термина, хотя, безусловно, в этом направлении необходимы дальнейшие изыскания.

Среди больных ГА приблизительно в 20% случаев четко выделяется вариант, протекающий с синдромом гипергемолиза по типу пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ). Некоторые исследователи предлагают сочетание синдромов ГА и ПНГ отнести к атипичным вариантам болезни Маркьяфавы — Микеле [Идельсон Л. И. и др., 1975]. Другие авторы не исключают последовательного развития патологических процессов, т. е. допускают возможность на фоне угнетения гемопоэза более легкого возникновения мутации в родоначальной кроветворной клетке с последующим образованием клона ПНГ-дефектных эритроцитов [Lewis S. M., Dacie J. V., 1967]. Однако клиника пока не располагает методами, которые позволили бы подтвердить ту или иную гипотезу.

Поскольку депрессия кроветворной ткани у таких больных часто преобладает в клинической симптоматике, а гипергемолиз типа ПНГ выражен заметно меньше (может проявляться периодически или даже полностью исчезать), то и метод лечения определяется главным образом выраженностью угнетения гемопоэза. Видимо, рациональнее данный вид поражения кроветворения относить к ГА, выделяя его в самостоятельный вариант [Турбина Н. С., 1977].

Все исследователи считают самостоятельным видом гипоплазии парциальную красноклеточную аплазию (ПККА, эритробластофтиз). По нашим данным, она составляет 6% от всех больных ГА.

Подводя итог изложенному, можно заключить, что наиболее рационален термин «гипопластическая анемия», поскольку даже очень глубокое угнетение гемопоэза может быть обратимым. В диагнозе можно указать фазу болезни (острая фаза или клинико-гематологическая компенсация).

К гемодепрессиям относят также гипоплазии костного мозга, нейтропении и тромбоцитопении лекарственного происхождения, так как их патогенез и течение отличается от идиопатической ГА. Так, у части больных быстро восстанавливается гемопоэз после

прекращения приема препарата, вызвавшего угнетение костного мозга, на других благоприятно влияют глюкокортикоиды. В этих случаях, очевидно, можно говорить об иммунных цитопениях.

Сведения о классификации гранулоцитопений, в их числе и нейтронений, излагаются в соответствующих главах. Здесь отметим, что они делятся на приобретенные и наследственные формы. Последние встречаются значительно реже, но о них важно знать при диагностике, особенно идиопатических форм приобретенных нейтронений.

Среди заболеваний и патологических состояний, характеризующихся тромбоцитопенией, также выделяют приобретенные и наследственные. Среди приобретенных тромбоцитопений у взрослых прежде всего следует назвать болезнь Верльгофа, или идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП). Конечно, эта болезнь у большинства больных носит аутоиммунный характер и обычно не рассматривается среди гемодепрессий, но иногда по мере течения заболевания появляются анемия и лейкоцитопения, в костном мозге преобладание жировой ткани над миелоидной. Кроме того, синдром Верльгофа может быть и центрального (костномозгового) происхождения. Наряду с этим, если миелотоксические, а вместе с ними и иммунные агранулоцитозы относят к гемодепрессиям [Levitt L. J. et al., 1983], то ИТП и анемии иммунного генеза должны найти среди них свое место. Уже сейчас можно думать о пересмотре классификации гемодепрессий с целью выделения патологических процессов с иммунным механизмом развития в самостоятельную группу. Однако пока это дело будущего.

К гемодепрессиям мы отнесли так называемые идиопатические миелодиспластические синдромы, поскольку в большей части таких случаев нарушения гемопоэза проявляются гипоплазией костного мозга или цитопениями.

Полагаем оправданным рассматривать лучевую и цитостатическую болезни среди гемодепрессий.

Особняком стоит гиперспленизм. Он не является по-существу патологической формой самостоятельного значения, а лишь синдромом, часто сопровождающим другие заболевания. В связи с этим его следует иметь в виду при проведении дифференциальной диагностики, поэтому в монографии ему посвящен специальный раздел.

Среди гемодепрессий мы назвали ПНГ, так как данное заболевание практически всегда сопровождается панцитопенией, а костномозговое кроветворение характеризуется снижением продукции клеток, что достоверно доказывается исследованиями с меченым тритием тимидином [Михайлова Е. А. и др., 1980].

К гемодепрессиям, возможно, следует отнести аутоиммунную гемолитическую анемию (АИГА), которая иногда сопровождается тромбоцитопенией (болезнь Эванса), а в 47,3% случаев наряду с уменьшением количества эритроцитов характеризуется лимфоцитопенией в результате появления аутолимфоцитотоксинов [Усти-

нова Е. Н., 1981; Файнштейн Ф. Э. и др., 1983]. К сожалению, в одной монографии трудно охватить всю патологию, сопровождающуюся снижением числа клеточных элементов гемопоэза, в связи с этим о некоторых из них мы ограничиваемся только упоминанием.

В заключение полагаем необходимым заметить, что мы попытались лишь представить современное состояние отдельных вопросов такой трудной проблемы, какой является систематизация болезней вообще и гемодепрессий в частности. Результаты культуральных исследований уже сегодня позволяют говорить о болезнях родоначальных клеток гемопоэза [Афанасьев Б. В., Алмазов В. А., 1985], которые можно выделить из общей группы гемодепрессий. Однако это положение должно пройти испытание временем и получить дальнейшее развитие, хотя бы в плане разработки легко выполнимых стандартных методов культивирования гемопоэтических клеток. Кажется также искусственным разрыв между гиоплазией костного мозга и цитопениями, представляющими единую систему.

Глава 3

ГИПОПЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Гипопластическая анемия (синонимы: апластическая анемия, панмиелофтиз, панмиелопарез, болезнь Эрлиха, болезнь стволовых клеток) — заболевание системы крови, основным проявлением которого служит снижение продукции костным мозгом эритроцитов, гранулоцитов и тромбоцитов.

СТАТИСТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Имеются весьма ограниченные сведения относительно распространенности ГА. Некоторое представление об этом можно получить по опубликованным патологоанатомическим данным и клиническим материалам.

По сводным данным московских прозектур за 1928—1932 гг. [Давыдовский И. В., 1940], заболевания системы крови отмечены у 0,85% умерших. Из них на ГА приходилось менее 0,01% случаев.

Н. А. Краевский, А. Д. Соболева (1953) провели статистический анализ патологоанатомических материалов за 1945—1950 гг. в больнице им. С. П. Боткина, Московском городском научно-исследовательском институте скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, 1-й и 2-й Городских и Красносоветской больницах и Центральном институте гематологии и переливания крови. От заболевания системы крови умерло 1,54%, в том числе на ГА приходилось 0,13%.

В последующие годы наблюдалось дальнейшее увеличение числа апластических анемий. Так, по данным А. А. Багдасарова и соавт. (1958), изучавших материалы тех же прозектур за 1951—1956 гг., заболевания системы крови составили 4,24% всех вскрытий (871 из 20 454 вскрытий). Из них на АА приходилось 0,25%.

Если с 1944 по 1952 г. в 1-й гематологической клинике ЦНИИГПК находился всего 61 больной, то в последующие годы число больных АА значительно возросло: с 1953 по 1962 г. оно составило уже 147, а с 1964 по 1973 г.—157 человек.

Опубликованные материалы в других странах также могут служить иллюстрацией частоты этой болезни. По данным гематологического центра в Париже (1971), частота ГА составила 0,91—2,39 на 1000 поступлений в госпиталь. В Соединенных Штатах Америки заболеваемость ГА составляет 2 на 1 000 000 населения в год, в штате Калифорния она колеблется между 1 на 400 000 и 1 на 700 000 [Leavell B. S., Thorup O. A., 1971].

Существуют различные сведения относительно заболеваемости ГА мужчин и женщин. По данным D. N. Mohler, B. S. Leavell (1958), 57—70% составляют мужчины. J. L. Scott и соавт. (1959), S. M. Lewis, M. C. Path (1965) полагают, что оба пола поражаются ГА в равной степени. D. M. Williams и соавт. (1973) наблюдали 101 больного ГА. Из них было 56 мужчин и 45 женщин. Однако среди 172 больных, наблюдаемых G. Keiser (1970), было 65 мужчин и 107 женщин. По данным B. S. Leavell, O. A. Thorup (1971), мужчины болеют чаще женщин. Из наших 316 больных мужчины составили 55%.

Приведенные данные позволяют считать, что пол действительно не имеет существенного значения в заболеваемости ГА. Разница в данных отдельных авторов, очевидно, объясняется случайным подбором больных.

ГА встречается в любом возрасте. Описаны случаи ГА у детей и престарелых, хотя относительно зависимости ГА от возраста, так же как и от пола, единого мнения нет. D. N. Mohler, B. S. Leavell (1958), например, отметили, что у 65,5% из 50 больных заболевание началось после 50 лет. Среди 60 больных S. M. Lewis (1962) были люди от 2 до 80 лет.

Из 316 больных, лечившихся в 1-й гематологической клинике ЦНИИГПК, моложе 40 лет был 241 больной (75,9%). Мы полагаем, что ГА, встречаясь в различных возрастных группах, тем не менее чаще поражает людей молодого возраста.

Представляют интерес эпидемиологические исследования ГА, проведенные в Японии в 1951—1977 гг. [Shimizu H. et al., 1979]. Оказалось, что смертность от ГА прямо зависела от объема производства хлорамфеникола. Наиболее четко ГА проявлялась у женщин 50 лет и старше.

Следует подчеркнуть, что данные литературы основаны на сравнительно небольшом числе наблюдений и не могут достаточно полно отражать истинную заболеваемость населения ГА и смертность этих больных. Разумеется, нельзя не учитывать и улучшение

ние диагностики, а также то, что такие больные сосредоточены в специализированных клиниках.

Вместе с тем опубликованные материалы свидетельствуют, хотя и косвенно, об увеличении числа больных ГА. Это, надо полагать, в определенной степени связано с использованием лекарственных препаратов и различных веществ в промышленности и сельском хозяйстве, обладающих миелодепрессивным действием [Mitunashi A., 1977, Umehara S. et al., 1980].

Данные литературы о выживаемости больных ГА относительно малочисленны. Тем не менее они отражают динамику этого показателя на протяжении последних 70 лет.

В 1919 г. С. Smith подсчитал, что из 62 больных, истории болезни которых были к тому времени опубликованы, только 3 прожили более года и лишь у 1 (1,6%) наступила ремиссия. Позднее стало очевидно, что больные ГА могут жить дольше и ремиссия бывает чаще. Так, D. N. Mohler, B. S. Leavell (1958) сообщили, что продолжительность болезни у 15 больных составила 15 мес — 17½ лет, у 9—1—3 года, у 3 — более 5 лет и у 1 — более 10 лет, в отдельных наблюдениях — до 20 лет. J. Scott и соавт. (1959) отметили, что 50% больных (из 39) прожили 2½ года, 40% — 3 года и более. M. C. G. Israëls, J. E. Wilkinson (1961) наблюдали 45 больных идиопатической АА. 44,4% из них умерли в течение 3 мес с момента установления диагноза, 14 прожили от 4 до 49 мес, т. е. вообще летальность составила 75,5%, в ремиссию вышли только 11 больных (24,4%).

Обсуждая продолжительность болезни у больных ГА, нужно иметь в виду, что приблизительно до конца 50-х годов нашего века в лечении этой болезни использовались главным образом гемотрансфузии. Спленэктомия производилась единичным больным, подходы к этой операции только еще изучались, а гормональная терапия стала применяться в основном с начала 60-х годов.

Литература последних 5—10 лет отражает определенные успехи в лечении ГА. Обогатилась программа терапевтических мероприятий, в частности, гормональными препаратами с эритропоэтическим действием, например, ретаболилом, пероболом, анаполоном и др., а также трансфузионными и гемостатическими препаратами (тромбоконцентрат, АКК, дицинон и др.), антибиотиками широкого спектра действия. Стали шире применять спленэктомию, находят свое место и трансплантация аллогенного костного мозга.

Несмотря на это, из 172 больных, находившихся под наблюдением G. Keiser (1970), умерли 108 (62,7%). Наиболее высокая летальность отмечена при «левомицетиновых» аплазиях (77,2%), при применении других медикаментов она составила 52—54%. Через 6 мес от начала болезни были живы 45% больных, через год — 35%, через 2 года — 25% и через 5 лет — только 6%.

S. Arimori и соавт. (1973) установили, что из 122 больных 1 год прожили 59,3%, 3 года — 46,3%, 5 лет — 38,2%, 10 лет — 15,4%.

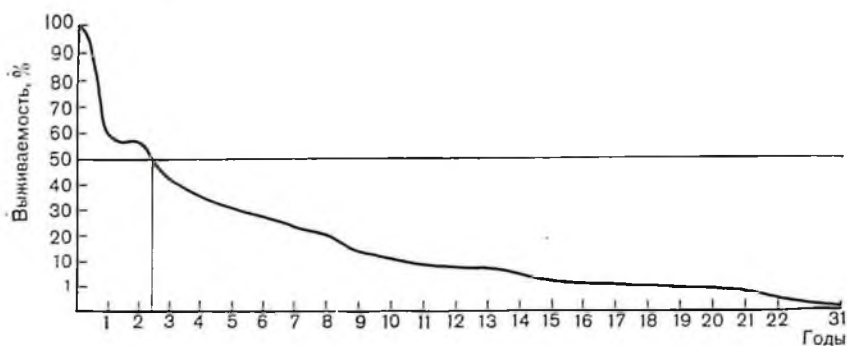


Рис. 1. Медиана выживаемости больных гипопластической анемией.

Согласно нашим данным, летальность больных ГА составляет 60,5%; 32,2% больных умерли через 1—6 мес, 32,3% больных прожили 6½—12 мес, 18% — 1½—2 года. В общей сложности до 2 лет прожили 86,7% больных; 5-летняя выживаемость составила всего 8,7%.

Из приведенных сведений особо обращает на себя внимание то, что большинство больных умерли в четко выявляемые «критические» сроки: 12—24 мес (рис. 1). Это дает основание предположить существование определенных закономерностей гемопоэза. Поскольку костный мозг состоит из адвентициальной (клетки которой имеют более длинный жизненный цикл) и гемопоэтической частей и скорее всего они между собой неразрывно связаны, можно попытаться объяснить полученные сведения следующим образом. В эксперименте на крысах показано, что синусоидальная микроциркуляция восстанавливается медленно: в течение 2—6 мес в зависимости от степени ее поражения. При очень глубоких нарушениях репарация не наступает и вследствие этого гемопоэтическая функция костного мозга затухает [Khosre W. H., Crosby W. H., 1971].

Сопоставляя продолжительность болезни умерших по нашим материалам и данные указанных выше авторов, можно предположить, если не для всех, то для большинства умерших глубокое поражение стромальной части костного мозга, т. е. иной патогенез болезни, чем у выживших. Кстати, о 2-летней выживаемости детей, заболевших приобретенной ГА, сообщила и Д. А. Торубарова (1981).

В свете высказанных соображений изучение функционального состояния стромы костного мозга представляется перспективным.

Таким образом, ГА остается тяжелым заболеванием с высокой летальностью, составляющей более 60% по сведениям практически всех авторов, располагающих достаточным количеством наблюдений.

ЭТИОЛОГИЯ

Этиология ГА не может считаться достаточно изученной. В $\frac{2}{3}$ многочисленных клинических наблюдений причины болезни остаются невыясненными. Эти случаи относят к так называемой идиопатической форме заболевания. По данным разных авторов, в 49,2—78,5% случаев этиология заболевания остается неизвестной, а у остальных больных причинные факторы можно разделить на экзогенные и эндогенные.

К числу экзогенных следует отнести многие медикаменты — сульфаниламиды, некоторые антибиотики, из них в первую очередь стрептомицин, левомецетин (хлорамфеникол), вероятными гемодепрессивными свойствами обладают стрептомицин, метициллин [Bithel P. S., Wintrobe M. C., 1967; Yunis A. A., Smith U. S., 1970; Heimpel H., Heit W., 1980; Renzo A. et al., 1981; Mizuno S. et al., 1982; Tancredi C., 1982]. Очень токсичным для новорожденных, особенно недоношенных, оказался хлорамфеникол. Вызываемый им синдром получил название «Grey syndrome». Он выражается депрессией гемопоэза, вздутием живота, цианозом, вазомоторным коллапсом, нарушением дыхания и приводит к смерти.

У взрослых этот антибиотик может вызвать либо угнетение кроветворения в целом, либо сидероахрестическую анемию. В 1957—1964 гг. было опубликовано 312 случаев ГА, обусловленной хлорамфениколом. Депрессия кроветворения была и фатальной, и легкой, в виде лишь небольшой временной анемии. Н. Shimizu и соавт. (1979), исследуя причины летальности при ГА в Японии с 1951 по 1967 г. и с 1968 по 1977 г., пришли к выводу о прямой зависимости между увеличением производства хлорамфеникола и ростом числа заболевших ГА.

Ранее было установлено, что хлорамфеникол вызывает дисфункцию эритропоэза с повышением количества сидеробластов в костном мозге и концентрации протопорфирина в эритроцитах [Weisberger A. S., 1969]. М.-Р. I. Petitpierre-Gabathiler, E. A. Beck (1972) попытались уточнить механизм его действия. Установлено прямое отрицательное влияние на активность феррохелатазы, правда, не во всех случаях [Наак Н. Л., 1980]. Эти данные, с одной стороны, указывают на возможный механизм действия хлорамфеникола, а с другой — дают основание полагать, что он не всегда однозначен.

Гемодепрессивными свойствами обладают амидопирин, анальгин, метилтиоурацил, акрихин, мышьяк, все цитостатические средства, диамокс [Heilmann E., 1980]. Последнее средство является ингибитором карбоновой ангидразы и широко используется в лечении глаукомы. Опубликованы сведения о нескольких случаях гемодепрессии после приема этого средства.

Описаны больные, у которых аплазия кроветворения или цитопении развились в процессе лечения противотуберкулезными средствами (стрептомицин, тиацетазон, изониазид, Р-аминосалициловая кислота, диметилкарбазин). В этих случаях лечение чаще

проводилось длительно, например, 13, 11 и 14 мес. Период ГА продолжался 6, 1,5 и 0,8 мес. Отмечены летальные исходы от тромбоцитопенических геморрагий, несмотря на применение мие-лостимулирующих средств — оксиметалона по 300 мг/сут, дарабо-лила по 600 мг/сут и др. [Cooper W., 1959; Williams C. K. O. et al., 1982].

При анализе подобных наблюдений обращает на себя внима-ние возникновение гиноплазии кроветворения после курсов тера-пии различной продолжительности. Возможно, данное обстоятель-ство следует рассматривать как проявление аномальной иммуно-логической реакции, независимой от дозы препарата. Наступившая гемодепрессия может оказаться необратимой.

Из химических соединений нужно назвать бензол и его произ-водные, особенно при длительной экспозиции. Многие исследова-тели отмечают их способность вызывать хромосомные изменения в кроветворных клетках (гипердиплоидию, гиподиплоидию и др.), чему получены многочисленные подтверждения [Moeschlin S. A., Speck B., 1967; Ding Xun-Jie et al., 1983].

Угнетать кроветворение могут раствор Шторддарта (продукт перегонки нефти), тринитротолуол, пестициды, особенно хлорор-ганические препараты, линдан (гамма-гексахлорциклопексан) и ДДТ (дихлордифенилтрихлорэтан) [Prager D., Peters C., 1970]. В. Н. Карпенко и соавт. (1972), R. Stieglitz, H. Stobbe (1969) наблюдали 8 больных, имевших контакт с пестицидами, из них у 7 развился панмиелофтиз, у 1 — тромбоцитопения, 5 больных умерли.

Механизм действия пестицидов на гемопоэз еще недостаточно ясен. Тем не менее известна их способность накапливаться пре-имущественно в жировой ткани, в частности в костном мозге. Предполагается прямое поражение пестицидами клеток — пред-шественников гемопоэза или иммуноаллергической генез наруше-ний функции гемопоэтической ткани. Не исключается также возникновение гемодепрессии вследствие снижения дезинтоксика-ционных свойств печени и почек, а также врожденной недоста-точности ферментных систем печени.

Кроветворение угнетают радиация из различных источников, противосудорожные препараты (меzapтон, тридиол и др.).

Ранее приведенные нами материалы [Файнштейн Ф. Э., 1965] показали, что из 190 больных АА (ГА) у 29 (14,2%) развитие заболевания можно было связать с определенными этиологическими факторами. К ним относились красители, пары ртути и раз-личных кислот, сульфаниламиды, бензолные соединения, стрепто-мицин.

Из числа эндогенных факторов, угнетающих гемопоэз, прежде всего нужно указать на нарушение функции яичников, щитовид-ной и вилочковой желез.

Изменение функции тимуса нередко сопровождается возникно-вением эритробластофтиза [Krantz S. B., 1970; Krantz S. B., Kao V., 1972, и др.]. В этой связи представляются интересными

экспериментальные и клинические наблюдения о влиянии Т-лимфоцитов на эритропоэз [Hoffmann R. et al., 1977; Vasigaluro A. et al., 1980, 1981, и др.].

Ряд косвенных признаков указывает на вероятное участие эстрогенов в развитии гипоплазии. Это в первую очередь изменение в синтезе гема, ведущее к гиперсидеринемии [Рябов С. И., 1971], частое обнаружение кистозно перерожденных яичников у женщин, страдавших ГА [Розанова Н. С., 1966].

К эндогенным факторам, очевидно, можно отнести и образование антител к элементам кроветворения во время беременности.

Таким образом, приведенные данные убеждают в полиэтиологичности ГА. Однако как бы ни была велика роль того или иного причинного фактора, решающее значение в развитии процесса принадлежит индивидуальным особенностям организма.

В этом плане, мы полагаем, следует считаться с заболеваниями, имевшими место до развития ГА. У 21% наших больных возникновению заболевания предшествовали грипп и ангина. В 1% случаев ГА была диагностирована вскоре после инфекционного мононуклеоза, скарлатины, инфекционного гепатита. Возможно, они имели значение в развитии депрессии гемопоэза.

Вместе с тем нам кажется, что этиологию ГА следует конкретизировать с большой осторожностью. Во-первых, для этого достаточно вспомнить многочисленные высказывания относительно этиологии пернициозной анемии, бытовавших в первую четверть XX столетия и потерявших свое значение по мере развития учения о «внешнем» и «внутреннем» факторе эритропоэза. То же самое можно сказать и о гемолитической анемии, обусловленной дефицитом Г-6-ФД и т. д. Во-вторых, даже при большой вероятности депрессивного действия многих факторов, в том числе лекарственных средств, частота синдрома среди них относительно низкая. Более того, немало больных, например, получают более чем одно лекарство одновременно с огромными вариациями в дозе и продолжительности лечения.

ПАТОГЕНЕЗ

История учения о ГА охватывает почти 100 лет. Однако патогенез заболевания остается недостаточно изучен. Более известен механизм развития некоторых синдромов, встречающихся при данной болезни. По поводу ГА в целом существуют две концепции: выявленные причинные факторы либо непосредственно влияют на гемопоэз, либо инактивируют какие-то вещества, участвующие в регуляции нормального кроветворения [Abdou D. N. et al., 1981].

Некоторые отечественные и зарубежные авторы склонны считать, что изменения гемопоэза при гипопластических состояниях кроветворения имеют аллергическое происхождение. Аллергической реакции обязательно предшествует сенсibilизация организ-

ма. Сенсибилизирующими факторами могут быть инфекции, некоторые медикаментозные средства и другие причины.

Следует признать, что наши знания в этой области весьма ограничены. До сих пор как в эксперименте, так и в клинике имеется мало данных в пользу аллергической теории патогенеза ГА. Вероятно, поэтому в литературе последних лет концепция об аллергии при ГА не упоминается.

Нарушения в иммунной системе. Относительно гипоплазии костного мозга, обусловленной иммунным конфликтом, сведения также немногочисленны и неоднозначны. Кроме того, прямых доказательств существования иммунного конфликта еще мало.

В пользу иммунного генеза ГА можно привести следующие факты. В экспериментальных исследованиях S. Kumag (1960) использовал антисыворотки против эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов морских свинок. При одновременном введении всех этих сывороток наблюдалась картина ГА, а В. М. Петренко (1960) после внутривенного введения кроликам сыворотки больных ГА в большинстве случаев отмечала прогрессирующую тромбоцитопению. Автор полагает, что это указывает на роль аутоиммунных антител в развитии гипоплазии костного мозга.

В свете приведенных данных следует обратить внимание на возможную роль некоторых заболеваний в патогенезе ГА. В частности, как уже упоминалось, предполагается, что она может развиться через 2—26 нед и даже через несколько лет после инфекционного гепатита [Lorenz E., Quaiser K., 1955; Camitta B. M. et al., 1974, 1982; Witherspoon R. P. et al., 1984; Otsuca T. et al., 1984]. При этом, вероятно, на костный мозг токсически влияют вещества, не разрушенные больной печенью; либо клетки костного мозга поражаются вирусом непосредственно на уровне хромосом; либо вирус или аутолизующиеся вещества сенсибилизируют клетки.

Действительно, при постгепатитном поражении кроветворения нередко выявляются антитела не только к элементам гемопоэза, но и к клеткам печени. Например, 6 из 39 больных ГА неясной этиологии, наблюдаемых R. Slieglitz, H. Stobbe (1969), ранее перенесли вирусный гепатит, а гистологическое изучение печени показало ее хроническое воспаление, что могло быть результатом аутоинтоксикации.

Имеются сообщения об обнаружении антигена вируса А и В как на гемопоэтических клетках костного мозга, так и клетках печени с помощью иммунофлюоресценции [Тареев Е. М. и др., 1980]. Этот метод нельзя считать строго специфичным, но результаты все же привлекают к себе внимание.

В литературе встречается немало сообщений о сочетании ГА и туберкулеза, однако неясно, что из них является следствием и что — причиной. Возможно, в одних случаях туберкулез развивается из старых очагов при глюкокортикоидной терапии, широко используемой в лечении ГА, в других — возможно имеется гипо-

плазия костного мозга иммунного генеза в условиях инфекционного заболевания.

Такое развитие депрессии кроветворения после инфекционного гепатита и при туберкулезе можно привлечь к объяснению гипоплазии костного мозга после или во время других заболеваний (грипп, коллагенозы, пищевая интоксикация, сепсис и др.). Отмечены цитопении при поражении парвовирусом [Anderson M. J., 1982].

Антитела к клеткам как костного мозга, так и периферической крови у 60% больных ГА обнаружила Н. И. Слюбаева (1970). Однако автор не всегда отмечает параллелизм между возникновением тех или других антител к гемопоэтическим клеткам и развитием ремиссии под влиянием кортикостероидов и АКГГ. Возможно, это объясняется не известным еще механизмом развития иммунного конфликта, а разрешающая способность современных методов еще недостаточна для его выявления. Может быть, именно в этом аспекте следует рассматривать данные о лимфоцитах-киллерах при ГА, полученные в исследованиях культуры клеток костного мозга. Возможно, гипопродукция клеток связана со снижением стимулирующей функции лимфоцитов [Ascensao J. et al., 1976; Hoffman R. et al., 1977; Mituhashi A., 1977; Torok-Storb V. et al., 1978; Vacigalupo A. et al., 1981, и др.]. Не исключено, что иммунный конфликт происходит на высоком уровне, например, стромы или клеток — предшественников миелопоэза [Sullivan R. et al., 1980].

О возможном иммунном конфликте при ГА говорят и данные Д. А. Торубаровой и соавт. (1980). При изучении кинетики лимфоцитов при идиопатической приобретенной ГА у детей авторам удалось выявить необычный пул Т-лимфоцитов, причем (и что, как нам кажется, очень важно в решении вопросов классификации ГА и в поисках ответов на вопрос о гетерогенности популяции больных ГА) независимо от принятых вариантов болезни и ее давности. Понятно, это еще не является прямым доказательством иммунного конфликта и его роли как первопричины ГА.

Однако иммунный конфликт, хотя бы у части больных все же представляется вероятным. Кроме того, число лимфоцитов в периферической крови может быть нормальным, сниженным и повышенным, а ответ на ФГА — либо нормальным, либо сниженным, что отражает функциональные изменения клеток.

Отдельные авторы [Sabbe L. J. M. et al., 1984] отмечают у части больных ГА моноцитопению и считают ее возможной причиной функциональных нарушений в лимфоцитах, ведущих к развитию иммунного конфликта.

Появление мноморфных очагов кроветворения, состоящих из лимфоидных и плазматических клеток, а также микроциркуляторные расстройства в костном мозге тоже рассматриваются с позиций иммунного воспаления [Velde J., Naak H. L., 1977]. Полагают, что выраженность иммунного воспаления является на-

дежным критерием прогноза и отбора больных для разных видов терапии.

Ряд исследователей придают большое значение ответу на иммуносупрессивную терапию. Имеются сведения о том, что лечение больных тяжелой ГА должно быть дифференцированным — трансплантация костного мозга или только иммуносупрессивная терапия [Федоровская Н. А., 1983].

Эту мысль подтверждают данные, полученные в конце 60-х — начале 70-х годов. Среди вариантов ГА описана форма с преимущественным глубоким поражением эритропоэза (эритробластофтиз, парциальная красноклеточная аплазия ПККА). Установлено, что при эритробластофтизе приблизительно в 50% случаев возникают антитела против ядер эритробластов или эритропоэтина [Идельсон Л. И. и др., 1975; Vilan J. et al., 1974; Krantz S. B., Kao V., 1972; Krantz S. B., 1972]. Описано возникновение эритробластофтиза при тимоме, язвенном колите, острой анурии, хронической почечной недостаточности, аллергии к медикаментам, бактериальной и вирусной инфекции, при диссеминированной красной волчанке, лейкозах, раке легкого, болезни кала-азар [Schmidt H. et al., 1970; Dessypris E. N. et al., 1981; Striker R. B., Shuman M. A., 1984].

Предполагается, что ПККА имеет иммунный генез и тогда, когда она сопровождается другой процесс. Во всяком случае, довольно определенно такой механизм ее развития рассматривается у больных тимомой.

Не исключено, что перечисленные заболевания изменяют иммунитет и способствуют тем самым образованию антител к предшественникам эритроцитов.

Таким образом, нарушения иммунной системы при названном варианте ГА в некоторых случаях подтверждены, но являются они причиной или следствием других процессов, пока не установлено.

Доказано, что при ГА имеются нарушения гуморальной регуляции эритропоэза [Inoue S., 1980]. Болезнь сопровождается повышением уровня эритропоэтина [Гудим В. И. и др., 1974; Alexanian R., 1969]. Изучение влияния данного гормона на эритропоэз в культурах костного мозга с ^{59}Fe показало разную реакцию предшественников эритроцитов на эритропоэтин: выявлена прямая зависимость между количеством эритропоэтина в культуре, скоростью синтеза гема и стадией заболевания. Так, клетки, полученные в острой фазе заболевания, не реагировали на гормон независимо от его количества. Во время ремиссии их ответ на эритропоэтин не отличался от контроля, принятого за норму [Adams J. A., Barrett A. J., 1982].

Одним из вероятных объяснений этому может служить присутствие в плазме ингибитора эритропоэтина, который, вероятно, по структуре можно отнести к антителам, выявляемым в случаях эритроидной аплазии [Fitcher J. H., Cline M. J., 1980; Winkel S. H. et al., 1982; Hanada T. et al., 1984]. S. D. Zaenz и соавт.

(1975) опубликовали результаты обследования одной больной эритроблостофтизом с сохранным общим количеством клеток эритропоэза в костном мозге. Оказалось, что в сыворотке крови больной присутствовал ингибитор эритропоэтина, представляющий собой белковое образование.

Имеются сведения о возможном развитии ГА по гаптеновому механизму после приема некоторых лекарственных средств.

На основании этих данных можно считать оправданным предположение об определенной роли иммунного конфликта в развитии ГА у части больных.

Вопросы гипергемолита. В последние годы особенно возрос интерес к обменным процессам непосредственно в клетке. Это связано с тем, что качественные изменения на клеточном уровне позволяют раскрыть патогенез частных синдромов и, возможно, определить основной путь развития болезни.

Уже первые исследования в этом направлении выявили изменения количества жира, гликогена, нуклеиновых кислот и других веществ в клетках крови и костного мозга при ГА [Файнштейн Ф. Э., 1965]. Однако специфических признаков данного заболевания до сих пор не получено. Например, при ГА отчетливо повышена активность щелочной фосфатазы и хлорацетатэстеразы в нейтрофильных гранулоцитах. Но увеличение содержания щелочной фосфатазы в этих клетках бывает при остеоэрозиях и других болезнях. Вместе с тем в отличие от острого лейкоза, при котором гранулоциты «бездеятельны», при ГА сохраняется их ферментная активность. Лимфоциты, эозинофилы, базофильные гранулоциты и элементы эритропоэза не имеют цитохимических особенностей.

Мы попытались расшифровать механизм развития некоторых синдромов ГА, имеющих отношение к основному симптому болезни — малокровию.

При данной нозологической форме плацдарм эритропоэза бесспорно уменьшается, но наряду с этим не исключено участие в развитии анемии и других механизмов. Прежде всего это относится к процессам гипергемолита. Одни авторы полагают, что при ГА гемолиз не успевает, другие допускают активацию гемолитической системы приблизительно у $1/3$ больных, получивших много гемотрансфузий [Leavel B. S., Thorup O. A., 1971]. Некоторые исследователи, основываясь на отдельных признаках, предполагают гипергемолиз вне связи с переливаниями крови. При этом имеются в виду морфологические изменения эритроцитов в виде анизоцитоза, полихромазии, увеличение выделения уробилиногена и повышение содержания свободного билирубина сыворотки, стойкое преобладание среди эритроцитов молодых форм, определяемое по кислотным эритрограммам [Ситникова Г. А., 1960; Воробьев А. И., Бриллиант М. Д., 1961; Boon T. H., Walton J. N., 1951; Scott J. D. et al., 1959, и др.], укорочение жизни эритроцитов, определяемое по ^{51}Cr с их аккумуляцией в селезенке [Keiderling W. et al., 1963].

Однако имеются сообщения о том, что накопление ^{51}Cr в печени и в селезенке идентично [Kesse-Elias M. et al., 1968].

Мы изучили 94 больных ГА с давностью заболевания от 1 мес до 40 лет. Отмечено снижение сферического индекса эритроцитов (до $3,3137 \pm 0,6$) у 62,5% обследованных, что может свидетельствовать о качественных изменениях в эритроцитах и снижении их осмотической резистентности.

Поскольку в основе ГА лежит глубокая депрессия кроветворения, то вполне логичной казалась ретикулоцитопения, отмеченная отдельными авторами при этом заболевании. Однако при повторных исследованиях у 44,2% больных среднее количество ретикулоцитов было выше нормы ($30 \pm 2\%$).

Как известно, избыточное разрушение эритроцитов сопровождается увеличением содержания эритро- и нормобластов в костном мозге. У 43,5% больных в миелограммах количество этих клеток оказалось повышенным ($44,6 \pm 1,73\%$), у 20,5% — сниженным ($8,1 \pm 1,8\%$). В остальных случаях содержание эритро- и нормобластов находилось в пределах нормы.

Незначительное снижение осмотической резистентности (до 0,4) отмечено у 25% больных. Проба Кумбса лишь у 3,1% больных была транзиторно слабopоложительной.

При изучении пигментного обмена установлено, что содержание свободного билирубина сыворотки повышено почти в том же проценте случаев (32,3), что и количество ретикулоцитов, и обычно не превышает 3,4—20,5 мкмоль/л. Только у 6,6% больных билирубин сыворотки составил 31,4—76,9 мкмоль/л. Однако отношение гемоглобина к билирубину оказалось значительно меньше, чем у доноров — $8,6 \pm 4,0$ ($P < 0,05$), что служит доказательством избыточного образования свободного билирубина.

Уробилинурия ($52,7 \pm 0,03$ мг/сут) отмечена в 89,3% случаев. Уровень свободного гемоглобина плазмы оказался немногим выше физиологической нормы — $32,1 \pm 0,3$ мкмоль/л, но у части больных в течение заболевания он повышался до 87—424,0 мкмоль/л. У этих больных диагностирован самостоятельный вариант болезни, подробно представленный в специальном разделе настоящей монографии.

Повышенное содержание железа в моче (1,38—3,58 мг/сут) при первом определении было обнаружено лишь в 4,4% случаев, у остальных оно не превысило 0,89 мг/сут.

Таким образом, перечисленные показатели гемолиза в большинстве случаев превышали норму, что выявлялось в основном при повторных исследованиях. Мы полагаем, это связано с периодичностью усиления гемолиза. Клинически у большинства больных гипергемолиз не определялся, только у 6,4% имелась заметная желтушность склер и кожных покровов. Размеры селезенки у всех больных были нормальными. Отдельные авторы отмечают ее небольшое увеличение у 10% больных ГА. По-видимому, такие случаи нуждаются в более детальном исследовании

для исключения другого заболевания [Mir M. A., Geary C. G., 1980].

Таким образом, подсчет числа ретикулоцитов, эритроцитометрия, определение содержания свободной фракции билирубина сыворотки, количества уробилина в суточной моче, а также $T_{1/2}$ жизни эритроцитов показали у больных ГА повышенное разрушение эритроцитов. Оно возникает одновременно с другими признаками болезни, так как выявляется уже в первые 30—60 дней и сохраняется на всем протяжении заболевания, даже в ремиссии.

В исследованиях топографии гипергемолиза с ^{51}Cr у 92,3% больных выявлено повышение индекса секвестрации в селезенке до 70—200%. Следует особо отметить, что у 12% больных, несмотря на повышенный уровень свободного гемоглобина плазмы, индекс секвестрации в селезенке остался высоким — 88—117%. Очевидно, в таких случаях осуществляется смешанный гипергемолиз, но с преимущественным внутриклеточным разрушением эритроцитов. Двух популяций эритроцитов в этих наблюдениях нам обнаружить не удалось.

У 12,5% больных оказались умеренно увеличенными индексы секвестрации эритроцитов как в селезенке, так и в печени. У 6,2% больных эти показатели были нормальными, не было и усиленного разрушения эритроцитов в сосудистом русле. Надо полагать, что у данных больных гипергемолиз локализовался преимущественно в других отделах системы фагоцитирующих мононуклеаров.

Сведения об укорочении жизни эритроцитов (7—20 дней) в случаях ГА подтверждены в совместных исследованиях с М. Г. Шпиковой и Л. С. Любимовой при определении T и $T_{1/2}$.

В связи с избыточным разрушением эритроцитов в селезенке особый интерес представляло влияние спленэктомии на этот процесс.

А. Ф. Романова и соавт. (1966), L. D. Heaton и соавт. (1957), S. M. Lewis (1962), J. L. Koch (1967) с целью уменьшения гемолитического компонента произвели эту операцию больным ГА. В ряде случаев был положительный терапевтический ответ с удлинением жизни эритроцитов после удаления органа.

Наши исследования выявили, что удаление селезенки существенно не влияет на гемолитический процесс (табл. 1). Так, содержание ретикулоцитов периодически повышалось до и после операции у 90,3% больных. Почти не изменилось содержание свободного билирубина сыворотки, хотя количество больных с транзиторным небольшим повышением уровня билирубина уменьшилось с 37 до 16%. Уменьшение содержания свободного билирубина сыворотки подтверждает также отношение уровня гемоглобина эритроцитов к билирубину, которое до операции не превышало 9, а после спленэктомии повысилось до 12, но нормы все же не достигло.

То же касалось и количества уробилина. Снижение его уровня (с $38,8 \pm 3,1$ до $33,3 \pm 3,1$ мг/сут) после операции не дошло до

Таблица 1. Влияние спленэктомии на некоторые показатели гемолиза у больных гипопластической анемией

Показатель	Число больных	M ± m1	P
Ретикулоциты, ‰	30	$\frac{11,7 \pm 1,3}{13,1 \pm 1}$	>0,5
Эритро- и нормобласты в костном мозге, %	13	$\frac{20,01 \pm 4,1}{22,0 \pm 3,1}$	=0,5
Гемоглобин в эритроцитах, г/л	30	$\frac{67,7 \pm 20,0}{86,8 \pm 30,0}$	<0,001
Свободный билирубин сыворотки, мкмоль/л	28	$\frac{1,2 \pm 0,06}{1,10 \pm 0,03}$	<0,5
Уробилин мочи, мг/сут	24	$\frac{38,3 \pm 3,9}{33,3 \pm 3,1}$	>0,1
Свободный гемоглобин плазмы, мг/л	18	$\frac{32,6 \pm 0,71}{33,4 \pm 0,34}$	<0,5

¹ В числителе — до спленэктомии, в знаменателе — после спленэктомии.

нормы, но количество больных с уробилинурией уменьшилось с 99 до 66,7% ($P < 0,05$).

Сферический индекс эритроцитов в послеоперационном периоде остался пониженным. Доказательством стихания внутриклеточного гипергемолиза после спленэктомии явилось удлинение $T_{1/2}$ эритроцитов до нормы у 43% больных, обследованных в динамике.

Таким образом, можно прийти к заключению, что избыточная деструкция эритроцитов после спленэктомии уменьшается, но полностью не купируется. Тест с ^{51}Cr позволяет судить о продолжительности жизни эритроцитов и топографии гемолиза, но для прогнозирования заболевания, очевидно, не может быть использован, поскольку не обнаружено взаимосвязи между продолжительностью жизни эритроцитов и исходом болезни. Более того, определенной зависимости результатов спленэктомии и продолжительности жизни эритроцитов установить не удалось. Не обнаружено также зависимости между $T_{1/2}$ эритроцитов и сроками, прошедшими после операции.

Существование и выраженность гемолитического процесса, подтвержденные исследованием с ^{51}Cr и другими перечисленными выше методами, могут служить лишь косвенным показанием к спленэктомии. Изучение мест секвестрации эритроцитов особенно важно для дифференцированной диагностики болезни Маркьяфавы — Микеле и ГА с внутрисосудистым гипергемолизом типа пароксизмальной почной гемоглобинурии (ПНГ). У наблюдаемых нами больных, несмотря на увеличение свободного гемоглобина

плазмы и положительные пробы Хема и Хартмана, индекс секвестрации эритроцитов в селезенке оставался повышенным. Отмеченные изменения не типичны для истинной ПНГ [Алексеев Г. А., Берднер Г. Б., 1972].

Анализируя топографию гипергемолиза, нужно иметь в виду вероятность избыточного разрушения эритроцитов в печени, костном мозге у больных ГА.

Влияние кортикостероидных гормонов на гипергемолиз при ГА незначительное.

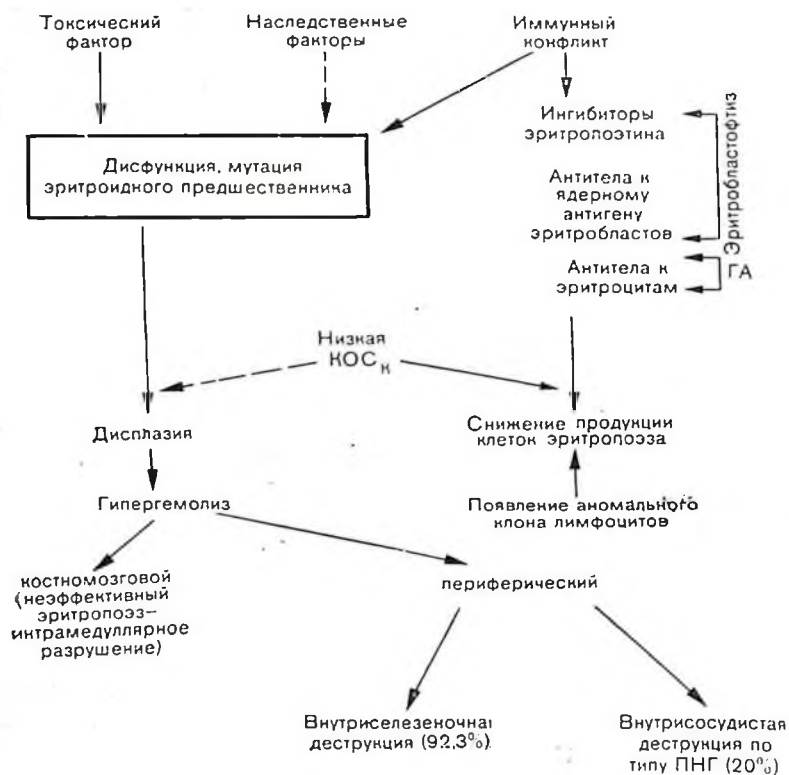
Таким образом, суммируя полученные факты, можно считать, что избыточная деструкция эритроцитов имеется у большинства больных ГА. Гемоллиз в основном осуществляется в селезенке, но этот орган скорее всего пассивно участвует в процессе гемолиза, разрушая уже измененные эритроциты, поскольку признаки гипергемолиза остаются и после спленэктомии.

Для выяснения участия гемолитического процесса в патогенезе ведущего симптома заболевания — анемии мы попытались сопоставить $T^{1/2}$ эритроцитов и выраженность малокровия. При наиболее глубокой анемии продолжительность жизни этих клеток была самой короткой.

В связи с обсуждением вопросов гемолиза при ГА нельзя не затронуть патогенез гемолитического процесса. У половины больных количество эритро- и нормобластов костного мозга в миелограмме нормально либо повышено при глубокой анемии. Следовательно, можно предположить, что костный мозг в этих случаях продуцирует качественно неполноценные клетки или в плазме крови существует какой-то внеэритроцитарный фактор, который их качественно изменяет. При определении эритроцитарных порфиринов мы совместно с Соболевой Ю. Г. выявили у 50% больных уменьшение содержания протопорфирина. Совместно с сотрудниками III гематологического отделения ЦНИИГПК (зав. — проф. Токарев Ю. Н.) обнаружено повышение активности некоторых ферментов (например, Г-6-ФДГ, пируваткиназы). Качественная неполноценность эритроцитов и их ядродержащих предшественников была показана и с помощью выявления морфологически дефектных клеток методами световой и электронной микроскопии (совместно с Омаровой Р. А., Шпикановой Э. Г.). Установлено также нарушение синтеза нуклеопротеидов и ДНК в клетках костного мозга, в том числе эритроидного ряда. Кроме того, была обнаружена низкая утилизация ими ^{59}Fe .

О качественных нарушениях в элементах эритропоэза говорит и содержание фетального гемоглобина в циркулирующих эритроцитах. М. Tanaka, Y. Hirota (1977) нашли его повышение до 4,2—16,1% (при норме 0,6—2,1%) у всех обследованных. Авторы предположили, что это является результатом реактивации фетальных гепов и расценили как неблагоприятный прогностический признак, серьезное отклонение от нормы, возмозжно, указывающее даже на готовность к злокачественному перерождению клетки и развитию лейкоза.

Схема 1. Механизм развития синдрома малокровия при гипопластической анемии.



Для выявления других факторов, имеющих значение для разрушения эритроцитов, Л. С. Любимова совместно с Н. А. Горбуновой исследовали гемолитическую активность сыворотки (ГАС) у 25 больных ГА. У доноров эта величина составила 0,6—2,1. У 64,7% больных ГАС была повышенной (1,3—4,4), а в остальных наблюдениях — нормальной. Любопытно, что после спленэктомии в 32% наблюдений ГАС оказалась повышенной (1,8—4,3). Средние значения ГАС до и после операции составили $1,9 \pm 0,28$ и $2,7 \pm 0,3$ соответственно. Увеличение статистически не достоверно, но оно сохраняется. Это указывает на вероятность существования какого-то (возможно, токсического) фактора в плазме у некоторых больных, не вырабатываемого в селезенке. Хотя и не удалось обнаружить параллелей между величиной ГАС, продолжительностью жизни эритроцитов, другими показателями гемолита и степенью депрессии кроветворной ткани, ГАС следует учитывать при обсуждении причин избыточного разрушения эритроцитов.

Надо полагать, что в патогенезе гипергемолиза при ГА участ-

вуют несколько факторов, но, с нашей точки зрения, основное место занимает продукция костным мозгом качественно неполноценных клеток.

Таким образом, можно думать, что механизм развития анемии при ГА сложен (схема 1). Большое место в нем занимает количественное нарушение продукции эритроидных клеток кроветворной тканью костного мозга. Кроме того, качественные изменения в них ведут к избыточному разрушению, что усиливает анемию.

Результаты исследований ядросодержащих предшественников эритроцитов методом электронной микроскопии и с применением ^{59}Fe дают основание предполагать увеличение их внутрикостномозговой гибели. Нельзя не согласиться с R. Verwilgen, рассматривающим ГА среди злокачественных приобретенных форм малокровия, имеющих признаки дизэритропоэза.

Для уточнения характера и степени повышенного разрушения эритроцитов желательнее использовать одновременно несколько методов и периодически повторять исследования. Установление внутриклеточного гипергемолиза при нормальном выделении железа с мочой позволяет считать его одним из условий избыточного накопления железа в различных органах и тканях у больных ГА.

Сочетание гипоплазии кроветворной ткани и синдрома ПНГ представляет особый интерес во многих аспектах, прежде всего в практическом, поэтому результаты наблюдений за такими больными изложены в специальной главе.

Дальнейшие наши исследования выявили, что уменьшение числа элементов эритропоэза, избыточное разрушение эритроцитов, нарушения порфиринового обмена вызывают изменения в обмене железа [Турбина Н. С. и др., 1971].

Состояние обмена железа. В литературе нам не встретилось работ, специально посвященных обмену железа при ГА. Однако в отдельных публикациях имеются краткие данные относительно кругооборота этого металла при указанной болезни.

Так, W. N. M. Ramsay (1958) считал, что сидероз при ГА возникает в результате повышенной абсорбции железа и недостаточной способности костного мозга к его использованию. По мнению автора, это ведет к повышению уровня транспортного железа, увеличению железосвязывающей способности плазмы и насыщению сидерофилина до 100%.

Ф. Э. Файнштейн (1965), Н. С. Розанова (1966) обнаружили избыточное отложение железосодержащего пигмента у больных ГА (АА) в печени, костном мозге, почках, иногда в селезенке, объяснив это множественными гемотрансфузиями.

Некоторые авторы полагают, что изменение обмена железа при ГА зависит от клеточности костного мозга: при значительном преобладании жировой ткани общий обмен железа снижен, а в случае сохраненной клеточности его показатели соответствуют усиленному, но неэффективному эритропоэзу [Keiser G., 1973].

Таким образом, по данным литературы, не складывалось четкого представления о частоте, глубине и причинах нарушения обмена железа у больных ГА.

Нарушения обмена железа мы изучали совместно с Ю. Г. Соболевой у 155 больных различными вариантами ГА. Из них 141 больной страдал ГА, 19 — ГА с синдромом ПНГ, 5 имели парциальный вариант заболевания.

Давность болезни к началу исследований показателей обмена железа составляла от 1 мес до 40 лет, у 120 больных она не превышала 2 лет. Возраст больных колебался от 14 до 68 лет, 77,3% были моложе 41 года.

В первую очередь нас интересовала частота и глубина изменений обмена железа. Оказалось, что при однократном определении уровень железа сыворотки повышен (30,3—102,9 мкмоль/л, норма 13,1—30,2 мкмоль/л) в 80,7%, нормальный — в 17,6%. В 64,4% случаев повышено (49—100%, норма 25—48%) насыщение трансферрина. Однако при повторных исследованиях уровня железа сыворотки почти всегда (96,2%) удается выявить его повышение.

Колебания показателей общей железосвязывающей способности (ОЖСС) (норма 45,3—77,1 мкмоль/л) и латентной железосвязывающей способности (ЛЖСС) (норма 23,8—52,1 мкмоль/л) не имели какой-либо четкой закономерности, но обратило на себя внимание довольно редкое (7,6%) снижение ОЖСС и частое (37,7%) уменьшение ЛЖСС.

При динамическом исследовании обращали на себя внимание их колебания, особенно уровня железа сыворотки и насыщения трансферрина, достигавшие 35,8—46,7 мкмоль/л и 80% соответственно. Полагаем, что эти колебания связаны с периодическим усилением гемолитического процесса.

При сопоставлении уровня железа сыворотки с давностью заболевания, анемизацией, величиной эритробластического ростка костного мозга по данным миеелограммы, а также с исходом болезни оказалось, что чаще уровень транспортного железа был выше 35,8 мкмоль/л при давности болезни менее года (в 62,2%), уровне гемоглобина ниже 50 г/л (в 76,5%), содержании эритро- и нормобластов в костном мозге менее 15% (в 61,9%). При сопоставлении с исходом ГА железо сыворотки более 35,8 мкмоль/л выявилось у 59,7% выживших и у 78,3% умерших, более того, постоянно высокий уровень негемоглобинового железа отмечен у 40% умерших и только у 17,7% выживших, т. е. высокое содержание железа сыворотки может указывать на тяжелое течение болезни.

Следовательно, уровень железа сыворотки является чувствительным тестом. Тем не менее гиперсидеринемия иногда отсутствовала, поэтому мы обратились к другим методам исследования обмена железа.

К ним относится десфераловый тест (десфераловая проба или ферротест). Он был положительным в 88,6% наблюдений (от 1,82

до 19,71 мг/сут). У 6 больных ферротест был применен после спленэктомии. Оказалось, что после операции содержание железа в моче при введении десферала составляет не менее 4 мг/сут. Вероятно, более легкое выведение железа после удаления селезенки отчасти связано с ликвидацией его большого депо и ролью селезенки в обмене этого металла.

Больше всего железа выделилось у больных с парциальной формой ГА. Можно думать, что это в значительной степени объясняется наиболее глубоким поражением эритропоэза у таких больных и вследствие этого резко сниженной утилизацией железа.

Ферротест оказался положительным не у всех пациентов даже при высоком уровне железа сыворотки и насыщения трансферрина. Мы полагаем, что это связано с преобладанием фиксированного пула железа к моменту введения десферала в этих наблюдениях. Отсюда ясно, почему величина теста не всегда зависела от уровня железа сыворотки. Нам кажется это важным, так как ферротест был положительным и при невысоком содержании железа в сыворотке.

Таким образом, можно говорить о большой чувствительности десфераловой пробы у больных ГА. У большинства обследованных величина ее была высокой (4—19 мг/сут), что указывает на значительное нарушение обмена железа.

Определенный интерес представляло изучение обмена железа в элементах эритропоэза, так как продукция этих клеток непосредственно связана с железом [Bothwell T. H. et al., 1957]. Обнаружено замедленное включение ^{59}Fe в элементы эритропоэза и его скопление в цитоплазме клеток, что может свидетельствовать о нарушении синтеза гема (исследования проведены совместно с М. Г. Шитиковой).

Совместно с В. В. Фетисовым мы подсчитали сидероциты и сидеробласты костного мозга в световом микроскопе, а также выполнили электронную микроскопию при взятой для сравнения сидеробластной анемии.

По данным В. В. Фетисова (1972), сидеробласты в нормальном костном мозге составляют 19—82% ($56 \pm 3,5\%$) общего числа эритро- и нормобластов, но больше половины из них содержат не более 1—2 гранул железа. Содержание сидероцитов колеблется от 0,8 до 6,6% ($3,1 \pm 0,3\%$).

Присутствие этих клеток в костном мозге мы исследовали у 33 больных ГА (у 5 больных повторно), из них у 10 заболевание протекало с компонентом внутрисосудистого гипергемоллиза типа ПНГ, у 1 была парциальная форма. Давность болезни к моменту исследования колебалась от 1 мес до 30 лет, но у большинства (22) не превышала 1 года.

Уровень гемоглобина эритроцитов в 21 наблюдении был не выше 70 г/л. По данным миеелограммы, у 56,3% больных обща клеточность костного мозга оказалась сниженной. Эритро- и нормобластов было более нормы (32—76,2%) в 63,1% случаев, уро-

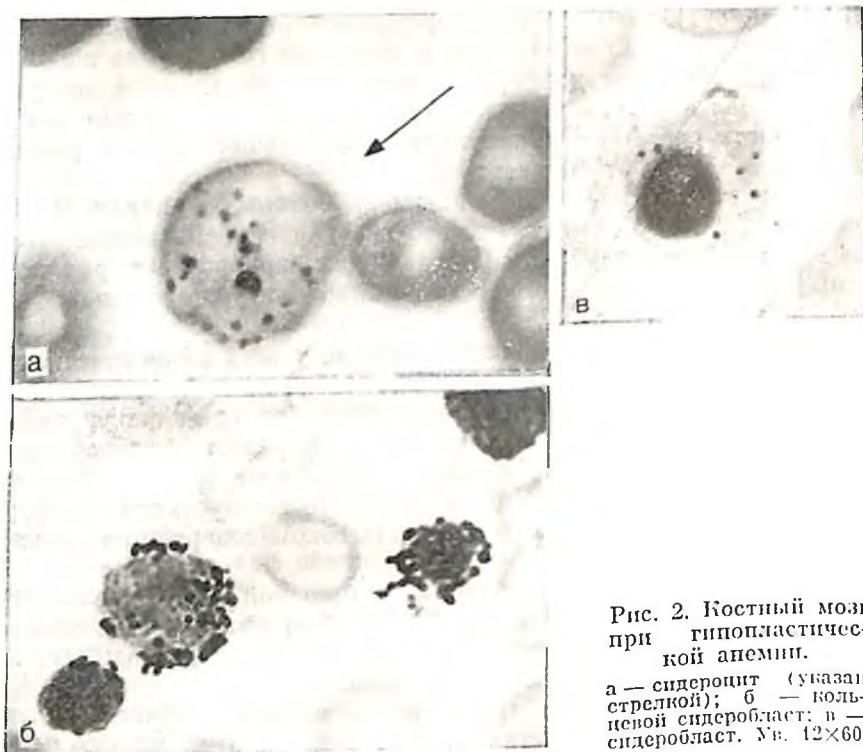


Рис. 2. Костный мозг при гипопластической анемии.

а — сидероцит (указан стрелкой); б — кольцевой сидеробласт; в — сидеробласт. Ув. 12×60.

вень железа сыворотки оказался повышенным в 75%, насыщение трансферрина — у 47,5% обследованных.

Кроме больных ГА, сидероциты и сидеробласты были исследованы у 1 больного панцитопенией, развившейся после лечения фторбензоэфом в связи с метастазами гипернефромы в кишечник, и у 3 больных с приобретенной сидеробластной анемией невыясненной этиологии. В 88% исследованных случаев сидеробластов было не менее 50%, причем почти все они содержали более 1—2 гранул железа, т. е. были излишне насыщены этим металлом. У 27,2% обследованных выявлены и их кольцевые формы в пределах 1—78% от общего числа сидеробластов (рис. 2).

Известно, что сидеробластоз с «кольцевыми» формами может возникнуть после воздействия на организм ряда токсических веществ, в том числе лекарств (противотуберкулезные препараты, хлорамфеникол) [Bottomley S. S., 1982]. У некоторых больных ГА удается установить в анамнезе контакт с вредными препаратами или активное лечение противотуберкулезными средствами (стрептомицин, ПАСК и др.). Так, двое наших больных с «ринг»-сидеробластами работали с различными вредными веществами. Очевидно, следует учитывать возможное токсическое влияние некоторых соединений на эритропоэз с образованием кольцевых сидеробластов при ГА и других патологических процессах. Например, у одного наблюдаемого нами больного гипопластическое

состояние кроветворения развилось в результате применения с терапевтической целью фторбензоата: в миелограмме этого больного содержание сидеробластов достигло 87%, причем 51% относились к кольцевым формам.

Выраженность сидеробластоза и длительность заболевания не имеют какой-либо определенной взаимосвязи. Мы попытались найти зависимость между содержанием железа в сыворотке, насыщением трансферрина, глубиной анемии, перенесенной спленэктомией и сидеробластозом. Четких параллельных изменений этих показателей обнаружить не удалось, хотя отдельные авторы отмечали некоторую корреляцию между уровнем железа сыворотки, числом и размером гранул в эритро- и нормобластах и насыщением трансферрина.

Увеличенное количество сидеробластов было выявлено в 27,7% исследований при нормальном содержании железа в сыворотке. Возможно, эти два показателя дополняют друг друга.

Частота положительной десфераловой пробы и сидеробластоза костного мозга была почти одинаковой — 88,6% и 88% соответственно.

Количество сидеробластов у больных сидеробластной анемией составило 94—100%, из них кольцевых форм было 64—100%, т. е. сидеробластоз с преобладанием «ринг»-форм у этих больных оказался более выраженным, чем обычно при ГА. Уровень железа сыворотки и процент насыщения трансферрина у них колебались приблизительно в тех же пределах, что и при ГА.

Содержание протопорфирина у больных с гипопластическим состоянием кроветворения имело тенденцию к значительному уменьшению, а у больных приобретенной сидеробластной анемией его уровень оставался в пределах нормы. Это дает основание предполагать, что, несмотря на одинаковый конечный результат — скопление значительного числа гранул железа в эритро- и нормобластах, механизм увеличения их количества при названных заболеваниях разный.

Для подтверждения качественных нарушений в элементах эритропоэза и в поисках причин нарушения обмена железа мы совместно с сотрудниками III гематологического отделения ЦНИИГПК у 19 больных ГА в острой фазе в эритроцитах исследовали глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназу, 6-фосфоглюконат-дегидрогеназу, фосфоглицераткиназу, аденилаткиназу и пируваткиназу, а также содержание гемоглобина A₂, F и нестабильного. В 52,6% случаев была увеличена активность глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, у 50% обследованных — фосфоглицераткиназы, в 42,1% случаев — 6-фосфоглюконат-дегидрогеназы, в 31,5% — аденилаткиназы, в 5,2% — пируваткиназы.

Увеличение активности того или иного фермента выявлено в 63,1% случаев, у остальных больных она не превысила нормы.

Увеличение содержания гемоглобина F и A₂ отмечено у 77% обследованных. В 66% случаев уровень нестабильного гемоглобина колебался в пределах 8—16%, гемоглобин F был более нормы

(3,4—6,5%) у 47%, гемоглобин A_2 оказался увеличенным (4,12—6,15%) в 25% наблюдений. Чаще (26,6%) совместно повышалось содержание гемоглобина F и нестабильного гемоглобина, одновременное повышение гемоглобина A_2 и F имелось в 20% случаев.

Полученные сведения указывают на мозаичность нарушений, что, вероятно, связано с различными компенсаторными возможностями эритрона у отдельных больных; только у одного больного не было отклонений от нормы в перечисленных показателях.

Можно думать, что обнаруженные качественные нарушения в эритроцитах не случайны, так как сохраняются на всем протяжении болезни и не зависят от глубины депрессии гемопоэза.

Поскольку в 25% случаев обнаружено увеличение гемоглобина A_2 проводилась дифференциальная диагностика с носительством гена бета-талассемии. Других клинических признаков этой формы анемии не обнаружено.

Сопоставляя показатели обмена железа с отклонениями в активности ферментов, можно предположить, что при ГА усиление метаболизма в элементах эритропоэза ведет к усиленному синтезу в них ферритина или, скорее, к более интенсивному поступлению железа из плазмы. Избыточное скопление металла в свою очередь поддерживает гиперсидеринемию. В связи с этим с целью более точного выявления локализации и установления вида железосодержащих соединений мы совместно с В. В. Фетисовым исследовали железосодержащие гранулы в сидеробластах костного мозга. Обнаружено, что гранулы состоят из скопления электронно-плотных мелких зерен, которые по морфологической структуре и размерам (около 100 мкм) соответствуют молекулам ферритина. По данным В. В. Фетисова (1972), много железа скапливается внутри митохондрий и выявляется уже на стадии нормобластов, но более всего железа определяется на стадии ретикулоцитов (рис. 3). Многие авторы полагают, что гранулы железа являются промежуточным звеном в нормальном метаболизме железа, используемого для синтеза гема [Kaplan E. et al., 1953; Bessis M. C., Breton-Gorius J., 1959; Brusckhe G., 1962; Cooper R. G., Webster L. T., 1963; Harris J. W., 1964; Siimes M. A., Dallman P. R., 1974]. Однако, по мнению тех же авторов, увеличение количества клеток с митоплазмой, перегруженной железосодержащими гранулами, особенно при скоплении таких гранул в митохондриях ранних предшественников эритроцитов, служит патологическим признаком.

В литературе называют 8 заболеваний и патологических состояний, при которых происходит избыточное накопление железа в митохондриях эритро- и нормобластов. Это талассемия, наследственная сидеробластная анемия, рефрактерная нормобластическая анемия, кожная форма порфирии, свинцовое отравление, механический гемолиз, состояние после лечения хлорамфениколом, пиродоксин-дефицитная анемия [Bettini R. et al., 1982]. Мы считаем возможным добавить ГА.

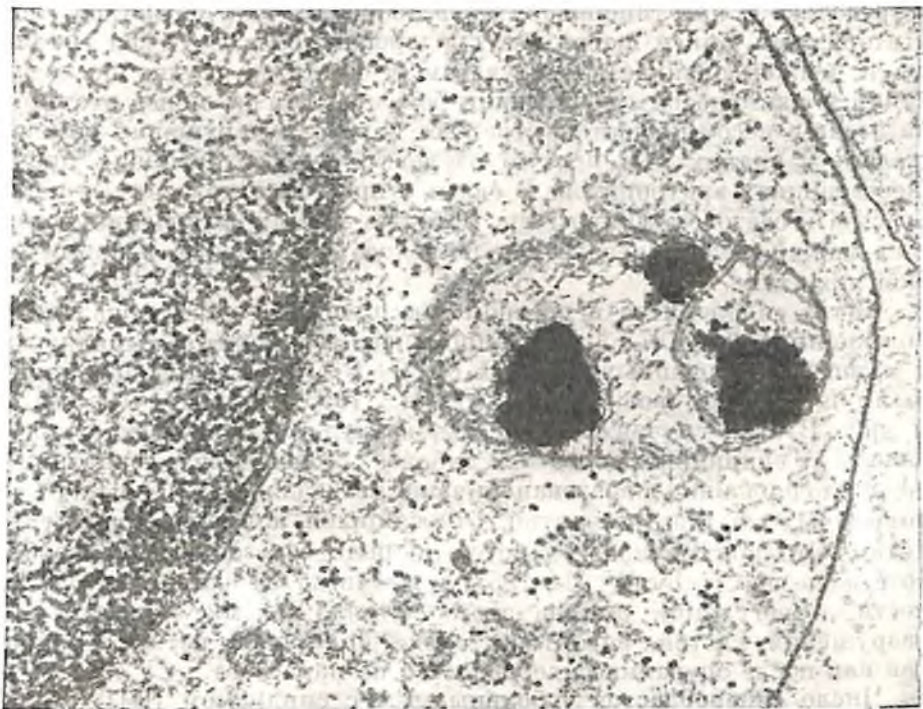


Рис. 3. Скопление гранул железа в митохондриях ретикулоцита при гипопластической анемии. Электронная микроскопия. Ув. 60 000.

Следует обратить внимание на то, что почти при всех названных заболеваниях нарушен синтез гемоглобина. Очевидно, в некоторых случаях этому предшествует изменение в обмене железа, которое, возможно, заключается в неэффективности механизма, контролирующего движение железа из митохондрий. Насколько эта гипотеза верна, решить трудно, но логично, что увеличенная концентрация железа в клетке не может не повлиять отрицательно на ее функцию. Более того, установлено, что клетки, перегруженные железом, имеют нарушения в интерфазе, что, вероятно, ведет к их гибели [Beamish M. R., 1974].

Вместе с тем, если при сидеробластной анемии выраженность сидеробластоза не меняется даже при повышении гемоглобина, то количество этих клеток в костном мозге у больных ГА может уменьшаться вплоть до нормы. Следовательно, нарушения обмена железа при ГА могут быть обратимыми.

Выраженность и характер изменений в обмене железа по обсуждаемым показателям существенно не различались при ГА и ГА — ПНГ.

Итак, сидеробластоз и «кольцевые» сидеробласты не являются специфическим признаком сидеробластной анемии. Они могут

встречаться и при гипоплазии кроветворения, как первичной, так и вторичной. Как и любой тест, сидеробластоз имеет свои границы и должен оцениваться с учетом результатов других исследований и клинических проявлений болезни. Тем не менее этот показатель с несомненностью отражает характер нарушения обмена железа в тканях и в первую очередь в ядродержащих предшественниках эритроцитов. В связи с простотой подсчета сидеробластоз в световом микроскопе, а также частым выявлением этот тест можно рекомендовать для широкого применения в клинической практике.

Число сидероцитов в костном мозге при ГА также оказалось повышенным ($7 \pm 0,7\%$). Особенно много сидероцитов выявлялось у спленизированных больных ($10,6 \pm 1\%$), что совпадает с данными других авторов [Crosby W. H., 1953; Brüsckhe G., 1962, и др.]. В этих случаях количество гранул в одной клетке колебалось от единичных до 10—20 и более. Значительные скопления железосодержащих образований чаще встречались в больших гликохромных клетках, вероятно, относящихся к ранним ретикулоцитам. Это подтверждает гипотезу о роли селезенки в кругообороте железа [Crosby W. H., 1957] и уточняет ее функции, в частности, в регуляции выхода этого металла из митохондрий без разрушения клеток, вероятно, только на уровне ретикулоцитов, так как после операции сидеробластоз не нарастает.

Число сидеробластоз у больных ГА с синдромом ПНГ также оказалось повышенным ($8 \pm 1,3\%$).

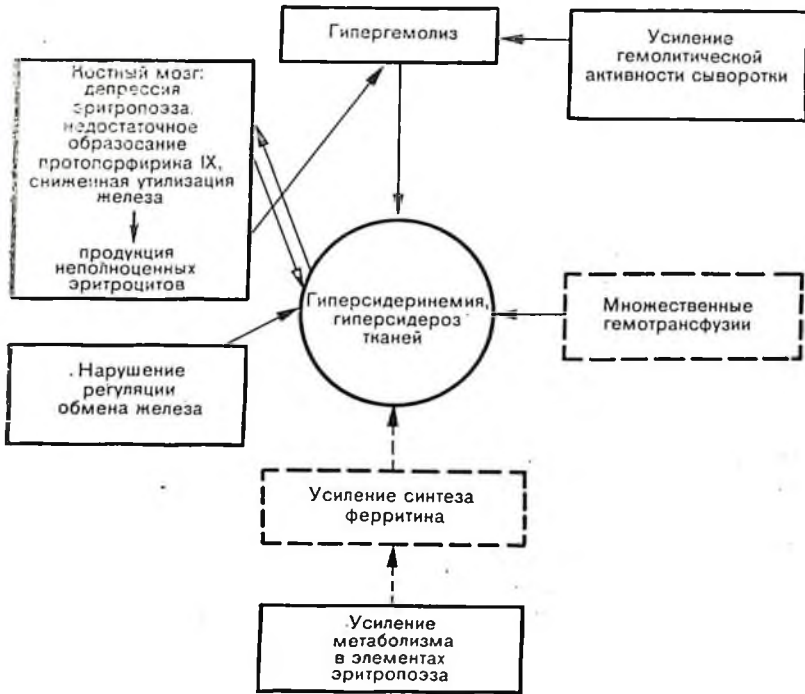
Железопротейн содержится в элементах, где его обычно нет [Фетисов В. В., Терентьева Э. И., Турбина Н. С., 1973]. Так, у некоторых больных ГА обнаруживаются его скопления в плазматических клетках костного мозга при световой и электронной микроскопии. В цитоплазме некоторых плазматических клеток выявляются фрагменты эритроцитов на различных стадиях деструкции. Это подтверждается реакцией Штейна на билирубин-стривердиновый комплекс. Кроме того, выявляется выраженная эритрофагия макрофагальными клетками.

Все приведенные данные указывают на значительное нарушение обмена железа у больных ГА. Распространенность и выраженность гиперсидероза в других органах и тканях мы изучали как прижизненно (с помощью трепанобиопсии, биопсии кожи и хирургического удаления селезенки), так и по данным аутопсии.

Совместно с Н. С. Розановой показано, что излишки железа имеются практически у всех больных и во всех органах и тканях. Особенно часто и в большом количестве оно определялось в печени (80%), селезенке (50—61%) и в костном мозге (55—59%), причем железо располагалось не только вне клеток, но и внутри них. Это важно в смысле отрицательного влияния избытка железа на функцию клеток.

Итак, ГА сопровождается значительной гиперсидеринемией и генерализованным гиперсидерозом. В основе избыточного отложе-

Схема 2. Причины нарушения обмена железа при гипопластической анемии.



ния железа в органах и тканях при этой болезни лежат несколько причин. Главные из них — сокращение плацдарма гемопоэза, усиленная деструкция эритроцитов и изменения в порфириновом обмене. К этому можно добавить нарушение метаболических процессов в клетках, возможно, с большим поступлением в них металла или увеличением синтеза ферритина *in situ*, что при снижении его потребления вследствие недостаточного содержания протопорфирина также ведет к избыточному накоплению этого железопротейна в клеточных элементах. Не исключено, что нарушение механизма, контролирующего движение железа из митохондрий (возможно, находящегося в венах селезенки), включается в круг причинно-следственных нарушений в обмене железа при ГА. Гемотрансфузии не являются первопричиной этого процесса. Хотя, конечно, следует помнить, что успешная гемотерапия может способствовать увеличению гиперсидероза [Турбина Н. С. и др.; 1971; Ley T. Y. et al., 1982].

Причины изменений в обмене железа представлены на схеме 2.

Выявленные нарушения обмена железа, помимо теоретического значения, т. е. участия в сложных механизмах развития гипопластической анемии, находят свое место в дифференциальной

диагностике ГА, в частности, с болезнью Маркьяфавы — Микеле и другими заболеваниями.

Среди методов, используемых для изучения обмена железа, наиболее чувствительны, доступны и легко выполняемы определение уровня железа сыворотки, содержания в ней ферритина, подсчет количества сидеробластов и сидероцитов костного мозга, десфераловый тест.

Методика с ^{59}Fe выявляет довольно характерные для ГА нарушения в кругообороте этого металла, но не пригодна для повторного исследования в течение короткого времени и требует специальных условий.

Таким образом, при ГА имеются количественные и качественные изменения в эритропоэзе, нарушения созревания клеток эритроидного ряда, позволяющие говорить о дизэритропоэзе.

При гипопластической анемии обменные процессы нарушаются не только в элементах эритропоэза. С помощью электронной микроскопии были обнаружены изменения и в тромбоцитах. Как уже упоминалось, в цитоплазме нейтрофильных гранулоцитов, ретикулярных клетках закономерно выявляется повышение ферментной активности.

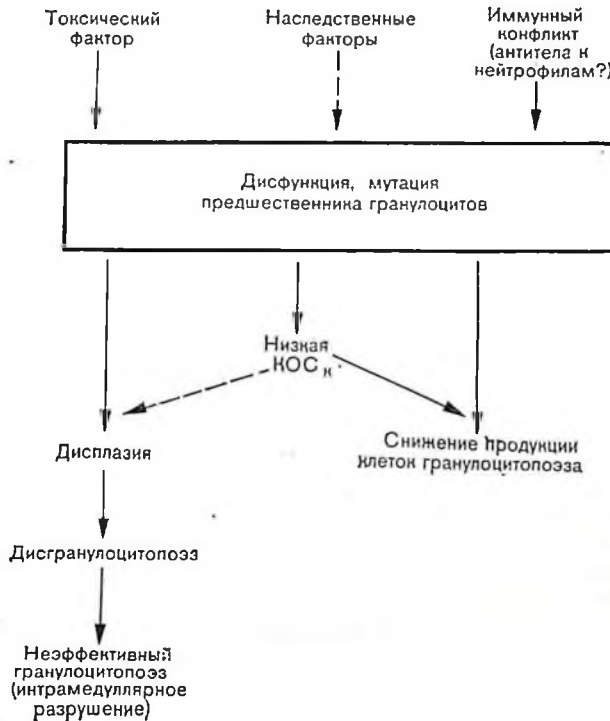
Выявлено значительное снижение радионуклидной метки во всех клетках гемопоэза костного мозга. Включение радионуклидных индикаторов в кроветворные элементы не зависит от его опустошения. Это дало основание предположить, что наряду с уменьшением плацдарма гемопоэза при ГА существуют нарушения внутриклеточного обмена.

Культивирование клеток костного мозга в агаре по методу В. L. Pike, W. A. Robinson (1970) показало значительное снижение способности клеток — предшественников гранулоцитопоэза к колониеобразованию (КОС_k) [Колесникова А. И., 1983]. Уменьшение КОС_k отражает глубину поражения данного ростка гемопоэза и, пожалуй, косвенно — кроветворения в целом, поскольку в случае отсутствия колониеобразования болезнь оказалась особенно тяжелой [Куздыбаева Р. С., Турбина Н. С., 1978]. Патогенез гранулоцитопении при ГА представлен на схеме 3.

Геморрагический синдром обусловлен в основном тромбоцитопенией. Однако, как показали разносторонние исследования, в его патогенезе участвуют и изменения другого порядка, в частности, изменения стенок сосудов, например капилляров, в виде их утолщения, извитости, [Лагутина Н. Я. и др., 1972].

Поражение клеток — предшественников гемопоэза и роль их микроокружения. Излагая разные концепции патогенеза ГА, нельзя не сказать о самой распространенной из них — гипотезе о поражении стволовой клетки [Афанасьев Б. В., Алмазов В. А., 1985; Kanamaru A. et al., 1981]. Действительно, почти как правило, в случаях ГА страдают 3 ростка гемопоэза (эритроидный, гранулоцитарный и тромбоцитарный). Имеются экспериментальные данные в пользу существования клетки, общей для всех этих клеточных линий [Чертков И. Л.,

С х е м а 3. Механизм развития синдрома гранулоцитопении при гипопластической анемии (пунктирная линия — вероятное воздействие).



Воробьев А. И., 1973]. Установлена и важная роль микроокружения в нормальном функционировании родоначальных клеток [Фриденштейн А. Я., Лурья Е. Н., 1980]. Эксперименты на животных [Knospe W. H., Crosby W. H., 1971; Knospe W. H., 1978; Kapr J. E. et al., 1978] и первые исследования стромы костного мозга у людей [Торубарова Д. А., 1977; Laip et al., 1980; Juheja H. S. et al., 1984] позволяют предполагать поражения микроокружения при ГА, которое у части больных, вероятно, может быть главным в патогенезе болезни (по аналогии с поражением сосудов при коллагенозах). В таких случаях гемопоэз восстанавливается редко, так как клетки стромы, составляющие основное звено в системе микроокружения, регенерируют очень медленно, наступает постепенное истощение кроветворения и по-прежнему все средства лечения ГА должны быть неэффективны или вернее не успевают дать эффект. Если патологический процесс коснулся только клеток — предшественников гемопоэза, а микроокружение пострадало незначительно, то репарация кроветворения скорее всего произойдет.

У больных ГА, находившихся под нашим наблюдением, критическим «рубежом жизни и смерти» были 2 года, т. е. если боль-

ной переживает этот срок, то он вероятнее всего проживет более 5 лет. По нашим данным, 86,5% умерших прожили менее 2 лет и только 8,7% из них жили 5 лет и более.

Возможно, умерли главным образом те больные, у которых поражение микроокружения стало ведущим в развитии гипоплазии кроветворной ткани. Не исключено, что в основе патологического процесса при ГА лежит персистирующий иммунный конфликт, поражающий гемопоэз на разных уровнях.

Существует мнение, что ГА — клональное заболевание и всегда является результатом абсолютного дефицита стволовых клеток, не способных обеспечить нормальную пролиферацию и дифференцировку, возможно, в некоторых случаях вследствие аутоагрессии иммуноцитов [Bacigalupo A. et al., 1980; Barrett A. J., Adams J., 1984; Camitta B. M. et al., 1982].

Предполагают также, что при ГА тяжелая костномозговая гипоплазия не сразу становится результатом количественной недостаточности гемопоэтических стволовых клеток, т. е. сначала изменяется взаимодействие между родоначальными клетками и факторами микроокружения. Однако с этих позиций сложно объяснить снижение способности клеток — предшественников гранулоцитов образовывать колонии в агаре, выявляемое у всех больных ГА независимо от продолжительности болезни.

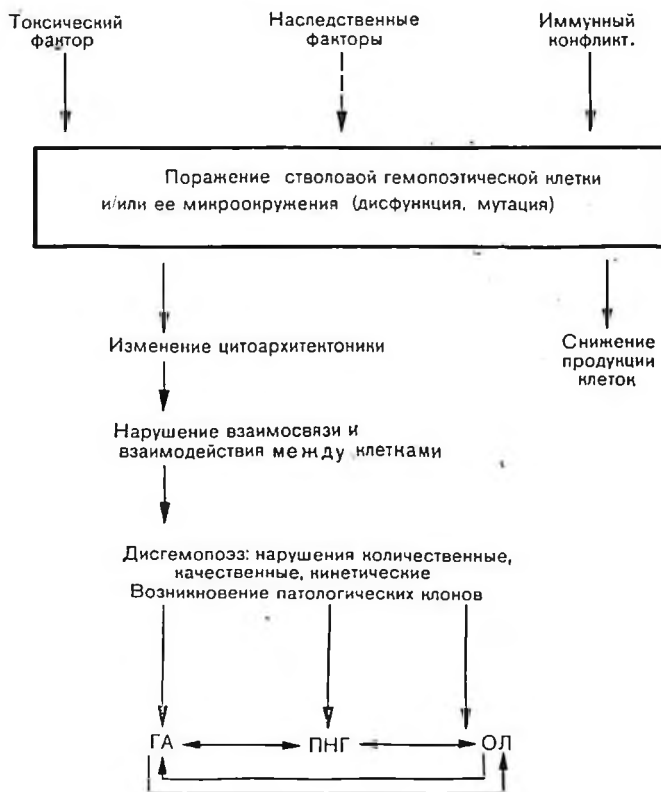
Большой интерес вызывает сообщение J. Hanaí и соавт. (1980) об особенностях течения ГА у больной 66 лет в свете роли микроокружения гемопоэтических стволовых клеток в патогенезе болезни и признаков иммунного конфликта. У данной больной ГА сопровождалась гипергаммаглобулинемией. В пунктате костного мозга выявлялось повышенное содержание плазматических клеток, а гистологическое его исследование показало утолщение стенок мелких сосудов с инфильтрацией плазматическими и лимфоидными клетками (они образовывали лимфоидные узелки). В крупных сосудах обнаруживалась воспалительная реакция, в костномозговой ткани — локальный фиброз и миелофиброз.

У больной непостоянно определялся в сыворотке крови ревматоидный фактор. Гистологически в печени имелись признаки хронического неактивного гепатита. Авторы падали, что в костном мозге имеется хронический миелит, послуживший причиной изменения микроокружения стволовых клеток и иммунной реакции организма.

Представленные данные наводят на мысль о необходимости рассмотреть гистологическую картину костного мозга у больных ГА с новых позиций, с пристальным вниманием к состоянию стенок сосудов и географии клеточных элементов.

О поражении микроокружения гемопоэтической клетки-предшественницы можно говорить и по результатам исследований W. A. Kagan и соавт. (1979), Е. Б. Владимирской и соавт. (1981). Авторы изучали костный мозг больных АА в культуре. У части из них рост миелоидных колоний оказался нормальным, несмотря на гипоплазию костного мозга в пунктате и трепанате. У осталь-

С х е м а 4. Гипотетический механизм развития гипопластической анемии.



ных колониеобразование оказалось нарушенным, что может указывать на различие в генезе депрессии кроветворения. Культивирование клеток — предшественников мегацитозов, впервые произведенное при ГА Н. А. Торубаровой (1980), а также изучение функции показали их количественную и качественную неполноценность [Gordon-Smith E. C., Gordon M. Y., 1983; Gordon M. Y. et al., 1984].

Исследование кинетики клеток миелопоэза позволило предположить при ГА дисбаланс между процессами пролиферации и дифференцировки среди малодифференцированных предшественников. Это может привести к истощению пула клеток-предшественников и последующему прекращению кроветворения [Boggs D. R., Boggs S. S., 1976].

Дальнейшее накопление фактов, подтверждающих этот тезис, может в корне изменить представление о механизмах развития ГА и, конечно, методах лечения этого заболевания [Файнштейн Ф. Э. и др., 1983].

Нельзя не упомянуть гипотезу о наследственном или приобретенном дефекте гемопоэза у больных ГА, выявляющемся в виде

гипоплазии под действием перечисленных выше факторов (схема 4).

Конечно, остается актуальным положение о полиэтиологичности ГА. Возможны различные пути развития гемодепрессии в зависимости от ее причины. Например, механизм действия хлорафеникола заключается в угнетении активности гемсинтетазы, протепина и нуклеиновых кислот. Бензол ингибирует синтез и деление клетки на уровне клеток-предшественников, он может вызывать повреждение хромосом и костномозговой фиброз со структурными изменениями микроокружения и разрывами сосудов. Очевидно, к развитию ГА могут вести различные механизмы. К возможным причинам ГА можно отнести дефект или уменьшение количества клеток-предшественников, ингибцию гемопоэза другими системами организма, нарушение контроля за функцией гемопоэтического микроокружения.

КЛИНИКА

Вопросы клиники ГА уже освещены во многих работах, в том числе монографиях. Однако с течением времени накопились новые сведения, позволяющие по-другому понимать и оценивать некоторые проявления болезни и рациональнее использовать существующие методы лечения.

В основной симптомокомплексе болезни входят панцитопения, уменьшение клеточности костного мозга с увеличением жировой ткани (рис. 4), неполноценность гемопоэтических клеток (дисплазия), геморрагический синдром. Для ГА нехарактерно увеличение селезенки, периферических лимфатических узлов и печени.

По нашим данным, в 89,8% случаев заболевание начинается постепенно. Между первыми предвестниками болезни и развернутой клинической картиной чаще проходит 2—3 мес, но этот интервал может достигать и 12—14 мес. Нередко сначала появляются общая слабость, бледность кожных покровов. Некоторые больные не сразу обращаются к врачу, и поскольку уровень гемоглобина снижается медленно, организм успевает в определенной степени адаптироваться к малокровию. В подобных ситуациях иногда гемограмму исследуют лишь частично и устанавливают только анемический синдром без уточнения его характера. Назначают различные антианемические средства, в первую очередь препараты железа. Как правило, такое лечение оказывается неэффективным.

В связи с редукцией гемоглобина появляются одышка при физической нагрузке, сердцебиения, иногда головокружения. Так как одновременно с нарушением эритропоэза уменьшается продукция тромбоцитов, в 74,7% случаев возникают геморрагии. Нередко обнаруживают необъяснимые синяки на коже, бывают носовые кровотечения, обильные и длительные менструации. Это вызывает больных тревогу и побуждает искать помощи у врача.

Хотя клиника ГА хорошо известна и многократно описана



Рис. 4. Костный мозг. Резкое преобладание жировой ткани над миелоидной при гипопластической анемии. Трепанобиоптат. Ув. 160.

литературе, последовательность развития симптоматики, т. е. предболезнь ГА, с определенностью не установлена. Вероятно, сначала она может не полностью соответствовать описанной выше. Так, С. Е. Cartwright и соавт. (1980) предполагают, что сначала появляется тромбоцитопения с гемorragиями, затем анемический синдром и, наконец, нейтропения, часто с инфекционными осложнениями.

Внешний вид больного ГА довольно характерен: бледность, иногда с легким желтушным оттенком, синяки и/или петехии, подкожный жировой слой обычно сохранен, он может даже быть избыточным вследствие нарушения процессов окисления.

Ведущими классическими признаками ГА в гемограмме являются анемия, лейкоцитопения, абсолютная гранулоцитопения, относительный лимфоцитоз и тромбоцитопения, часто повышенная СОЭ. Величина всех показателей может сильно варьировать.

Анемия нормохромная, нормоцитарная. У части больных отмечается склонность к макроцитозу. Содержание гемоглобина может колебаться от 18 до 110 г/л, обычно составляет 50—80 г/л. Количество эритроцитов изменяется соответственно уровню гемоглобина. Число ретикулоцитов либо в пределах нормы, либо повышено (12—90‰) в отдельных анализах, нередко бывает сниженным (менее 0,5‰). При наблюдении за больными в динамике в 78,7% случаев четко выявляется склонность к ретикулоцитозу. Нормобласты в периферической крови выявляются в 7,6% случа-

ев, сравнительно чаще при ГА с синдромом внутрисосудистого гипергемолиза. Количество этих клеток обычно не превышает 3%.

Наряду с анемией важным гематологическим признаком ГА является лейкопения. Она может достигать $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ и менее, но чаще число лейкоцитов колеблется в пределах $1,5-2,5 \cdot 10^9/\text{л}$. Лейкопения развивается главным образом за счет нейтропении, глубина которой составляет $1,9-0,15 \cdot 10^9/\text{л}$ (2—40%).

Количество лимфоцитов может находиться в физиологических пределах, быть сниженным или повышенным, но у большинства больных составляет 50—98%.

Появление бластов в гемограмме не свойственно ГА, лишь у особо тяжелобольных, по нашим данным, в лейкоконцентрате периферической крови можно обнаружить небольшие количества бластов (0,5—1,2%), в 53,3% случаев обнаруживается сдвиг лейкоцитарной формулы влево, обычно до метамелоцитов (0,5—2,5%), палочкоядерных нейтрофилов (до 15%), значительно реже — до миелоцитов (0,5—2%).

Количество эозинофилов остается в пределах нормы у 75,9% больных, в 15% случаев они отсутствуют и в 8,6% наблюдается их некоторое увеличение. Относительное нарастание количества моноцитов (до 16%) мы отметили у 18,7% больных. Однако согласно данным G. J. Eifenbein и соавт. (1979), моноцитопоз при ГА не страдает.

Особенностью лейкопении при ГА является то, что она сохраняется и в случае присоединения инфекционного процесса, а у 74,8% больных она даже нарастает.

Ведущим гематологическим признаком ГА служит и тромбоцитопения. За исключением парциального варианта (эритробластотфиоз) она очень глубокая, часто $6-10 \cdot 10^9/\text{л}$, нередко тромбоцитов и совсем не удается обнаружить в мазках крови.

При ГА обычно увеличивается СОЭ. По-видимому, это связано с определенными сдвигами в содержании белков сыворотки крови. У ряда больных повышение СОЭ можно объяснить присоединившимся инфекционным заболеванием.

При ГА цитопения сочетается с гипоплазией костного мозга, выявляемой с помощью пункции и трепанобиопсии. Мазки костного мозга бедны ядродержащими клетками, об этом же говорит и подсчет абсолютного количества миелокариоцитов. У здоровых людей их число колеблется от $50 \cdot 10^9/\text{л}$ до $150 \cdot 10^9/\text{л}$ [Ярустовская Л. Э., 1978]. У больных ГА число миелокариоцитов составляет $45-20 \cdot 10^9/\text{л}$ и менее. Однако в некоторых случаях их содержание может быть нормальным или даже повышенным ($256 \cdot 10^9/\text{л}-400 \cdot 10^9/\text{л}$), но, как правило, в отдельных очагах, так называемых горячих карманах («hot pockets»), особенно в начале заболевания. Для подтверждения диагноза ГА обязательно производится гистологическое исследование трепанобиоптата. В определенной мере об общей клеточности костного мозга можно судить и по результатам скинтиграфии костного мозга [Najean Y. et al., 1980].

В большинстве случаев по данным миелограммы содержание бластов находится в пределах нормы. На фоне бедного ядросо-держивающими элементами костного мозга имеется торможение созревания клеток нейтрофильного ряда. Количество эритро- и нормобластов более нормы (29—69,8%) отмечено в 43,3%, ниже физиологического предела (14—0,5%) — в 26,1% случаев ГА. Индекс созревания эритро- и нормобластов обычно снижен.

Содержание лимфоцитов, как мы полагаем, косвенно отражает глубину гемодепрессии. Чаще относительный лимфоцитоз составляет 30% и более. С момента публикаций о влиянии лимфоцитов на клетки эритроидного ряда этот вид клеток гемопоэза привлекает внимание многих исследователей. Действительно, даже обычное сопоставление числа лимфоцитов периферической крови, уровня гемоглобина и числа эритроцитов позволяет говорить об обратной зависимости между ними.

Количество моноцитов и плазматических клеток у большинства больных в пунктате костного мозга существенно не меняется, в отдельных случаях оно составляет 10—12%.

Мегакарициты либо не обнаруживаются, либо выявляются в виде единичных клеток без отщиповки тромбоцитов.

В пунктате костного мозга можно подсчитать количество сидероцитов и сидеробластов, отражающее не только нарушение обмена железа, но и выраженность гипоплазии кроветворения.

Стерильная пункция имеет бесспорные достоинства, но не лишена и некоторых недостатков. В частности, костномозговая пункция не отражает в достаточной мере состояния резервов гемопоэза, не дает четкого представления о соотношении деятельного и жирового костного мозга в целом, а также о структуре костной ткани. Кроме того, получаемый пунктат иногда имеет значительную примесь периферической крови. Оценивая гемо- и миелограмму, а также картину трепанобиоптата костного мозга, необходимо помнить об очаговости поражения костного мозга при ГА, когда наряду с очагами почти полного жирового замещения миелоидной ткани сохраняются участки активного кроветворения («горячие карманы») [Frisch B., Lewis S. M., 1974]. При некоторых заболеваниях, в том числе и при ГА, в отдельных случаях при стерильной пункции костный мозг получить не удается. В связи с этими обстоятельствами следует еще раз подчеркнуть, что гистологическое изучение костномозговой ткани является необходимым.

Исследования, проведенные совместно с сотрудниками патогистологической лаборатории ЦНИИГПК, показали по данным трепанобиоптата костного мозга сохранность нормальной структуры костной ткани, иногда обнаруживаются лишь небольшие очаги ее рассасывания. Вблизи костных балок часто выявляются нежные фиброретикулярные волокна и группы ретикулярных клеток. В препаратах могут встречаться опустошенные костномозговые пространства, почти всегда преобладает жировая ткань. Вблизи элементов стромы выявляются единичные клетки гемопоэза

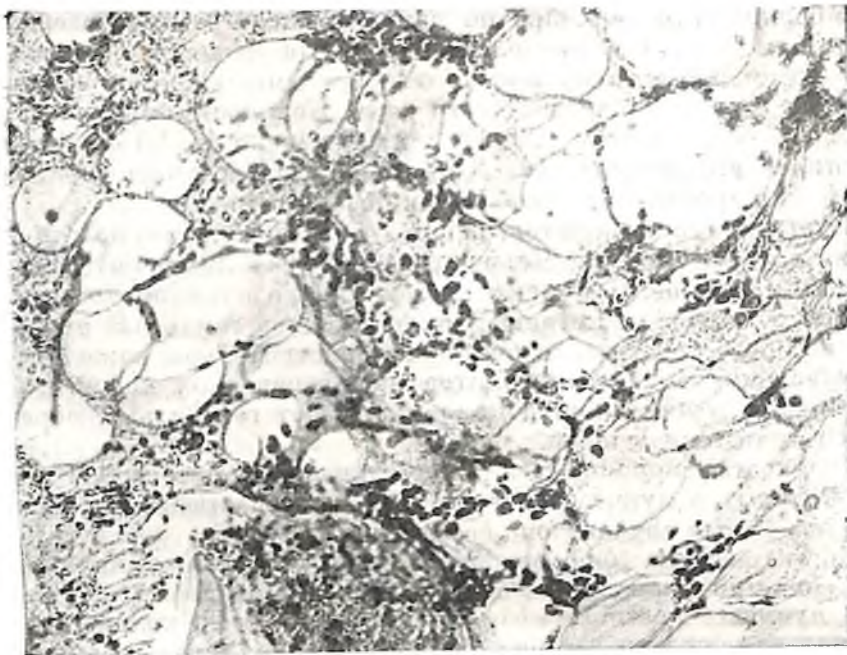


Рис. 5. Костный мозг при гипопластической анемии. Замещение миелиной ткани жировой с сохранением отдельных гемонотических очажков, отек, кровоизлияния. Трепанобиоптат. Ув. 160.

или небольшие их скопления, главным образом лимфоциты и плазматические клетки, элементы эритропоэза, единичные клетки гранулоцитопоэза, ретикулярные клетки. Часто бывают выраженные расстройства кровообращения — полнокровие, отек и кровоизлияния (рис. 5).

Одним из основных признаков ГА являются геморрагии. Наиболее часто они выражаются синяками и/или петехиями на коже и видимых слизистых оболочках, обычно сочетаются с кровоточивостью десен, носовыми кровотечениями. У женщин, как правило, менструации становятся обильными и более продолжительными. Реже (в 21,6%) бывают профузные кровотечения из желудка, кишечника, почек, продолжающиеся по несколько дней, кровоизлияния в легкие с развитием геморрагических пневмоний. Однако желудочно-кишечные и почечные кровотечения могут быть транзиторными и длиться не более 1—2 сут. Кровоточивость, даже нерезко выраженная, но плохо поддающаяся терапии, отражает тяжелое течение ГА, нередко со смертельным исходом (рис. 6). Иногда внезапное ухудшение зрения у больных ГА становится следствием кровоизлияния в глазное дно. Геморрагии могут развиваться и в области внутреннего и среднего уха, иногда могут сопровождаться снижением слуха. Локализация и частота геморрагий представлены на рис. 7.

Наблюдения показывают, что у 30,2% больных ГА с выраженной кровоточивостью развиваются геморрагии в головной мозг и/или его оболочки.

Гранулоцитопения при ГА предрасполагает к развитию инфекционных осложнений. Наиболее часто возникают пневмонии, инфильтраты или абсцессы в месте инъекций (нередко после образования гематомы). При тяжелом течении заболевания бывают парапроктиты, гнойно-некротические процессы в промежности, сепсис.

ГА сама по себе не сопровождается лихорадкой, температура повышается в случае присоединения инфекции. Лихорадка может быть субфебрильной, ремиттирующей, интермиттирующей с размахами от 37 °С до 40 °С. У некоторых больных при высокой температуре инфекционных очагов не обнаруживается и тогда, надо полагать, она связана с апластическим кризом, так как при этом резко ухудшаются показатели гемопоэза. Это служит неблагоприятным прогностическим признаком.

У больных ГА обычно появляются одышка и сердцебиение при физическом напряжении и даже в покое. Нередко больные отмечают «зампранье» и боли в области сердца. Все эти явления больше выражены при глубокой анемии. У многих больных



Рис. 6. Кровоизлияния при гипопластической анемии.

а — в стенку легочных сосудов. Ув. 160; б — в головной мозг (макропрепарат)

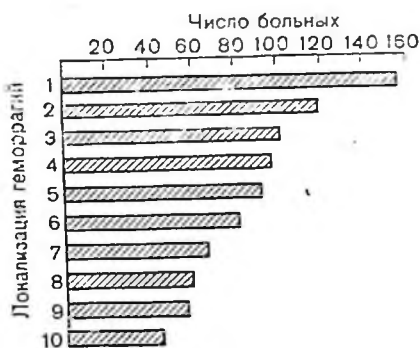


Рис. 7. Геморрагии при гипопластической анемии. Локализация и частота.

1 — кожа; 2 — десны; 3 — губы; 4 — глазное дно; 5 — слизистая оболочка полости рта; 6 — слизистая оболочка носа; 7 — матка; 8 — головной мозг; 9 — конъюнктивы; 10 — другие области.

обнаруживается застой в легких, а в терминальной фазе заболевания нередко развивается отек.

При ГА печень обычно не бывает увеличенной. Только у 4,2% наблюдаемых нами больных ее нижний край пальпировался на 1—2 см ниже реберной дуги. По гистоморфологическим данным Н. С. Розановой, в печени наряду с жировой инфильтрацией различной выраженности часто обнаруживаются участки некроза и явления гемосидероза.

У больных ГА увеличения селезенки почти, как правило, нет. Гиперплазия этого органа, даже небольшая, требует дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, в первую очередь с острым лейкозом, лимфомой, хроническими гепатитом, болезнью Маркьяфавы — Микеле, сидеробластной анемией.

Клинические наблюдения подтверждаются и патологоанатомическими данными. На аутопсии, как правило, обращают на себя внимание небольшие размеры селезенки, масса которой колеблется от 55 до 250 г и чаще составляет 60—120 г. При микроскопическом исследовании нередко обнаруживается фиброадения пульпы селезенки с уменьшением размеров ее фолликулов.

Ни у одного из наблюдаемых нами больных как клинически, так и патологоанатомически не наблюдалось увеличения лимфатических узлов. При микроскопическом исследовании выявляются расширение синусов, значительное уменьшение массы лимфатической ткани, много гемосидерина.

При ГА нет каких-либо закономерных нарушений функции желудочно-кишечного тракта. Боль в животе чаще связана с геморрагиями в слизистой оболочке желудка и кишечника, в брыжейке.

отмечаются учащение пульса, приглушение тонов сердца, систолический шум над верхушкой или всей поверхностью сердца и увеличение его поперечника. При патологоанатомическом исследовании иногда обнаруживаются мелкоточечные кровоизлияния в миокард и перикард.

Среди различных осложнений ГА наиболее часты пневмонии. Мы отметили их у 70% больных и в 28,9% случаев они явились непосредственной причиной летального исхода. Патоморфологическое исследование показывает фибринозную, фибринозно-геморрагическую пневмонию с очагами некроза. У больных с выраженными гемодинамическими нарушениями

Гипопластическая анемия с синдромом пароксизмальной почной гемоглобинурии (спн.: ГА — ПНГ). У большинства больных ГА установлен внутриклеточный гипергемолиз, в 20% наблюдений внутрисосудистый, по типу ПНГ, что позволило выделить подобные случаи в самостоятельный вариант ГА.

Впервые о таком сочетании синдромов сообщили J. M. Quagliana и соавт. (1964). Однако эти авторы и другие исследователи располагали данными об очень небольшом числе больных, что не позволяло представить панораму болезни с достаточной полнотой. Наши систематические и разносторонние исследования у 24 больных ГА — ПНГ дают возможность подробно охарактеризовать данную патологию.

Изучение синдрома ПНГ, сопровождающего другое заболевание, строилось на сравнении с типичной ПНГ.

У 41% пациентов с ГА — ПНГ можно предполагать отрицательное влияние на гемопоэз лекарств или других веществ, предшествовавшее гипоплазии кроветворения и гемолизу. Возраст больных не отличается от такового при ГА, 38% случаев составили женщины. Давность ГА к моменту выявления симптомов ПНГ колеблется от 1—6 мес до 10 лет, но у большинства составляет 3—6 лет. В 30% наблюдений гипоплазия и синдром ПНГ возникают одновременно. У больных ГА — ПНГ встречаются геморрагии различной интенсивности и локализации.

К началу болезни падение уровня гемоглобина достигает 90—32 г/л, число лейкоцитов $4,6—0,9 \cdot 10^9$ /л, тромбоцитов — $54—0,4 \cdot 10^9$ /л. Относительный лимфоцитоз в периферической крови у большинства выражен сравнительно нерезко, ретикулоцитоз (чаще в пределах 12—38%) отмечен у 83,3% больных.

У всех больных ГА — ПНГ в разной степени выражены апноцитоз, пойкилоцитоз, полихроматофилия эритроцитов, но в отличие от ПНГ не обнаруживается гипохромия. Анемия нормохромная, большей частью макроцитарная. Индекс созревания эритро- и нормобластов нормальный, тогда как в типичных случаях ПНГ он снижен. Результаты исследования миеелограммы при ГА — ПНГ существенно не отличаются от таковых при обычной ГА.

У 90% больных имеются характерные признаки гипоплазии кроветворной ткани по данным трепанобиоптата подвздошной кости.

Динамическое исследование кроветворения показывает, что при ГА — ПНГ панцитопения сохраняется в 87,5% случаев на протяжении всего заболевания, гипоплазия костного мозга по данным миеелограммы — в 77% наблюдений, трепанобиопсия — у 75% больных. В 75% случаев признаки ПНГ не получили дальнейшего развития. У 33% больных заболевание не сопровождается заметными гемолитическими кризами и больные умирают при явлениях глубокой депрессии гемопоэза. Приблизительно в 42% наблюдений развивается клинко-гематологическая компен-

сация, но у 29,3% больных периодически возникают гемолитические кризы, требующие лечения.

В 21% наблюдений признаки гипоплазии кроветворения почти полностью исчезают, и клиническая картина заболевания представлена симптомами ПНГ. У наблюдаемого нами больного 24 лет на 10-м году болезни картина ГА сменилась типичной клиникой тяжелой болезни Маркьяфавы — Микеле.

Такие наблюдения привлекают к себе внимание и с точки зрения диагностической трактовки: оставить ли в таких случаях первоначальный диагноз ГА или его следует менять на ПНГ? Мы полагаем, что у таких больных нужно диагностировать болезнь Маркьяфавы — Микеле, указав на ее развитие после гипоплазии кроветворения.

Поскольку нарушения обмена железа принципиально различны у больных ГА и ПНГ, его показатели можно использовать в дифференциальной диагностике между ними. Так, при ГА — ПНГ уровень железа сыворотки почти всегда значительно повышен, лишь иногда снижаясь до нормы, насыщение трансферрина либо повышено, либо нормально, а у больных ПНГ эти показатели имеют явную тенденцию к снижению [Файнштейн Ф. Э., Турбина Н. С., 1973].

При повторных исследованиях содержания железа в суточной моче у 36% больных ГА — ПНГ отмечается его транзиторное кратковременное увеличение, но не более 3,6 мг/сут. У остальных содержание этого металла не превышает нормы. Иными словами, при ГА — ПНГ железа с мочой выделяется значительно меньше, чем обычно при типичной ПНГ.

Как уже указывалось, ГА характеризуется генерализованным гиперсидерозом. Среди наблюдаемых нами больных ГА — ПНГ 18 живы и о генерализации сидероза у них можно судить по избыточному содержанию железа в коже, селезенке (после спленэктомии), трепанобиоптатах подвздошной кости, количеству сидеробластов и сидероцитов костного мозга.

Все перечисленные тесты у этих больных показывают избыточное отложение железосодержащего пигмента в органах и тканях, причем принципиально не отличающееся от такового при ГА без избыточного интраваскулярного гемолиза. С помощью ^{59}Fe у больных ГА — ПНГ выявлены типичные для гипоплазии изменения: малая утилизация введенного железа (39—41%), замедленный клиренс плазмы (2—3 ч) и депонирование элемента главным образом в печени и селезенке.

Нарушение обмена железа по типу ГА подтверждается также особенностями содержания сидероцитов и сидеробластов в костном мозге. Если при ПНГ число этих клеток уменьшено, как в случаях любой железodefицитной анемии, то у больных ГА — ПНГ их количество либо нормально, либо повышено, иногда выявляются кольцевые формы сидеробластов.

При ГА — ПНГ средний диаметр эритроцитов колеблется от 6,9 до 8,8 мкм, а сферический индекс имеет тенденцию к сниже-

нию (2,5—3,2). Ретикулоцитоз большей частью невысокий (11—47%). То же можно сказать и в отношении свободного билирубина сыворотки, который обычно не превышает 25,3—57,6 мкмоль/л. Уробилин иногда значительно увеличивается (143—467,5 мг/сут).

Уровень свободного гемоглобина плазмы большей частью остается нормальным, лишь иногда повышаясь до 120—275 мкмоль/л и совсем редко до 425—1100 мкмоль/л. Гемоглобинурию нам ни разу вызвать не удалось.

Итак, можно считать, что выраженность внутрисосудистого гипергемоллиза у больных ГА — ПНГ невелика. Тем не менее его необходимо учитывать при возникновении гиперкоагуляционного синдрома и тромбоза.

С помощью ^{51}Cr изучены продолжительность жизни эритроцитов и топография гемоллиза в острой фазе болезни. Обнаружены те же закономерности, что и при обычной ГА.

Можно считать, что в случаях ГА избыточное разрушение качественно неполноценных эритроцитов происходит главным образом в селезенке независимо от усиления внутрисосудистого гемоллиза. Это положение подтверждается также гистологическим исследованием препаратов селезенки после спленэктомии: повышенное количество гемолизированных эритроцитов и увеличение внутри- и внеклеточного гемосидерина.

Таким образом, у всех больных ГА — ПНГ гемолитический компонент смешанный, хотя у одних больных в начале заболевания он преимущественно внутриклеточный, а затем проявляются признаки усиления внутрисосудистой деструкции эритроидных клеток, у других он с момента возникновения болезни имеет черты того и другого вида гипергемоллиза [Турбина Н. С. и др., 1976; Файштейн Ф. Э., Турбина Н. С. и др.; 1972].

Относительно взаимосвязи ГА и ПНГ можно высказать следующие соображения. Если гипоплазия кроветворения и синдром типа ПНГ возникают одновременно, то напрашивается вывод об их возможной этиологической и патогенетической общности [Dameshek W., 1967]. Хотя, безусловно, это предположение спекулятивно. Единственное доказательство — у многих больных в анамнезе контакт с вредными факторами или лекарственными веществами, обладающими как гемодепрессивными свойствами, так и способностью вызывать внутрисосудистый гемоллиз. В частности, это хлорамфеникол, ионизирующая радиация, для которых доказана способность вызывать гипоплазию кроветворной ткани и интравазальную деструкцию эритроцитов с гемоглобинурией [Beal B. W. et al., 1964; Dreyfus B. et al., 1969, и др.].

Вместе с тем нельзя не упомянуть мнение некоторых авторов о депрессии кроветворной ткани как благоприятном условии для возникновения других болезней — ПНГ, лейкоза, сидеробластной анемии (клоновая эволюция в несостоятельном костном мозге) [Geary C. G. et al., 1974, и др.].

Однако это не объясняет всех вариантов сочетания ГА и ПНГ.

При анализе клинического течения ГА с синдромом внутрисосудистого гипергемолиза типа ПНГ возникает мысль о не выясненном еще дефекте в ферментных или гормональных системах, связанных с продукцией костномозговых клеточных элементов. Быть может, какие-то из них поражаются не всегда одновременно и не всегда в определенных сочетаниях, что создает разнообразие во времени появления, симптоматике и выраженности обсуждаемых синдромов. Основываясь на этих высказываниях, можно объяснить возникновение ПНГ и как самостоятельной болезни, и как синдрома даже после длительной фазы угнетения кроветворения.

Скорее всего случаи ГА — ПНГ можно рассматривать не как сосуществование двух болезней, а как результат динамики патологического процесса. Знание сложного комплекса клинических проявлений таких изменений в гемопоэзе позволяет врачу своевременно назначить ряд исследований и по их результатам выбрать адекватное лечение.

Эритробластофтиз (синонимы: эритроидная гипоплазия, парциальная красноклеточная аплазия) характеризуется резким уменьшением числа эритроидных клеток в костном мозге и ретикулоцитов в периферической крови, ведущим к тяжелой нормохромной, нормоцитарной анемии. Парциальная красноклеточная аплазия (ПККА) требует специального обсуждения, поскольку она имеет существенные отличия от ГА.

Большинство исследователей рассматривают это заболевание в группе ГА, отдельные авторы [Идельсон Л. И. и др., 1975] — среди аутоиммунных гемолитических анемий с поражением эритропоэза на уровне костного мозга.

Впервые хроническая приобретенная красноклеточная аплазия была описана Р. Kaznelson в 1922 г., наследственная у детей — Л. К. Diamond, F. Blechan в 1938 г. Среди приобретенных форм различают первичные и вторичные. Данное заболевание довольно редкое: даже в общей популяции больных ГА оно составляет не более 6%.

Этиология приобретенного первичного эритробластофтиза в большинстве случаев остается не установленной, у некоторых больных возникновение болезни можно связать с применением различных медикаментозных препаратов миелодепрессивного или миелотоксического действия, ПККА нередко сочетается с тимомой и/или различными заболеваниями иммунной природы (по нашим данным, — в 52,3% случаев с хроническим гепатитом). Она отмечена при большой миастении, диссеминированной красной волчанке, инфекционных заболеваниях, колите, гемобластозе. Нарушение гемопоэза по типу эритробластофтиза иногда предшествует острым лейкозам [Foy H., Kondi A., 1968].

Патогенез ПККА довольно интенсивно изучается в последние годы, прежде всего с точки зрения уровня поражения. Поскольку основным проявлением заболевания служит селективная эритроидная гипоплазия, то не исключается, что объектом патологического воздействия является комитированная клетка-предшествен-

ник. По экспериментальным данным, она может поражаться непосредственно (ПККА I тип) или опосредованно, в результате нейтрализации нормальной функции эритропоэтина (ПККА II тип).

Повышение содержания эритропоэтина в плазме и моче больных ГА, в том числе ПККА, известно с конца 60-х годов текущего столетия. Однако более систематизированное изучение эритропоэтина проведено позже. Мысль о возможной инактивации циркулирующего гормона возникла после получения данных об усилении эритропоэза под влиянием нормальной донорской плазмы [Peschle S. et al., 1978]. Затем была доказана биологическая и иммунологическая сохранность молекулы эритропоэтина у больных ГА. Показано, что ингибитор относится к фракции IgG и представляет собой антитело.

Наряду с этим из патогенетических факторов в развитии ПККА, по мнению других авторов, имеет значение образование аутоантител к ядрам эритробластов [Идельсон Л. И. и др., 1975; Krantz S. B., 1970, и др.]. Возможно, следует учитывать роль Т-лимфоцитов в регуляции гемопоэза, осуществляющих контроль за дифференцировкой и пролиферацией эритропоэтиннезависимых клеток [Hanada T. et al., 1984]. Нарушение гемопоэза может сопровождаться образованием аутоантител против эритроидных предшественников или угнетением их пролиферации. При этом проэритробласты и базофильные эритробласты имеют мегалобластные черты. Возможно, что они появляются в результате токсического действия аутоантител против вновь синтезированного антигена (или антигенов) этих клеток.

Таким образом, есть основания предполагать, что ПККА развивается как гуморально опосредованное аутоиммунное заболевание по меньшей мере с двумя вариантами патогенеза. Однако ингибитор к эритропоэтину удается обнаружить не у всех больных, колебания уровня эритропоэтина четко не согласуются с выраженностью малокровия, не всегда удается выявить и антитела к ядрам эритробластов. Кроме того, иммуносупрессивная терапия эффективна далеко не у всех больных. Еще не ясно, являются ли иммунные нарушения первичными, тем более что обнаружены дефекты в микроокружении стволовых клеток [Ershler W. B. et al., 1980].

Патогенез ПККА при других заболеваниях не изучен. Предполагается, что он не такой, как при истинном эритробластофтизе. В частности, при ПККА, предшествующей бластозу костного мозга, сопутствующей хроническому лимфолейкозу, в сыворотке крови ингибитор эритроидных клеток не обнаруживается. Имеются лишь сообщения о выявлении у больных тимомой антител против ядерного антигена эритробластов. Вторичная ПККА может существенно влиять на течение основного заболевания.

Клинически ПККА проявляется прежде всего глубокой, рефрактерной к антианемическим препаратам анемией. В костном мозге число эритроидных клеток уменьшено, часто при относительной

сохранности его общей клеточности и других ростков кроветворения. Количество лейкоцитов и тромбоцитов либо нормально, либо умеренно снижено. Лейкоцитарная формула не изменена или имеется сдвиг влево до единичных миелоцитов.

Встречаются случаи эритробластофтиза с увеличенным числом эритроидных клеток в костном мозге, но созревающих до стадии базофильного или полихроматофильного эритробласта с последующим интрамедуллярным разрушением.

В связи со снижением продукции эритроидных клеток или неадекватным эритропоэзом содержание ретикулоцитов и эритроцитов в периферической крови резко уменьшено. Анемия обуславливает жалобы больных на повышенную утомляемость, прогрессирующую слабость, одышку даже при незначительной физической нагрузке, сердцебиения. Кожные покровы бледные. Геморрагического синдрома обычно нет. Печень, селезенка и лимфатические узлы, как правило, не увеличены, но у отдельных больных селезенка бывает немного гиперплазирована, что подтверждается рентгенологически. Заметной температурной реакцией парциальная красноклеточная анемия не сопровождается.

Эритробластофтиз характеризуется глубоким нарушением обмена железа. Это проявляется высоким уровнем железа сыворотки и генерализованным гиперсидерозом органов и тканей, особенно печени, селезенки и костного мозга.

Нужно иметь в виду, что депрессия эритропоэза с течением времени может распространиться и на другие ростки кроветворения, и тогда заболевание приобретает черты классического варианта ГА.

Дифференциальная диагностика ПЖКА строится с учетом возможного ее развития прежде всего при тимоме, системной красной волчанке, септическом эндокардите, истинных опухолях, гепатитах, в качестве префазы бластоэза костного мозга («прелейкемия»).

В план обследования больного включают рентгенографию средостения, анализ крови на ЛЕ, ревматоидные пробы, посевы крови, рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта, шпелографию, сканирование печени и селезенки; по показаниям делают чрескожную пункционную биопсию печени.

Лечение ПЖКА включает трансфузии эритроцитной массы с целью купирования малокровия. Показания к назначению иммунодепрессантов спорны, тем не менее отдельные авторы отмечали положительное действие, например, циклофосфида — одного или в сочетании с антилимфоцитарным глобулином (АЛГ) [Marmont A. et al., 1975; Marmont A., 1978]. Преднизолонотерапия обычно малоэффективна. Имеются сообщения о положительном эффекте спленэктомии при обнаружении в плазме крови ингибитора эритропоэтина. В аналогичной ситуации с успехом применен плазмаферез, антилимфоцитарный глобулин [Marinone G. et al., 1981; Clark D. A. et al., 1984; Khelif A. et al., 1985]. Некоторые исследователи отмечали развитие ремиссии после хирургического

удаления селезенки с последующей иммуносупрессивной терапией.

Используются препараты, способные выводить из организма излишки железа, например десферал, аскорбиновая кислота. У некоторых больных ПККА удается получить ремиссию с помощью андрогенов. Не исключается спонтанное выздоровление. После удаления тимомы в 25—30% случаев наступала ремиссия [Safdar S. H. et al., 1970].

Однако гемопозз улучшается не более чем у 30—50% больных независимо от метода лечения. Очевидно это объясняется тем, что механизм развития ПККА обуславливается многими факторами, а терапия недостаточна для коррекции возникающих нарушений.

Синдром Дайемонда — Блекфэна — наследственный эритробластофтиз встречается в детском возрасте. При этой патологии в части случаев в сыворотке крови присутствует ингибитор эритропоэтина, возможно, блокирующий рецепторы, необходимые для взаимодействия между эритропоэтином и эритропоэтин-чувствительными клетками эритропоэза. Придается также значение изменению функции Т-лимфоцитов [Cornaglia-Ferraris P. et al., 1981]. У отдельных больных получен положительный эффект под влиянием 6-меркартопурина или АЛГ, что позволяет предположить нарушения в иммунной системе [Koenig H. M. et al., 1979; Steinberg M. H. et al., 1980]. Кроме того, лимфоциты периферической крови больных наследственной ПККА вызывают эритроидную аплазию. Показано также, что эритропоэтин теряет свою активность. Наконец, экспериментальные данные указывают на возможный дефект в эритроидных клетках-предшественниках.

Клинические проявления наследственной ПККА у детей аналогичны таковым у взрослых. Основным средством лечения являются переливания эритроцитарной массы. Они позволяют детям дожить до 8—15 лет, после чего у части из них наступает спонтанное улучшение.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагностика ГА обычно не бывает трудной. Пангемоцитопения и миелокардиоцитопения с относительным лимфоцитозом, преобладание жировой ткани над деятельной в трепанобиоптате костного мозга без увеличения селезенки и лимфатических узлов достаточны для верификации диагноза. Почти постоянным признаком болезни служат геморрагический синдром, гиперспердинемия и генерализованный гиперсперидроз органов и тканей.

Однако встречаются случаи ГА с довольно сохраненным нейтропоэзом, нормальным количеством лейкоцитов и/или нормальной клеточностью костного мозга в пунктате и/или преобладание жировых клеток в трепанате выражено нерезко. Иногда практически отсутствуют геморрагии. Должно вызывать сомнение в диагнозе

ГА и нормальное количество сидеробластов, нормальное содержание транспортного железа сыворотки, насыщение трансферрина.

Наряду с этими особенностями ГА может осложниться внутрисосудистым гипергемолизом типа ПНГ, который в определенной мере меняет клинику болезни.

Гипоплазия кроветворения по типу ГА может сопровождать многие заболевания постоянно или эпизодически (опухолы, туберкулез, гемолитические анемии и др.). Депрессия кроветворной ткани иногда предшествует бластной трансформации костного мозга.

При проведении дифференциальной диагностики ГА прежде всего следует дифференцировать с лейкозом. При этом необходимо не только исследовать гемограмму и миелограмму, но и произвести трепанобиопсию костного мозга, так как иногда только его гистологическое изучение обнаруживает увеличение количества бластных клеток. Показано также исследование лейкоконцентрата периферической крови с целью выявления бластемии.

Желательно уточнить размеры селезенки с помощью рентгенологического [Новикова Э. З., 1982] и/или радионуклидного исследования [Карпов А. П.], так как перкуторно и пальпаторно не всегда удается получить правильное представление о ее величине.

Исследования последних лет, проведенных совместно с Р. А. Омаровой, позволяют выделить ориентировочные критерии дифференцировки ГА с так называемыми прелейкемиями. Так, при ГА, предшествующей острому лейкозу, чаще имеется сдвиг влево до единичных миелоцитов по гемограмме, в трепанобиоптате костного мозга в 40% наблюдений выявляются мелкие очаги скопления бластов. В лейкоконцентрате периферической крови обнаруживают бласты в пределах 0,5—9%. У некоторых больных ГА возможна небольшая (0,5—1,2%) бластемия, но она обычно транзиторная и является неблагоприятным прогностическим признаком.

У больных ГА селезенка почти, как правило, не увеличивается, но в 21% наблюдений, в которых ГА предшествовала большому бластозу костного мозга, она гиперплазировалась уже в периоде гипоплазии костного мозга.

Довольно часто хронические гепатиты (хронический активный, персистирующий и др.), циррозы печени сопровождаются гематологическими нарушениями по типу ГА [Тенцова И. А., Турбина Н. С. и др., 1980]. В программу исследования больных ГА обязательно должны входить пробы для выявления функционального состояния печени: активность аминотрансферазы, тимоловая проба, сканирование печени и селезенки, при возможности биопсия печени и др. Эти исследования необходимо повторять, так как иной раз отклонения в функции печени проявляются не сразу и клиника болезни представлена лишь признаками депрессии кроветворения, за которой можно не разглядеть основное заболевание.

Вместе с тем установление диагноза имеет существенное значение для выбора программы лечения. В частности, при хроническом активном гепатите могут длительно использоваться глюкокортикоидные гормоны, которые положительно влияют на кроветворение, чего не наблюдается при идиопатической ГА. Весьма сложен вопрос о спленэктомии. Безусловно, в острый период хронического активного гепатита — ГА удаление селезенки не показано, но когда значительно улучшаются функциональные пробы печени, а кроветворение еще дефектно, например, сохраняется глубокая тромбоцитопения или анемия, требующая постоянных гемотрансфузий, удаление этого органа целесообразно, тем более, что имеются основания рассматривать патогенез изменений гемопоеза при хронических гепатитах с позиций иммунного конфликта.

Клинические особенности ГА у больных хроническими гепатитами определить трудно. Может быть, чаще гипоплазия бывает более очаговой, поскольку при сцинтиграфии костного мозга накопление радионуклида в нем активнее, чем в случаях идиопатической ГА, электронная микроскопия показывает более выраженную эритрофагию, а вблизи эритробластических островков появляются лимфоциты и плазматические клетки.

Необходима дифференциальная диагностика ГА и остеобластической формы метастазов рака, требующей лечения, не применяемого при ГА.

При дифференциальной диагностике указанных заболеваний следует иметь в виду, что возраст больного и отсутствие похудания не играют большой роли, поэтому программа обследования больных с депрессией кроветворения обязательно предполагает выявление злокачественного новообразования (рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта, органов грудной клетки, почек, консультация гинеколога и уролога, трепанобиопсия и др.). Кстати, трепанобиопсия может оказаться весьма информативной, обнаруживая комплексы атипичных клеток в костном мозге.

Депрессия кроветворной ткани может сочетаться с опухолями легких, почек, предстательной железы, матки, яичников, но наиболее часто — со злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта. Приводим историю болезни.

Больная М. В., 17 лет, поступила в хирургическую клинику 10.03.69 г. с жалобами на периодические носовые и десневые кровотечения, слабость. Считает себя больной с мая 1968 г., когда впервые почувствовала резкую общую слабость. При первом исследовании крови было выявлено снижение гемоглобина до 38 г/л. В больнице по месту жительства была диагностирована гипопластическая анемия и проведено лечение гемотрансфузиями, преднизолоном по 60 мг/сут (на курс 8 г). Переливания крови сопровождались ознобами и повышением температуры до 38 °С. Уровень гемоглобина повысился, но не надолго, в январе 1969 г. к анемии присоединились десневые и носовые кровотечения. Кожа приобрела землистый цвет.

Анализ крови от 09.01.69 г.: Нв 43 г/л, л. $0,250 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 82 мм/ч, э. 1, пс. 5, лимф. 42, мон. 2, тр. $3 \cdot 10^9$ /л. В миелограмме: бл. 0,5, лимф. 1%, эрбл и нбл. 51%. Анализ крови от 01.03.69 г.: Нв 86 г/л, л. $1,7 \cdot 10^9$ /л, тр.— $56,2 \cdot 10^9$ /л.

Для спленэктомии больная была направлена в Центральный институт гематологии и переливания крови. При поступлении общее состояние удовлетворительное. Геморрагий нет. Подкожный жировой слой выражен умеренно. Периферические лимфатические узлы, печень и селезенка не увеличены. Анализ крови от 13.03.69 г.: Нв 70 г/л, эр. $2,1 \cdot 10^{12}$ /л, л. $0,8 \cdot 10^9$ /л, лимф. 77%, тр. $15,6 \cdot 10^9$ /л, рц. 0. Проба Кумбса отрицательная, кислотная и сахарозная пробы отрицательные. В стерильном пунктате: миелокариоцитов $19,2 \cdot 10^9$ /л, бл. 0,8, лимф. 21,8, красный росток 67,4%. В трепанобиопате от 26.03.69 г. очаги кровонизлияний в опустошенной строме. Увеличено количество жировых клеток. Среди отдельно лежащих миелокариоцитов основная часть клеток представлена лимфоретикулярными клетками, есть плазматические клетки, ядерные формы красного ряда. Имеются отложения железосодержащего пигмента в виде небольших глыбок. Заключение: аплазия кроветворения в данном участке костного мозга.

Функциональные пробы печени в пределах нормы. С 07.04.74 г. у больной повысилась температура тела до $37,8^\circ\text{C}$. Клинических и рентгенологических признаков воспаления легких нет. Тем не менее назначены антибиотики, лечение гемотрансфузиями продолжено, преднизолон постепенно отменен. 13.04 появились сильные схваткообразные боли в правой подвздошной области, температура $38,7^\circ\text{C}$. Диагностирован острый аппендицит и произведено удаление слепого отростка. На операции были обнаружены отечная, воспаленная слепая кишка с плотной инфильтрацией стенок и салышка, мелкоочаговые кровонизлияния на стенке слепой кишки. Микроскопически: слизистый слой червеобразного отростка в одном из участков истончен. В подслизистом слое имеется липоматоз и небольшой склероз. Сосуды оболочки расширены, имеются небольшие периваскулярные гистиоцитарные инфильтраты, участки кровонизлияний и отек. Острых воспалительных изменений в червеобразном отростке не найдено.

В послеоперационном периоде температура стойко держалась на высоких цифрах (до 40°C), количество лейкоцитов — в пределах $0,4-0,25 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты не выявлялись, хотя уровень гемоглобина достигал 110,8 г/л под влиянием гемотрансфузий. 28.04. произведена релапаротомия, обнаружен некроз стенки слепой кишки размером 4×5 см. Некротические ткани удалены. Однако состояние больной не улучшилось и 05.05 она умерла.

На аутопсии: рак слепой кишки с метастазами в регионарные лимфатические узлы и печень. Гипоплазия кроветворения.

В этом наблюдении обращают на себя внимание довольно значительная (почти 2 года) длительность гипопластического состояния кроветворения и развитие истинного опухолевого процесса в очень молодом возрасте. В типичную картину ГА не укладываются лишь долгое отсутствие геморрагий и «немотивированная» высокая лихорадка. Эта история болезни показывает, насколько необходимо тщательное обследование больных ГА, в частности с неясной лихорадкой, для исключения другого заболевания и в первую очередь опухолевого процесса.

Гипоплазия кроветворения может развиваться как синдром при туберкулезном процессе, но наряду с этим туберкулез может сочетаться и с истинной ГА [Любимова Л. С., Турбина Н. С. и др., 1968; Ulku В. et al., 1982].

В качестве примера можно привести одно наше наблюдение.

Больной Г. К., 52 лет, считает себя больным с ноября 1967 г., когда впервые появились быстрая утомляемость, кашель и периодическое повышение температуры до 40°C . В январе 1968 г. были выявлены снижение содержания гемоглобина до 40 г/л, лейко- и тромбопения. Диагностирована гипопластическая анемия. Проведено лечение гемотрансфузиями с положи-

тельным эффектом. В апреле 1969 г. ухудшение: снижение уровня гемоглобина, снова появился кашель. Анализ крови: Hb 68 г/л, эр. $2,8 \cdot 10^{12}/л$, л. $2,8 \cdot 10^9/л$, лимф. 96%. Миелограмма: бл. 4%, лимф. 68,6%. Геморрагий не было, несмотря на стойкую тромбоцитопению. Лечение гемотрансфузиями (всего 13), преднизолоном по 30 мг/сут (всего 2 р) на этот раз оказалось малоэффективным. При поступлении в ЦНИИГПН 01.08.69 г. состояние средней тяжести. Кожные покровы бледны. Подкожный жировой слой развит слабо, склеры слегка иктеричны. Периферические лимфатические узлы, печень и селезенка не увеличены. Билирубин 8,5 $\mu\text{моль}/л$ свободный, прямая проба Кумбса положительная. Миелограмма от 12.08.69 г.: бл. 3,4%, лимф. 83,2%, красный росток 3,8%, пт. кп. 0,4%, встречаются скопления ретикулярных клеток, остеокласты, мегакариоциты (единичные в препарате), в редких полях зрения — свободно лежащие единичные тромбоциты.

В трепанате костного мозга на фоне общего рассасывания костной ткани видны участки оживления эндоста. Некоторые полости заполнены тканью типа грануляционной, среди которой видны отдельные фибробласты, гистиоциты, лимфоидные элементы. В других полостях строма крупнопочечного строения с отдельными элементами фиброретикулярной ткани. Элементы нормального гемопоэза почти отсутствуют. Среди единичных сегментодержащих лейкоцитов, элементов красного ряда видны крупные темные клетки и клетки с небольшим круглым ядром, богатым хроматином, дифференцировать которые не представляется возможным. Заключение: подобная картина может наблюдаться при неоплазме, туберкулезе, бруцеллезе и других хронических инфекциях.

Таким образом, полученные данные указывали на угнетение кроветворения при каком-то другом заболевании. Поскольку у больного было периодическое повышение температуры (до $38-39^{\circ}\text{C}$) и кашель, в первую очередь требовалось исключить туберкулез легких. Однако кроме петрифицированных лимфатических узлов слева, свежих изменений в легких не выявлено. При рентгенологическом исследовании желудочно-кишечного тракта патологии не обнаружено. Многократные посевы крови были отрицательными. Сканографическое исследование печени также не облегчило диагностику. Состояние больного постепенно ухудшалось, он стал худеть, лихорадка оставалась на высоких цифрах, признаки депрессии гемопоэза нарастали, развились правосторонняя нижнедолевая пневмония, некротический стоматит. При явлениях сердечной слабости больной умер. На аутопсии: цирротический туберкулез легких с милиарным распространением процесса (легкие, селезенка, лимфатические узлы, печень), вторичный миелофиброз с угнетением кроветворения, правосторонняя пневмония.

Данное наблюдение демонстрирует несколько важных клинических аспектов и в первую очередь трудности в установлении основного заболевания. Тем не менее высокая лихорадка при обнаружении петрифицированных очагов в лимфатических узлах корня левого легкого и гистологическая картина костного мозга должны были навести на мысль о целесообразности использования антитуберкулезных средств, хотя бы потому, что у больного применялся преднизолон. Эта история болезни может служить примером и того, насколько глубоким бывает угнетение гемопоэза при другом заболевании.

Поскольку у больных ГА имеется очаговое поражение костного мозга и вначале заболевание может протекать с сохраненной его клеточностью в области грудины, а при приобретенной сидеробластной анемии (СА) возможно развитие апластических кризов [Турбина Н. С. и др., 1975], целесообразна дифференциальная диагностика этих заболеваний. Это нужно еще и потому, что как ГА, так и СА сопровождаются сходными нарушениями в обмене

железа: гиперсидеринемией, гиперсидерозом органов и тканей. СА довольно часто сопровождается гиперплазией селезенки и печени, правда сначала они могут быть увеличены незначительно. В отличие от ГА при СА часто отмечается гипохромия эритроцитов.

Как уже упоминалось, при ГА число сидеробластов достигает значительных величин и даже есть кольцевые формы. Однако их количество несравненно больше у больных СА [Турбина Н. С. и др., 1975]. Кроме того, исследования с ^{51}Cr выявляют ускоренный или нормальный клиренс плазмы у больных СА и замедленный в случаях ГА. Динамическое наблюдение за гемопоэзом обнаруживает его дальнейшее угнетение при ГА, а в случаях СА — увеличение клеточности. Развитие ГА почти постоянно сопровождается геморрагиями, для СА этот симптом не характерен.

Определенные диагностические трудности возникают при сочетании синдромов депрессии кроветворной ткани и внутрисосудистого гипергемолита типа ПНГ. ПНГ проявляется анемией, склонностью к лейкопении и тромбоцитопении, повышением уровня свободного билирубина и гемоглобина сыворотки, гемосидеринурией и положительными пробами Хема и Хартмана. Перечисленное сочетание симптомов характеризует болезнь Маркьяфавы — Микеле. Когда на фоне угнетения кроветворения одновременно с его возникновением появляются признаки ПНГ, то конкретный диагноз поставить сложно, но необходимо, поскольку подходы к терапии при ГА и ПНГ различны. Особенно это касается спленэктомии и применения препаратов-комплексонов (типа десферала). К сожалению, в настоящее время клиника еще не располагает методами, которые позволили бы точно обозначить основной патологический процесс в такой ситуации. Одни авторы предлагают подобные случаи рассматривать как ГА с компонентом ПНГ [Турбина Н. С. и др., 1974; Quagliana J. M. et al., 1964, и др.], другие полагают, что правильнее отнести подобное сочетание к атипичным вариантам болезни Маркьяфавы — Микеле [Берлинер Г. Б. и др., 1969; Алексеев Г. А., 1973; Идельсон Л. И., и др., 1975, и др.]. Наконец, не исключают и того, что в условиях депрессии гемопоэза легче возникает мутация в стволовой клетке с последующим образованием клона ПНГ-дефектных эритроцитов [Lewis S. M., Dacie J. V., 1967].

До недавнего времени считалось, что исследования миелограммы и особенно трепанобиоптата подвздошной кости в сочетании с положительными пробами Хема и Хартмана достаточно для дифференциальной диагностики ГА и ПНГ. Однако оказалось, что считавшиеся строго специфичными для ПНГ тесты Хема и Хартмана могут быть положительными и при многих других болезнях (истинных опухолях, лейкозах, наследственном микросфероцитозе, болезни Фанкопи, миелофиброзе и др.). Тогда были проведены специальные исследования этих проб, показавшие, что причины их положительных результатов могут быть различными. Так, в случаях аутоиммунной гемолитической анемии была обна-

ружена ложноположительная проба Хема из-за повышения титра тепловых гемоллизинов. Указанные пробы при других заболеваниях не столь резко положительны, как при ПНГ, часто они бывают положительными непостоянно, тест Хартмана более специфичен для ПНГ, чем проба Хема. Этими признаками можно пользоваться в дифференциальной диагностике. Действительно, у больных ГА — ПНГ указанные пробы в большинстве случаев были слабо положительными и то далеко не всегда постоянно, а иной раз затем становились отрицательными. Кроме того, имеются сообщения о более чувствительном для ПНГ тесте — выявлении атипично легких эритроцитов на градиенте плотности [Зотиков Е. А. и др., 1983].

Для ГА — ПНГ характерен смешанный гипергемоллиз, а при ПНГ он преимущественно интравазальный.

В отличие от истинной ПНГ сочетание синдромов ГА и ПНГ редко сопровождается возникновением тромбозов, стойкое увеличение печени отмечается не более чем в 8,3% случаев, не бывает гипохромии эритроцитов, содержание сидеробластов и сидероцитов в костном мозге приближается к показателям, характерным для ГА.

Почти то же можно сказать и в отношении уровня свободных порфиринов в эритроцитах, особенно протопорфирина, содержание которого либо снижено, либо нормально, тогда как при гемолитических анемиях его нарабатывается больше нормы [Идельсон Л. И., 1968].

Перечисленные особенности ГА — ПНГ являются критериями для дифференциальной диагностики этого патологического процесса с болезнью Маркьяфавы — Микеле и предпосылками для того, чтобы депрессию кроветворения по типу ГА считать основным заболеванием, протекающим с синдромом ПНГ. Тем не менее, конечно, нельзя не обратить внимания и на исчезновение или значительное уменьшение симптомов гипоплазии и возникновение классической ПНГ у части больных.

Можно ли считать, что в этих случаях заболевание протекало в две фазы? Вероятно, можно, но в настоящее время об этом судят только ретроспективно. У таких больных вопросы диагностики необходимо решать с учетом симптомов, преобладающих в данный момент.

В табл. 2 представлены дифференциально-диагностические критерии ГА, протекающей с синдромом внутрисосудистого гипергемоллиза типа ПНГ и болезни Маркьяфавы — Микеле.

Можно отметить относительную редкость ГА — ПНГ — не более 14—20% случаев [Dacie J. V., Lewis, 1961; собственные данные].

ГА как синдром часто развивается при некоторых формах генерализованного остеосклероза, мраморной болезни. В связи с этим рентгенография костей скелета должна входить в арсенал дифференциально-диагностических тестов при этих заболеваниях [Новикова Э. З., 1982].

Т а б л и ц а 2. Дифференциально-диагностические критерии ГА, протекающей с синдромом ПНГ, и ПНГ

Признак	ПНГ	ГА—ПНГ	ГА
Панцитопения	±	+	+
Гипоплазия костного мозга	±	±	+
Процентное увеличение эритробластов	+	±	±
Созревание эритро- и нормобластов	Снижено	Ускорено или нормальное	Ускорено или нормальное
Ретикулоцитоз	+	±	±
Гипохромия эритроцитов	±	—	—
Билирубинемия, уробилинурия	+	+	+
Свободный гемоглобин плазмы	+	+	±
Кислотный тест	+	+	—
Сахарозная проба	+	+	—
Тромбозы	+	±	—
Протопорфирин эритроцитов	Повышен или нормальный	Нормальный или повышен	Понижен или нормальный
Генерализованный гиперсидероз	—	+	+
Гиперсидеринемия	±	±	±
Гиперсидеринурия	+	±	—
Насыщение трансферрина	Снижено или нормально	Нормально или повышено	Повышено или нормально
Сидеробластоз костного мозга	—	+	+
Увеличение печени и селезенки	±	+	—
Индекс секвестрации эритроцитов в селезенке	Нормальный	Повышен	Повышен
Проба с ⁵⁹ Fe (снижение утилизации, удлиненный клиренс плазмы)	—	+	+

Нередко гемодепрессия развивается при коллагенозах. Они могут сопровождаться 1—2- или 3-ростковыми цитопениями, а иногда и угнетением кроветворения на уровне костного мозга, поэтому у больных с гемодепрессиями необходимо проведение соответствующих тестов. При дифференциальной диагностике нужно иметь в виду, что уменьшение клеточности костного мозга в этих случаях обычно бывает не столь значительным, как при истинной ГА. Кроме того, температура в начале заболевания редко повышается у больных ГА и довольно часто — при болезнях соединительной ткани.

При различных иммунных цитопениях обычно сохранена общая клеточность костного мозга. Гипоплазия кроветворной ткани может возникнуть при довольно редких заболеваниях, например при болезни Мошкович.

Хронические инфекции (сепсис, остеомиелит, тонзиллит, пневмония и др.) могут привести к цитопении или гипоплазии кост-

ного мозга. Однако они, как правило, характеризуются повышением температуры и соответствующей «локальной» симптоматикой. Тщательное обследование больного позволяет выявить основной процесс и объяснить причину гемодепрессии.

Таким образом, можно заключить, что гипоплазия кроветворения может развиваться как синдром при многих патологических процессах, поэтому в программу обследования больного с признаками ГА нужно включать довольно много тестов и внимательно наблюдать за динамикой болезни.

ЛЕЧЕНИЕ

Поскольку патогенез ГА в целом еще недостаточно изучен, ее лечение преимущественно симптоматическое. Вместе с тем это положение нельзя считать абсолютным: имеются в виду данные о поражении клеток-предшественников и эффективность трансплантации аллогенного гистосовместимого костного мозга при ГА. Однако, как уже упоминалось, нарушение функции клеток-предшественников при гемодепрессиях, очевидно, не всегда является ведущим в механизме болезни, поэтому и пересадку костного мозга не у всех больных можно рассматривать как патогенетическое средство терапии.

Среди существующих методов воздействия на течение ГА основными являются гемотрансфузии, гормональные препараты, спленэктомия, пересадка костного мозга, антилимфоцитарный глобулин. В определенной мере они направлены специально на купирование анемического, геморрагического синдромов, гиперсидероза. Некоторые методы терапии следует рассматривать больше как меры общего действия (спленэктомия, трансплантация костного мозга). Конечно, это разделение в какой-то мере условно, поскольку лечение обычно комплексное. Тем не менее для удобства изложения и лучшего понимания роли различных методов терапии ГА они представляются раздельно.

Ге м о т р а н с ф у з и и. Основное значение имеют переливания эритроцитной массы. Практически они применяются у всех больных. Однако многие стороны данного вида терапии остаются не ясными. Потребность в них безусловно различна у разных больных, а критерии и частота переливаний четко не установлены.

В 1948 г. S. O. Schwartz, S. A. Blumental предложили термин «экзогенный гемохроматоз» для больных, получивших большое количество экзогенного железа, главным образом с гемотрансфузиями. При частых переливаниях крови опасность развития такого гиперсидероза, а также сывороточного гепатита, изосенсибилизации и депрессивного влияния на эритропоэз требует строгого лимитирования гемотрансфузий уровнем гемоглобина. Его повышение до 80—90 г/л является достаточным для устранения гипоксии тканей и частые переливания крови не показаны. Полагают, что если 250—450 мл крови, перелитые в течение недели, поддер-

живают гемоглобин на уровне 90—100 г/л, то более частые гемотрансфузии не нужны. Уровень гемоглобина около 60—70 г/л и меньше требует более интенсивной гемотерапии.

Гормонотерапия. Из гормональных препаратов с лечебной целью используются андрогены, глюкокортикоиды и анаболические стероиды. В 1957 г. В. J. Kennedy, A. S. Gilberstein сообщили о положительном влиянии андрогенов на эритропоэз. Однако о механизме их действия многое стало известно спустя 10 лет. Отправной точкой этих исследований явились данные R. Alexander (1969) о том, что взрослые мужчины выделяют больше эритропоэтина с мочой, чем женщины. Позднее было показано, что андрогены повышают продукцию эритропоэтина почками у человека, и это сопровождается умеренным увеличением массы эритроцитов. Кроме того, теперь есть основания предполагать, что пул стволовых полипотентных клеток находится в фазе G_0 или в очень удлиненной фазе G_1 . В противоположность этому клетки, относящиеся к «эритроидно-комитированному» пулу, находятся в цикле. Согласно гипотезе A. L. Kretzmar и соавт. (1970), они отвечают на эритропоэтин, если G_1 -фаза достаточно продолжительна и теоретически соответствует биологической жизни эритроцитов.

Возможно, андрогены играют двойную роль в стимуляции эритропоэза: посылают стимулы клеткам-предшественникам, повышают продукцию или выход эритропоэтина из почек. Таким образом эритроидно-комитированные клетки получают возможность для дифференцировки в эритробласты под влиянием этого гормона. Имеются сообщения о способности андрогенов активировать механизмы, ответственные за синтез нуклеиновых кислот и белков клеток, стимулируя тем самым кроветворение [Bugon J. W., 1970]. Стимуляция направлена не только на эритропоэз, но и на гранулоцитопоэз. Не исключается влияние андрогенов на мегакариоцитопоэз [Вогралик В. Г. и др., 1971; Романова А. Ф., 1975].

Возможно, механизм действия различных гормонов не одинаков и каждый из препаратов преимущественно действует на определенную клетку-мишень.

Многие формы анемий сопровождаются повышением уровня эритропоэтина в плазме, и они в избытке выделяются с мочой. При этом не исключается изменение их функциональной активности. Все изложенные факты послужили основанием для использования андрогенов в клинике. Первый опыт их применения показал, что они могут быть полезными для больных ГА.

С 60-х годов клиника обогатилась новыми соединениями из группы андрогенов (ретаболил, оксиметолон и др.). Они легче переносятся и обладают более заметным эритропоэтическим действием [Triginer J. et al., 1972; Van Hengstan M. et al., 1979; Kuriyama K. et al., 1981; Miyazaki S. et al., 1981].

Из осложнений в процессе лечения андрогенами отмечены задержка натрия, жировой дисгепатоз, вирилизация, акне, отеки, усиление либидо. Андрогены приблизительно в 50% случаев способствуют нормализации кроветворения, чаще у детей, при усло-

впл длительною (2—11 мес) применения в больших дозах (не менее 1—2 мг/кг). Реже их назначают в обычных терапевтических дозах. Андрогены иногда сочетают с кортикостероидами, чаще при геморрагическом синдроме.

По мнению ряда исследователей, преднизолон и его аналоги положительного влияния на кроветворение при ГА не оказывают, и даже указывается на опасность усиления депрессии гемопоэза под их действием, так как они способствуют выходу клеток костного мозга [Петров Р. В., 1976]. Составляют исключение случаи болезни иммунного генеза, при которых эффективны большие дозы преднизолона (60—100 мг/сут). Однако тестов, подтверждающих такой патогенез ГА, пока нет, а эмпирическое применение подобного лечения чревато развитием побочных явлений, неизбежных при длительной массивной глюкокортикоидной терапии. Ее иногда сочетают с андрогенами, но подобная программа не имеет преимуществ. Преднизолон у большинства больных ГА может быть полезен как средство гемостаза. Делались попытки отбора больных для терапии стероидами с помощью теста образования колоний эритроидными клетками в культурах. При отсутствии колониеобразования, вероятно, назначать лечение гормонам не имеет смысла [Silver B. J., Zuckerman K. S., 1980; Lacombe C. et al., 1984].

Имеются сообщения о небольшом числе больных, успешно леченных метилпреднизолоном и антилимфоцитарным глобулином [Vaccigalupo et al., 1980; Rothmann S. A. et al., 1982; Hartman H. G. et al., 1982].

Спленэктомия. Ее целесообразность при ГА заслуживает специального обсуждения, поскольку роль селезенки в патогенезе ГА четко не установлена и многие гематологи высказываются либо против ее удаления, либо выражают сомнение в целесообразности этой операции, отмечая успех у небольшого числа больных. Тем не менее эта операция привлекает к себе внимание исследователей, так как участие селезенки в гемопоэзе несомненно. Например, известно транзиторное повышение уровня гемоглобина, числа эритроцитов и тромбоцитов после спленэктомии по поводу травмы. В исследованиях на животных показано, что вырезка селезенки больных ГА вызывает панцитопению. Экспериментальные данные указывают на то, что селезенка регулирует выход эритроцитов из костного мозга и влияет на формирование их оболочки. Отдельные авторы полагают, что в селезенке может избыточно усиливаться функция фагоцитов, и таким образом разрушение клеток в ней повышается (см. Гиперспленизм). Другие считают, что только качественно измененные клеточные элементы гибнут в этом органе. Очевидно, функции селезенки в кроветворении многообразны и при каждом заболевании (или группе болезней) преобладает какая-то одна из них. Вполне естественно стремление найти место для спленэктомии при болезни, основным гематологическим проявлением которой являются пангемоцитопения и гипоплазия костного мозга.

Впервые спленэктомия произведена 14.06.1913 г. Н. Eppinger у 5-летнего мальчишки, страдавшего ГА. Больной умер 7 мес спустя. Первую относительно успешную спленэктомия осуществил R. C. Larrabee (1924) больному 30 лет, в течение 6 лет страдавшему ГА. Он умер через год после оперативного вмешательства от неустановленной причины, но был период заметного улучшения: тромбоциты повысились с $15 \cdot 10^9/\text{л}$ до $150 \cdot 10^9/\text{л}$, лейкоциты с $1 \cdot 10^9/\text{л}$ до $2 \cdot 10^9/\text{л}$, значительно снизилась потребность в гемотрансфузиях.

Несмотря на такой, казалось бы, обнадеживающий исход, значение спленэктомии в терапии этого заболевания оставалось спорным, так как определенных показаний к ней найти не удалось и летальность была высокой. Тем не менее продолжались поиски критериев и условий для спленэктомии у больших ГА.

Если в 40-х годах текущего столетия рекомендовали производить операцию немедленно, как только устанавливался диагноз, пока проявления болезни не стали необратимыми, то в 50—60-х годах оперативное вмешательство в остром периоде считалось опасным. Среди показаний к операции называли глубокую и продолжительную паницитопению. А. Ф. Романова и соавт. (1966), C. V. Moore (1957), D. H. Clement (1962) и другие авторы, касаясь результатов спленэктомии у больных ГА, советуют производить эту операцию при гемолитическом компоненте. P. C. Vincent, G. C. Gruchy (1967) полагают, что спленэктомия показана при неэффективности другой терапии. Отечественные гематологи [Елифанов Н. С., 1965; Гроздов Д. М., Полстяная А. В., 1966; Слизков С. С., 1974; Головин Г. В. и др., 1975; Федоровская Н. А., 1983, и др.], удалившие селезенку у больных ГА, считают спленэктомия целесообразной при отсутствии эффекта от других видов лечения и в условиях стихания геморрагий, а также при изоммунизации в результате гемотрансфузий.

Исследования КОЕ_к у 50 больных ГА, проведенные в I гематологической клинике ЦНИИГПЖ, показали, что при отсутствии способности к колониеобразованию у клеток — предшественников гранулоцитов и моноцитов спленэктомия неэффективна. Возможно, этот критерий следует использовать при определении показаний к спленэктомии, в случаях ГА.

Таким образом, данные литературы о результатах спленэктомии при ГА позволяют прийти к заключению, что эту операцию лучше производить не в остром периоде болезни, готовить к ней больных интенсивной гемотерапией и гемостатическими средствами, осуществлять ее с учетом повышенной секвестрации эритроцитов селезенкой.

По собственному опыту мы считаем, что у больных ГА нужно устанавливать не показания, а скорее противопоказания к спленэктомии. К ним относятся: 1) быстрый (в течение первых 3—6 мес болезни) и стойкий положительный ответ на другую терапию; 2) выраженный геморрагический синдром, а также не купирующиеся геморрагии, даже небольшие (например, постоянно

появляющиеся свежие синяки и особенно десневые кровотечения); 3) отклонения в свертывающей системе, не обусловленные тромбоцитопенией (фибриногенопенией, усиленная фибринолитическая активность и др.); 4) значительные изменения функциональных проб печени, в частности высокая активность трансаминаз и повышение тимоловой пробы, часто отражающие активный гепатит; 5) высокий относительный лимфоцитоз: в периферической крови 80% и более и в костном мозге 50% и более, стойко удерживающийся несколько месяцев; относительным противопоказанием к спленэктомии может служить пожилой возраст больного.

Особенности ГА — ПНГ заставляют специально обсудить вопрос лечения и прежде всего показания к удалению селезенки. Вопрос о спленэктомии в этой группе больных приобретает значение потому, что при истинной болезни Маркьяфавы — Микеле она нецелесообразна, поскольку селезенка не участвует в гемолитическом процессе. Кроме того, в послеоперационном периоде у таких больных возникает серьезная опасность тромбозов, обострения гемолиза, шока, кровопотери.

В литературе имеются сообщения о положительном исходе операции при ГА — ПНГ с развитием ремиссии на 5—8 лет [Anderson B., 1952; Ullman A. S. et al., 1963]. У 84,6% наблюдаемых нами больных после удаления селезенки наступало значительное улучшение кроветворения, но разной степени и продолжительности.

Операция и послеоперационный период протекали без каких-либо осложнений даже у тех больных, у которых до спленэктомии четко выявлялся гемолиз типа ПНГ. Длительность ремиссии колебалась от 2—8 мес до 2—7 лет. После кратковременной ремиссии наступало обострение, но менее тяжелое, чем до операции. При длительной компенсации больные возвращались к трудовой деятельности, уровень гемоглобина стойко держался в пределах нормы. Наблюдение за ними продолжается, поскольку небольшой гипергемолиз сохраняется.

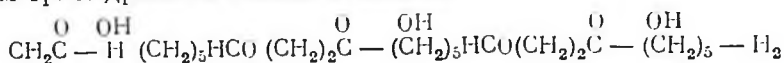
Если гемолитический компонент типа ПНГ значительно выражен при тяжелой депрессии кроветворения, то от спленэктомии лучше отказаться.

Десфералотерапия. Мы отметили, что при ГА происходит значительное накопление железа в клетках гемопоэза, особенно эритропоэза. В связи с этими данными, а также мнением других авторов, утверждающих, что избыток этого металла может нарушать функцию клетки вплоть до ее гибели, представлялось логичным применение препаратов-комплексонов, легко связывающихся с железом.

В 1960 г. сотрудниками фирмы «Ciba» было получено новое вещество десферриоксамин В (ДФ), избирательно связывающее и выводящее трехвалентное железо из организма человека [Vickel H. et al., 1960].

ДФ является естественным продуктом метаболизма актиномицетов *Streptomyces pilosus*, железа не содержит, после присоеди-

нения к нему иона трехвалентного железа образуется ферроксамин, относящийся к группе сидероаминов. ДФ является производным тригидроксаминовой кислоты:



Установлено, что ДФ обладает выраженной способностью связывать железо. Исследования с меченым ДФ показали, что препарат быстро выводится из организма через почки в виде ферроксамина, придавая моче красноватый оттенок. Некоторые продукты распада ДФ выделяются с желчью.

ДФ легко отщепляет железо ферритина, с меньшей легкостью — железо гемосидерина, с трудом отнимают его у трансферрина и совсем не забирает железо из гема эритроидных клеток [Tripod J., Keberle H., 1962].

ДФ выпущен в продажу в виде метасульфоната ДФ под названием «Десферал». Каждый флакон содержит 500 мг сухого вещества, которое перед употреблением разводят 5 мл дистиллированной воды; вводят внутривенно или внутримышечно 1—2 раза в день. При внутримышечных инъекциях нужно глубоко вводить препарат. Большинство авторов назначают десферал внутримышечно. Показателем терапевтической эффективности прежде всего служит содержание железа в моче, определяемое в течение курса лечения. Некоторые авторы для установления величины запасов железа рекомендуют перед десфералотерапией использовать десфераловую пробу [Аполлонова Л. А., Идельсон Л. И., 1969]. Полагаем, что это обоснованная рекомендация, так как не всегда по уровню железа сыворотки можно установить характер нарушения обмена железа.

Сведения в литературе о применении десферала при ГА очень скудны и касаются единичных наблюдений. Мы применили десферал у 73 больных ГА под контролем количества железа в суточной моче. Малой экскрецией железа условно считали 1,77 мг/сут, умеренной — 2,1—5 мг/сут, выраженной — более 5 мг/сут [Турбина Н. С., Соболева Ю. Г. и др., 1967].

Под влиянием десферала у 64,1% больных ГА выведение железа с мочой было либо умеренным, либо выраженным, что само по себе указывает на значительное нарушение обмена железа. Однако содержание железа в моче не было постоянным на протяжении всего курса десфералотерапии, наоборот, его колебания были весьма заметными. Кроме того, оно достигало максимума в 50% случаев на 7—37-й день лечения, чаще на 10—14-й день, причем независимо от числа проведенных курсов. Можно предположить, что это связано с существованием двух пулов железа: фиксированного и легко выводимого. Десферал, очевидно, в первую очередь связывается с железом легковыводимого пула.

Экскреция железа чаще (в 65%) была выраженной у наиболее тяжело больных, у которых поражение гемопоэза было особенно глубоким и исход заболевания оказался фатальным; у боль-

ных с развившейся ремиссией или улучшением выведение металла было значительным только в 26,9% случаев. Полагаем, что величину экскреции железа под влиянием десферала можно учитывать при прогнозировании ГА. Самая большая экскреция железа с мочой составила 29,9 мг/сут. Экскреция была постоянно выраженной у больных ПККА.

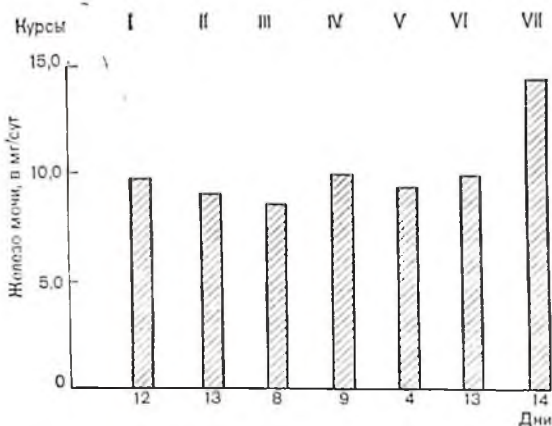


Рис. 8. Экскреция железа под влиянием повторных курсов десфералотерапии при гипопластической анемии.

Это, с одной стороны, еще раз подтверждает наиболее глубокое нарушение обмена железа при этом варианте ГА, с другой — указывает на значительное поражение функции эритрона, являющегося основным «потребителем» данного металла. Кстати, и гемохроматоз печени и селезенки при ПККА оказался самым значительным.

В процессе лечения десферриоксамном наблюдали повышение уровня транспортного железа сыворотки крови. По данным литературы, это обусловлено циркуляцией ферриоксамна. Однако ни у одного больного не появилось признаков интоксикации железом. Одновременно с повышением уровня железа сыворотки увеличивалось насыщение трансферрина и уменьшалось ЛЖСС. Поскольку ферриоксаминовый комплекс выводится из организма быстро, увеличение количества транспортного железа сыворотки от исходного было, как правило, кратковременным. Выделение железа с мочой в 81% наблюдений прекращается на следующий день после отмены препарата.

Десферал лучше назначать по 500 мг 2 раза в день внутримышечно в течение не менее 2—3 нед. После перерыва на 3—4 нед целесообразно провести еще 2—4 таких курса, так как экскреция железа остается высокой и при повторном лечении десфералом (рис. 8). Препарат можно применять без перерыва 2—3 мес. В 50% случаев показатели гемопоэза улучшились после включения десферала в программу лечения.

Противопоказанием к назначению десферала служат значительно выраженный геморрагический синдром (опасность образования гематом с последующим инфицированием) и инфекционные осложнения. При сравнении эффективности различных методов терапии среди наблюдаемых нами больных ГА наиболее активным методом лечения оказалась спленэктомия. Это подтверждается самой низкой летальностью у спленэктомированных больных;

даже среди умерших длительность болезни оказалась наибольшей при силенэктомии (27 мес), тогда как у леченных только гемотрансфузиями или преднизолоном она составила не более 15 мес.

Тем не менее удаление селезенки, с одной стороны, далеко не всегда сопровождается восстановлением функции гемопоэза у больных ГА II, с другой — оно не у каждого больного может быть выполнено.

Обратило на себя внимание увеличение числа ремиссий, когда в комплексное лечение был введен десферал. Таким образом, степень восстановления кроветворения возрастает по мере усложнения программы лечения с включением средств рационального действия.

Однако у довольно значительного числа больных любая терапия не дает положительного эффекта и продолжительность заболевания не превышает в среднем 2 лет.

Попытки дифференцированного лечения с учетом морфологических показателей гемопоэза и нарушений в иммунной системе пока не дали ощутимых результатов. Однако они заслуживают внимания, вселяя надежду на успех.

О результатах миелотрансплантации при ГА см. соответствующий раздел.

Здесь можно отметить, что трансплантация костного мозга не менее чем у 50% больных сопровождается развитием ремиссий [Champlik R. E. et al., 1984; Natan D. G., 1984].

Иммунотерапия. Поскольку роль иммунного конфликта в патогенезе ГА еще окончательно не доказана, иммунокорректоры пока не нашли определенного применения. Вместе с тем в процессе подготовки больных ГА к трансплантации костного мозга было обнаружено, что у части из них до трансплантации наступает репарация гемопоэза на фоне применения антилимфоцитарного глобулина, т. е. он сам по себе может быть эффективен при ГА. Отдельные авторы рекомендуют циклофосфан [Алмазов В. А. и др., 1981], если ГА возникла в результате иммунного конфликта, для выявления которого нужно использовать культивирование клеток — предшественников гранулоцитопоэза.

Декарне способен положительно влиять на дисбаланс между Т-хелперами и Т-супрессорами, а у отдельных больных ГА применение декариса сопровождалось улучшением, но веских доказательств его эффективности не получено.

Описаны случаи развития ремиссии после плазмафереза у больных ГА, имеющих в плазме иммунные комплексы в высоком титре [Cline M. S. et al., 1978; Carpio F. C. et al., 1980].

Однако опыт лечения перечисленными методами основан на единичных наблюдениях, и методы нуждаются в дальнейших разработках, чтобы их можно было рекомендовать для постоянной врачебной практики.

Другие виды терапии. В литературе последних лет появились сообщения об использовании препаратов лития у больных ГА, чаще карбоната лития по 0,3 г 3 раза в день. Его эф-

эффективность при этой патологии сомнительна, широкого применения он не нашел.

В арсенале средств лечения ГА важное значение, помимо гемотрансфузий, имеют различные средства гемостаза местного и общего действия.

Для остановки регионального кровотечения (из десен, носа) используются тампонада с тромбином, эpsilon-аминокапроновая кислота, гемостатическая губка, перекись водорода, полоскания дубовой корой и др. Для купирования кровотечения из внутренних органов или сильных геморрагий из носа, десен применяются трансфузии тромбоцитной массы, плазмы, эpsilon-аминокапроновой кислоты (эpsilon-аминокапроновую кислоту не применяют при почечной геморрагии), внутривенное введение дицинона, адроксона. Можно рекомендовать также наряду с перечисленными мерами отвар крапивы, глюконат кальция внутрь.

ГА нередко осложняется инфекционными процессами, лечение их должно быть своевременным и очень активным, так как инфекция сама по себе способствует усилению гемодепрессии и геморрагического синдрома. В такой период больной должен быть изолирован. Терапия зависит от вида инфекции: пневмония, сепсис, абсцессы, некрозы лечат комбинацией 2—3 антибиотиков в больших дозах. При местном процессе показан тщательный уход за пораженной областью с использованием антибактериальных средств под наблюдением хирурга.

Немалые трудности представляет терапия посттрансфузионных гепатитов по типу активного гепатита, обычно (63—87%) тип А и тип В [Aach R. D., Kahn R. A., 1980]. В таких случаях прибегают к дезинтоксикационным средствам (гемодез, глюкоза внутривенно), назначают диету. Глюкокортикоиды, эссенциале, липв-52 многие гепатологи назначать не советуют. Быть может, только глюкокортикоиды в небольших дозах показаны при затянувшемся гепатите.

Однако эти рекомендации не могут полностью удовлетворить клинициста, так как эффективность указанных средств относительна, поэтому некоторые авторы ограничиваются диетой [Kotetz R. L. et al., 1980].

ВЛИЯНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ НА ТЕЧЕНИЕ ГИПОПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

ГА и беременность сочетаются нечасто, тем не менее в этих случаях перед клиницистами возникает немало трудностей в связи с тактикой лечения основного заболевания, методами и сроками прерывания беременности.

Данные литературы по этому вопросу весьма скудны. L. D. Heaton и соавт. (1957), R. Prandoni и соавт. (1982) упоминают лишь об одной больной ГА, у которой в периоде ремиссии (после спленэктомии) наступила беременность, закончившаяся нормальными родами.

Т. Г. Моисеева, А. Н. Харченко (1962) наблюдали женщину с АА, умершую после малого кесарева сечения на 25-й неделе беременности.

К. М. Абдулкадыров (1966) сообщил о 4 женщинах, у которых депрессия гемопоэза развилась во время беременности. Три из них, несмотря на искусственный аборт при сроке 10—12 нед, умерли, одна выздоровела. В последнем случае беременность была доведена до 35—36 нед, сделано абдоминальное кесарево сечение, а затем переливание костного мозга. Автор полагает, что беременность может стать этиологическим фактором ГА.

С. И. Рябов (1971) диагностировал ГА во второй половине беременности у одной пациентки при снижении гемоглобина до 83 г/л и тромбоцитов до $20 \cdot 10^9/\text{л}$. Перед родами потребовалось всего лишь одно переливание крови, а после родоразрешения гемопоэз удалось нормализовать с помощью преднизолопите-рапин.

D. Y. Collins и соавт. (1972) сообщили о больной ГА с редкими обострениями (1 раз в 7 лет). На 18-м году болезни на 40—42-й неделе беременности ей были произведены кесарево сечение и спленэктомия в связи с рецидивом ГА. Операционный и послеоперационный периоды протекали без осложнений. Через 2 мес в анализе крови: тромбоциты $140 \cdot 10^9/\text{л}$.

По данным гематологической клиники ЦНИИГПҚ и клиники патологии беременности МОНИАГ, где наблюдали 31 беременную с ГА, можно охарактеризовать особенности заболевания и тактику терапии.

Первые результаты наблюдений нашей клиники опубликованы в 1972 и 1973 гг. [Турбина Н. С. и соавт.].

В 15 случаях (I группа) ГА выявлена во время беременности. У 10 больных заболевание диагностировано во второй половине беременности, у 5 — до 3 мес беременности. Первое же исследование гемограммы выявило глубокую панцитопению, а миелограммы — миелокарицитопению.

У 9 женщин беременность была повторной (2—5-я). Предыдущие беременности протекали неблагоприятно, заканчиваясь самопроизвольными выкидышами или досрочными родами с маточным кровотечением и развитием анемии. Это было отмечено в акушерском анамнезе, но в свое время не послужило поводом для тщательного контроля за гемограммой, установления характера анемии и прерывания повторной беременности.

Только у 2 из 15 больных были самопроизвольные роды, но с обильным кровотечением в раннем послеродовом периоде и снижением уровня гемоглобина до 50 г/л. У 7 женщин пришлось прибегнуть к абдоминальному кесареву сечению на 32—36-й неделе беременности, у 2 — к искусственному прерыванию беременности на 21—26-й неделе, еще у одной больной на 24-й неделе беременности произошел самопроизвольный выкидыш мацерированным плодом. Лишь у 3 женщин беременность была прервана искусственно в ранние сроки.

После прерывания беременности у 10 больных ГА неуклонно прогрессировала независимо от вида терапии (гемотрансфузии и гемостатические средства, спленэктомия, глюкокортикоидные гормоны, андрогены и др.). У 6 больных, которым было произведено кесарево сечение, развились некрозы и очаги распада тканей в месте операции. Больные умерли через 10—36 дней после хирургического вмешательства. Общая продолжительность заболевания в этих 10 случаях составила 3—11 мес.

В качестве примера приводим историю болезни.

Больная Р. З., 25 лет; первая беременность закончилась медицинским абортom по желанию женщины. Настоящая беременность вторая. В первой половине беспокоили тошнота, рвота, слабость. К 16—17 нед слабость усилилась, гемоглобин снизился до 70 г/л. Общий анализ крови не делали.

Месяц спустя: Hb 63 г/л, эр. $3,3 \cdot 10^{12}/л$, л. $3,4 \cdot 10^9/л$, э. 2, п. 18, с. 32, лимф. 38, мон. 10%; СОЭ 40 мм/ч. Только при таких показателях начато лечение гемостимулином, трижды перелита цельная кровь. Гемостимулин назначен без предварительного исследования обмена железа. Состояние больной продолжало ухудшаться; появились множественные синяки на кожных покровах. Еще через 1½ мес: Hb 40,5 г/л, эр. $1,3 \cdot 10^{12}/л$, рп. 15%, тр. $8,1 \cdot 10^9/л$, л. $2,2 \cdot 10^9/л$, э. 3, п. 10, с. 34, лимф. 38, мон. 15%; СОЭ 54 мм/ч; миелограмма нормальная, в трепанобиоптате костного мозга почти полное исчезновение ядродержащих элементов. Начало лечение гемотрансфузиями, преднизолоном по 60 мг/день. Тем не менее геморрагический синдром и анемизация нарастали. На 36—37-й неделе беременности произведено кесарево сечение. Во время операции кровопотеря 1500 мл. Извлечена девочка массой 2900 г, длиной 48 см, в удовлетворительном состоянии. От спленэктомии было решено воздержаться.

После операции продолжали переливания крови, введение эпсипло-ампи-капроновой кислоты, плазмы, аскорбиновой кислоты, гидрокортизона, антибиотиков. Однако послеоперационный период осложнился эндометритом с лихорадкой до 40 °С, множественными инфильтратами в местах инъекций, увеличением кровоточивости из носа и десен. На 14-й день после кесарева сечения: Hb 50,8 г/л, эр. $2,1 \cdot 10^{12}/л$, л. $2,3 \cdot 10^9/л$, п. 13, с. 50, лимф. 28, мон. 8%; СОЭ 60 мм/ч, тр. 0. На 21-й день больная умерла. На аутопсии диагноз ГА подтвержден. Кистозное перерождение яичников и очаг распада ткани матки в области операционного разреза.

Из 15 больных 5 выжили. У 2 из них беременность закончилась срочными родами, в 1 наблюдении беременность была прервана искусственным абортom на 21-й неделе, после чего наступило спонтанное выздоровление, у 2 выполнено малое кесарево сечение. В послеродовом периоде этим больным производились гемотрансфузии. В дальнейшем 1 больная умерла от обострения ГА после 10-летней ремиссии. У других больных неполная ремиссия продолжается без обострений.

Как видно из приведенных данных, ГА, возникшая во время беременности, отличается особой тяжестью, часто имеет фатальный исход, поэтому панцитопения у беременных является грозным симптомом, требующим срочного прерывания беременности.

Наиболее неблагоприятными оказались исходы ГА у 6 больных (II группа), у которых она развилась в разные сроки после прерывания беременности. Из них 5 больных умерли в течение 1—6 мес и лишь одна прожила 3 года. У 3 женщин это была первая беременность, у других 3—2, 3 п 10-я.

К моменту прерывания срок беременности у 3 больных составил 2 мес, у 1 больной с 7-месячной беременностью были вызваны преждевременные роды, у 2 больных беременность закончилась своевременными родами, но с последующей значительной кровопотерей.

У всех больных этой группы после прерывания беременности оставались общая слабость и повышенная кровоточивость в виде синяков на коже, обильных и продолжительных менструаций.

К моменту установления ГА угнетение гемопоэза было уже выраженным. У 2 обследованных костный мозг содержал избыточное количество жировой ткани, у 2 еще сохранялась достаточная клеточность. У всех отмечена глубокая панцитопения, были высокая лихорадка, значительные геморрагии. Симплектомно удалось выполнить 2 больным, остальные получали синдромную терапию.

Считают, что депрессия кроветворения во время беременности обусловлена иммунным конфликтом. В пользу такого мнения говорит выраженная плазмоклеточная реакция в костном мозге у наших больных, которую можно рассматривать как признак сенсибилизации организма матери плодом. В подобных случаях логичен вопрос о значении повторных беременностей.

Больная Т. Э., 24 лет; 1-я беременность закончилась нормальными родами, 2-ю сопровождало атипичное кровотечение, 3, 4 и 5-я искусственно прерваны без осложнений. Шестую беременность, с нашей точки зрения, надо было бы также прервать, поскольку уже на первом месяце была выявлена глубокая анемия (50 г/л), в миелограмме — до 30% плазматических клеток. Ампутация матки на 6-м месяце беременности при Нв 20 г/л, конечно, уже не могла предотвратить неблагоприятного исхода заболевания. На аутопсии у этой больной в костном мозге выявлены жировая ткань и единичные клеточные скопления, состоящие почти из одних плазматических клеток.

Больная З. А., 33 лет, имела 4 беременности. Сенсибилизация, вероятно, произошла во время первой беременности, так как 2-я закончилась преждевременными родами на 8-м месяце. Никаких признаков гипоплазии тогда не было, но врачам следовало бы предупредить женщину об опасности повторных беременностей. При 3-й беременности развилась анемия и беременность на 7-м месяце была искусственно прервана, а 4-я оказалась роковой. Произведен ранний аборт, но через 6 мес непрерывных страданий больная умерла от нарастающей депрессии кроветворения, резко выраженного геморрагического диатеза и септицемии.

Нам представляется весьма вероятной этиологическая роль беременности в развитии ГА. В пользу этого, кроме уже отмеченной плазмоклеточной реакции в костном мозге, говорят данные И. И. Бенедиктова и И. П. Ключиной (1970), исследовавших сыроворотку крови 243 беременных. У 26,3% из них авторы обнаружили реакцию лейкоагглютинации с лейкоцитами мужа, у 1,2% — антитела к эритроцитам.

Д. Я. Димитров (1977) на основании специальных исследований и очень детального анализа гемо- и миелограммы, а также течения беременности у 150 пациенток пришел к выводу, что миелопатию, в том числе и в виде гипоплазии кроветворной ткани

(токсико-гипопластическая шлелопатия), можно рассматривать как поздний токсикоз беременности с преимущественным поражением гемопоэза. Автор полагает, что в ее основе лежит несовместимость между матерью и плодом, т. е. иммунный конфликт на уровне клеточного иммунитета.

Вероятность сенсибилизации при беременности имеет значение для акушерской тактики при неблагоприятно протекающих повторных беременностях и терапевтических мероприятий гематолога, в первую очередь гемотрансфузий. Д. Я. Димитров (1977) отмечает их плохую переносимость беременными, более того активная гемотрансфузионная тактика иногда не сопровождается повышением уровня гемоглобина. При необходимости применения гемотрансфузий лучше использовать отмытые эритроциты, подобранные по пробе Кумбса.

Не меньшего внимания заслуживают случаи беременности у страдающих ГА, поскольку возможность медицинской помощи этим больным сегодня является более реальной. Под нашим наблюдением находилось 10 таких больных (3-я группа). К моменту наступления беременности продолжительность заболевания составила до года у 2, до 2 лет — у 5, 5¹/₂—11 лет — у 3. Все больные к этому моменту находились в фазе клинико-гематологической компенсации ГА.

Накопленный опыт убеждает в том, что для предупреждения обострения ГА беременность нужно прервать в ранние сроки. Это может способствовать даже самостоятельному улучшению гемопоэза. Если женщина категорически настаивает на сохранении беременности, она должна находиться под строгим врачебным контролем с исследованием гемограммы не реже 2 раз в месяц и тщательным наблюдением за жизнеспособностью плода. При стойком снижении уровня гемоглобина до 60—70 г/л следует прерывать беременность с одновременной сиденэктомией (если она не была произведена ранее) или применить другие лечебные мероприятия.

Мы проследили в течение 1—2 лет за состоянием здоровья 5 детей, родившихся у наших больных. У всех на первом году жизни обнаружена анемия (58—50 г/л). Дети долго получали антианемическую терапию, но только у одного ребенка удалось добиться стойкого положительного эффекта.

Все приведенные в этом разделе материалы позволяют высказать следующие основные положения. Возникновение ГА во время или после беременности угрожает жизни женщины и плода, а также здоровью будущего ребенка. При выявлении этого заболевания в ранние сроки беременности показано ее искусственное прерывание. Установление ГА в поздние сроки беременности требует индивидуального выбора метода ее прерывания. При относительно неплохой адаптации больной к нарушениям гемопоэза возможно и сохранение беременности до самопроизвольного родоразрешения. Но в принципе при наступлении беременности у больных ГА предпочтительно ее прерывание в ранние сроки.

Данные литературы по вопросу прогнозирования течения ГА довольно скудны не только по числу, но и по содержанию. В частности, для прогнозирования предлагаются отдельные тесты, нередко не имеющие количественного выражения. Довольно часто мнения авторов относительно одного и того же признака противоположны. Это относится к клеточности костного мозга (по пунктату и трепанату), возрасту больного, показателям гемограммы. S. M. Lewis, M. C. Path (1965), основываясь на 60 наблюдениях, отметили худший прогноз у больных старше 40 лет. Пациенты этого возраста прожили в среднем 12 мес, а 90% умерли в течение 2 лет. При уровне гемоглобина выше 50 г/л прогноз лучше, так как продолжительность жизни в среднем составляет 2 года, а при анемии ниже 50 г/л она не превысила года.

S. Arimori с соавт. (1973) проанализировали течение ГА у 122 больных. К неблагоприятным признакам они отнесли число эритроцитов ниже $1,6 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин менее 50,6 г/л, содержание ретикулоцитов ниже 1%, количество миелокариоцитов меньше $65 \cdot 10^9/л$ и содержание эритробластов менее 18%.

Н. А. Федоровская и соавт. (1975), наблюдавшие 240 больных ГА, неблагоприятными признаками считают гранулоцитопению $0,5 \cdot 10^9/л$ и ниже, ретикулоцитопению 0,5% и ниже, выраженное угнетение гемопоэза по данным трепанобиопсии, укорочение $T_{1/2}$ эритроцитов до 10 дней и менее, сенсбилизацию к эритроцитной массе, инфекционные процессы.

Другие авторы наряду с обсуждением разных вопросов ГА кратко касаются ее прогноза. Например, M. C. G. Israëls и J. F. Wilkinson (1961) благоприятным признаком считают ранний ответ на лечение и быстрое купирование геморрагий. При кишечном или почечном кровотечении прогноз ухудшается.

Ф. Э. Файлштейн (1965) к плохим прогностическим признакам относит высокий лимфоцитоз и эритробластоцитоз по данным миелограммы.

R. M. Neuen и соавт. (1969) основывали прогнозирование у больных ГА на клеточности костного мозга. Однако при одинаковой начальной депрессии кроветворения умерло 12 и выжило 11 пациентов. Из других признаков авторы назвали еще процентное содержание лимфоцитов как не прямой показатель депрессии эритро- и гранулоцитопоеза. Кроме того, они предлагают обращать внимание на содержание фетального гемоглобина, который, вероятно, может стать ценным прогностическим признаком.

G. Keiser (1970), анализируя течение пацитопений у 172 больных, пришел к выводу, что важным прогностическим признаком является исходное число ретикулоцитов: если оно менее 5‰, то длительность болезни самая короткая, при 15‰ и более — самая большая. С его точки зрения количество лейкоцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина и клеточность костного мозга не имеют значения для прогноза. Однако из общей группы боль-

ных с панцитопениями автор не выделил ГА, и его результаты имеют относительную ценность.

S. Davis, A. D. Rubin (1972) пришли к выводу, что клеточность костного мозга не имеет значения для прогнозирования ГА. У 24 больных они ретроспективно заключили, что наиболее неблагоприятны присоединение инфекционных процессов, нейтропения ниже $0,7 \cdot 10^9/\text{л}$ и кровотечения из внутренних органов.

B. M. Camitta и соавт. (1982) особо неблагоприятной считают ГА, развившуюся после инфекционного гепатита.

Все названные авторы строили прогнозирование главным образом на наблюдениях за больными в динамике, а не на показателях к началу заболевания. Очевидно, с этим можно согласиться, так как прогнозирование, в отличие от диагностики, возможно на любом этапе болезни, в том числе и по мере появления новых симптомов.

Публикации последующих лет также не слишком богаты надежными тестами для прогнозирования течения ГА [Steijfer D. T. et al., 1981].

Мы изучили 157 историй болезни с помощью цифрового кода на перфокартах по многим признакам (табл. 3). Некоторые из них учитывались к моменту поступления больного в стационар, а часть — по мере появления в процессе наблюдения [Турбина Н. С., 1977, 1979].

При сравнении частоты отдельных признаков в группе выживших (88 больных) и умерших (69 больных) оказалось, что только у 10 она статистически достоверно различается.

Среди умерших было больше больных с уровнем гемоглобина ниже 50 г/л, количеством лейкоцитов менее $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$, нейтрофилов менее 20%, лимфоцитов более 60% по данным гемограммы и более 50% по результатам мпелограммы. Относительно общей клеточности костного мозга отмечено, что содержание мпелокарицитов в среднем более $170 \cdot 10^9/\text{л}$ не служит показателем менее глубокого нарушения функции гемопоэза. Неблагоприятным признаком можно считать содержание в костном мозге эритро- и нормобластов ниже физиологического уровня. Все перечисленные признаки учитывались к началу болезни, а кровоточивость и инфекционные осложнения — по мере развития ГА.

Обширные кровоподтеки в кожу и видимые слизистые оболочки в сочетании с кровотечениями из десен, носа или внутренних органов (почечное, маточное, из желудка) в 10 раз чаще встречались у умерших. Четко клинически различимое кровоподтечение в головной мозг было только у умерших. Геморрагии, как правило, были рефрактерны к гемостатической терапии. В 40 раз чаще болезнь имела фатальный исход у больных с инфекционными осложнениями (пневмония, постинъекционные абсцессы, некрозы в полости рта, в области промежности). У 5 больных с осложнением в виде сепсиса заболевание было бурным, прогрессивным и закончилось смертью.

Выраженный гемосидероз по данным трепанобиопсии в 2 раза

Т а б л и ц а 3. Прогнозирование течения гипопластической анемии

Признак	Частота, абс. число и %		
	среди живущих, n=88 больных	p	среди умерших, n=19
Признаки, пригодные для прогнозирования			
Гемограмма			
Пл эритроцитов <50 г/л	18(20,4%)	0,05	29(42%)
Лейкоциты <1,5·10 ⁹ /л	9(10%)	<0,05	19(26%)
Нейтрофилы <20%	10(12%)	<0,05	28(40%)
Лимфоциты >80%	40(45,5%)	0,001	49(71%)
Миелограмма			
Лимфоциты >50%	11(12,5%)	<0,05	18(26,1%)
Красный росток <15%	17(19,2%)	<0,05	24(34,7%)
Выраженные геморрагии	4(4,5%)	<0,001	33(47,8%)
Другие признаки			
Выраженный сидероз	26(29%)	<0,001	40(57,9%)
Инфекционные осложнения	1(1,1%)	<0,05	31(45%)
Число гемотрансфузий >50	5(5,6%)	<0,001	17(24,6%)
Признаки, непригодные для прогнозирования			
Гемограмма			
Моноциты < нормы	13(14,7%)	>0,05	6(8,6%)
Ретикулоциты > нормы	31(35,2%)	0,05	16(23%)
Тромбоциты <30·10 ⁹ /л	86(97,7%)	>0,05	63(91,3%)
СОЭ >30 мм/ч	53(60%)	>0,05	55(79,7%)
Миелокарициты <50·10 ⁹ /л	59(67%)	>0,05	49(71%)
Миелограмма			
Лимфоциты 15—49%	37(42%)	>0,05	33(47,8%)
Красный росток >29%	37(42%)	>0,05	31(45%)
Аплазия по трепано-биоптату	32(36,3%)	>0,05	34(49,2%)
Другие признаки			
Постепенное начало	84(96,5%)	>0,05	57(82,4%)
Острое начало	4(4,4%)	>0,05	12(17,3%)
Прием некоторых лекарств в анамнезе	5(5,6%)	>0,05	7(10%)
Контакт с ароматическими соединениями	6(6,1%)	>0,05	2(2,9%)
Заболевания, предшествующие ГА:			
ангина	6(6,1%)	>0,05	4(5,5%)
грипп	9(10,2%)	>0,05	5(7,2%)
Пол:			
мужчины	52(59%)	>0,05	36(51%)
женщины	36(40,1%)	>0,05	33(48%)

чаще развивался у умерших. Гиперсидеринемия более 35,8 мкг/моль/л в 59,7% случаев отмечена у больных с благоприятным исходом болезни и у 78,3% умерших. Постоянно высокий уровень железа сыворотки на протяжении всего заболевания имелся у 40% умерших и только в 17,7% случаев с развившейся ремиссией. В последующие годы мнение о высокой гиперсидеринемии как неблагоприятном признаке подтвердили и другие исследователи [McCarthy M. et al., 1980].

Информативность прогностических тестов различна. Наиболее неблагоприятны гнойно-некротические процессы в промежности и сепсис, кровотечения одновременно из нескольких внутренних органов, кровоизлияние в головной мозг, стойкий «двойной» высокий относительный лимфоцитоз (т. е. содержание лимфоцитов 80% и более в гемограмме и 50% и выше в миелограмме), а также ПКА. Кроме того, ГА, возникшая во время беременности и особенно после ее прерывания, может иметь неблагоприятный исход. Прогностически неблагоприятны КОЕ_к менее $25 \cdot 10^3$ миелокариоцитов, отсутствие способности к колониеобразованию и клас-терообразованию в агаровой культуре клеток — предшественников гранулоцито- и моноцитопоза. К таковым можно отнести и выявление бластемии (в пределах 0,5—1,2%) в лейкоконцентрате периферической крови.

Результаты гистологического изучения трепанобиоптата в плане соотношения жирового и деятельного костного мозга нельзя использовать для прогнозирования течения ГА. Возраст больных также не имеет большого значения для исхода заболевания. Так, до 20 лет погибли 28,1%, а выжили в таком же возрасте 27,6% больных. Некоторые исследователи считают благоприятнее ГА установленной этиологии. Однако нашим опытом это положение не подтверждается.

К благоприятным прогностическим признакам можно отнести относительный лимфоцитоз менее 80% и нейтропению более 20% (в абсолютном выражении количество нейтрофилов не менее $0,94 \cdot 10^9$ /л по данным гемограммы), нормальное или небольшое уменьшение содержания миелокариоцитов и элементов эритропоэза в пунктате костного мозга, относительно полиморфноклеточный состав костного мозга в сохранившихся очагах кровотоечения в трепанобиоптате подвздошных костей, отсутствие инфекционных осложнений, кровотечений из внутренних органов, особенно сочетанных. Количество ретикулоцитов несколько чаще превышало норму у выживших, однако это преобладание статистически не достоверно.

Обобщая изложенные выше данные, можно прийти к заключению, что надежного прогностического критерия при ГА пока нет, но все же некоторые проявления болезни (особенно их совокупность) могут помочь клиницисту с немалой долей вероятности предвидеть ее исход.

Причиной смерти больных ГА наиболее часто становятся инфекционные осложнения и геморрагии.

Понятие «клинико-гематологическая компенсация» (КГК) основано на изучении больных, перенесших острый период течения ГА и не нуждающихся в лечении с момента выписки из стационара, с уровнем гемоглобина эритроцитов не ниже 90 г/л, без проявлений повышенной кровоточивости. Наши наблюдения касаются 93 таких больных.

Сведений о количестве больных ГА, вышедших в фазу КГК, много, но конкретные данные, характеризующие ее, касаются главным образом отдельных показателей гемограмм, особенно на 5—12-м году КГК. Вместе с тем особенности восстановления гемопоэза в фазе КГК имеют значение для определения трудоспособности, длительности амбулаторного наблюдения, профилактики обострения.

В 1957 г. L. D. Heaton и соавт. сообщили о больном, у которого после спленэктомии количество тромбоцитов повысилось с $15 \cdot 10^9/\text{л}$ до $150 \cdot 10^9/\text{л}$, лейкоцитов с $1 \cdot 10^9/\text{л}$ до $2 \cdot 10^9/\text{л}$. Больной умер через 12 мес от неустановленной причины. D. N. Mohler, B. S. Leavell (1958), обсуждая экзогенный гемохроматоз у больных АА, упомянули об уровне сывороточного железа в одном наблюдении, составившем 44,1 мкмоль/л, после удаления селезенки костный мозг стал нормоклеточным, но сывороточное железо оставалось высоким.

J. L. Scott и соавт. (1959) указывают, что у 1 больного под влиянием преднизололотерапии (50—100 мг/сут) с постепенным снижением дозы в течение 6 мес исчезли нейтропения и тромбоцитопения, у 5 из 15 спленэктомированных наступило улучшение в виде повышения уровня гемоглобина и у 1 — полное выздоровление. Костный мозг был нормоклеточным у 2 больных по данным миелограммы. M. S. G. Israel, J. F. Wilkinson (1961) приводят данные гемограмм у 11 больных после лечения стероидами. Авторы отмечают, что до лечения у этих больных практически не было геморрагий. В ремиссии значительно улучшился гемопоэз; у большинства улучшение сохраняется 2—12 лет. Однако наряду с этим у части больных остаются умеренная анемизация, склонность к нейтро- и тромбоцитопении.

Ф. Э. Файнштейн (1965) приводит результаты исследования пунктатов грудины и гистологических препаратов костного мозга, полученных при трепанобиопсии подвздошной кости. Через 6—10 мес у 9 больных после лечения отмечены положительные сдвиги в кроветворении в виде улучшения процессов пролиферации и дифференцировки миелокариоцитов, заметного увеличения участков деятельного костного мозга, в основном за счет эритро- и нормобластов.

По гемограммам, миелограммам и путем гистологического изучения костного мозга у 20 больных ГА мы совместно с И. Б. Суценок проследили состояние кроветворения на протяжении 6 мес — 3 лет после спленэктомии. Уже через 4—8 мес после ле-

чения полностью купировался геморрагический синдром, несмотря на сохраняющуюся тромбоцитопению; нормализовалось созревание клеток эритропоэза.

В приведенных сообщениях отмечены положительные сдвиги в гемопоэзе, но не изучалось абсолютное содержание костномозговых элементов в единице объема и длительность наблюдений не превысила 3 лет.

S. M. Lewis, M. C. Path (1965) упоминают об одном больном, прожившем после脾эктомии 9 лет. Все это время у него сохранялась панцитопения.

R. M. Neup и соавт. (1969) расценили состоящие 15 (45,4%) детей из 33 больных ГА как выздоровление (содержание гемоглобина не ниже 140 г/л, гранулоцитов — $1,5 \cdot 10^9$ /л, тромбоцитов — $100 \cdot 10^9$ /л). Все больные лечились глюкокортикоидами и тестостероном. Длительность наблюдений 2—16 лет.

D. M. Allen с соавт. (1968) сообщили о результатах лечения оксиметолоном 5 детей. Через 24 мес после лечения нормализовался уровень гемоглобина, увеличилось количество лейкоцитов и тромбоцитов, но показатели не достигли нормы. И. А. Касспрский, Ю. Л. Милевская (1970) сообщили о 2 больных, у которых была достигнута ремиссия продолжительностью 7 и 8 лет. Показатели гемограммы были нормальными. Г. С. Мухамедзянова (1970) описала истории болезни 3 мальчиков — 6, 10 и 12 лет. Длительность КГК составила 12 лет, 4 и 2½ года. По заключению автора, гематологические показатели у них в пределах нормы.

D. M. Williams и соавт. (1973) из 101 больного АА у 8 отметили выздоровление. Длительность периода благополучия составила 20 и 36 мес, 6, 7, 8, 9, 10 и 29 лет.

Таким образом, как вытекает из представленных сведений, характеристика гемопоэза основывалась на небольшом числе наблюдений и отдельных показателях гемограммы. В связи с этим нет четкого представления, насколько полно восстанавливается гемопоэз у больных ГА, зависит ли этот процесс от длительности ремиссии; если сохраняется его дефектность, то в чем она выражается, существуют ли при этом какие-то закономерности. Публикаций по обмену железа и порфиринов в этом периоде ГА нам не встретилось.

Возраст наших больных колебался от 17 до 74 лет, преобладали мужчины (60,2%). Длительность КГК к моменту исследования гемопоэза составила 1—2 года у 35 больных; 2—4 года — у 21; 4 года 1 мес — 4 года 11 мес — у 6; 5—7 лет — у 19 больных; 7 лет 1 мес — 9 лет — у 7; 12—14 лет — у 4; 16 лет — у 1 больного.

Стойкая клиническая компенсация у больных ГА встречается нечасто, поэтому важен поиск особенностей болезни в остром периоде в таких случаях.

У всех 93 больных в острой фазе заболевания в гемограмме выявлялась глубокая анемия (69 ± 5 г/л), у большинства — лей-

количества ($2 \pm 0,322 \cdot 10^9/\text{л}$), с нейтропенией ($2 \pm 0,4 \cdot 10^9/\text{л}$), у больных с неблагоприятным течением ГА гранулоциты не превышали $0,94 \pm 0,2 \cdot 10^9/\text{л}$, относительный лимфоцитоз был небольшим ($56,8 \pm 3\%$), имелось несколько увеличенное количество ретикулоцитов ($14 \pm 2,6\%$) и у всех была выраженная тромбоцитопения ($6,9 \pm 2,3 \cdot 10^9/\text{л}$). В 71,7% наблюдений абсолютное число лимфоцитов было нормальным, так же, как и число плазматических клеток.

В миеелограмме у 88 исследованных процентное содержание лимфоцитов составило не более $23,7 \pm 3,6$, элементов эритропоэза $29,8 \pm 3,8$. В 56,4% случаев количество эритро- и нормобластов оказалось нормальным или повышенным; общее количество миеелокариоцитов составило $56,7 \pm 20,3 \cdot 10^9/\text{л}$.

Согласно данным гистологического изучения костного мозга в трепанобиоптатах жировая ткань преобладала над активной, мегакариоциты либо не выявлялись, либо были единичными. Наряду с этим в трепанобиоптатах в острой фазе болезни у 55,2% больных были очаги полиморфноклеточного костного мозга, что, очевидно, сыграло определенную положительную роль в течении болезни [Шишина Р. Н., 1978].

Уже этот первый анализ показателей гемопоэза обнаружил определенную закономерность; у этих больных имелись анемия, нейтропения и тромбоцитопения, но у большинства менее глубокие, чем в случаях ГА с плохим прогнозом. Общее количество миеелокариоцитов в стерильном пунктате костного мозга в среднем оказалось на нижней границе нормы, тогда как в трепанате выявлялось уменьшение объема активного костного мозга. Это еще раз указывает на очаговость поражения кроветворения при ГА и, очевидно, на существование «горячих» карманов, т. е. очагов с активным кроветворением наряду с полями «жирового» костного мозга.

Изучение миеелограмм позволяет выявить также нормальное содержание элементов эритропоэза у большинства больных с глубокой анемией. Это заслуживает особого внимания, так как, с одной стороны, указывает на относительную сохранность количественной продукции элементов эритропоэза у части больных в исследованном очаге кроветворения, с другой — скорее свидетельствует о неполноценности эритроидных клеток, если учесть анемию.

Сокращенная продолжительность жизни эритроцитов по ^{51}Cr позволяет говорить о продукции качественно неполноценных элементов эритропоэза, разрушающихся преждевременно. Действительно, у всех больных выявлялось избыточное отложение железа в митохондриях ядросодержащих предшественников эритроцитов, а приблизительно в 50% случаев — нарушение синтеза гема на уровне перехода копропорфирина в протопорфирин.

Гранулоцитопения, по данным миеелограмм, обнаружена в 78,9% случаев. Количество гранулоцитов колебалось от $1,8 \cdot 10^9/\text{л}$ до $0,372 \cdot 10^9/\text{л}$. Индекс созревания гранулоцитарных элементов у

всех больных был понижен, что указывает на нарушение их созревания.

Абсолютное количество лимфоидных элементов в 78,9% случаев находилось в физиологических пределах, в 15,8% случаев наблюдалась лимфоцитопения (от $1,8 \cdot 10^9/\text{л}$ до $0,254 \cdot 10^9/\text{л}$) и в 5,3% имелся лимфоцитоз (от $25 \cdot 10^9/\text{л}$ до $55 \cdot 10^9/\text{л}$). Содержание плазматических клеток в острой фазе болезни не превысило нормы. Если колебания количества лимфоцитов и плазматических клеток считать одним из проявлений иммунного конфликта в организме больного, то у пациентов обсуждаемой группы эти критерии отсутствовали.

Таким образом, исследование гемопоэза у всех больных ГА с положительным исходом болезни в периоде развернутых клинических проявлений выявило в гемограммах анемию и тромбоцитопению, которая, как правило, сопровождалась геморрагическим синдромом, нередко значительно выраженным. Почти у всех имелась также лейкоцитопения (в 93,3%) и гранулоцитопения (в 96,6% случаев). В миелограмме выявлено недостаточное содержание миелокарицитов у 73,7% больных и только в 26,3% случаев их количество находилось в пределах нормы. Эритробластопения отмечена в 43,9% наблюдений, гранулоцитопения — в 78,9%. Тем не менее поражение кроветворения у больных, вышедших в КГК, все же было не столь глубоким по сравнению с тем, у кого течение ГА оказалось неблагоприятным.

Определенный интерес представляет частота сочетанного поражения отдельных ростков гемопоэза по данным миелограмм в острой фазе болезни. У всех больных в значительной степени страдал мегакариоцитопоэз. Наряду с этим в 29,1% случаев отмечались гранулоцитопения, у 22,4% больных — эритробластопения. У 5% больных было сочетанное угнетение тромбоцито- и моноцитопоэза, а в 8,1% наблюдений, кроме того, и гранулоцитопения. В 6,8% случаев выявлена 5-ростковая гемодепрессия: мегакарипо-, эритро-, гранулоцито-, лимфоцито- и моноцитопения.

По частоте угнетения отдельных ростков по данным миелограмм за мегакариоцитопоэзом (100%) следует гранулоцитопоэз (78,9%), затем эритропоэз (43,9%); реже поражается моноцитопоэз (29,9%) и лимфоцитопоэз (15,8%).

Поскольку угнетение всех ростков гемопоэза было только в 6,8% случаев, можно думать, что нарушение кроветворения на уровне полипотентной стволовой клетки происходит реже, чем принято считать (во всяком случае количественное) у больных с относительно благоприятным течением ГА, вышедших в КГК; патологический процесс, возможно, чаще охватывает общую для трех ростков клетку-предшественник. Вероятно, не все функции полипотентной родоначальной клетки страдают в равной степени и поэтому не все ростки поражаются одновременно, количественно и качественно.

Приведенные сведения прежде всего могут служить аргументом в пользу очаговости поражения гемопоэза при ГА. В сохра-

повышенных очагах кроветворения, очевидно, уменьшение продукции касается не всех клеточных линий, возможно, это больше их качественная неполноценность либо нарушение поступления клеточных элементов в периферическую кровь. Вероятно, определенную положительную роль в исходе заболевания сыграло отсутствие у большинства больных (в 93,4% случаев) инфекционных осложнений, нередко сопровождающих ГА и непосредственно приводящих к смерти.

Наряду с показателями гемопоэза в острой фазе ГА у 55 больных, вышедших в КГК, был изучен обмен железа и порфиринов, принимающих непосредственное участие в синтезе гема. Гиперспериментия (30,3—69,4 мкмоль/л) имела у 80% больных, общая железосвязывающая способность сыворотки в 50% наблюдений была повышенной (87,9—130 мкмоль/л), а у остальных, так же как и уровень железа сыворотки, нормальной. Показатели ЛЖСС были несколько иными: увеличение (52,8—92,9 мкмоль/л) отмечено в 36,9% случаев, снижение (0—32,2 мкмоль/л) у 19,3%, норма — у 43,4% больных. Насыщение трансферрина у 56,5% больных было повышенным (50—100%), у 36,9% — нормальным и только у 2 — уменьшенным (17 и 15%). Количество сидеробластов костного мозга колебалось от 60 до 95%, в среднем составляя 77%.

Относительно показателей свободных порфиринов эритроцитов можно отметить следующее. Содержание уропорфина в 23,3% случаев было увеличенным (7,9—40,1 мкг%), но у большинства (76,6%) оно находилось в пределах физиологических колебаний. Уровень копропорфина у половины исследованных был повышенным (5,1—59 мкг%), у остальных — нормальным. Содержание протопорфина у 50% больных снижено (0—8,2 мкг%), у остальных — нормально.

Следует подчеркнуть особенности нарушения обмена железа и порфиринов у обследованных больных в виде нормального насыщения трансферрина, нормального уровня копропорфина и низкого протопорфина.

Поскольку применялись различные методы лечения, острая фаза болезни была проанализирована с учетом вида терапии. Больных разделили на две группы. Все больные получали гемотрансфузии, глюкокортикоиды (преднизолон, триамцинолон, дексазон) и гемостатические средства. Первую группу составили 59 больных, которые, кроме указанной терапии, получили хирургическое лечение (спленэктомия). Больные второй группы (34 человека) лечились только гормонами и гемотрансфузиями.

Состояние гемопоэза, обмена железа и порфиринов в фазе развернутых клинических проявлений были приблизительно одинаковыми у больных обеих групп.

В фазе клинико-гематологической компенсации у большинства из 93 изученных больных нормализовался уровень гемоглобина, увеличилось количество лейкоцитов почти в 2 раза, тромбоцитов — в 10 раз, уменьшился относительный лимфоцитоз и повы-

силось содержание нейтрофилов. С помощью подсчета клеток в гемо- и миелограмме и трепанобиоптате удалось более точно установить не только степень репарации гемопоэза, но и выявить его дефектность, сохраняющуюся несмотря на длительный период благополучия.

Среди больных, получавших гормонотерапию и гемотрансфузионные средства (II группа), уровень гемоглобина достиг $120,4 \cdot 10^9/\text{л}$, количество лейкоцитов в среднем составило $4,5 \pm \pm 0,4 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $118 \pm 21 \cdot 10^9/\text{л}$, лимфоцитов $44,9 \pm 3\%$. В пунктате костного мозга содержание мieloкариоцитов повысилось до $143,1 \pm 24,2 \cdot 10^9/\text{л}$. Правда, у 23% больных осталась анемия (до 100 г/л), у 45% — лейкоцитопения (до $1,3 \cdot 10^9/\text{л}$), у 50% — тромбоцитопения (до $6,1 \cdot 10^9/\text{л}$) и мieloкариоцитопения (до $13,8 \cdot 10^9/\text{л}$) с мегакариоцитопенией у всех, а гистологическое изучение костного мозга показало, что даже в отдаленные сроки после лечения остается выраженная гипоплазия кроветворения со значительным преобладанием жировой ткани (от 80 до 99%) (Р. Н. Шишина). В сохраненных очагах кроветворения преобладают элементы эритропоэза, плазматические, ретикулярные и лимфоидные клетки, элементов гранулоцитопоэза мало.

Приведенные данные убеждают в том, что применяемая терапия может благоприятно влиять на течение ГА, способствуя в ряде случаев развитию КГК [Файнштейн Ф. Э. и др., 1975].

Интересно было тщательно изучить гемо-, миелограммы и гистологическую картину костного мозга у больных, перенесших спленэктомию (I группа), поскольку участие селезенки в гемопоэзе несомненно. Однако ее роль в патогенезе ГА до сих пор неясна, так как результаты спленэктомии при ГА далеко не однозначны и смертность еще очень велика.

Больные I группы существенно не отличались от больных II группы. Однако к моменту операции у них либо не было усиленной кровоточивости, либо заметно стихли геморрагические проявления, что, безусловно, явилось благоприятным моментом для спленэктомии. Уровень гемоглобина был не ниже 70 г/л, соматически больные были сохранены. Предполагают, что спленэктомия имеет следствием купирование тормозящего влияния селезенки на гемопоэз. Однако стойкое улучшение кроветворения после ее удаления наступает медленно, и КГК развивается не у всех. Нам представляется, что механизм влияния спленэктомии на гемопоэз в большинстве случаев ГА неспецифичен. Однако взаимосвязи селезенки и костного мозга при этом заболевании нужно изучать, так как имеются клинические наблюдения, позволяющие предполагать определенную роль селезенки в патогенезе ГА. В частности, мы располагаем наблюдениями за 2 больными со стойким высоким относительным лимфоцитозом в гемо- и миелограмме (более 80 и 50% соответственно), у которых вслед за удалением селезенки (через 1—4 дня) наступила глубокая лейкоцитопения (до $0,2—0,6 \cdot 10^9/\text{л}$), снизился уровень гемоглобина и резко усилился геморрагический синдром. Возможно, в этих слу-

чаях имеется глубокое поражение микроокружения стволовой клетки, и селезеночный пул клеточных элементов (или как-либо другие факторы селезенки) в определенной мере компенсируют (или поддерживают) «умирающее» костномозговое кроветворение. Может быть поэтому так приближается фатальный исход заболевания после спленэктомии у таких больных.

Говоря о механизме влияния спленэктомии в случаях ГА, нельзя не упомянуть о наших данных, указывающих на стихание гемолитических процессов после удаления селезенки, что может также способствовать купированию проявлений болезни.

Возвращаясь к больным с развившейся КГК, отметим, что операционная кровопотеря колебалась от 400 мл до 1,6 л и возмещалась путем гемотрансфузий во время операции. Длительное применение кортикостероидных гормонов для предупреждения недостаточности надпочечников заставляло назначать всем больным гидрокортизон по 200—300 мг/сут в первые 2—3 дня после операции с последующим переходом на преднизолоп.

Масса удаленной селезенки колебалась от 70 до 120 г. При гистологическом исследовании выявлялись изменения, характерные для ГА: уменьшение размеров и количества фолликулов, отсутствие в них центров размножения, утолщение и гомогенизация стенок сосудов с повышенным отложением в них ШИК-положительных веществ, огрубение и резкое утолщение стенок синусов с гиперплазией их эндотелия, отложение железосодержащего пигмента в строме органа и цитоплазме эндотелия синусов.

Удаление селезенки способствовало полному купированию геморрагического синдрома, улучшению гематологических показателей, особенно эритро- и лейкоцитопоза, что позволило значительно уменьшить суммарные дозы лекарств в послеоперационном периоде.

Анализ гемограмм в фазе КГК выявил заметное улучшение эритропоза вплоть до нормализации (у 88,2%). Более чем в 2 раза понизилось содержание ретикулоцитов (до $6,7 \pm 1,6\%$). Однако в 37,5% случаев оно еще было повышенным — до 11—25%. Наступили благоприятные сдвиги в лейкоцитопозе — повышение количества лейкоцитов до $4,9 \pm 0,48 \cdot 10^9/\text{л}$, но у 25% больных осталась лейкоцитопения от $2,7 \cdot 10^9/\text{л}$ до $3,6 \cdot 10^9/\text{л}$. У 70,5% больных сохранилась более или менее выраженная гранулоцитопения: от $2 \cdot 10^9/\text{л}$ до $0,756 \cdot 10^9/\text{л}$, правда, в среднем количестве гранулоцитарных элементов повысилось в 2 раза. Абсолютное количество лимфоцитов у 76,5% больных находилось в пределах нормы, в процентном выражении содержание этих клеток в среднем уменьшилось до $47,8 \pm 2,9$ с колебаниями от 24 до 66,5%. Абсолютное количество моноцитов у всех больных находилось в физиологических пределах.

Значительные благоприятные сдвиги отмечались в тромбоцитопозе в виде повышения числа тромбоцитов в 10 раз по сравнению с острым периодом болезни. Геморрагические проявления полностью отсутствовали у всех больных.

В пунктатах грудины отчетливо выявлялась тенденция к увеличению количества миеелокарпоцитов, у половины больных оно достигало нормы. Однако у остальных костный мозг оставался гипоплазным. Процентное содержание эритроидных клеток в 71,4% наблюдений не превышало норму, составляя в среднем $28,2 \pm 4,1$, т. е. практически осталось в тех же пределах, что и в остром периоде. Основную массу клеток составляли полихроматофильные и оксифильные эритро- и нормобласты без нарушения созревания. Абсолютное количество лимфоцитов и моноцитов было нормальным.

Исследование трепанобиоптатов костного мозга также выявило положительные сдвиги в кроветворении: почти в 2 раза увеличилось содержание миеелокарпоцитов, увеличилась масса деятельного костного мозга до $17,3 \pm 2,3\%$, стал более выраженным клеточный полиморфизм по сравнению с фазой развернутых клинических проявлений болезни. Тем не менее у всех больных преобладала жировая ткань (от 70 до 95%), оставались признаки повышенного рассасывания костной ткани и расстройства кровообращения. У 54,5% больных сохранилось повышенное содержание гемосидерина [Шиншина Р. Н., 1974].

Таким образом, комплексное изучение кроветворения больных показало положительное влияние спленэктомии на репарацию гемопоеза. Выявлено улучшение показателей кроветворения с тенденцией к их нормализации, причем нормализовался не только эритропоэз, но у большинства больных и число лейкоцитов, а также значительно увеличивалось содержание гранулоцитов и тромбоцитов. Следует заметить, что положительные изменения не были выражены так ярко у больных II группы.

Вместе с тем у 82,3% больных I группы осталась склонность к тромбоцитопении (без геморрагических проявлений), у части наблюдалась лейкоцитопения. У 70% больных костный мозг стал нормоклеточным, у остальных еще сохранялась легкая гипоплазия, у всех с тенденцией к нормализации пролиферации и созревания клеточных элементов. По данным гистологического изучения костного мозга, гипоплазия была более выраженной.

Полученные данные указывают, что и у больных I группы полного восстановления кроветворения также не произошло ни в одном случае даже через 8—10 лет после оперативного вмешательства.

Нам хотелось бы особо выделить 2 больных с длительной КГК (по 10 лет). При обследовании у них удается обнаружить синдром внутрисосудистого гипергемолита типа ПНГ. Он проявляется лишь положительными тестами Хема и Хартмана без каких-либо других знаков повышенного внутрисосудистого разрушения эритроцитов. Это позволяет еще раз подчеркнуть необходимость выявлять гемолиз типа ПНГ у больных ГА даже в длительной КГК без явных признаков гемолитического процесса.

Если обобщить проявления дефектности кроветворения в периоде КГК у 93 больных независимо от метода лечения, то в

75% случаев сохранилась гранулоцитопения (от $2,4 \cdot 10^9/\text{л}$ до $0,44 \cdot 10^9/\text{л}$), в 73,3% — тромбоцитопения (от $149 \cdot 10^9/\text{л}$ до $6,1 \cdot 10^9/\text{л}$), в 45% — лейкоцитопения (от $4,3 \cdot 10^9/\text{л}$ до $1,3 \cdot 10^9/\text{л}$), в 27,7% наблюдений — миелокардиоцитопения (от $44 \cdot 10^9/\text{л}$ до $13,8 \cdot 10^9/\text{л}$), в 23,6% — анемия (до 100,8 г/л). У всех больных не отмечено полной нормализации мегакариоцитопоеза: количество мегакариоцитов в пунктате костного мозга оказалось повышенным в 46,6% случаев, а у 53,4% больных они отсутствовали. Сопоставляя частоту и сочетание угнетения отдельных клеточных линий по данным миелограмм, можно отметить, что в фазе клинической компенсации сохраняются те же закономерности, что и в остром периоде, уменьшаются лишь степень гемодепрессии и число больных с указанными выше отклонениями от нормы в этом плане.

Гистологическое исследование трепанобиоптата из подвздошной кости показало, что в 55,2% случаев в нем преобладает жировая ткань, составляя в среднем $76,7 \pm 7,8\%$. У 55% больных имеется избыточное содержание эритро- и нормобластов, что можно считать одним из проявлений компенсаторных возможностей гемопоэза, тем не менее указывающим на определенную его дефектность. Почти у всех больных было избыточное отложение гемосидерина.

Оказалось, что при КГК более 5 лет (до 12 лет) положительные сдвиги в кроветворении продолжают нарастать. Так, частота лейкоцитопении снизилась с 47,6 до 34,1%, гранулоцитопении — с 94,2 до 58,5%, тромбоцитопении со 100 до 65,8%; миелокардиоцитопении с 58,8 до 12,8%, превалирование жировой ткани в трепанобиоптате с 78,3 до 31,4% случаев. Это говорит об очень медленном темпе репаративных процессов и указывает на необходимость профилактических мероприятий.

Поскольку небольшая анемия остается в 23,6% случаев и в трепанобиоптатах костного мозга выявляется избыток железа, представлялось логичным изучение обмена порфирина и железа. Эти исследования были проведены у 50 больных. В КГК частота гиперсидеринемии снижается до 40%, а в среднем уровень железа сыворотки достигает нормы. Содержание сидеробластов в костном мозге уменьшается с 77 до 47,6%. Иными словами, все это указывает на значительные положительные сдвиги в обмене железа по сравнению с острым периодом болезни. Наряду с этим у 40% больных ферротест остался положительным (1,7—12,2 мг/сут).

У 6 больных были проведены исследования с ^{59}Fe . Утилизация радионуклидного железа повышается по сравнению с острым периодом болезни, но не достигает нормы, составляя 48—51%, у 4 больных было удлинение $T_{1/2}$ плазмы, но металл накапливается главным образом в костном мозге. Эти данные согласуются с результатами исследования продолжительности жизни эритроцитов с помощью ^{51}Cr : у 6 из 8 обследованных пациентов она оставалась уменьшенной (М. Г. Шптыкова). Таким образом, эта причина нарушения обмена железа должна учитываться и в фазе

КГК у больных ГА так же, как и некоторая депрессия кроветворения.

Содержание копропорфиринов в эритроцитах и частота его нарушений практически остались прежними. Снижение уровня протопорфирина имелось в 24% наблюдений при колебаниях от 5 до 9,8 мкг%. Однако в среднем его содержание нормализовалось ($15,3 \pm 1$ мкг%).

Таким образом, приблизительно у 40% больных в фазе КГК выявляются нарушения эритропоэза, обмена железа и порфиринов.

Логично предположить, что с увеличением длительности ремиссии продолжается положительная динамика и этих показателей. Действительно по средним величинам различий в них нет, лишь несколько снижается уровень транспортного железа сыворотки после 5 лет КГК. Однако частота гиперсидеринемии четко уменьшается с 53% при компенсации до 2 лет до 14,2% ($P < 0,001$) при компенсации более 5 лет. Число больных с повышенным насыщением трансферрина снижается с 15,3 до 6,2%. Результаты остальных тестов ни по частоте, ни по выраженности не изменяются. Из этого можно сделать вывод, что при положительной динамике одних показателей другие остаются без заметных перемен на протяжении многих лет. Величина показателей обмена железа и порфиринов и частота их нарушений с учетом методов лечения не имеют существенной разницы.

У 40% больных наступил рецидив заболевания, причем в 72,7% случаев его причиной явились инфекции, воздействие солнечных лучей и психические травмы. Обострение болезни возникло через 1—8 лет КГК.

Приведенные факты убедительно доказывают необходимость длительного наблюдения за больными ГА, периодической (хотя бы 1 раз в 12—24 мес) диспансеризации. Гематолог принимает участие в определении трудоспособности и вида работы пациента. Трудоустройство предполагает правильный режим труда и отдыха, отсутствие контакта с вредными факторами, оказывающими миелодепрессивное действие.

Глава 4

ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ НОЧНАЯ ГЕМОГЛОБИНУРИЯ

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (спн.: болезнь Маркьяфавы — Микеле, болезнь Штрюбинга — Маркьяфавы, перманентный интравазальный гемолиз, железный диабет) — приобретенная гемолитическая анемия, характеризующаяся постоянным внутрисосудистым разрушением эритроцитов в присутствии комплекса при сниженном рН.

Первое описание ПНГ относится к 1794 г. (Stewart), затем о ней сообщалось в 1880 г. (В. В. Стольников), в 1882 г. (P. Stru-

bing), в 1911 г. (E. Marchiafava, A. Nazari), в 1931 г. (F. Micheli). Сначала казалось, что ПНГ — чрезвычайно редкое заболевание, но с появлением чувствительных специфических методов исследования, позволяющих надежно выявлять деструкцию эритроцитов, присущую ПНГ, выяснилось, что его частота составляет не менее 1 случая на 500 000 здоровых лиц.

В этом разделе обобщаются сведения о данном заболевании, основанные на исследованиях 108 больных, находившихся на лечении в I гематологической клинике ЦНИИГП с 1961 по 1980 г. и материалах литературы.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология ПНГ не установлена, однако имеются основания полагать, что болезнь полиэтиологична, так как иногда возникает после контакта с различными химическими и лекарственными препаратами (например, с хлорамфениколом), а также попцирирующей радиацией. Какие-либо гормональные отклонения, по-видимому, не имеют значения, поскольку ПНГ встречается в любом возрасте. Заболевание не передается по наследству, поэтому, вероятно, нельзя считать его генетически обусловленным [Dacie J. V., 1960].

Патогенез ПНГ активно изучается в течение последних 20—25 лет. Обнаружено много разнообразных дефектов в гемопоэтических клетках, прежде всего эритроцитах (эритроцитопатия), но они выявляются не у каждого больного и без строго определенной закономерности. Бесспорно повреждение мембраны клеток. Дефекты относятся к нарушениям активности ферментов (например, снижению активности щелочной фосфатазы в нейтрофилах), белкового и жирового обмена. В частности, установлено снижение экстракции сикетрина и актина, увеличение содержания сульфгидрильных и уменьшение уровня дисульфидных групп, отражающих нарушение структуры белков мембраны [Савина Л. С. и др., 1980; Иванова И. В., Савина Л. С., 1981; Marchesi V. T., Stters E. J., 1968; Gaidott G., 1972]. Полагают, что это является результатом нарушения жирового обмена, снижения активности ацетилхолинэстеразы, повышения уровня ненасыщенных жирных кислот [Идельсон Л. И. и др., 1975] и содержания ацетилхолина, т. е. усиления холипергической активности крови.

Как правило, ПНГ сопровождается склонностью к гиперкоагуляции и образованию тромбов. Показано, что в этом процессе заметное участие принимают целые эритроциты за счет повышения их гемокоагуляционных свойств (активности тромбопластических факторов) под влиянием ацетилхолина [Савина Л. С., Хаметова Р. Н., 1980; Файнштейн Ф. Э. и др., 1982; Хаметова Р. Н., Демидова Н. В., 1985]. Нередко нарушения в свертывающей системе развиваются по типу тромбогеморрагического синдрома (ТГС).

Самым закономерным дефектом в клетках является их повышенная чувствительность к комплементу, особенно его фракции C_3 , хотя патогенез этого феномена остается по существу еще не изученным.

Поскольку дефекты, выявленные в эритроцитах, относились также к нейтрофилам и тромбоцитам, это дало основание говорить о поражении полипотентной стволовой гемопоэтической клетки предположительно в результате соматической мутации [Rosse W. F., Parker C. J., 1985]. В мембране лимфоцитов изменений не выявлено; но при исследовании лимфоцитов у 10 больных ПНГ Р. Hernández и соавт. (1978) в 4 случаях нашли увеличение абсолютного числа циркулирующих Т-лимфоцитов, в половине случаев оказалась сниженной бласттрансформация и у 1 больного одновременно было снижена способность к образованию Е-розеток. Авторы предположили при ПНГ поражение лимфоэпителиальной стволовой клетки. Показано также, что меняется соотношение между Т-хелперами и Т-супрессорами в пользу последних [Hiroshige Y. et al., 1977].

Нередко при ПНГ возникают гипопластические кризы. Показано, что пролиферативная активность, а также способность к колониеобразованию в агаре эритроидных и гранулоцитарных клеток костного мозга заметно снижена, следовательно, можно предположить определяющую роль данного фактора в уменьшении продукции гемопоэтических клеток костным мозгом, почти постоянной панцитопении и развитии гипопластических кризов [Михайлова Е. А. и др., 1980].

Доказано, что аномалии мембраны касаются в равной степени не всех клеток эритроидного ряда, что дает основание говорить о существовании по меньшей мере двух клонов эритроцитов: патологического и условно здорового [Rotoli V. et al., 1984]. Особенно ярко это положение подтверждено с помощью градиентного центрифугирования эритроцитов, позволившего в 86,2% случаев четко выделить две фракции этих клеток. Одна из них не встречается у здоровых людей, отличается малой удельной плотностью, потерей или снижением активности мембранных антигенов, повышенной способностью фиксировать третий компонент комплемента [Зотиков Е. А., Григорьева Т. М., 1980; Зотиков Е. А. и др., 1983].

В последние годы усиленно изучается функция лимфоцитов при различных патологических процессах, в том числе у больных ПНГ. Оказалось, что имеется снижение активности НК — естественных киллеров — больших гранулярных лимфоцитов с низкой способностью к розеткообразованию с эритроцитами барана, не имеющих черт Т- или В-клеток. Они находятся под контролем клеток-предшественников костного мозга. Однако происхождение естественных киллеров еще не установлено.

Если допустить, что ПНГ возникает в результате мутации клетки-предшественника с образованием клона патологических клеток, то роль НК в такой ситуации очень важна. Механизм снижения

активности Т-киллеров при ПНГ неизвестен. Так как ПНГ-синдром может сопровождать ГА, миелопролиферативные заболевания, то дефицит этой субпопуляции лимфоцитов может играть роль в нарушении иммунного досмотра за злокачественной трансформацией [Latzova E., McCredie K. B., 1978]. Дефицит активности Т-киллеров может быть результатом неадекватной их продукции костным мозгом, так как его функция страдает при ПНГ. Возможно также, что Т-киллеры расходуются (потребляются) в «сражении» с клетками аномального клона. Приведенные соображения высказаны Y. Yoda и соавт. (1982), впервые исследовавшими функции этих клеток у 9 больных ПНГ.

R. Viloesca и соавт. (1982) в поисках факторов и механизмов, вызывающих увеличение чувствительности к комплементу эритроцитов, в меньшей степени тромбоцитов и нейтрофилов, нашли повышение циркулирующих иммунных комплексов у 13 больных ПНГ.

Изменения в иммунной системе больных ПНГ проявляются не только указанными отклонениями. Давно известно, что при этом заболевании значительно быстрее, чем при любой другой патологии, образуются изоантитела к перелитым аллогенным клеткам крови, особенно к лейкоцитам.

Вместе с тем все перечисленные нарушения не строго специфичны для ПНГ и выявляются не постоянно, что диктует необходимость дальнейшего изучения патогенеза этой болезни.

КЛИНИКА

ПНГ встречается в любом возрасте, но наиболее часто у людей 20—40 лет. Ведущим признаком болезни является малокровие. Обычно оно развивается постепенно. Основные жалобы больных обусловлены анемическим синдромом: общая слабость, повышенная утомляемость, сердцебиение, одышка при физической нагрузке. Почти всегда больные отмечают появление темной мочи по утрам (ночная гемоглобинурия), бледность кожных покровов с желтушным оттенком или выраженную желтуху. Нередко больных беспокоят боли в костях, очевидно связанные с микротромбозами сосудов костного мозга.

Признаки избыточного разрушения эритроцитов на начальных этапах развития болезни бывают слабо выражены, поэтому правильный диагноз устанавливается далеко не у всех больных. Так как деструкция клеток происходит главным образом в сосудистом русле, происходит усиленная потеря железа через почки (что позволило назвать ПНГ «железным диабетом»). В связи с этим у части больных диагностируется железодефицитная анемия как самостоятельное заболевание. Однако назначение препаратов этого металла в обычных дозах может спровоцировать гемолитический криз, так как железо обладает окислительными свойствами, а в подкисленной среде «ПНГ-дефектные» эритроциты быстро разрушаются.

Из разрушающихся эритроцитов освобождается немало железа, которое, соединяясь с трансферрином, частично поступает из циркуляции в органы-депо и частично выделяется с мочой. При определении уровня транспортного железа сыворотки в момент насыщения трансферрина можно получить неверную информацию о состоянии обмена железа и пропустить развивающийся дефицит этого металла. Следовательно, необходимо определять общие запасы железа в организме (десфераловая проба и др.).

У отдельных больных в начале болезни диагностируется ГА, поскольку в гемограмме выявляется панцитопения, но показатели костномозгового кроветворения (миелограмма и трепанобиоптат) в большинстве случаев позволяют уточнить диагноз.

Вместе с тем ПНГ в классическом варианте имеет довольно характерную клиническую картину: больной бледен, кожные покровы и видимые слизистые оболочки желтушны (от небольшого желтушного оттенка до интенсивной желтухи). Подкожный жировой слой обычно выражен умеренно. Как правило, геморрагий нет. Печень немного увеличена, чаще при длительном течении болезни, так же, как и селезенка. В гемограмме — глубокая анемия, но большинство больных успевают к ней адаптироваться. Анемия чаще нормоцитарная, при значительном дефиците железа может быть гипохромной. В отличие от аутоиммунной гемолитической анемии при ПНГ ретикулоцитоз выражен резко, что, полагаем, связано со склонностью к депрессии гемопоэза. Проба Кумбса почти, как правило, отрицательная, лишь у единичных больных она бывает транзиторно слабоположительная.

Лейкоцитопения и тромбоцитопения большей частью не слишком глубокие ($2-3,5 \cdot 10^9/\text{л}$; $60-130 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно), омоложения лейкограммы нет, СОЭ может быть ускоренной.

В миелограмме клеточность снижена или нормальная, увеличено содержание клеток эритропоэза. В трепанобиоптате подвздошной кости — небольшое, чаще очаговое, уменьшение числа гемопоэтических клеток, имеются поля опустошения, в синусах выявляются разрушенные эритроциты. Какие-либо специфические особенности не обнаруживаются.

При исследовании сыворотки крови выявляются признаки постоянного гипергемоллиза: увеличение содержания свободного билирубина, повышенный уровень свободного гемоглобина плазмы (гемоглобинемия) подтверждает внутрисосудистый характер гемоллиза, но при этом следует иметь в виду, что свободный гемоглобин плазмы связывается гаптоглобином, который может в течение определенного времени компенсировать избыток свободного гемоглобина плазмы и поэтому четкого параллелизма между содержанием гемоглобина в эритроцитах и уровнем свободного гемоглобина плазмы не выявляется. Однако если свободного гемоглобина плазмы много (например, более 100 г/л), то он определяется не только в плазме, но и в моче, приобретающей в перипод гемолитического криза темный цвет из-за повышенного содержа-

ния уробилина, при гемоглинурии моча становится темно-красной.

Ведущим симптомом ПНГ является также гемосидеринурия. Внутрисосудистый гемолиз усиливается периодически, поэтому определения уровня гемоглобина плазмы и содержания железа в моче следует повторять. Длительная гемосидеринурия травмирует мочевыводящие пути и способствует их инфицированию. При ПНГ циститы — довольно частое осложнение, иногда развивается и пиелонефрит.

Как уже упоминалось, типичным клиническим симптомом для этой формы гемолитической анемии считается появление темной мочи в утренние часы. Это послужило поводом назвать гемоглинурию «ночной». Однако указанный признак может возникать в любое время суток.

Особо характерны для ПНГ положительные пробы Хема (кислотный тест) и Хартмана (сахарозная проба), основанные на способности эритроцитов разрушаться в присутствии компонента из-за снижения их чувствительности к нему в кислой среде. Пробы легко выполнимы и довольно чувствительны, являются надежным диагностическим тестом. Они могут быть отрицательными непосредственно после гемолитического криза или в случаях выраженной депрессии кроветворения, поскольку в этих условиях дефектных эритроцитов немного. В связи с этим обстоятельством был предложен новый тест — выявление слоя атипично легких эритроцитов. Он оказался весьма информативным и более чувствительным, чем упомянутые выше пробы (что важно для ранней и более точной диагностики ПНГ) [Зотиков Е. А. и др., 1983] и теперь широко используется в гематологических клиниках ЦНИИГПК наряду с другими тестами.

Один из основных признаков ПНГ — тромбозы.

Клиническая симптоматика нарушения агрегатного состояния крови при ПНГ складывается из следующих явлений:

— тромбоз и эмболия сосудов любых органов (коллапс, шок, дыхательная недостаточность), нередко в сочетании с геморрагиями;

— инфаркты в органах;

— диффузные дистрофические изменения в миокарде, печени и других органах;

— почечные симптомы — олигурия, гематурия и др.;

— болевые кризы.

Лабораторные признаки тромбгеморрагического синдрома на I стадии: укорочение времени свертывания крови; повышение протромбинового индекса; гиперфибриногенемия; укорочение парциального тромбластинового времени; положительный протамин-сульфатный тест; на II и III стадиях: замедление времени свертывания крови; снижение уровня протромбина; гипофибриногенемия; удлинение тромбинового времени; тромбоцитопения; активация фибринолиза; повышение уровня ПДФ. Чаще тромбозы возникают в мелких сосудах брюшной полости, брыжейки.

Боль локализуется вокруг пупка, но может быть в любой области. Если тромбы образуются в системе сосудов селезенки, то она стабильно увеличивается и в последующем, почти как правило, развивается гиперспленизм. Приблизительно у половины больных умеренное транзиторное увеличение селезенки имеется в период гемоглобинурических кризов из-за «переполнения» ее продуктами гемолиза, не выделившимися через почки [Алексеев Г. А., Берлинер Г. Б., 1972]. Некоторые полагают, что в части наблюдений спленомегалия связана с усилением макрофагальной функции органа в связи с необходимостью постоянного удаления из циркуляции стромы лизированных эритроцитов и гаптоглобиновых комплексов.

Тромбы в сосудах чаще образуются через 7—10 дней после гемолитического криза. Тромбирование мелких сосудов желудка может привести к развитию язвенной болезни, а сосудов нижних конечностей — к развитию трофических язв. Поражение сосудов головного мозга, почек сопровождается соответствующей симптоматикой.

Таким образом, внутрисосудистый избыточный гемолиз у больных ПНГ ведет не только к повышению содержания эритроцитарного тромбопластина, свободного гемоглобина плазмы, но и к нарушению процессов микроциркуляции, возникают кислородное голодание тканей, расстройство гемодинамики, ухудшаются реологические свойства крови.

Гемолитические кризы (нередко с гемоглобинурией) проявляются повышением температуры, болями в пояснице, подреберьях, головной болью, иногда тошнотой и рвотой, падением артериального давления, усилением желтушности кожи и видимых слизистых оболочек. В ряде случаев наблюдается преходящая олигурия или даже анурия с азотемией. Выраженность и продолжительность гемолитического криза очень различны. Обычно он длится несколько часов, реже 2—3 дня. Затянувшаяся лихорадка может отражать и инфекционный процесс, тем более, что больные ПНГ склонны к инфекциям вследствие нейтропении и, вероятно, нарушений гуморального иммунитета.

Поскольку длительность ПНГ у многих больных достигает 3—5 лет и более (наше наблюдение — до 27 лет), они относительно адаптируются к низкому уровню гемоглобина. Однако имеются острые, тяжелые формы ПНГ с частыми гемолитическими кризами, множественным тромбированием сосудов различной локализации. Их продолжительность может не превышать года.

Постоянное выделение железа через почки ведет к избыточному отложению в них этого металла. Такие почки четко контурируются рентгенологически.

При длительном течении ПНГ у части больных отмечается повышение артериального давления. Отражает ли этот признак присоединение гипертонической болезни или симптоматическую гипертензию, можно определить не всегда. Не исключено, что в отдельных наблюдениях это связано с продолжительной функцио-

пальной перегрузкой почек. Кроме того, имеются единичные случаи ПНГ с осложнением в виде тромбозов их сосудов, закупорки канальцев гемоглобиновым детритом. У таких больных артериальное давление может повышаться вторично. Однако иногда выявить причину такого повышения не удастся. В подобной ситуации диагностируется эссенциальная гипертензия. Она характеризуется тяжелым течением с частыми гипертоническими кризами и трудно поддается лечению. Имеют ли при этом значение патологические изменения в почках, не ясно. Полагаем, что в данном плане целесообразны специальные исследования.

При ПНГ практически у всех больных увеличена печень. Очевидно, избыточное отложение продуктов распада эритроцитов, длительная анемизация, микротромбозы сосудов и какие-то другие причины ведут к развитию фиброза, жирового дисгепатоза и гиперплазии органа. Большей частью увеличение печени небольшое, при пальпации она безболезненна. Нарушение пигментного обмена может привести к образованию камней в желчном пузыре и развитию желчнокаменной болезни.

Основные клинические симптомы ПНГ и их частота: пангемоптопения — 90—95%, гипоплазия костного мозга — 20—23%, образование тромбов в крупных сосудах — 20%, в мелких сосудах — 100%. Повышенный уровень свободного гемоглобина плазмы, гемосидеринурия, выявление фракции атипично легких эритроцитов, положительные пробы Хема и сахарозный тест Хартмана, повышенный уровень свободного билирубина сыворотки, склонность к инфекционным осложнениям отмечены у всех больных.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Симптомокомплекс, включающий анемию гемолитического характера с повышенным уровнем свободного гемоглобина плазмы, положительные пробы Хема, Хартмана, выявление атипично легкого слоя эритроцитов с помощью градиентного центрифугирования, гемосидеринурию, склонность к лейкоцитопении и тромбоцитопении, достаточно информативен для диагностирования ПНГ.

Однако возможны трудности в установлении истинной природы болезни, когда она находится в «немом» периоде [И. Ф. Корчмару] и отсутствует один или более из перечисленных признаков, особенно знаки гипергемолза или положительные пробы Хема и Хартмана.

Наиболее часто приходится дифференцировать ПНГ с хронической железодефицитной анемией (ЖДА). Для этого определяют содержание железа в моче. При ЖДА гемосидеринурии нет. Применяются и другие пробы, выявляющие внутрисосудистый гипергемолз. В период гемолитического криза содержание железа в сыворотке крови часто повышается. Кроме того, для ранней диагностики ПНГ используют тест выявления атипично легких эритроцитов.

Для дифференциальной диагностики ПНГ с ГА также можно привлечь показатели обмена железа. В частности для ГА, ГА — ПНГ характерен генерализованный гиперспидероз, никогда не развивающийся в случаях истинной ПНГ.

Синдром типа ПНГ может развиваться при других заболеваниях: аутоиммунной гемолитической анемии, серповидноклеточной анемии, системной красной волчанке, раке легкого, миелофиброзе (остеомиелофиброзе), остром лейкозе. В последнем случае признаки ПНГ иногда предшествуют острому лейкозу или, как при ГА, возникают в течении болезни. Обычно они выражены неярко и/или бывают транзиторными.

Взаимоотношения синдромов и основного процесса всегда сложны, не представляет исключения и ПНГ — острый лейкоз. ПНГ — ГА. Если положить в основу этих болезней поражение стволовой клетки, то можно представить их патогенетическую взаимосвязь более реально и даже допустить последовательность: гипопластическая анемия — пароксизмальная ночная гемоглобинурия — острый лейкоз. Подобная смена синдромов встречается в гематологической практике. Пока описано два таких наблюдения [Wasi P. et al., 1970; Hiroshiger Y. et al., 1977]. В связи с этим повторное, тщательное наблюдение за показателями кроветворения приобретает особую важность, прежде всего для правильного понимания симптоматики и применения адекватной терапии.

ЛЕЧЕНИЕ

Патогенетические средства лечения ПНГ пока не разработаны. Существуют программы для коррекции отдельных синдромов, в основном это трансфузии эритроцитарной массы с целью купирования малокровия в тех же режимах, что и при ГА. В связи с быстрым появлением лейкоцитарных и эритроцитарных изоантител у больных ПНГ преимущественно переливают отмытые эритроциты или размороженные отмытые эритроциты, нередко подобраанные по непрямой пробе Кумбса.

Так как малокровие является и железодефицитным, можно применить препараты железа. Однако они часто провоцируют усиление гемолиза, поэтому их назначают в малых дозах (например, гемостимулин по 0,25 г 1—2 раза в день или даже в неделю и т. п.), но как только появляется темная моча, препараты железа необходимо отменить.

Используют также гормональные средства, наиболее постоянно андрогены под контролем показателей функции печени. Дозы и переносимость весьма индивидуальны, например, назначают метилтестостерон по 20—60 мг/сут (А. А. Лавров). Продолжительность одного курса 1—1½ мес. Применение глюкокортикоидов спорно, тем не менее их почти всегда включают в программу терапии в небольших дозах, например дексазон по 0,5 мг 2—3 раза в день, преднизолон по 15—40 мг/сут [Firkin F. et al., 1968; Rosse W. F., 1982]. Как правило, при этом гемолиз уменьшается.

Механизм их действия не ясен, возможно, снижается активность комплемента.

Поскольку при ПНГ имеется клон патологически измененных клеток, предпринята попытка лечения цитостатическими средствами, в частности циклофосфаном [Михайлова Е. А., Турбина Н. С., 1979]. Механизм его действия в этих случаях, вероятно, заключается в депрессии большого клона клеток или стимуляции здорового кроветворения. Так как имеются сведения об активации Т-супрессоров при ПНГ, можно допустить, что циклофосфан нормализует соотношение популяций лимфоцитов [Vellenga E. et al., 1983]. Препарат вводят внутривенно по 200—400 мг через день, на курс 3—6 г. Переносимость циклофосфана удовлетворительная, гемолиз значительно уменьшается на 3—12 мес в 50% случаев. Лечение — под строгим контролем количества лейкоцитов и тромбоцитов. Заметного снижения их числа обычно нет.

В период гемолитического криза основным средством лечения являются трансфузии отмытых или размороженных эритроцитов. Некоторые исследователи рекомендуют применять глюкокортикоиды; если криз развился на фоне их приема, то дозу постепенно (из-за опасности усиления гиперкоагуляции) увеличивают в 2 раза.

Сложным является лечение тромботических осложнений. Рекомендуются обычные схемы антикоагулянтов. Однако мы считаем, что назначать их следует осторожно, так как «равновесие» в свертывающей системе крови при ПНГ очень легко нарушается и с большим трудом восстанавливается, особенно при использовании антикоагулянтов прямого действия, в частности гепарина. Их назначение оправдано только при четких клинических признаках тромбоза. Целесообразно при резких отклонениях в сторону гиперкоагуляции прибегать к ацетилсалициловой кислоте, никотиновой кислоте с учетом их переносимости, поскольку многие лекарственные средства нередко провоцируют усиление гемолиза.

Инфекционные осложнения лечатся по обычному принципу. Спленэктомия не применяется, так как ведет к усилению гемолиза. Редким исключением может быть выраженный гиперспленизм. Под нашим наблюдением находилась больная, у которой после тромбирования сосудов воротной вены увеличилась селезенка, а затем развилась глубокая панцитопения (Hb — 30—50 г/л, л. — до $0,4 \cdot 10^9$ /л, тр. — 0). После спленэктомии на 12 мес нормализовалось количество тромбоцитов и лейкоцитов. Через 14 мес после операции больная умерла от некупирующегося кровотечения из сосудов желудка и пищевода и гемолитического криза.

ПРОФИЛАКТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ПНГ

ПНГ характеризуется периодическим усилением гемолиза, возникающим как спонтанно, так и под влиянием различных экзогенных и эндогенных факторов (инфекции, операции, стрессовые

и предменструальные состояния, лекарственные средства, алкоголь, общее перегревание, переутомление, переохлаждение, острая и жирная пища, употребление яблок, земляники и др.). Профилактика обострений ПНГ строится с учетом этих данных.

Частые гемолитические кризы отражают тяжелое течение болезни и прогностически неблагоприятны, как и образование тромбов в сосудах почек (угроза окклюзии и необратимой анурии), головного мозга, частые инфекционные осложнения. Тяжелый пиелофрит может привести к смертельному исходу.

Благоприятными прогностическими признаками являются относительная сохранность лейкоцитоза и тромбоцитоза, хороший ответ на андрогены. В нашем наблюдении на 6-м году болезни наступило практическое выздоровление с полной нормализацией всех показателей гемограммы под влиянием периодических 2-недельных курсов андрогенотерапии. Ремиссия длится 11 лет; некоторые едва выраженные знаки гипергемолита сохраняются, но выявляются лишь лабораторными методами.

Пациенты, страдающие ПНГ, должны постоянно находиться под наблюдением гематолога, так как в период гемолитического криза нуждаются в госпитализации. Большим необходимо не только периодическое лечение, но моральная поддержка со стороны врача и медицинского персонала. Постоянная неполноценность здоровья действует на больного угнетающе, поэтому врач обязан умно и деликатно поддерживать его надежду на выздоровление или во всяком случае на стабильное длительное улучшение, тем более, что часть больных при стихании гемолитического криза сохраняют работоспособность. Однако работа не должна быть связана с вредными факторами (контакт с химикатами, излучением), физической нагрузкой и разъездами.

Довольно сложен вопрос о беременности. У большинства женщин уже в первом триместре наступает обострение ПНГ, поэтому беременность необходимо прерывать в ранние сроки для предупреждения тяжелой агрессии болезни и внутриутробной смерти плода. В редких случаях при достаточной клинко-гематологической компенсации женщины при желании могут сохранить беременность и самостоятельно родить, но нужен тщательный контроль за течением болезни. Первые же признаки ее обострения служат основанием для прерывания беременности.

Глава 5

АГРАНУЛОЦИТОЗЫ И ГРАНУЛОЦИТОПЕНИИ

Гранулоцитопения — состояние, характеризующееся снижением количества гранулоцитов, в основном нейтрофилов, или их полным отсутствием в периферической крови. Существует мнение, что при уровне гранулоцитов ниже $0,75 \cdot 10^9/\text{л}$ и общем числе лейкоцитов менее $1 \cdot 10^9/\text{л}$ следует употреблять термин «агранулоци-

тоз». Однако принцип использования терминов в соответствии со степенью поражения гранулоцитопоза не соблюдается: в зарубежной литературе чаще встречаются понятия «гранулоцито- или нейтропения», в отечественной — «агранулоцитоз».

Единой классификации гранулоцитопений пока не существует. Приводятся классификации, основанные на этиологическом (не лекарственно или лекарственно обусловленные, лучевые, идиопатические), патогенетическом (токсические, иммунные, лучевые), генетическом (врожденные, наследственные, приобретенные) принципах, а также особенностях клинического течения заболевания (острые, подострые, хронические, рецидивирующие, циклические).

Мы считаем, что гранулоцитопении можно прежде всего разделить на 2 большие группы — врожденные и приобретенные. Такое подразделение носит условный характер. Так, хотя к врожденным логично было бы отнести все нарушения гранулоцитопоза, выявляемые уже при рождении ребенка, врожденная иммунозная нейтропения детей причислена к группе приобретенных, как приобретенная в неонатальном периоде. Не вызывает сомнений, что у части больных гранулоцитопения, трактуемая как приобретенная, может быть связана с врожденной дефектностью клеток гранулоцитарного ряда, в силу чего они становятся своеобразной «мишенью» для тех или иных веществ, обычно не повреждающих клетки. Наконец, нельзя исключить, что среди так называемых идиопатических гранулоцитопений, которые рассениваются как приобретенные неустановленной этиологии, возможно, окажутся обусловленные генетическими аномалиями клеток или их микроокружения.

Ниже представлены нейтропении, выделенные в самостоятельную нозологическую форму и встречающиеся в качестве симптома при разнообразных патологических процессах.

ПРИОБРЕТЕННЫЕ НЕЙТРОПЕНИИ

Основной интерес для клиницистов представляют приобретенные нейтропении, которые могут быть самостоятельным заболеванием или одним из симптомов многих состояний инфекционного и неинфекционного генеза.

Острый агранулоцитоз

Острый агранулоцитоз, развившийся под влиянием амидопирина, был выделен в самостоятельную нозологическую форму Шульцем в 1922 г., который вместе с Фридеманом очертил основные патоморфологические признаки этого страдания.

Число случаев агранулоцитозов из года в год увеличивается, их относят к «болезням цивилизации» вследствие чрезвычайно возросшего количества лекарственных препаратов, все более ши-

Нейтропении (заболевания, синдромы)

Приобретенные	Врожденные
<p>Острые агранулоцитозы (микелотоксические, иммунные, идиопатические). Рецидивирующие агранулоцитозы. Хронические гранулоцитопении идиопатические, иммунные, распределительные, при соматических заболеваниях, неонатальная изоиммунная нейтропения. Нейтропения при спленомегалии. Нейтропении при заболеваниях системы крови.</p>	<p>Инфантильный генетический агранулоцитоз (болезнь Костмана). Наследственные нейтропении аутосомно-доминантного типа. Циклическая нейтропения. Хроническая доброкачественная нейтропения детей. Панкреатическая недостаточность с нейтропенией (синдром Швахмана). Нейтропении с лимфоцитозом. Нейтропении с нарушением иммуноглобулинов. Нейтропении с конституциональными дефектами (врожденный дискератоз). Нейтропении с повышенным уровнем сывороточной мурамидазы (синдром Чедвика — Хигаса). Нейтропении с нарушением гуморальных плазменных факторов. Синдром «ленивых» лейкоцитов.</p>

рокого использования лучевой энергии, интенсивной полихимиотерапии в лечении опухолевых процессов. Острые агранулоцитозы чаще развиваются у женщин старше 40 лет. Их частота варьирует в широких пределах: от 1 случая на 150 до 1 на 250 000; по данным большинства авторов, агранулоцитоз встречается у 1 из 1200 населения.

Этиология острых агранулоцитозов. Среди этиологических факторов прежде всего называют медикаменты. К ним относятся антибиотики (стрептомицин, гентамицин, пенициллин, чаще левомецетин — хлорамфеникол), амидопирин, анальгин, антипрееондные, антиконвульсивные средства, пипольфен, левамизол, а также химиопрепараты, обладающие цитостатическими свойствами. Кроме собственно цитостатических препаратов, некоторые вещества обладают, помимо основного действия, еще и цитостатическими свойствами, например аминазин. Хлорамфеникол действует как цитостатик лишь у людей, особо к этому предрасположенных.

Цитостатическим эффектом обладает также понизирующее излучение, повреждая клетки во всех фазах клеточного цикла и покоящиеся. Кроме лекарств и физических, т. е. лучевых, агентов, причиной острых агранулоцитозов могут быть химические вещества (бензин, бензол, толуол, ксепит, алкоголь), некоторые инфекции (малярия, брюшной тиф, инфекционный мононуклеоз), вирусы (гепатита, гриппа), эндотоксемия, введение чужеродного протеина, гидрофильного коллоида, гемодиализ. При неустанов-

ленной роли определенного этнологического фактора говорят об идиопатическом агранулоцитозе.

Патогенез острых агранулоцитозов. Благодаря применению в клинической и экспериментальной практике новых современных методов исследований уточнены многие аспекты механизма развития гранулоцитопенических состояний. Так, с помощью культуральных и радионуклидных исследований расширены представления о кинетике клеток гранулоцитопоэза и изменениях при различных формах нейтропений. Морфологические, гистохимические, а также цитологические методы изучения с использованием фазово-контрастной, электронной и сканирующей микроскопии выявили внутренние дефекты клеток на разных стадиях их развития и обогатили знания о роли микроокружения в процессах нормальной жизнедеятельности клетки. Достижения иммунологии способствовали раскрытию многих интимных механизмов клеточных взаимоотношений и роли гуморальных факторов, участвующих в регуляции гранулоцитопоэза.

Нарушения гранулоцитопоэза и его регуляторных механизмов общие при врожденных и приобретенных формах острых и хронических нейтропений. Надо полагать, что различными являются пусковые механизмы становления изменений, свойственных агранулоцитозам; они или могут быть генетически детерминированными, или возникать под влиянием тех или иных факторов в процессе жизнедеятельности организма. Нельзя исключить, что и при многих приобретенных формах гранулоцитопений имеется еще не установленная врожденная дефектность определенных клеточных и внеклеточных систем, обуславливающая их индивидуальную повышенную чувствительность и извращенную реактивность на факторы, которые в нормальном организме не вызывают патологических изменений.

Основными механизмами нарушений гранулоцитопоэза при острых агранулоцитозах являются: 1) дефект продукции (уменьшение миелоидной пролиферации или повышенный неэффективный миелопоэз); 2) сокращение выживаемости гранулоцитов; 3) дефект распределения.

Может преобладать один из указанных типов поражения нейтропоэза или имеется их сочетание.

В зависимости от типа поражения гранулоцитарного аппарата выделяют миелотоксические и иммунные острые агранулоцитозы.

Как известно, различают 3 костномозговых гранулоцитарных пула (митотический, вызревающий и резервный) и 2 периферических — циркулирующий и маргинальный [Алмазов В. А., 1979; Козинец Г. И., Гольдберг Е. Д., 1984]. При нарушении гранулоцитопоэза I типа возможна или костномозговая миелоидная гипоплазия с уменьшением всех пулов, или увеличение митотического пула с уменьшением остальных, сокращением продукции гранулоцитов (неэффективный гранулоцитопоэз). Этот тип характерен для миелотоксического действия большинства лекарств.

При повышенной деструкции лейкоцитов (тип II) костный мозг гиперплазирован из-за увеличения митотического и вызревающего пулов, а объем периферических пулов уменьшен. К этому типу относится большинство иммунонейтропений.

Дефект распределения лейкоцитов (тип III) может заключаться во временном или длительном выходе лейкоцитов из циркулирующего пула в маргинальный или в увеличении костномозгового резервного пула.

Патогенез миелотоксических агранулоцитозов. Нарушения гранулоцитопоза I типа характерны для миелотоксических агранулоцитозов. Различают цитолитический, антиметаболический и идиосинкратический механизмы их развития [Williams J. et al., 1972]. По цитолитическому типу действуют такие препараты, как циклофосфан, винкристин, винбластин, патулан, а также ионизирующая радиация. Указанные агенты, обладающие ДНК-повреждающей способностью, приводят к нарушению пролиферации костномозговых клеток и прекращению миелопоэза. Антиметаболический тип поражения лекарствами может быть обусловлен вмешательством в пуриновый или пиримидиновый обмен или нарушением синтеза ДНК. По этому типу действуют противоопухолевые химиотерапевтические агенты в обычных терапевтических дозах, алексан, 6-меркаптопурин, а также левомисетин, амфотерицин, из химических агентов — бензип, мышьяк, окись азота. Аналогично действие фенотиазиновых производных, мепазина, промазина, антигипертензивных препаратов, антигистаминных средств, фунгицидов. Оба типа реакций — цитолитический и антиметаболический — зависят от дозы, длительности применения препаратов, а часто и от характера основного заболевания. Наконец, идиосинкратический тип часто наблюдается при применении препаратов, содержащих бензольное кольцо. Это одна из форм гиперчувствительности, причем лекарства идиосинкратического действия могут вызывать острые и хронические реакции. Острые реакции, вызываемые такими лекарствами, как индометацин и прокаинамид, не имеют связи с дозой и продолжительностью терапии. Реакция развивается уже через несколько часов после применения и предполагает обязательно хотя бы одно предшествующее введение препарата. Для некоторых лекарств (фенилбутазон, сульфаниламиды, хлорамфеникол) имеют значение доза и продолжительность терапии, несмотря на преимущественную роль факторов повышенной чувствительности.

Патогенез иммунных нейтропений. В основе развития иммунонейтропений лежит принципиально иной механизм, нежели при миелотоксических агранулоцитозах [Cline M. J. et al., 1976]. Патогенез этих состояний заключается не в остановке продукции нейтрофилов, а в гибели их в крови и костном мозге, иногда на уровне частично детерминированных гемопоэтических стволовых клеток вследствие появления антигранулоцитарных антител. Чаще они образуются под влиянием некоторых медикаментов, являющихся гаптенами. Возникновение иммунного агра-

нулоцитоза мало зависит от дозы веществ, важную роль играет необычайно повышенная чувствительность к ним. Среди лекарств, вызывающих иммунную нейтропению, основное место принадлежит амидопирину (80% случаев). Аналогичное действие приписывают бутадйону (у 1 из 124 000 больных), аналгину, фенацетину, сульфаниламидам, барбиталу, димоксу, ПАСК, тубазиду, этиоксиду, стрептомицину, пипольфену и др.

Антитела к гранулоцитам или их предшественникам выявляются далеко не во всех случаях иммунного агранулоцитоза, что связано с несовершенством существующих методов. Косвенным отражением нарушения иммунологических механизмов является обнаружение иммунных комплексов в сыворотке больных.

Участие других факторов в патогенезе острых агранулоцитозов. Миелотоксические и иммунные эффекты лежат в основе развития большинства острых индуцированных агранулоцитозов [Pisciotta A. V., 1973]. При миелотоксических агранулоцитозах, вызываемых цитостатическими препаратами, их суммарные дозы очень различны, что указывает на существование еще неизвестных механизмов, определяющих чувствительность клеток к тому или иному препарату. Более того, лекарства, не обладающие собственно цитостатическими свойствами, вызывают агранулоцитоз лишь у определенного круга лиц, и поэтому его возникновение невозможно предсказать. В таких случаях нельзя исключить ферментные изменения в клетках, возможно, врожденные, или у лиц, повышенно чувствительных к обычным терапевтическим концентрациям цитостатических и нецитостатических препаратов — нарушение метаболизма лекарственных веществ вследствие поражения печени или выведения из организма самих веществ и/или их производных.

В механизме нарушения гранулоцитопоэза, помимо дефекта гемопоэтических стволовых клеток вследствие внутриклеточных расстройств или воздействия антител, определенная роль придается повреждению его гуморальных регуляторов. При этом нарушается механизм обратной связи, предполагающий равновесие гуморальных стимуляторов и ингибиторов гранулоцитопоэза (колониестимулирующего фактора, простагландина E, интерферона, колониингибирующего фактора, кейлонов и т. д.), необходимое для поддержания нормального тканевого гомеостаза [Cline M. J. et al., 1978; Kelton J. G. et al., 1978].

Значение патологии микроокружения в становлении гранулоцитопений изучено мало, хотя имеются отдельные сообщения о нарушении микроархитектоники сосудов костного мозга, структуры паренхимы, что может отрицательно влиять на процессы клеточного метаболизма [Чертков И. Л., Фриденштейн А. Я., 1977].

В последние годы накоплены также данные о влиянии Т-лимфоцитов на гранулоцитопоэз. Так, показано, что Т-лимфоциты усиливают созревание гемопоэтических стволовых клеток в гранулоцитарном направлении, а при некоторых патологических состояниях обладают супрессорным действием на миелопоэз. В связи

с этим расстройство функций клеточного иммунитета обсуждается в качестве одного из возможных патогенетических путей становления гранулоцитопенических состояний [Cline M. J., 1975].

В изучение роли распределительных механизмов в патогенезе нейтропений существенный вклад внесли исследования с H^3 -дигидропропилфлюорофосфатом, позволившие проследить обмен между нейтрофилами циркулирующего и краевого пулов. Показано, что при некоторых инфекциях, коллагеновых и эндокринных заболеваниях, а также при введении бактериального эндотоксина, анафилактическом шоке, гемодиализе уменьшение количества циркулирующих гранулоцитов обусловлено их чрезмерным краевым стоянием. При этом общий объем пулов и скорость обмена между пулами могут быть не изменены, что позволяет причислить такие состояния к «ложным нейтропениям».

Имеются также данные о различных дефектах в ферментном составе лейкоцитов, что позволяет некоторые нейтропенические состояния расценивать как ферментопенические [Истаманова Т. С., Алмазов В. А., 1961].

Суммируя сказанное, можно заключить, что патогенез агранулоцитозов сложен, состоит из многих звеньев, включающих функциональную недостаточность гранулоцитопоэза, нарушение гуморальных и клеточных регуляторов, ответственных за гемопоэз, расстройство иммунных распределительных механизмов, морфологические и функциональные нарушения самих нейтрофилов.

Клинико-гематологические данные при острых агранулоцитозах. Для острых агранулоцитозов, чаще всего лекарственного генеза, характерны острое начало и быстрое нарастание клинической симптоматики. В отдельных случаях явно выражен типичных симптомов болезни предшествует небольшой скрытый период со слабостью, недомоганием, потерей трудоспособности, аппетита, головными болями (подострое течение).

Основные клинические проявления заболевания обусловлены присоединением инфекций с выраженной интоксикацией, которая может быть связана с клеточным распадом вследствие высвобождения токсических факторов. Как правило, первым клиническим признаком заболевания сопутствуют оральные инфекции — афтозный стоматит, ангина. Поражения некротические: изъязвления слизистых оболочек полости рта покрыты сероватым налетом, грязно-серый налет виден и на миндалинах, где различимы некротические бляшки и язвы. Некротический процесс распространяется на небные дужки, язычок, твердое небо, десны; возможны глубокие изъязвления тканей с обильным кровотечением из разрушенных сосудов. Язвенно-некротические поражения слизистой оболочки полости рта могут сопровождаться незначительным увеличением регионарных лимфатических узлов, чаще шейных и подчелюстных. Подобные изменения возможны и в других органах и тканях: слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта, в легких, печени, мочевом пузыре, на половых органах. При мие-

лотоксических агранулоцитозах в генезе некротического поражения кишечника имеет большое значение непосредственное токсическое действие препарата на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, подавляющее митозы эпителиальных клеток и повреждающее ее. По морфологическим признакам описано 4 варианта некротической энтеропатии при миелотоксических агранулоцитозах: ишемический энтероколит, язвенно-некротическая энтеропатия, геморрагическая некротическая энтеропатия и язвенно-некротические изменения верхнего и нижнего отделов пищеварительного тракта. Прогрессирующая энтеропатия может привести к перфорации и перитониту, а также септицемии грамотрицательной флорой и эндотоксическому шоку. Несмотря на глубину и распространенность процесса, клинические проявления некротической энтеропатии, как правило, незначительны и выражаются летучей болью в животе, ощущением вздутия, урчания, учащенным жидким стулом. Перистальтика обычно сохраняется, симптомы раздражения брюшины выражены слабо. При энтеропатии больные умирают от бактериемии, вызванной кишечной флорой.

Особенностью пневмоний при агранулоцитозах является скудность физикальных и рентгенологических данных, которые нередко приобретают типичные черты лишь позже, на фоне лечения, после появления в периферической крови зрелых нейтрофилов.

Так, у больной К., 38 лет, наблюдавшейся в I гематологической клинике ЦНИИГПК в 1976 г., небольшой кашель, одышка при полном отсутствии гранулоцитов в миелограмме и периферической крови заставили подозревать пневмонию, которая не подтверждалась аускультативными и рентгенологическими данными. Бурное увеличение числа лейкоцитов до сублейкемических цифр сопровождалось появлением двусторонней абсцедирующей пневмонии, потребовавшей антибактериальной терапии в течение последующих 2 мес на фоне полной нормализации кроветворения.

Инфекционные осложнения при агранулоцитозах могут быть вызваны как экзогенной, так и эндогенной инфекцией. Кроме анги и пневмоний, нередко бывает сепсис, чаще вызванный грамотрицательной флорой.

Нередко у больных агранулоцитозами наблюдаются пктеричность склер, нарушение функциональных проб печени. Развитие токсического гепатита обусловлено как некрозами в ткани печени, так и непосредственным воздействием агентов, вызвавших агранулоцитоз.

Возможно нарушение функции почек, выражающееся в умеренной альбуминурии, цилиндрурии, в генезе которых, помимо собственных агранулоцитозу поражений, нельзя исключить нефротоксичность лекарственных препаратов, в частности, массивных доз антибиотиков.

У некоторых больных небольшое увеличение селезенки может быть обусловлено реактивными процессами, а также иммунологическими нарушениями.

Изменения сердечно-сосудистой системы, как правило, неспецифичны и выражаются чаще в гипотонии, связанной с птотокс-

кацней. Резкая гипотония нередко сопровождается коллапсом, отеком легких и головного мозга.

Тяжесть клинической симптоматики при агранулоцитозах прямо пропорциональна выраженности поражения гранулоцитопоэза и не зависит от его этиологии. Одновременно с исчезновением гранулоцитов снижается и общее число лейкоцитов, но скорость этого снижения часто отстает от уменьшения количества элементов гранулоцитарного ряда. Как правило, абсолютной нейтропении сопутствует уменьшение абсолютного числа и других видов лейкоцитов, хотя возможен относительный лимфоцитоз. В оставшихся гранулоцитах постоянно обнаруживаются дегенеративные изменения ядра и цитоплазмы, токсическая зернистость. В отдельных случаях в периферической крови выявляются единичные бластные клетки, повышено количество эозинофилов и часто — плазматических клеток. Наблюдающийся нередко моноцитоз расценивается как компенсаторная реакция в связи с утраченной фагоцитарной функцией нейтрофилов.

В морфологическом составе костного мозга могут преобладать более молодые клетки (промиелоциты, миелоциты) с одновременным уменьшением зрелых нейтрофилов или полностью исчезать все элементы гранулоцитопоэза с относительным лимфоцитозом, увеличением количества плазматических клеток. Есть мнение, что промиелоцитарно-миелоцитарный костный мозг свидетельствует не о торможении созревания гранулоцитов, а о дифференцировке большего по сравнению с нормой количества гемопоэтических стволовых клеток в направлении гранулоцитопоэза и усилении пролиферативной активности собственно гранулоцитарных элементов [Алмазов В. А. и др., 1976].

Наряду с поражением гранулоцитопоэза нередко наблюдаются и изменения эритро- и тромбоцитопоэза. Полагают, что в их генезе играют значение как интоксикационные воздействия, так и участие иммунных механизмов. В тяжелых случаях тромбоцитопения сопровождается геморрагическим синдромом.

Поскольку не всегда удается достаточно четко дифференцировать мелотоксические агранулоцитозы с иммунными, следует иметь в виду некоторые косвенные признаки. Они не являются абсолютно достоверными, но все же могут помочь в диагностике. Так, считается, что при иммунонейтропениях: 1) лейкоцитопения, особенно в первые дни, умеренная ($1-2 \cdot 10^9/\text{л}$), а гранулоциты снижаются, часто до нуля; при мелотоксических агранулоцитозах обычно наблюдается параллелизм между количеством лейкоцитов (иногда снижающихся до $0,1-0,2 \cdot 10^9/\text{л}$) и гранулоцитов; 2) как правило, поражение гранулоцитопоэза бывает изолированным, тромбоцитопения и ретикулоцитопения отсутствуют; 3) при гистологическом исследовании трепанобюптата подвздошной кости выявляется достаточная клеточность, что подтверждает разрушение в первую очередь зрелых форм гранулоцитов.

Лечение острых агранулоцитозов. Трудности дифференцированной терапии при мелотоксических и иммунных

агранулоцитозах состоят в том, что не всегда удается с определенностью разграничить эти состояния. Это связано с тем, что, с одной стороны, нет абсолютно четких критериев их диагностики, а с другой — одни и те же препараты могут вызывать как мпелотоксические, так и иммунные нейтропении.

Во всех случаях необходимо прежде всего попытаться выявить этиологический фактор агранулоцитоза и рекомендовать больному устранить этот фактор.

В лечении иммунных нейтропений ведущая роль принадлежит стероидным гормонам, которые назначают в больших дозах — до 120—200 мг/сут. Об их использовании при мпелотоксических агранулоцитозах мнения разноречивы — от категоричных высказываний о нецелесообразности применения до возражений только против больших доз препарата. Указывается, что гормоны замедляют миграцию гранулоцитов в ткани, когда они необходимы для локальной борьбы с инфекциями, способствуют истощению резервного пула гранулоцитов, могут маскировать инфекционные осложнения; нежелательны их эффекты, заключающиеся в задержке фагоцитоза, митозов и синтеза ДНК, ведущие к торможению пролиферации клеток лимфоцитопоэза и плазматизации. Назначение средних и малых доз стероидных гормонов считается оправданным в связи с их антитоксическим и антиаллергическим влиянием [Баранов А. Е. и др., 1974, 1975; Воробьев А. И. и др., 1975, 1977, 1979; Файнштейн Ф. Э., 1980].

Поскольку клиническая картина заболевания определяется прежде всего локализацией и тяжестью инфекции, основные усилия должны быть направлены на профилактику дальнейшего инфицирования и борьбу с уже развившимися поражениями.

Необходимо помещать больных в асептические условия (стерилизация воздуха и пищи). Для предотвращения кишечного инфицирования назначают неадсорбируемые антибиотики, обычно полимиксин, канамицин, ристомицин, гентамицин, обязательно фунгициды.

Антибактериальная терапия должна быть массивной и комплексной. Сначала назначают одновременно 2—3 антибиотика, активных против грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Из них ни один препарат не должен быть причиной развития у больного агранулоцитоза. Лекарство вводят внутривенно через эластический катетер (внутримышечные инъекции не рекомендуют) или в виде ингаляций, лучше с помощью мелкодисперсных генераторных ингаляторов, позволяющих антибиотикам проникать в нижележащие отделы легких. Производят бактериологические посевы материала со слизистой оболочки полости рта, из инфекционных очагов, мокроты, крови. Антибактериальные препараты назначают с учетом чувствительности выделенной микрофлоры (посевы рекомендуется повторять каждые 3 дня). Обязательно обработка кожи, полости рта, промежности.

В качестве заместительной терапии, позволяющей предупреждать развитие инфекционных процессов или способствовать их

купированию, оправданы трансфузии лейкоцитарной массы, полученной от ABO и Rh-совместимых доноров. В настоящее время уже не вызывают сомнений преимущества использования гранулоцитов от 1—2 доноров, совместимых с больным также по антигенам системы HLA, нежели от множества случайных доноров. Лейкоцитарную массу, подобранную по эритроцитарным и лейкоцитарным антигенам с учетом совместимости в реакциях лейкоагглютинации и лимфоцитотоксическом тесте, можно рекомендовать и при иммунных формах агранулоцитозов, хотя ранее считалось, что при иммунных формах нейтропений не показаны трансфузии лейкоцитов. Лучшими донорами бывают близкие родственники больных — родные братья, сестры, родители. По возможности их нужно обследовать непосредственно после поступления больного в стационар.

Адекватное количество лейкоцитов лучше получать с помощью специальных сепараторов клеток крови, но удовлетворительные концентрации гранулоцитов возможны и при получении их методом двойного лейкоцитафереза в пластиковых контейнерах после стимуляции доноров кортикостероидными гормонами. Минимально эффективной профилактической дозой, через час после применения которой количество лейкоцитов в крови больного может увеличиться до $1 \cdot 10^9/\text{л}$, составляет $5 \cdot 10^9/\text{м}^2$ поверхности тела больного. При инфекциях доза вводимых гранулоцитов должна быть не менее $10—20 \cdot 10^9/\text{м}^2$. При миелотоксических агранулоцитозах, развивающихся у больных гемобластозами вследствие цитостатической терапии, можно использовать трансфузии гранулоцитов, полученных из крови больных хроническим миелолейкозом в хронической фазе болезни. Эффективная доза, с помощью которой количество гранулоцитов реципиента через час после введения лейкоконцентрата повышается до $1 \cdot 10^9/\text{л}$, составляет $1 \cdot 10^{11}/\text{м}^2$. Непосредственный эффект при введении нормальных гранулоцитов вдвое выше, чем лейкозных, что объясняется присутствием среди них большого количества незрелых, функционально неполноценных клеток. Длительность действия больше при введении лейкозных лейкоцитов, что связано с созреванием гранулоцитарных элементов в периферической крови реципиентов.

Одним из доказательств эффективности сочетанного применения антибиотиков широкого спектра действия и трансфузий гранулоцитов могут служить многочисленные наблюдения в нашей клинике за больными с глубоким миелотоксическим агранулоцитозом, индуцированным химио- и химиорадиоподготовкой к трансплантации гистосовместимого костного мозга. У них на фоне почти полного отсутствия гранулоцитов в течение первых 20 дней посттрансплантационного периода не было серьезных инфекций.

Приводим краткую выписку из истории болезни одного из таких больных.

Больной X., 20 лет. Диагноз: острый лимфобластный лейкоз. В асептических условиях произведена трансплантация аллогенного костного мозга от родного брата, совместимого по 2 гаплотипам HLA-антигенов с пред-

варительной подготовкой циклофосфаном в дозе 8,4 г (из расчета 60 мг/кг в каждый из 2 последовательных дней); через 3 сут—тотальное облучение тела в дозе 10 Гр. На 3-й день после трансплантации донорских миелокариопитов, произведенной в день облучения, общее количество лейкоцитов снизилось до $0,15 \cdot 10^9/\text{л}$; единичные гранулоциты; с 5-го дня после миелотрансплантации до 15-го дня число лейкоцитов не превышало $0,025 - 0,05 \cdot 10^9/\text{л}$, гранулоциты полностью отсутствовали. С 16-го дня в гемограммах появлялись гранулоциты в количестве 5—9%, общее количество лейкоцитов к 21-му дню повысилось до $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ и с 27-го дня оно стойко превышало $1 \cdot 10^9/\text{л}$. Общее число лейкоцитов и абсолютное число гранулоцитов нормализовались лишь на 45-й день после пересадки костного мозга.

Антибактериальная терапия, включающая гентамицин в дозе 240 мг/сут в сочетании с оксациллином (4 г) внутривенно и неадсорбируемые антибиотики (полмиксин В 1 г, канамицин 1 г и ристомицин 3 г внутрь), была начата за 5 дней до первого введения циклофосфана. В дальнейшем, до 45-го дня, применение одновременно 2—3 антибиотиков широкого спектра действия (цефопри, гентамицин, оксациллин, ампициллин, карбенциллин, метициллин) осуществлялось под контролем бактериологических посевов со слизистой оболочки полости рта, кожи, мочи каждые 3 дня. Энтеральная стерилизация была отменена через 30 дней, антисептическая обработка кожи, полости рта, промежности производилась не менее 3 раз в течение всего пребывания больного в стерильных условиях.

До 28-го дня после пересадки больному производились трансфузии концентратов гранулоцитов (всего 9), полученных с помощью сепаратора клеточек крови от брата — донора костного мозга и 3 других братьев, совместимых по 1 гаплотипу HLA-антигена. Кроме того, дважды использовались гранулоциты, полученные от больного хроническим миелолейкозом. Разовое количество перелитых донорских гранулоцитов колебалось от $8 \cdot 10^9$ до $34 \cdot 10^9$ клеток, а полученных от больного хроническим миелолейкозом — $50 \cdot 10^9$.

В течение всего периода гранулоцитопении из инфекционных осложнений диагностировали лишь язвенно-некротический стоматит, который был успешно купирован к 16-му дню после пересадки.

Других инфекций в этот период не наблюдалось.

Для профилактики кишечных осложнений при тяжелом агранулоцитозе используется парентеральное питание. Его значение в этом плане пока оценить трудно, но, несомненно, оно показано при уже развившейся симптоматике.

Больным с агранулоцитозами, помимо указанных основных средств, назначают витамины, сердечно-сосудистые препараты. Для снижения температуры тела можно использовать антипиретические медикаменты лишь у больных агранулоцитозами цитостатического генеза. Во всех других случаях применение этих средств связано с риском — нередко они являются причинными факторами агранулоцитозов.

Благодаря современной программе лечения агранулоцитозов смертность от них значительно снизилась. Эффективность лечения зависит как от глубины поражения гранулоцитоза, так и от характера присоединившихся тяжелых инфекций.

Исход агранулоцитоза предугадать трудно, тяжесть клинических проявлений прямо пропорциональна степени поражения нейтропоза. Достаточно достоверным критерием неблагоприятного прогноза считается отсутствие колониеобразования костномозговых клеток больных в агаровых культурах [Алмазов В. А. и др., 1981].

Рецидивирующе агранулоцитозы. К острым агранулоцитозам относят и рецидивирующие агранулоцитозы, поскольку в период обострения клинико-гематологические проявления аналогичны таковым при острых агранулоцитозах, а в периоды ремиссии изменения в крови, как правило, не выявляются. Рецидивы наблюдаются при миелотоксических и иммунических формах агранулоцитозов, причем при лекарственном их генезе чаще они возникают при повторном приеме медикаментов. При идиопатических рецидивирующих агранулоцитозах предполагают участие как клеточных, так и гуморальных иммунных механизмов.

Хронические нейтропении

К хроническим нейтропениям относят заболевания, выделенные в самостоятельную патологическую форму или являющиеся синдромом при различных патологических процессах. Патогенез хронических нейтропений связан с нарушением созревания клеток гранулоцитопоэза, их повышенной деструкцией, дефектом перераспределительных механизмов. У одних больных нейтропения обусловлена патологией гемопоэтических стволовых клеток, у других — нарушением системы регуляции гранулоцитопоэза, а усиленная деструкция клеток вызывается как антителами, так и повышенной активностью селезенки.

Идиопатическая форма. В эту группу включены различные типы нейтропений, которые объединяет хроническое течение. Указания на воздействие какого-либо этиологического фактора отсутствуют. Из патогенетических нарушений чаще сообщается о повышенном неэффективном гранулоцитопоэзе, повреждении перераспределительных и регуляторных механизмов [Алмазов В. А. и др., 1981; Williams J. et al., 1972].

У одних больных болезнь протекает скрытно, без повышенной склонности к инфекциям, у других — напротив, часты инфекции. Лечение проводится только при диагностированных инфекциях.

Иммунная форма. Хронические нейтропении иммунного генеза могут быть самостоятельной патологией или вторичным синдромом, развиваясь на фоне многих соматических заболеваний, таких, как циррозы печени, коллагенозы, злокачественные новообразования, эндокринопатии, хронические инфекции (тонзиллит) и др.

В первом случае течение хронических нейтропений как бы циклическое; вне периодов обострений число гранулоцитов, в отличие от рецидивирующих форм, не достигает нормальных значений. Нередко удается выявить сенсibilизирующие факторы, в частности, некоторые медикаменты, повторные бактериальные инфекции (острые респираторные заболевания) и вирусы (грипп). Имеются сообщения о связи таких состояний с гемотрансфузиями, беременностью. Патогенез, видимо, не отличается от механизма развития острых иммунонейтропений. Нередко выявляются

циркулирующие антитела к лейкоцитам, иммунные комплексы; с помощью метода агаровых культур получены доказательства ингибции колониеобразования при добавлении в культуру аутологичной сыворотки больных [Hayes T. et al., 1978]. Наряду с нарушением факторов гуморального иммунитета есть указания на определенную роль Т-лимфоцитов в супрессии гранулоцитопоза у таких больных [Алмазов В. А., 1979].

Развитие «вторичных» иммунонейтропений связывают как с деструкцией элементов гранулоцитопоза антителами, так и с лизисом гранулоцитов циркулирующими иммунными комплексами. Частота инфекционных осложнений у больных хроническими нейтропениями различна. Как правило, отмечается изолированное поражение гранулоцитарного ростка с абсолютной нейтропенией в гемограммах и уменьшенном числе зрелых гранулоцитов в миелограмме, обычно сочетающееся с увеличением промиелоцитарно-миелоцитарных элементов. При вторичных нейтропениях наряду с поражением гранулоцитопоза часто выявляется депрессия других клеточных линий.

В лечении больных тяжелыми «первичными» хроническими иммунонейтропениями используют стероидные гормоны в средних и больших дозах, цитостатические иммунодепрессанты — 6-меркаптопурин, имуран, циклофосфан и винкристин; могут возникнуть показания к спленэктомии. При циркулирующих антителах или иммунных комплексах современным средством терапии является плазмаферез с использованием клеточных сепараторов. При «вторичных» нейтропениях, помимо лечения основного заболевания, также применяются стероидные гормоны, плазмаферез, иногда — спленэктомия. При этом учитывается характер основного заболевания, на котором должны быть главным образом сосредоточены лечебные мероприятия.

Неонатальная изоиммунная нейтропения может быть следствием трансплацентарного переноса лейкоагглютининов от матери с последующей агглютинацией и деструкцией лейкоцитов плода. Описаны также и нейтропении с лейкоагглютинами отцовского типа к лейкоцитам новорожденного. Допускается и трансплацентарная передача лейкоагглютининов или лейкотоксических факторов без антигенной специфичности от матери, страдающей нейтропенией.

Такого рода иммунонейтропении развиваются уже в первые недели жизни ребенка, но у большинства детей состав крови нормализуется через 1½—2 мес после рождения. Прогноз, как правило, благоприятный, лишь в отдельных случаях наблюдаются тяжелые инфекционные процессы, на купирование которых должна быть направлена терапия.

Хронические распределительные нейтропении относятся к так называемым ложным нейтропениям. Они протекают доброкачественно, бессимптомно и чаще выявляются случайно. Дефект распределения гранулоцитов в сосудистом русле с уменьшенном пула циркулирующих клеток возможен как у

практически здоровых людей, например, у спортсменов, так и при патологических состояниях, в частности, хронических воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта (гастрит, язвенная болезнь, холецистит, энтероколит), парасимпатикотонии, неврозах. Периферический генез гранулоцитопений подтверждается абсолютной нейтропенией в гемограммах с относительным лимфоцитозом, сочетающимися с нормальными клеточными взаимоотношениями в миелограмме и нормальной функциональной способностью гранулоцитов. Лечение не требуется.

Хронические нейтропении при соматических заболеваниях. Они встречаются при различных патологических процессах, в частности, заболеваниях щитовидной железы, голодании. Считается, что основным механизмом их развития является нарушение продукции гранулоцитов, связанное скорее всего с расстройством процессов метаболизма. Лечение должно быть направлено на коррекцию основного процесса. При гипертиреозе с успехом применяются соли лития.

Нейтропении при заболеваниях системы крови. У части больных острыми лейкозами типичным клинико-гематологическим признакам заболевания предшествует период нейтропении различной длительности. В таких случаях ее можно рассматривать как один из возможных признаков префазы острого лейкоза, хотя надежных тестов, позволяющих прогнозировать развитие острого лейкоза в момент диагностики нейтропении, пока не существует.

Нейтропения, предшествующая острому лейкозу, редко бывает изолированной. Как правило, выявляются и другие виды цитопений (см. главу Миелодиспластические синдромы).

Острому лейкозу может предшествовать и острый агранулоцитоз. Так, мы наблюдали 2 больных, у одного из которых острый лейкоз диагностирован через 8 лет после острого агранулоцитоза вследствие применения сульфамидов. Агранулоцитоз был успешно купирован кортикостероидами. У другой больной почти тотальная бластная метаплазия костного мозга была констатирована через 9 мес после острого агранулоцитоза. В его лечении также был эффективен преднизолон. Хотя кажется маловероятным, чтобы 8 лет и 9 мес тому назад у этих больных был острый лейкоз, тем не менее нельзя не отметить некоторые клинико-гематологические симптомы, не слишком характерные для острых агранулоцитозов. Так, у первого больного в миелограмме отмечалось увеличение бластных форм до 20%, хотя в трепанобюптате бластная инфильтрация отсутствовала, обращали на себя внимание участки разрастания фиброзной ткани. В повторной миелограмме, произведенной по выздоровлении больного от острого агранулоцитоза, взаимоотношения между отдельными клетками были в пределах физиологических колебаний. В дальнейшем состав гемограмм оставался нормальным; в миелограмме, исследованной через год, патологии не выявлялось, картина трепанобюптата была прежней.

У второй больной, помимо абсолютной нейтропении, наблюдалось умеренное снижение уровня гемоглобина, уменьшение клеточности в пунктате костного мозга. В фазе восстановления числа гранулоцитов развился гнойный лимфаденит шейного лимфатического узла. В течение 6 мес никаких патологических сдвигов в гемограммах не отмечалось, а затем на фоне присоединившегося вирусного гепатита развилась глубокая панцитопения (гемоглобин 50 г/л, тромбоциты единичные, гранулоциты полностью отсутствуют). В миелограмме 90% клеток было представлено лимфоцитами, бласты

отсутствовали; клеточность костного мозга, по данным миелограммы и трипаобиопсии, была резко сниженной. Под действием кортикостероидной терапии все показатели крови восстановились. Функция печени нормализовалась. Регулярные исследования крови на протяжении 5 нед после выписки больной из стационара существенных изменений не показали. На 6-й неделе был выявлен бластоз, достигавший в гемограмме 43% и миелограмме — 90%.

В указанных случаях цитохимически установлены соответственно недифференцированный и лимфобластный варианты острого лейкоза.

В механизме нейтропений при острых лейкозах, бластном кризе хронического миелолейкоза, лимфомах, миелофиброзе, пролимфоцитарном и волосатоклеточном лейкозах, парапротеинемических гемобластозах участвует угнетение пролиферации костномозговых клеток, что связывают с продукцией лейкозными клетками токсических факторов, нарушением регуляторных механизмов, иммунными сдвигами.

Нейтропении выявляются также при B_{12} - и фолиевоедефицитных, железодефицитных, гемолитических анемиях. В их генезе имеют значение дефицит факторов, необходимых для нормального гемопоэза, с нарушением процессов пролиферации и дифференцировки гемопоэтических стволовых клеток, сокращение выживаемости нейтрофилов, изменение гуморальной и клеточной регуляции гемопоэза.

Нейтропения является постоянным симптомом при гипопластических анемиях вследствие поражения непосредственно гемопоэтических стволовых клеток, микроокружения, а также участия иммунных механизмов.

Врожденные нейтропении

Врожденные нейтропении встречаются чрезвычайно редко. По патогенезу и клинической картине это гетерогенная группа заболеваний.

Об инфантильном генетическом агранулоцитозе впервые сообщил R. Kostman в 1956 г. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, его признаки появляются обычно уже в первые дни жизни ребенка в виде тяжелых инфекций (пневмония, сепсис, отит), приводящих больных к смерти обычно через 5—10 мес после рождения. Абсолютная нейтропения глубокая, постоянно бывает относительное увеличение моноцитов, функциональные свойства которых (скорость миграции в очаги воспаления, фагоцитоз) не изменены. В костном мозге преобладают промиелоциты, более зрелые клетки гранулоцитарного ряда практически отсутствуют. Изучение колониеобразующей способности предшественников грануло- и моноцитопоэза свидетельствует о том, что основным механизмом агранулоцитопении при болезни Костмана является дефект гемопоэтических стволовых клеток.

Наследственные нейтропении аутосомно-доминантного типа характеризуются доброкачественным течением. Склонность к инфекционно-воспалительным процессам может проявить-

ся уже с первых месяцев жизни, но с возрастом их частота значительно снижается. Патогенетические механизмы, видимо, разные и заключаются в нарушении созревания нейтрофилов в костном мозге при семейной доброкачественной нейтропении (описана Н. Huber в 1939 г.) и сочетании его с дефектом распределительных механизмов в сосудистом русле при болезни Gänssler. R. A. Joyce с соавт. (1976) полагают, что при врожденной нейтропении йеменских евреев [Mintz U., Sachs L., 1975] развитие гранулоцитопении связано с торможением выхода зрелых нейтрофилов в периферическую кровь, хотя не исключаются также иммунные и регуляторные расстройства.

Циклическая нейтропения описана в 1910 г. M. Leale. Она наследуется также по аутосомно-доминантному типу, выявляясь, как правило, в раннем детстве или юности. Глубокая нейтропения, лихорадка, инфекции, чаще оральные, сохраняются обычно 3—5 дней, затем количество гранулоцитов быстро нарастает. Больные практически здоровы 15—31 день, в среднем 21 день. Прогноз у больных циклической нейтропенией относительно благоприятен, с возрастом клиническая симптоматика заболевания, как правило, стихает. В основе патогенеза циклической нейтропии лежит ингибция пролиферации стволовых клеток зрелыми нейтрофилами костного мозга, т. е. нарушение механизмов «обратной связи». Однако, видимо, нельзя исключить и дефект на уровне гемопоэтических стволовых клеток [Dresch S. et al., 1977]. Об этом может свидетельствовать наблюдение за большой острой лейкемией, получившей трансплантацию костного мозга от своей родной сестры, страдающей циклической нейтропенией.

Приживление трансплантированных клеток сопровождалось клинической симптоматикой циклической нейтропии.

Хроническая доброкачественная нейтропения детей описана G. Fanconi в 1941 г. Гематологические нарушения появляются рано, сочетаются с конституциональными дефектами (высокое небо, полидактилия). Патогенез заболевания изучен недостаточно, предполагается дефект дифференцировки гемопоэтических стволовых клеток.

О панкреатической недостаточности с нейтропенией сообщил H. Schwachman в 1964 г.; всего в литературе имеется около 30 подобных описаний. Заболевание нередко бывает семейным. Панкреатическая недостаточность со стеатореей, болями в животе, обусловленная дегенерацией островкового аппарата поджелудочной железы, сочетается с уменьшением количества нейтрофилов в крови, для которых характерна гипосегментация. Резистентность к инфекциям коррелирует со степенью нейтропии, как правило, инфекции протекают легко. Часты сопутствующие метафизарные нарушения, дебильность. Большинство исследователей высказываются в пользу поражения гемопоэтических стволовых клеток при этих состояниях, но характер и причина дефекта остаются неясными.

Нейтропения с лимфоцитозом выявляется в юности и сочетается с нарушенным клеточным иммунитетом. Заболевание не бывает семейным; больные, как правило, умирают от инфекций.

Нейтропения с нарушенным иммуноглобулиновым выявляется у поворожденных и в раннем детском возрасте. Она может сопутствовать любому иммунодефицитному состоянию, чаще синдрому Вискотта — Олдрича. Описана также семейная нейтропения с гипогаммаглобулинемией. Клиническая симптоматика обусловлена резким снижением резистентности к инфекциям, обычно преобладает язвенно-некротический стоматит. Обсуждается несколько патогенетических механизмов становления нейтропении: патология собственно гемопоэтических стволовых клеток, потеря лимфоцитами способности стимулировать гранулоцитопоз, супрессорное действие лимфоцитов на гранулоцитопоз, замедление миграции стволовых клеток вследствие Т-лимфоцитарного дефицита, депрессия выхода гранулоцитов из костного мозга в кровь, истощение гранулоцитопоза вследствие повышенного потребления нейтрофилов во время частых инфекций. Описано сочетание нейтропении также с гипергаммаглобулинемией, макроглобулинемией, тимомой.

При врожденном дискератозе с поражением кожи, слизистых оболочек, эндокринных желез изменения гранулоцитопоза появляются в юношеском и среднем возрасте. Они обусловливают присоединение повторных инфекций, часто являющихся причиной смерти больных. Патогенез нейтропении при дискератозе практически не изучен; основное значение придают иммунным механизмам [Braun H., Nixon R., 1965].

Для синдрома Чедиака — Хигаси характерен высокий уровень мурамидазы в крови, который объясняют повышенным разрушением нейтрофилов вследствие неэффективного гранулоцитопоза, а также периферической гипердеструкции. Клинически основным симптомом служат очень частые и тяжелые гнойные инфекции на фоне глубокой гранулоцитопении и снижения фагоцитарной функции нейтрофилов, которое связывают с повреждением лизосомальных мембран из-за высокого содержания в лейкоцитах циклического аденозинмонофосфата. О роли последнего в генезе нейтропении свидетельствует определенная терапевтическая эффективность больших доз аскорбиновой кислоты, снижающей его активность [Granulocytes in Chediak — Higashi syndrome, 1968].

Выделение нейтропении с нарушенным гуморальными плазменными факторами в самостоятельную нозологическую форму вызывает определенные сомнения, так как истинная частота данной формы нейтропении не известна, нет каких-либо характерных лишь для этой нозологии клинических признаков, а на нарушение плазменных факторов указывается и при других формах нейтропении. Описаны единичные больные [Bjure J. et al., 1962; Hayes T. et al., 1978], у которых созревание

гранулоцитов *in vitro* нормализовалось под влиянием нормальной плазмы, вводимой из расчета 15 мл/кг с интервалом 1—2 мес.

При синдроме «лепных лейкоцитов» нарушен выход гранулоцитов из костного мозга в периферическую кровь, что проявляется крайне низким содержанием гранулоцитов в лейкограмме и повышенным — в костном мозге. При этом резко угнетены хемотаксис и случайная двигательная активность нейтрофилов костного мозга. Вероятнее всего, это обусловлено повреждением клеточной мембраны при нормальной фагоцитарной активности. Этот синдром относят к группе врожденных доброкачественных нейтропений. В клинической картине обращают на себя внимание частые инфекции, в первую очередь острые респираторные заболевания.

Остановившись на большом разнообразии нейтропенических состояний, необходимо отметить, что хотя в области их изучения уже достигнуты определенные успехи, необходимо прежде всего углубленное исследование их патогенетических механизмов, что будет способствовать разработке дифференцированных подходов к лечению.

Глава 6

ЦИТОСТАТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

За последние 10—15 лет в области клинической лейкологии накоплены данные, во многом изменившие прежние представления по ряду актуальных проблем.

В частности, достигнуты значительные успехи в терапии лейкозов и других форм гемобластозов, способствовавшие существенному увеличению длительности жизни больных. У части из них могут быть многолетние полноценные ремиссии, граничащие с практическим выздоровлением. Эти достижения обусловлены главным образом внедрением в лечебную практику рациональных программ полихимиотерапии, включающих высокоактивные «ключевые» цитостатические препараты. Разработаны дифференцированные показания к использованию лучевого лечения, трансфузионно-инфузионных средств, антибиотиков широкого спектра действия, иммуных препаратов крови, методов цитафереза.

Интенсивная терапия больных с различными формами гемобластозов тесно связана с лечением часто возникающей на этом фоне и порой тяжело протекающей цитостатической болезни. Современный комплекс лечебных мероприятий нередко позволяет добиться уменьшения выраженности и даже купирования ее проявлений.

Известно, что используемые сейчас в лечебной практике противолейкозные цитостатические средства являются клеточными ядами с различным механизмом действия, но не избирательными в отношении лейкозного клеточного клона, а лишь преимущест-

венно действующими на него [Переводчикова Н. И., 1976; Франкфурт О. С., 1976; Пелевина И. И. и др., 1978; Holland J. F., Glidewell O., 1972; Di Fronzo G., 1973; Brunner K. W. et al., 1973]. Этим обусловлен симптомокомплекс, в той или иной степени сопутствующий любой активной противолейкозной химиотерапии и получивший название «цитостатическая болезнь».

Выраженность и плацдарм проявлений цитостатической болезни зависит от ряда обстоятельств, в основном от дозы и продолжительности лечения, пути введения, спектра токсичности препарата, т. е. чувствительности различных клеток организма к его токсическому действию, состояния больного до начала лечения и предшествующей терапии.

Преимущественное развитие тех или иных синдромов цитостатического генеза в основном предопределяется диапазоном токсичности препарата. Так, например, винкристин наиболее повреждает периферическую нервную систему, циклофосфан — эпителий желудочно-кишечного тракта и придатки кожи, антибиотики (антрациклины) — миокард и т. д.

Выраженность повреждения химиопрепаратами нормальных клеток несомненно зависит от исходного клинического фона и, в частности, от дезинтоксикационной, выделительной, белковообразовательной функции печени, а также других органов и систем. Предшествующее химиотерапии массивное лучевое воздействие увеличивает токсический эффект.

Сроки проявления токсического влияния цитостатических препаратов на различные органы и ткани могут значительно варьировать, что зависит как от перечисленных факторов, так и от механизма действия, а также от особенностей фармакокинетики применяемых препаратов [Астрахан В. И. и др., 1976].

Несмотря на определенные различия токсичности у различных химиопрепаратов, все они действуют преимущественно на делящиеся клетки, вследствие чего возникают миелодепрессивный, диспепсический, иммунодепрессивный синдромы, подавляется репродуктивная функция органов, поражаются кожа и ее придатки (алопеция) [Воробьев А. И. и др., 1975; Воробьев В. И., 1979].

По сравнению с химиопрепаратами, применяемыми в онкологической практике, миелодепрессивные свойства противолейкозных средств выражены больше, так как их действие направлено на гемопоэтические клетки, подвергшиеся злокачественной трансформации. Следует иметь в виду тропность препаратов к той или иной клеточной линии. В частности, аналоги миллерана, винкристин токсически влияют преимущественно на грануломоноцитопоз; допан, лейкеран, дегранол, винбластин, натулан и циклофосфан — на лимфоцитопоз; сарколизин, аметоптерин, 6-меркаптопурин, цитарабин и дауномицин в одинаковой степени подавляют грануло- и лимфоцитопоз. Тромбоцитопеническим действием обладают миелобромол, брунеомицин и рубомицин. Вместе с тем L-аспарагиназа и блеомицин незначительно влияют на нормальное кроветворение [Файнштейн Ф. Э., 1980; Sellai C. et al., 1970].

От механизма и уровня воздействия зависят определенные различия в сроках и продолжительности миелодепрессивного действия цитостатиков [Lippman H. et al., 1972]. Так, если винкристин и рубомидин дают миелотоксический эффект через 4—7 дней и его продолжительность составляет от 7 до 10 дней, то лимфотоксическое действие патулана проявляется лишь через 25—36 дней после начала терапии и может сохраняться 2—3 нед.

Миелотоксическое влияние цитостатических препаратов может значительно усилиться при определенных состояниях, которые можно рассматривать как факторы повышенного риска развития осложнений. Во-первых, это нарушение желчевыделительной функции, приводящее к накоплению в плазме химиопрепаратов, выделяемых с желчью; во-вторых, почечная недостаточность, при которой концентрация в крови препаратов и метаболитов увеличивается вследствие нарушения их выведения с мочой, в-третьих, кахексия, сопровождаемая повышенным катаболизмом и нарушением всех обменных процессов; наконец, как уже отмечалось, применявшаяся ранее лучевая терапия [Praga C. et al., 1979; Gürtner R., 1980].

Вторым по частоте, клинической значимости, влиянию на течение и даже исход основного заболевания является диспепсический синдром. Он обусловлен общетоксическим действием на организм, в том числе на печень, повреждением нервных окончаний по ходу желудочно-кишечного тракта, что может вызывать как усиление моторики с рвотой и диареей, так и ее торможение вплоть до атонии с явлениями частичной непроходимости. В некоторых случаях включается условнорефлекторный механизм диспепсических расстройств, особенно тошноты, рвоты, диарей в ответ на запах, вкус и даже вид лекарственного вещества.

Существенно также непосредственное цитостатическое действие химиопрепаратов на эпителий ротовой полости и желудочно-кишечного тракта, вызывающее стоматит, эзофагит, гастрит, энтероколит. Цитостатическая (некротическая) энтеропатия может стать грозным осложнением химиотерапии и в тяжелых случаях привести к перфорации стенки кишечника с развитием перитонита, бактериемии кишечной флорой, эндотоксического шока. Опасность для жизни больного возрастает при сочетании миелотоксического, диспепсического и иммунодепрессивного синдромов [Гершанович М. Л., 1982].

Иммунодепрессивный синдром в той или иной степени всегда сопровождает активную химиотерапию заболеваний системы крови. При этом страдает как гуморальный, так и клеточный иммунитет (нарушается фагоцитарная активность макрофагов, функция антителообразования, снижается уровень лизоцима, бета-лизинов и др.).

Явления депрессии иммунитета усугубляются миелотоксическим агранулоцитозом, что создает благоприятные условия для экзо- и эндогенного инфицирования с развитием тяжелых инфекционных осложнений. По данным разных авторов, они составляют

от 60 до 80%. Наиболее часто поражаются дыхательные пути, особенно легкие, кожа, слизистые оболочки, подкожная клетчатка. Часто бывают вирусные и грибковые инфекции.

Инфекционное осложнение резко ухудшает течение и прогноз основного заболевания.

Близкими по характеру к инфекционным осложнениям можно считать некротические процессы кожи, слизистых оболочек и подкожной клетчатки вследствие нарушения барьерной функции кожи и слизистых оболочек и их инфицирования, а также в результате местного повреждающего действия (введение лекарств, микротравмы и т. д.).

Наряду с более общим для всех химиопрепаратов побочным действием, определяющим развитие отмеченных трех ведущих проявлений цитостатической болезни, нередко наблюдается органоспецифическое токсическое действие цитостатического средства преимущественно в отношении одного определенного органа или системы.

Наиболее распространенным осложнением этого типа является токсическое влияние на печеночную ткань. В результате гепатотропного действия химиопрепаратов могут возникать нарушения различной выраженности — от быстропроходящих функциональных расстройств до токсико-аллергического гепатита с явлениями печеночной недостаточности. Характер поражений может быть также различным: нарушение желчевыделительной функции с внутрипеченочным холестазом и холестатической желтухой, поражение паренхимы, некротические изменения с последующим фиброзом и циррозом.

К наиболее гепатотоксичным препаратам относятся L-аспарагиназа, метотрексат, 6-маркаптопурин, а также в несколько меньшей степени цитарабин, миелосап. Поражение печени зависит не только от вида препарата, но и от его дозы, длительности применения, индивидуальной чувствительности пациента и исходного фона; особое значение имеют ранее перенесенные заболевания печени.

Возможно тяжелое токсическое действие цитостатических препаратов на миокард (кардиотоксичность). Это проявление цитостатической болезни, как правило, обусловлено противоопухолевыми антибиотиками группы антрациклинов. К клиническим признакам кардиотоксичности относятся боли в области сердца, нарушение его ритма и проводимости (вплоть до блокады различного уровня). Сердечная недостаточность иногда представляет серьезную опасность.

Ряд цитостатических препаратов, особенно винкристин, обладают нейротоксичностью, что может проявляться в нарушении функции различных структурных единиц периферической нервной системы.

В результате токсического влияния препаратов на головной мозг при парентеральном введении или приеме внутрь вследствие пропихивания через гематоэнцефалический барьер бывают об-

щепсихические реакции (преднизолон), депрессивный синдром (L-аспарагиназа). При интратекальном введении химиопрепаратов нередко бывают реакции мозговых оболочек по типу химического менингизма.

Реже встречаются проявления цитостатической болезни, обусловленные токсическим действием химиопрепаратов на почки и мочевыводящие пути (мочекислая нефропатия, цистит, токсический гломерулонефрит), поджелудочную железу, кожу, волосяные фолликулы, а также на репродуктивные органы с азооспермией, дисфункцией яичников и вторичным бесплодием.

Лечение осложненной цитостатической терапии можно условно подразделить на коррекцию патологических изменений, вызванных непосредственно действием химиопрепаратов, и борьбу с вторичными осложнениями [Баранов А. Е. и др., 1975; Воробьев А. И., Бриллиант М. Д., 1977].

В лечении миелотоксического синдрома основное место принадлежит гемокомпонентной терапии.

Диспепсический синдром требует активного симптоматического дезинтоксикационного лечения, коррекции водно-солевого обмена, особенно при диарее и рвоте. С этой целью применяются обволакивающие и адсорбирующие средства (белая глина, альмагель, энтеродез), вяжущие средства (отвары зверобоя, ромашки, коры дуба, препараты висмута), антисептические и антибактериальные препараты, средства, регулирующие флору желудочно-кишечного тракта (различные фаги и грибы), перистальтику (церукал) и переваривающую функцию (панзинорм, фестал, дигестал). Внутривенно вводят дезинтоксикационные средства, а при нарушении водно-солевого баланса и кислотно-основного состояния — соответствующие количества жидкости в виде раствора глюкозы и солей. В тяжелых случаях временно прибегают к парентеральному питанию. В разных клинических ситуациях, когда язвенно-некротическое поражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта осложняется перфорацией, может возникнуть вопрос о хирургическом вмешательстве. Обычно оно бывает весьма опасным вследствие распространенности поражения и тяжелого общего состояния.

Выраженные токсические нарушения функций печени служат показанием к отмене противолейкозных средств и назначению активной гепатопротективной терапии в сочетании с диетой (введение 5% раствора глюкозы, гемодеза, преднизолон и др.); при нарушении белковообразовательной функции показаны трансфузии альбумина, концентрата плазмы. Благоприятные результаты дает гипербарическая оксигенотерапия.

Кардиотоксическое влияние цитостатических препаратов требует их отмены и соответствующей кардиологической коррекции на фоне дезинтоксикационной терапии и рационального режима.

В случаях развития нефротоксических осложнений показаны внутривенное введение и назначение внутрь нейтральных или

слабокислых жидкостей, диета, назначение уросептических и выводящих мочевую кислоту препаратов (аллопуринол).

Наиболее трудно поддаются лечению токсические поражения нервной системы. Полиневриты, парестезии, снижение сухожильных рефлексов и мышечная слабость часто длительные, а иногда и необратимые. В комплекс восстановительной терапии включают соответствующие неврологические стимуляторы, легкий массаж, лечебную гимнастику, гипербарическую оксигенотерапию.

Большинство осложнений составляют инфекционные и инфекционно-некротические процессы. При их лечении используются комбинации антибиотиков широкого спектра действия, иммунных препаратов крови (иммуноглобулин, иммунная плазма), при вирусных инфекциях — противовирусные препараты (заверакс), а при грибковых — противогрибковые средства (амфотерицин В и др.), нистатин. При кожных инфекциях применяют местные антисептические, антибактериальные иммунные препараты (фаги), при необходимости в сочетании с хирургической обработкой.

Современное дифференцированное комплексное лечение цитостатической болезни, обусловленной специфической противолейкозной терапией, позволяет значительно сократить число летальных исходов.

Глава 7

МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Миелодиспластические синдромы (МДС) — патологические состояния кроветворения с различными количественными, качественными и кинетическими нарушениями в гемопоэтических клетках, не соответствующими припямому нозологическим формам болезни системы крови. Это определение условно, поскольку еще нет четкой договоренности между специалистами о содержании понятия и его применения к определенным симптомокомплексам. Существуют и другие их обозначения: «гемопоэтическая дисплазия», «миелоидная дисплазия», «дисмиелопоэтические синдромы», «дисмиелопоэз», «идиопатическая приобретенная миелодисплазия» и, наконец, «прелейкемические синдромы» или «прелейкемия». Это порождает семантическую путаницу, содержание этих терминов неоднозначно у разных авторов. Однако хронология их появления вносит некоторую ясность, поскольку новый термин отражает получение новых сведений о патологическом процессе.

В 1953 г. М. Block и соавт. описали 12 больных, у которых одно- или двухростковые цитопении трансформировались в острый лейкоз. Это послужило началом активного поиска критериев для предсказания эволюции нарушений гемопоэза неясного генеза. Установлено, что большому бластозу костного мозга могут предшествовать разнообразные изменения кроветворения, но в основном с признаками гемодепрессии. Подобные состояния стали

именоваться «прелейкемиями». При этом имели в виду не «предболезнь» или ранние признаки острого лейкоза (доклинические нарушения гемопоэза), а уже глубокое поражение кроветворения, предшествующее выраженному бластозу костного мозга. Наблюдая таких больных, J. Rheingold и соавт. (1963) выделили новый вариант лейкоза, назвав его «дремлющим», позднее Ю. Н. Лорие и соавт. (1974) обозначили его «малопроцентным острым лейкозом». В процессе накопления опыта и знаний оказалось, что многие авторы не однозначно трактуют термин «прелейкемия» и «дремлющий лейкоз» [Dreyfus B., 1976].

В 1976 г. кооперативной группой FАВ (специалисты Франции, Америки и Великобритании) были опубликованы положения для морфологической классификации острых лейкозов. Предложено различать наиболее часто встречающийся тип острого лейкоза, обычно с быстрым началом, требующий немедленного лечения, и более редкий тип с меньшей остротой нарушений у лиц старше 50 лет, разной продолжительности, почти всегда сопровождаемый рефрактерной анемией, цитопениями, при которой активная терапия не рекомендовалась. Второй вариант и схожие с ним нарушения гемопоэза были названы «мелодиспластическими синдромами». Предложено различать два типа МДС: рефрактерную анемию с избытком бластов (вместо «дремлющего лейкоза») и хроническую меломоноцитарную лейкемию.

С этого времени стали широко использовать термины «мелодиспластические синдромы» и «прелейкемия», чаще в качестве синонимов [Linman J. W., Bagly G. C., 1978; Lidbeck J., 1980; Escamatoroulos T. et al., 1981]. Наряду с этим были предложены и другие термины: «идиопатическая гемопоэтическая дисплазия», «дисгемопоэз» и т. п. Это определялось неудовлетворенностью имеющимися названиями патологических процессов, в частности гемодепрессий, завершающихся острым лейкозом, а также стремлением к более точному обозначению существа болезни.

Действительно, как оказалось в дальнейшем, разграничение МДС, предложенное группой FАВ, недостаточно, так как указанные синдромы — понятие более широкое, с множеством нерешенных вопросов. В частности, отмечено, что отдельные формы малокровия, нозологически очерченные, также могут завершиться клиникой острого лейкоза (гипопластическая, сидеробластная, В₁₂-, фолиево-, пиридоксиндефицитные анемии, ПНГ, аутоиммунная гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, болезнь Фанкони, болезнь Дауна, «гиперспленизм» и др.), поэтому некоторые исследователи сочли целесообразным рассматривать их в группе «прелейкемий», т. е. как факторы риска развития лейкоза [Jenkins D. E., Hartman R. C., 1969; DeLamore I. M., Geary C. G., 1974; Greenberg P. L., Mara B., 1979; Lewy P. L. et al., 1979; Prindull G. et al., 1979; Tricot G. et al., 1982; Katahira J. et al., 1983; Shimano S. et al., 1983; Kruase J. R., 1983]. Правда, часть авторов [Алмазов В. А. и др., 1981] полагают, что нет оснований относить нозологически очерченные за-

болевания к прерлейкемии, поскольку в этих случаях лишь увеличена вероятность развития лейкоза. Быть может, это более правильно. Как показало изучение клинко-морфофункциональных проявлений ГА, СА, ИТП, «трансформировавшихся» в острый лейкоз, в большей части случаев они отличаются от классического варианта болезни. Наряду с этим все же нельзя исключить, что в единичных наблюдениях перечисленные формы болезней, возможно, являются фоном, на котором возникает клон лейкозных клеток.

Трансформация кроветворения при МДС может происходить по типу не только острого лейкоза, но и других форм гемобластозов, например, хронического миелолейкоза с Ph'-хромосомой или без нее [Файнштейн Ф. Э. и др., 1974, 1980; Файнштейн Ф. Э., Токарев Ю. Н., Турбина Н. С., 1984; Barton J. C. et al., 1980; Esonomopoulos T. et al., 1984]. Установлено также, что признаки дисгемопоэза имеются при любом заболевании, но они разной выраженности (от незначительных до глубоких) и обуславливают появление отдельных синдромов болезни, в частности анемического при лейкозах. Следовательно, дисгемопоэз логичнее рассматривать как понятие, касающееся лишь характеристик гемопоэтических клеток. Стало очевидным, что различные виды дисгемопоэза (дизэритропоэз, дисгранулоцитопоэз, дистромбоцитопоэз и т. п.) являются только составной частью МДС.

Выявлено, что МДС в виде гемодепрессий нередко предшествуют четким признакам системной красной волчанки, хронического гепатита, иммунных конфликтов, а также могут сопровождать их. По данным некоторых авторов, «на фоне» МДС острый лейкоз возникает приблизительно в 20—60% (в среднем 30—35%) случаев, у больных приобретенной идиопатической сидеробластной анемией — в 25% наблюдений, среди больных ГА — в 2,2—6% случаев [Файнштейн Ф. Э. и др., 1974, 1984; Kilmann S. A., 1976; Koeffler N. P., Golde D. W., 1980]. Конечно, эта статистика относительная, но все же она указывает на то, что при одинаковой на первый взгляд клинической картине трансформация в лейкоз происходит не всегда.

Наряду с этим необходимо отличать прерлейкемии от симптомокомплексов, которые безусловно должны быть при начальном становлении любого варианта лейкозного процесса, так же как существует понятие «предрак», не мешающее дифференцировке, и в первую очередь по морфологическим признакам, форм раковой болезни. Надо полагать, что когда идет речь о «прерлейкемии», прежде всего следует думать о варианте лейкоза, еще находящемся в стадии изучения.

Иными словами МДС (гемопоэтические дисплазии) — клинически гетерогенная группа патологических состояний, что определяет отсутствие единых критериев для их диагностики и объясняет терминологическую путаницу как в отечественной, так и в зарубежной печати. На совещаниях в Париже (1980), Лондоне (1981), Тбилиси (1982) обсуждались результаты ретроспектив-

ного анализа клиники МДС. Все исследователи пришли к выводу о большой значимости морфологических нарушений и дефектности иммунной системы. Хотя большинство больных с МДС достигли возраста 50 лет и старше, отмечено увеличивающееся число молодых пациентов. Среди них оказалось немало лечившихся цитостатическими лекарственными и другими средствами.

Из изложенного видно, как много предстояло разработать. В первую очередь необходимо было накопить опыт в плане клинических проявлений МДС, научиться надежно выделять среди них «прелейкемии», так как термин «лейкемия» обязывает к определенной ориентации в сути заболевания, уточнить роль дисгемопоэза в патогенезе и клинике отдельных синдромов, составляющих болезни системы крови. Такие исследования необходимы еще и потому, что существует положение о прелейкемии как результате неопластической трансформации полипотентной стволовой клетки [Sokal G. et al., 1980; Trosko J. E., Chang C., 1980; Niskanen E. et al., 1984].

Вместе с тем развитие учения о дисгемопоэзе принесло свои плоды. Так, с использованием содержания термина «дисэритропоэз» выделены и описаны наследственные и приобретенные дисэритропоэтические анемии, показано участие дисэритропоэза, в частности неэффективного эритропоэза, в возникновении анемического синдрома при некоторых формах гемобластозов (остеомиелофиброз, острые и хронические лейкозы), сидеробластных и даже железodefицитных анемиях.

Клиницисты еще не располагают достаточным количеством критериев для различения лейкозного и пеллекозного процессов в фазе гемодепрессии во всех случаях. Однако в настоящее время накапливается информация подобного плана. Уже известно, что самыми частыми гематологическими синдромами, предшествующими клинике острого лейкоза или другим формам гемобластозов, являются панцитопения, реже бипцитопения или одностороннее цитопения, довольно часто имеется ГА. Наряду с количественным уменьшением в клеточных элементах обнаруживаются качественные нарушения. При этом если количественные изменения довольно однотипны, то качественные чрезвычайно разнообразны [Roberts B. E. et al., 1968; Bernard J. et al., 1975; Ricci P. et al., 1978; Koefler Ph., Golde D. W., 1978; Kornferg A. et al., 1981, и др.].

Обычно страдают эритропоэз, гранулоцитопоэз и тромбоцитопоэз. В части случаев отмечены лимфоцитопения, очень редко моноцитопения, чаще — моноцитоз.

Нарушения эритропоэза, как правило, выражаются рефрактерной анемией, обычно нормоцитарной нормохромной, наиболее часто гиперспердинемической без кольцевых сидеробластов или с ними (по типу сидеробластной анемии), отмечаются анизо- и пойкилоцитоз, появление нормобластов в периферической крови, у некоторых больных — макроцитов, овалоцитов, довольно часто имеется ретикулоцитопения. Однако при заметном гемолитическом

компоненте возможен ретикулоцитоз. В костном мозге содержание элементов эритропоэза может быть повышено, но эритропоэз неэффективный, т. е. с усиленной интрамедуллярной гибелью клеток. В некоторых случаях выявляется эритробластопения (по типу ПККА). Эритроидные клетки в большей части (до 50% и более) содержат различные морфологические аномалии: черты мегалобластного кроветворения, многоядерность, кариорексис, пикноядер, вакуолизацию ядра и цитоплазмы, базофилию и базофильную пунктацию цитоплазмы, тельца Жолли, кольца Кебота, фрагментацию ядер. Выраженность и частота ядерных аномалий больше, чем цитоплазматических [Турбина Н. С. и др., 1980; Дегтярева М. М., 1980; Козинец Г. И., Быкова И. А., 1980; Дульцина С. М. и др., 1982]. Это относится и к другим клеточным линиям.

Процесс гемоглобинообразования также может нарушаться [Козинец Г. И. и др., 1979]. В частности, может повышаться содержание фетального гемоглобина как следствие несбалансированного синтеза цепей глобина или возврата к фетальному эритропоэзу. У некоторых больных повышается уровень свободного протопорфирина и копропорфирина, уменьшается НВА. Уменьшается или повышается активность эритроцитарных ферментов, например, иногда снижается активность пируваткиназы. Увеличивается число ШИК-положительных форм. Описаны аномалии эритроцитарных антигенов: повышение чувствительности к лизису I за счет повышенного связывания антител, уменьшение антигенов А и В, изменение или ослабление группы крови АВ0, т. е. наступает модификация поверхностных антигенов [Грубешко М. и др., 1982]. Может выпадать положительный кислотный тест.

Вместе с тем у большинства больных продолжительность жизни эритроцитов снижена немного. Более того, как показали наши исследования, величина пула морфологически дефектных эритроидных клеток прямо пропорциональна уровню гемоглобина эритроцитов и резко уменьшается перед бластной инвазией костного мозга.

Анемический синдром при «прелейкемии» может протекать по типу аутоиммунной гемолитической анемии, иногда с четко положительной пробой Кумбса, сохраняющейся и в фазе бластоза костного мозга, но чаще она бывает слабоположительной и транзиторной, как и ПНГ-синдром. Как экзвивитное наблюдение в начальном периоде прелейкемии описана железодефицитная анемия. Полагаем, что в таких случаях не исключена комплексация процессов.

Отклонения в лейкоцитопоэзе чаще проявляются рефрактерной лейкопенией, в основном гранулоцитопенией, в большинстве случаев со сдвигом влево. Значительно реже острому лейкозу предшествует лейкоцитоз в пределах $9-15 \cdot 10^9/\text{л}$. Как правило, гранулоциты разнообразно функционально и морфологически дефектны. Могут определяться изменения ядер в виде аномалий

Пельгера — Хюэга, гипо- или гиперсегментации, гипо- или агра-нуляции цитоплазмы (имитирует моноциты), вакуолизации ядра и/или цитоплазмы, карioreксис и другие аномалии (рис. 9). При цитохимических исследованиях может обнаруживаться снижение или отсутствие активности ферментов, например миелопероксидазы и/или щелочной фосфатазы. Снижается фагоцитарная активность нейтрофилов. Пул морфологически дефективных нейтрофилов резко (до 40% и более) повышен.

У части больных отмечена лимфоцитопения, во многих клетках имеются морфологические аномалии ядер и/или цитоплазмы. Моноцитопения — более редкий феномен, чаще выделяется моноцитоз (до 20—30% и более), что дает основание для диагноза миеломоноцитарного лейкоза [Соловей Д. Я. и др., 1976; Омарова Р. А. и др., 1982; Рязова Л. Ю. и др., 1982; Colombat Ph. et al., 1985].

В костном мозге может периодически не малого (5—20%) увеличиваться число бластов. J. M. Bennett и соавт. (1982) тщательно изучили бласты, которые встречаются при МДС. Они выделили два типа: к первому отнесли несколько вариантов бластов, практически не отличимых от миелобластов до различного размера недифференцируемых клеток. У последних цитоплазматические гранулы почти всегда отсутствовали, они обычно содержали эксцентрично расположенные ядрышки и некоонденсированный хроматин; ядерно-цитоплазматическое соотношение малых бластов было более значительным (0,8), чем больших. Второй тип составили бласты, содержащие небольшое количество первичных азурофильных гранул, несколько напоминая бласты I типа, но ядерно-цитоплазматическое отношение было небольшим и ядрышки находились в центре ядра. Они были скорее похожи на промиелоциты.

В целом при МДС плацдарм кроветворения значительно уменьшен, митотическая активность клеток резко снижена. Описаны различные хромосомные поломки, чаще в группе С, реже в F и G. Однако их диагностическая и прогностическая ценность спорна. Существует мнение, что у предшественников гранулоцитов снижена способность к колониеобразованию в агаровых культурах, так же, как и при ГА. Некоторые исследователи с помощью культивирования гемопоэтических клеток в жидких культурах предлагают выявлять лейкозные и нелейкозные клоны клеток. Полагают, что пользуясь типом колониеобразования (лейкозный, гиперпластический или гипопластический) или результатами исследования кариотипа клеток, образующих колонии (обнаружение различных хромосомных aberrаций), можно диагностировать лейкоз в фазе гемодепрессии. Однако ценность этих тестов еще изучается [Алмазов В. А., 1977; Афанасьев Б. В. и др., 1982; Афанасьев Б. В., Алмазов В. А., 1985].

Как показали исследования, проведенные в нашей клинике, в дифференциальной диагностике МДС и «прелейкемии» могут оказаться существенными результаты подсчета лейкограммы лей-

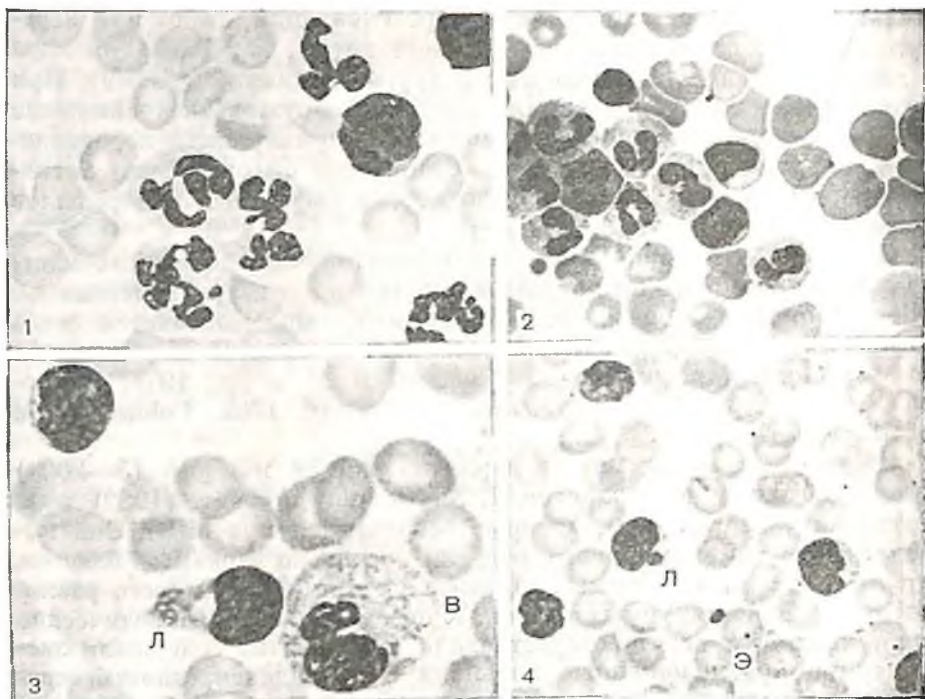


Рис. 9. Лейкоконцентрат периферической крови при миелодиспластическом синдроме, морфологически дефектные гемопоэтические клетки. Ув. 100.
 1 — гиперсегментация и вакуолизация ядра в нейтрофилах; 2 — гипосегментация ядер в нейтрофилах; 3 — вакуолизация цитоплазмы и ядер в нейтрофилах (в), лимфоцит с атипичной цитоплазмой (л); 4 — лимфоцит с атипичным ядром (л), тельца Жолли в эритроцитах (э).

коконцентрата периферической крови, поскольку при лейкозе в фазе гемодепрессии этот метод позволяет определять постоянную бластемию (до 0,5—9%), довольно заметный сдвиг влево, нередко эритро- и нормобласты, высокое (30% и более) содержание морфологически дефектных гранулоцитов, увеличивающееся по мере прогрессирования болезни [Турбина Н. С. и др., 1984].

Количественные и качественные изменения в клетках нейтропоза, а также в большей части случаев снижение уровня иммуноглобулинов вследствие дефектности иммунокомпетентных клеток служат предпосылкой для склонности к различным инфекционным процессам [Vasigaluro A. et al., 1981; Moreb J. et al., 1983].

Дефектность тромбоцитопоза почти всегда сопровождается МДС и в их числе «прелейкемии». У некоторых больных тромбоцитопения с геморрагиями является ведущей в клинической симптоматике и поэтому диагностируется как ИТП. Однако у большей части пациентов снижение количества тромбоцитов не достигает критических цифр и геморрагии выражены умерен-

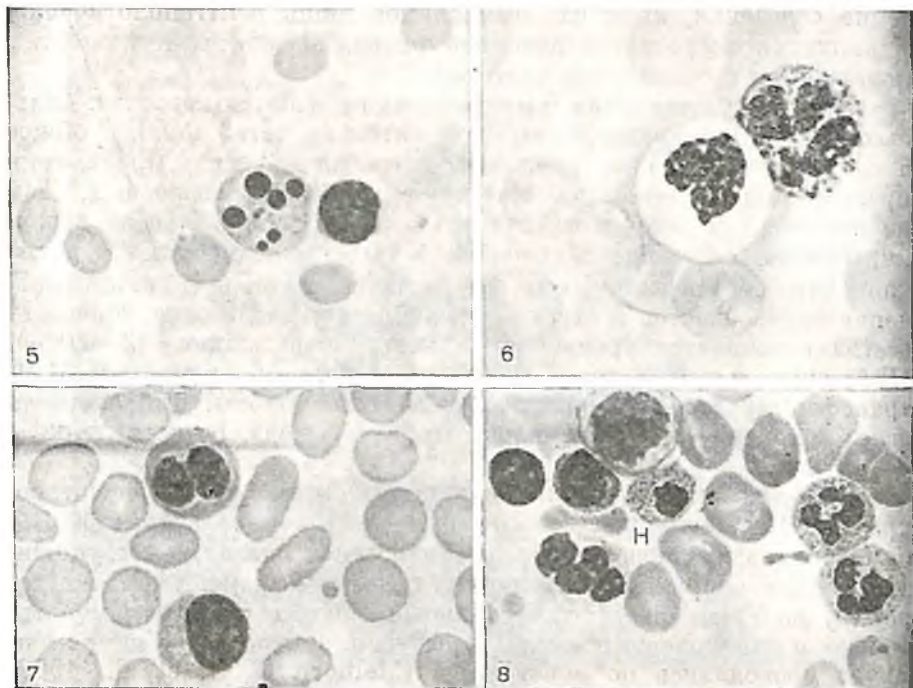


Рис. 9. Продолжение.

5 — кариорексис в нейтрофилах, 6 — гипогрануляция, токсическая зернистость и фрагментация ядра в нейтрофиле; 7 — двуядерный нормобласт и анизоцитоз эритроцитов, 8 — атипизм ядра и базофильная пунктация нормобластов (H — нормобласт).

но, аутоантитела к тромбоцитам не обнаруживаются, в то время как анемия часто значительна.

Морфологически и функционально тромбоциты и их предшественники аномальны. Например, в мегакароцитах снижено число ДНК, много микроформ; в тромбоцитах может быть нарушена агрегационная способность, но наряду с аномальными тромбоцитами выявляются и нормальные клетки, что позволяет говорить о существовании разных клонов и среди тромбоцитов.

Очень редко при «прелейкемии» обнаруживается тромбоцитоз. Эритроцитоз не описан.

В материалах трепанобиопсии костного мозга каких-либо определенных изменений не обнаружено, по нашим данным только приблизительно в 40% случаев видны небольшие скопления недифференцированных клеток, признаки остеосклероза, отек стромы, гемосидероз, часто жировая ткань преобладает над миелоидной.

Что касается других проявлений МДС (прелейкемии), то, кроме жалоб, связанных с малокровием, возможны немотивированная лихорадка, слабость, недомогание, похудание, небольшое увели-

чение селезенки, иной раз выявляемое лишь рентгенологически. Аденпатия встречается довольно редко. Мужчины и женщины поражаются с одинаковой частотой.

Изложенные сведения о прерлейкемии касаются взрослых больных. Соответствующих данных относительно детей мало, и общее число наблюдений невелико. В основном клинические проявления прерлейкемии у детей соответствуют таковым у взрослых. Тем не менее среди детей в отличие от взрослых чаще болеют девочки; печень, селезенка увеличены в 60% наблюдений. У детей чаще отмечаются гипохромия эритроцитов, тромбоцитопения; значение сидеробластов в детской прерлейкемии неизвестно, но почти всегда повышается уровень фетального гемоглобина (2—30%), HbA₂ нормальный. У детей несколько чаще, чем у взрослых, МДС трансформируется в острый лимфобластный лейкоз. Длительность фазы гемодепрессии составила 4 мес — 4½ года, острого лейкоза 3—13 мес.

В стадии гемодепрессии большинство детей соматически сохраняны. Попытки продлить эту фазу с помощью витамина B₁₂, пиридоксина, фолиевой кислоты, андрогенов оказались безуспешными. Для коррекции цитопении рекомендовались кортикостероиды, но временный положительный эффект удалось получить только после спленэктомии. Трансфузии эритроцитов и тромбоцитов проводились по показаниям [Melhorn D. K. et al., 1970; Humbert J. R. et al., 1971; Kleihauer E., 1980; Wering E. R. et al., 1985].

Как видно из приведенных данных, МДС, в том числе «прерлейкемия», характеризуются большой пестротой функциональных нарушений в клетках гемопоэза и клинических симптомов; тем не менее в настоящее время клиницист может с определенной вероятностью предугадать дальнейшее течение патологического процесса, т. е. возникновение бластома в его финале. Надо полагать, что бластная трансформация костного мозга уже последняя фаза лейкоза, ранее проявлявшегося другими нарушениями гемопоэза, большей частью гипоплазией костного мозга или цитопениями. Возможно, у некоторых больных он стал результатом мутации стволовой клетки, происшедшей на «благоприятном» фоне. Диверсию стволовой клетки могут обусловить различные факторы (вирус, химикаты, радиация, метаболические или иммунологические агенты), при этом возникает патологический клон клеток с нарушением дифференцировки, пролиферации, межклеточных взаимодействий, ведущих к дисплазии кроветворных клеток и неэффективному гемопоэзу. Не исключено, что острый лейкоз и прерлейкемия могут обуславливаться генетическими поломками, сцепленными с полом (X-связанное наследование), так F. P. Li и соавт. (1979) описали 8 мужчин одной семьи в возрасте 15—77 лет, умерших от острого лейкоза или потенциально прерлейкемических нарушений кроветворения.

Исследование миеелокардиоцитов методом электронной микроскопии [Турбина Н. С. и др., 1984] показало, что у больных с

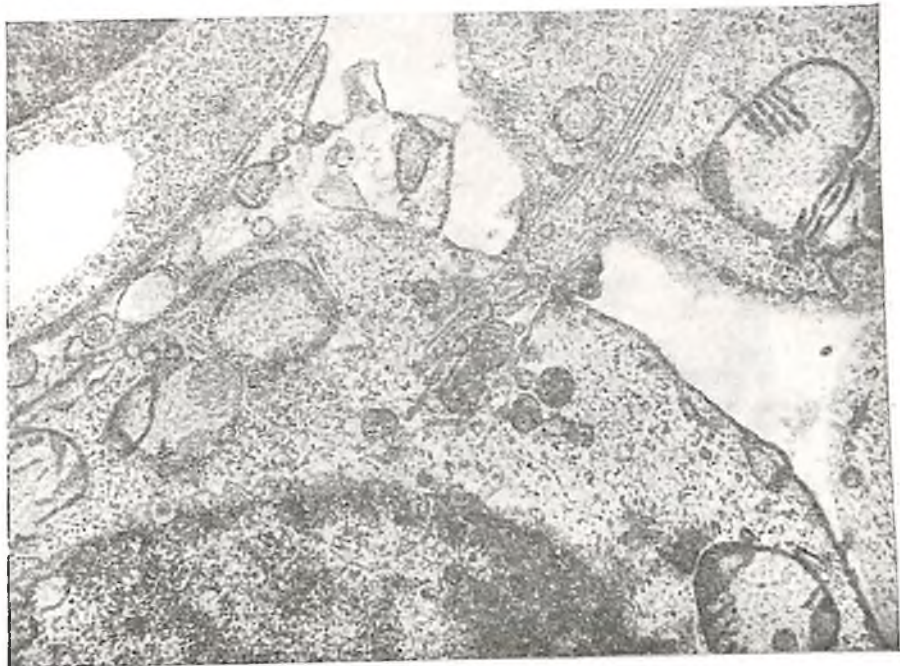


Рис. 10. Мостики между эритробластиами, состоящие из микротрубочек, глупо проникающих в цитоплазму обеих клеток. Электронограмма. Ув. 20 000.

прелейкемией нарушается принцип островкового расположения гемопоэтических клеток, изменяется структура их взаимосвязей и вместо плотного прилегания между ними образуются щелевые мостики или мостики, состоящие из микротрубочек (рис. 10), шиповидные связи (рис. 11). Вблизи эритробластических и гранулоцитарных островков, в отличие от нормы и ГА, располагаются класты, чаще миелоидной направленности или недифференцируемые.

Обсуждая вопросы диагностики МДС, следует особо отметить необходимость тщательного, многопланового обследования больного с целью исключения какого-либо другого заболевания, при котором нарушения кроветворения могут доминировать в клинической картине (опухоль, хронический гепатит, туберкулез, коллагенозы и др.).

Длительность фазы гемодепрессии у взрослых колеблется от нескольких недель до 20 лет и более, с периодами стойкой и длительной компенсации, но чаще она составляет 6—12 мес.

Лечение синдромное. Как показывает клинический опыт, активная противолейкозная терапия малоэффективна [Bernard J., Najean Y., 1965] и даже опасна из-за углубления гемодепрессии и осложнений, связанных с ней, а также ускорения процесса. Под нашим наблюдением находилось 24 больных, у которых раз-



Рис. 11. «Шпиковидные» связи, выявленные между эритроцитарными клетками. Электронограмма. Ув. 10 000.

личные гемодепрессии закончились острым лейкозом. В фазе довольно тяжелой ГА 8 из них перенесли спленэктомию, ремиссия у них продолжалась 2—9 лет. Следовательно, можно предположить определенную роль селезенки в становлении лейкозного процесса и целесообразность ее удаления для купирования гипоплазии костного мозга, а может быть, и замедления развития клиники острого лейкоза.

По морфологической и цитохимической характеристике blastная трансформация происходит главным образом по типу острого нелимфобластного лейкоза (миелобластного, миеломоноцитарного, эритролейкоза), реже в виде недефференцированного, лимфобластного, по типу лимфосаркомы и очень редко — хронического миелолейкоза с Ph'-хромосомой или без нее. Течение этой фазы обычно быстрое. Гемодепрессия или склонность к ней сохраняется, значительный лейкоцитоз (до $140 \cdot 10^9/\text{л}$) возникает у единичных больных. У некоторых больных наряду с как бы внезапным появлением blastоза костного мозга и blastемии могут резко и очень быстро увеличиться печень, селезенка и лимфатические узлы как у больной К. С. (см. таблицу на с. 149).

Терапия в фазе острого лейкоза, как правило, также безрезультатна. Восстановление функции костного мозга удалось получить у одного больного с помощью трансплантации костного

Эритробластофтиз → Острый миелобластный лейкоз
(4 года) (6 мес)

Периферическая кровь	Нб периодически до 20—30 г/л; ретикулоцитопения, лейкоциты $2,1-5,4 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоциты $204,1-63,0 \cdot 10^9/\text{л}$	Нб 60 г/л; бластные клетки 54%, лейкоциты $144-295 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоциты $18 \cdot 10^9/\text{л}$
Костный мозг	Клеточный Эритроидный росток 2,6% Бластные клетки 0,2% Трипанат: уменьшение клеток эритропоэза	Бластные клетки 67%
Лимфатические узлы, печень, селезенка	Не увеличены	Увеличены
Лечение	Кортикостероиды, анabolicкие стероиды	Цитостатические препараты, кортикостероиды
Эффект	Кратковременный	Без эффекта

мозга от идентичного близнеца [Bhaduri S. et al., 1978]. У одной больной мы попытались применить бластаферез в сочетании с цитостатическими средствами и отметили хорошую переносимость бластафереза, несмотря на тромбоцитопению, но ремиссия длилась не более 3 мес. Представляется интересным еще одно наше наблюдение.

Большая К. Е., 32 лет, в период ГА выполнена спленэктомия с последующей репарацией кровотока на 9 лет, затем быстро возникли blastosis костного мозга (до 80—90%), бластемия (до 60—70%), анемия (до 50 г/л), тромбоцитопения (до $10-30 \cdot 10^9/\text{л}$), высокая лихорадка. В связи с этим применена активная противолейкозная терапия с использованием по сути всех имеющихся программ на фоне гемотрансфузий и антибактериальных препаратов. В значительной степени купировалась анемия, нормализовалась температура и заметно улучшилось общее состояние. Однако количество blastos, цитохимически недифференцируемых, осталось практически неизменным. Больная живет уже 2 года. Периодически возникают различные инфекционные осложнения, поддающиеся контролю антибиотиками. Очевидно, blastos при остром лейкозе имеют неоднозначную функциональную сохранность и в единичных случаях могут довольно длительно обеспечить жизнедеятельность организма.

Классификация миелодиспластических синдромов полностью еще не разработана, их пока правильнее считать неклассифицируемыми состояниями. Предлагаемую Н. R. Galnick и соавт. (1977) классификацию можно рассматривать лишь как ориентировочную.

I. Вторичная миелодисплазия.

- A. Витамин-В₁₂-дефицитные, фоллеводефицитные анемии.
- B. Вторичные сидеробластные анемии.
- C. Побочное влияние некоторых лекарств.

II. Идиопатическая миелодисплазия.

- A. Приобретенная идиопатическая сидеробластная анемия.
Рефрактерная анемия с избытком blastos.
Хроническая миеломоноцитарная лейкемия.

В. Апластическая анемия.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия.

Костномозговая недостаточность с клеточным костным мозгом.

Представляется спорной и классификация J. M. Bennett и соавт. и кооперативной группы специалистов Франции, Америки и Великобритании (1982), выделяющих 5 типов МДС: рефрактерную анемию, рефрактерную анемию с кольцевыми сидеробластами, рефрактерную анемию с избытком бластов, хроническую миеломоноцитарную лейкемию, рефрактерную анемию, находящуюся в трансформации.

Первый тип: рефрактерная анемия, как правило, обнаруживается у больных старше 50 лет. Она характеризуется ретикулоцитопенией, дизэритропоэзом различной степени, нечасто дисгранулоцитопозом. Постоянной бластемии нет, лишь периодически бласты выявляются в количестве не более 1%. Костный мозг нормо- или гиперклеточный с эритроидной гиперплазией и/или признаками дизэритропоэза. Гранулоциты и мегакарициты почти всегда нормальны, бласты не превышают 5%. Иногда больных с нейтропенией и/или тромбоцитопенией, но без анемии можно включить в эту категорию. Термин «рефрактерная анемия» может быть не слишком удовлетворительный, тем не менее применяется широко.

Второй тип: рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами. Заболевание рассматривается как идиопатическая сидеробластная анемия. Главным отличием от предыдущей формы рефрактерной анемии является наличие в костном мозге кольцевых сидеробластов более 15%. Имеется нарушение гемоглобинизации у части предшественников эритроидного ряда.

Третий тип: рефрактерная анемия с избытком бластов. Обычно встречается у пожилых людей. Почти всегда имеется цитопения. Морфологические аномалии обнаруживаются в клетках всех классов, особенно они выражены в гранулоцитах. В гемограммах выявляются бласты (менее 5%). Костный мозг гиперклеточный, содержание бластов I и II типа от 5 до 20%. Нарушение созревания на стадии промиелоцитов. По существу приведенные признаки соответствуют «дремлющему» лейкозу.

Четвертый тип: хроническая миеломоноцитарная анемия. Нарушения гемопоэза характеризуются моноцитозом (более $1 \cdot 10^9/\text{л}$). Часто увеличено содержание зрелых гранулоцитов с признаками дисгранулоцитопоза или без них. Бласты не превышают 5%, миелограмма напоминает таковую при рефрактерной анемии с избытком бластов, но с большим числом моноцитов.

Пятый тип: рефрактерная анемия в трансформации, встречается у больных различного возраста; анамнез, как правило, короткий. Заболевание отличается различными цитопениями. Гемоглобинообразование нарушается аналогично рефрактерной анемии с избытком бластов; 5% и более бластов в периферической крови, 20—30% бластов (I или II типа) в костном мозге, тельца Ауэра в предшественниках гранулоцитов. При этом варианте больший

риск быстрой трансформации в острый миелобластный лейкоз. Согласно рекомендации FАВ, при остром миелобластном лейкозе как таковом сумма бластов и промиелоцитов должна составлять не менее 50% и бласты не должны иметь морфологических особенностей. Тем не менее трудности в дифференциальной диагностике остаются.

Некоторые исследователи все случаи МДС с появлением не более 30% бластов объединяют термином «олиголейкемия» [Spitzer G. et al., 1979].

Как вытекает из приведенных данных, проблемы МДС, в том числе вопросы классификации, пуждаются в дальнейшем изучении. Приведенные классификации не охватывают всего разнообразия патологических нарушений при МДС.

Вместе с тем имеющиеся теперь сведения позволяют считать гемопоэтическую дисплазию и дизгемопоэз синонимами. Они входят в понятие МДС, так как отражают лишь нарушения в кроветворении, а МДС, кроме того, включает в себя и другие клинические признаки. МДС сопровождают любые заболевания, но выраженность МДС неодинаковая. По нашим данным, МДС имеет большое значение в клинике ГА, хронических гепатитов с гипоплазией костного мозга, сидеробластной анемии, ПНГ, гемобластозах и коллагенозах.

Получена возможность выделить из МДС прелейкемию. По нашим данным, наиболее важными признаками прелейкемии служат миелокариоцитопения с периодическим бластозом костного мозга от 2 до 30%, цитопения (главным образом гиперсидеринемическая, рефрактерная анемия; тромбоцитопения и/или гранулоцитопения, чаще нейммуного генеза); сдвиг влево по данным гемограммы; бластемия от 1 до 9% по данным лейкоконцентрата периферической крови; наличие пула морфологически дефектных клеток (эритроидного и/или нейтрофильного рядов), составляющего более 30% в пунктате костного мозга или лейкоконцентрате периферической крови с преобладанием числа ядерных аномалий над цитоплазматическими.

Дополнительными критериями в диагностике прелейкемии могут быть немотивированная лихорадка, частые инфекционные осложнения, увеличение селезенки, реже лимфаденопатия, небольшие скопления недифференцированных бластов в трепанобиоптате костного мозга, нарушение citoархитектоники гемопоэтических островков костного мозга, их распад и возникновение патологических взаимосвязей между клетками, в частности, по данным электронной микроскопии миелокариоцитов.

Прелейкемия, очевидно, — гетерогенная группа заболеваний, поскольку на первых этапах имеет разную клинику (по типу ГА, сидеробластной анемии, различных цитопений или проявляется лейкоцитозом). Последующая трансформация гемопоэза также может соответствовать различным видам гемобластозов.

Определения прелейкемии пока нет. В качестве ориентировочной можно предложить следующую дефиницию: прелейкемия —

вариант лейкоза, у большинства больных вначале характеризующийся гипоплазией костного мозга или различными цитопениями, выраженным дисгемопозом, а в терминальном периоде — бластной трансформацией кроветворения, обычно по лимфоидному типу.

Однако необходимо иметь в виду, что, несмотря на приведенные выше довольно четкие признаки прерлейкемии, улучшающие ее диагностику, у некоторой части больных (приблизительно в 10—20% случаев) лишь динамическое наблюдение проявляет окончательный диагноз.

Относительно взаимоотношений «прерлейкемии» и «дремлющего» лейкоза определенной точки зрения еще не сложилось. По мнению одних авторов, это один и тот же процесс [Bennett J. M. et al., 1982]. Мы полагаем, что «дремлющий» или малопроцентный лейкоз целесообразнее рассматривать как самостоятельное заболевание, поскольку клиника лейкоза при нем выражена довольно четко. Так, при «дремлющем» лейкозе, несмотря на частое наличие различных цитопений, имеется постоянный заметный сдвиг влево до бластов (3—10%), по данным миелограммы костный мозг клеточный с содержанием бластов в пределах 15—30%, нередко несколько увеличена селезенка, имеется аденопатия. Электронная микроскопия костного мозга выявляет картину, похожую на «прерлейкемию», но с большим количеством недифференцированных бластов, а в трепанобиоптате определяются их очаговые скопления на фоне полиморфного гиперклеточного костного мозга.

Глава 8

ГИПОПАЗИЯ КОСТНОГО МОЗГА И ЦИТОПЕНИИ ПРИ НЕГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Исследование кроветворения с подсчетом гемограммы давно стало обязательным при любых патологических состояниях, а в настоящее время все чаще возникает необходимость в изучении и миелограммы. Это вполне закономерно, поскольку состояние гемопоза имеет существенное значение для формулировки первичного диагноза, характеристики течения и тяжести болезни, выбора средств лечения и прогнозирования течения патологического процесса. Безусловно большую клиническую ценность имеет изучение гемограмм и миелограмм в динамике, но нередко требуется и гистологическое исследование биоптата костного мозга.

Возможности более полной и разносторонней оценки гемопоза заметно расширились в последнее время в результате привлечения новых количественных и качественных характеристик клеточных элементов, в частности, количественного определения пула морфологически дефектных клеток в мазке периферической крови и костного мозга (дисгемопоз по морфологическим признакам),

подсчета лейкограммы лейкоконцентрата периферической крови, особенно ценного при глубокой цитопении [Турбина М. С. и др., 1980; Омарова Р. А., Турбина Н. С., 1982].

В главе «Классификация гемодепрессий» перечислены основные нозологические формы, при которых может развиваться гипоплазия костного мозга или цитопения, но без указания вида гемодепрессии, поскольку при одной и той же болезни нарушение кроветворения может проявляться по-разному. В ней не обозначены лишь процессы, которые сопровождаются малокровием, так как по существу при любом заболевании (за исключением истинной и симптоматической полицитемии и наследственных эритроцитозов) возможно снижение уровня гемоглобина и количества эритроцитов.

Как уже упоминалось, гемодепрессия проявляется различно: в виде одно-, двух- или трехростковой цитопении и/или гипоплазии кроветворения. В большей части случаев гемодепрессия возникает не одновременно с основным заболеванием, а по истечении 2 мес и более, т. е. при хроническом течении болезни. Существуют ли различия в механизме развития гемодепрессии в зависимости от характера основного процесса, например, хроническое воспаление, неоплазма или лейкоз, с достаточной определенностью не установлено. Тем не менее все же можно полагать, что имеются как общие (стереотипные), так и различные звенья патогенеза гемодепрессий. К общим, пожалуй, можно отнести иммунный конфликт. Однако он встречается не столь часто, как кажется. Если основное заболевание имеет иммунную природу, то скорее всего и гемодепрессия такого же генеза. Так, известно, что при многих разнообразных по сути заболеваниях (инфекционные, вирусные, опухоли, коллагенозы, нефриты, лимфопролиферативные процессы и др.) в сыворотке крови скапливаются неутилизированные иммунные комплексы [А. И. Воробьев и др., 1979], очевидно, способные обусловить развитие цитопений или гипоплазии костного мозга, гемолитической анемии по однотипному механизму независимо от основной болезни.

Наиболее часто в госпитальной практике патологические процессы сопровождаются анемическим синдромом. Приблизительно 80% анемий составляют железодефицитные, у многих больных обусловленные кровопотерями, большими или малыми, острыми (например, после травмы) или хроническими (например, при язвенной болезни, меноррагиях, геморрое и др.). Возникающий при этом дефицит железа приводит к нарушению синтеза гема и снижению уровня гемоглобина, появлению гипохромии эритроцитов, часто микроцитов. Нередко количество эритроцитов не снижается, остается в норме число лейкоцитов и тромбоцитов. Вместе с тем при длительном существовании дефицита железа почти всегда появляется склонность к лейкопении, обычно в пределах $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ — $3 \cdot 10^9/\text{л}$ с небольшим относительным лимфоцитозом, и тромбоцитопения, правда, редко ниже $100 \cdot 10^9/\text{л}$. Это, очевидно, объясняется гипорегенерацией кроветворной ткани, так

как железо — обязательный компонент дыхательных ферментов любой живой клетки и пехватка его, вероятно, ведет к снижению продукции клеток, что проявляется панцитопенией, включая гранулоцитопению, возникает склонность к инфекционным процессам.

Как правило, железотерапия сопровождается полной нормализацией всех показателей гемопоэза при условии коррекции основного заболевания.

Для установления железодефицитного состояния используют несколько тестов. Это необходимо потому, что анемический синдром при хронических заболеваниях (инфекционные, воспалительные, коллагенозы, неоплазмы, гемобластозы) тоже считают железодефицитным.

Однако малокровие при этих болезнях чаще много генеза, если, конечно, нет кровопотери. В большинстве случаев кажется, что патогенез анемии имеет черты, независимые от природы основного заболевания. Немало работ посвящено механизму развития анемического синдрома при хронических процессах, но патогенез малокровия во многом остается не разгаданным [Bentley D. P., 1982], хотя лимфопролиферативные заболевания чаще сопровождаются аутоиммунной гемолитической анемией, иногда в сочетании с тромбоцитопенией, возможно, также иммунной природы. У некоторых больных малокровие протекает по типу эритробластофтиза. Механизм его развития пока не ясен; не исключено, что в ряде случаев он также связан с иммунным конфликтом.

Некоторые исследователи полагают, что анемия при гемобластозах, в том числе и лимфолиферативных, возникает вследствие дизэритропоэза и его конечного результата — неэффективного эритропоэза. Действительно, изучение дизэритропоэза по морфологическим аномалиям клеток при острых и хронических лейкозах показало значительное увеличение пула морфологически дефектных эритроидных клеток, в большинстве погибающих интрамедуллярно. Это коррелирует с моментом возникновения и выраженностью малокровия. Существует мнение, что развитие дизэритропоэза связано с непосредственным или опосредованным через кровь токсическим угнетением здоровых клонов гемопоэтических клеток лейкозными или другими опухолевыми клетками [Воробьев А. И., Бриллиант М. Д., 1974]. Очевидно, в части случаев аналогичным образом можно объяснить возникновение лейкопении и тромбоцитопении, а также гипоплазии костного мозга, например при лейкозах, лимфогранулематозе, лимфосаркоме, лимфоцитоме, ворсинчатоклеточном лейкозе, неоплазме и др. Вместе с тем обсуждается вероятность поражения при лейкозах эритрона и других ростков кроветворения основным процессом.

Спленомегалия позволяет говорить о гиперспленизме; гемодилюция также может быть причиной малокровия. Отдельные авторы находят снижение уровня эритропоэтина в результате угнетения его продукции. Отклонения в синтезе белка тоже играют

немалую роль в возникновении малокровия, так как при этом может нарушаться синтез гемоглобина и снижаться продукция полноценных клеток.

Вероятно, анемию следует рассматривать как суммарное следствие различных причин. Вместе с тем в каждом отдельном случае необходимо выделять основную из них, поскольку она определяет тактику терапии и прогнозирование течения болезни. В подтверждение можно привести пример остеобластической формы рака, когда в ответ на метастазы опухоли в костный мозг развивается цитопения, а миелоидная ткань замещается остеосклеротической и жировой тканью. Прогностически это весьма неблагоприятный признак [Даштаянц Г. А., 1968]. Анемический синдром корригируется только трансфузиями эритроцитной массы.

При хронических воспалительных процессах, ревматоидном артрите патогенез анемии сложен и изучен еще не полностью, но многое известно. Например, доказано небольшое укорочение продолжительности жизни эритроцитов, не играющее, однако, существенной роли в появлении малокровия, так как корреляции между концентрацией гемоглобина в эритроцитах и укорочением $T_{1/2}$ их жизни не обнаруживается. Полагают, что угнетение эритропоэза является более важным компонентом анемического синдрома, чем гемолиз. Из многих факторов, способных обусловить супрессию продукции эритроцитов, называют эндотоксин и экстракт из нейтрофилов. Однако основное внимание сосредоточено на возможной роли продукции дефектного эритропоэтина и уменьшении снабжения костного мозга железом. В связи с этим показано, что иногда имеется недостаточная продукция биологически активного эритропоэтина или костный мозг теряет необходимую чувствительность к нему. Правда, оказалось, что и эти нарушения тоже не всегда коррелируют с глубиной малокровия.

Наряду с этим обнаружено увеличение депонированного железа не только при хроническом воспалении, ревматоидном артрите, но и в случаях далеко зашедших неопластических заболеваний, лимфогранулематозе. Высказано предположение, что это происходит в результате повышенного синтеза ферритина *in situ*. Насыщение трансферрина железом при этом может быть снижено, количество сидеробластов костного мозга уменьшено, что указывает на недостаточное снабжение костного мозга железом, т. е. на нарушение выхода железа из депо (печени, селезенки). Этому придается большое значение в механизме развития малокровия при многих хронических заболеваниях, в том числе приведенных выше [Bentley D. P., 1982].

Анемия при этих процессах чаще не резко выражена, нормоцитарная, нормохромная, реже гипохромная с преобладанием микроцитов. При глубоком малокровии, учитывая снижение насыщения трансферрина, некоторые исследователи предлагают применять супердозы препаратов железа парентерально, так как их энтеральное введение бесполезно. Однако и они не всегда так же, как и трансфузии эритроцитной массы, дают желаемый эф-

фект. В отдельных наблюдениях анемия купировалась кобальтом или эритропоэтином. Ее прогноз определяется течением основного заболевания.

Особое место занимает малокровие, развивающееся после резекции желудка или кишечника, так как в этих случаях почти всегда одновременно возникает дефицит нескольких факторов, необходимых для функционирования эритрона: железа, витамина В₁₂ и др. Анемия, как правило, гипорегенераторная и сопровождается лейко- и тромбоцитопенией. Клетки эритроидного ряда в костном мозге приобретают черты мегалобластов. Подобная анемия возникает у большинства таких больных на 2—3-м году после резекции, если не проводилась ее профилактика.

Таким образом, если малокровие часто сопровождается многие патологические процессы и клинически характеризуется довольно однотипно, то лейкоцитопоз и тромбоцитопоз реагируют неоднотипно даже при родственных болезнях. Кроме того, в некоторых случаях наблюдается неравномерность в колебаниях их количества.

Лейкопения, в основном гранулоцитопения (см. главу «Гранулоцитопении»), обычно отражает функциональную временную неполноценность лейкоцитопоза, хотя он может поражаться стойко и непосредственно, например, вследствие *угнетающего действия токсинов на созревание и выход клеток из кроветворных органов* или депрессивного влияния на гранулоцитопоз лекарственных препаратов (левомицетин, бутаднон, препараты золота, ацетилсалициловая кислота и др.). В других ситуациях лейкоцитопоз может быть сохранен, но имеется перераспределение лейкоцитов, и в циркуляции их число снижено. Иногда лейкопения является результатом гиперспленизма или действия антител или иммунных комплексов, направленных против циркулирующих клеток, чаще гранулоцитов.

Лейкопения чаще возникает при таких инфекционных заболеваниях, как брюшной тиф, бруцеллез, туберкулез. Наиболее закономерно она развивается и бывает особенно глубокой при вирусных заболеваниях (гепатиты, грипп, краснуха, корь и др.). Нередко лейкопения сочетается с анемией и тромбоцитопенией. Иными словами, в таких случаях имеется панцитопения, а у некоторых больных — и гипоплазия костного мозга (см. главу «Гипопластическая анемия»).

Поздняя лейкопения, обычно после фазы лейкоцитоза, иногда отмечается при тяжелом, затяжном сепсисе, туляремии, воспалении легких, перитоните, септическом эндокардите, гнойных процессах, висцеральном сифилисе и других заболеваниях, обычно являясь неблагоприятным прогностическим признаком. В этом же плане можно рассматривать моноцитопению и эозинопению, хотя клиницисты часто недооценивают их при прогнозировании течения болезни [Кассирский И. А., Алексеев Г. И., 1970].

Число гранулоцитов уменьшается и при циррозах печени, синдроме Гудпасчера и других неинфекционных болезнях.

Лейкопения (нейтропения) развивается при неполноценном питании из-за снижения регенерации клеточных элементов гранулоцитопоза. Она встречается при различных эндокринных заболеваниях (тиреотоксикоз, гипотиреоз, акромегалия и др.), нередко сочетаясь с анемией.

Нарушения в иммунной системе могут касаться не только одного ростка кроветворения. Иногда наблюдается би- или панцитопения, правда, при этом почти как правило глубоко страдает одна клеточная линия, а другая (другие) остается относительно сохранной.

Лимфоцитопения также редко расценивается как самостоятельный симптом, поскольку часто сочетается с нейтропенией. Тем не менее имеется группа приобретенных и врожденных иммунодефицитных состояний, характеризующихся в основном лимфоцитопенией (например, врожденная агаммаглобулинемия). В совместных исследованиях с Е. Н. Устиновой показано, что в 47,3% случаев идиопатической приобретенной гемолитической анемии выявляются холодовые аутоантитела к циркулирующим Т-лимфоцитам, что отражается лимфоцитопенией по данным гемограммы. В этих случаях заболевание отличается от типичной клинической картины, в частности недостаточный ответ на гормонотерапию. Появление или сохранение аутолимфоцитотоксинов в периоде ремиссии указывает на наступающее обострение или нестойкость достигнутого улучшения.

Лимфоцитопения является одним из характерных признаков лучевой болезни, лимфогранулематоза, встречается у больных с уремией, при воспалении легких, коллагенозах, в период лечения глюкокортикоидами и др.

Отмечена определенная взаимосвязь между общим числом лейкоцитов, в первую очередь гранулоцитов, и частотой инфекционных осложнений. При числе гранулоцитов менее $1 \cdot 10^9/\text{л}$ опасность развития тяжелой инфекции становится вполне реальной и требует современных профилактических мероприятий.

Что касается качественных характеристик лейкоцитов, то нарастание количества клеток с различными морфологическими аномалиями (токсическая зернистость нейтрофилов, вакуолизация ядра и цитоплазмы, дегрануляция и базофилия цитоплазмы, карпорексис, пикноз ядра, анизцитоз клеток, пельгеровская аномалия, гипосегментация, гиперсегментация) в сочетании с уменьшением общего числа клеток является неблагоприятным признаком, свидетельствующим об особенно тяжелом течении болезни [Keiser G., 1973].

Цитопения — частый симптом, сопровождающий спленомегалию. В этой связи прежде всего следует назвать «гиперспленизм» — понятие, очерченное нечетко (см. главу «Гиперспленизм»), и еще более спорную «первичную селезеночную нейтропению», описанную в 1939 г. В. К. Wisemann, С. А. Doan. Последняя, как показали исследования, является, очевидно, сборным понятием, объединяющим иммунную нейтропению, гиперспленизм

и т. п. В настоящее время этот термин по существу не используется гематологами.

Нередко патогенез цитопений сложен, тем не менее, можно выделить ведущий механизм. При инфекционных болезнях это токсическое действие бактерий, при коллагенозах, лимфопролиферативных процессах — иммунологические нарушения. Спленомегалия при них возможна, но клетки разрушаются не в результате активации макрофагов селезенки. Более того, увеличение селезенки часто сочетается с лейкоцитозом, например при лейкозах.

При некоторых заболеваниях спленомегалия становится основной причиной уменьшения числа циркулирующих клеток (например, при гепатитах, циррозах печени и др.) наряду с другими факторами (непосредственное влияние вируса, образование антител, иммунных комплексов, направленных к антигенам собственных клеток, снижение дезинтоксикационной функции печени и др.).

В. А. Алмазов и соавт. (1981), изучавшие причины нейтропении у больных циррозами печени, подчеркивают, что пути ее возникновения окончательно не установлены. Обращают внимание на большое значение портальной гипертензии, способствующей застою в селезенке, развитию ее фибродепии с увеличением числа фагоцитирующих макрофагов, которые разрушают циркулирующие нейтрофилы. При этом продукция костным мозгом гранулоцитов усилена. Это позволяет отвергнуть предполагавшуюся ранее роль селезенки как тормоза выхода клеток из костного мозга. Нейтропения при циррозах развивается тогда, когда деструкция нейтрофилов превышает их продукцию. Следовательно, ведущим механизмом «гиперспленизма» при циррозах является разрушение нейтрофилов, т. е. «периферический генез» лейкопении. Действительно, было показано, что продолжительность жизни нейтрофилов при циррозах печени укорочена, но функционально клетки сохранны, как при спленомегалиях другого генеза.

Величина селезенки при спленомегалии не коррелирует с глубиной лейкопении.

При обсуждении патогенеза лейкопении у больных гепатитами и циррозами нужно иметь в виду и наличие циркулирующих иммунных комплексов. Мы установили их присутствие у всех 14 таких больных, в лейкоконцентрате периферической крови были обнаружены атипичные мононуклеары, представляющие собой, по данным электронной микроскопии, клетки иммунного ответа. Электронная микроскопия костного мозга выявила повышенную эритрофагию макрофагами и лимфоидные и плазматические клетки вблизи эритробластических и гранулоцитарных островков (Р. А. Омарова, В. А. Мартынова, И. А. Побединская, Э. Г. Шишканова). Перечисленные признаки говорят об иммунном конфликте, исследовать и изучать который необходимо, тем более, что у части больных эффективность иммунодепрессантов и спленэктомии бесспорны.

Различными цитопениями сопровождаются тромбофлебитическая спленомегалия, болезни накопления (тезаурисмозы). При последних особенно выражена плейтропения, нередко сохраняющаяся после удаления селезенки (два наших наблюдения), что свидетельствует о многих механизмах, ведущих к уменьшению числа клеток периферической крови при этой патологии.

Синдром Фелти сопровождается развитием лейкопении (главным образом за счет гранулоцитов), у части больных в сочетании с анемией и/или тромбоцитопенией. В их генезе участвуют как гуморальный, так и клеточный факторы иммунитета.

Одно из проявлений ряда заболеваний системы крови — лейкопения. Так, она отмечена при пернициозной анемии, иногда наряду со склонностью к тромбоцитопении. Очевидно, из-за дефицита витамина B_{12} возникают качественные изменения в клетках, нарушается их кинетика, гемопоэз становится неэффективным.

Скорее всего, такой же механизм гемоцитопений имеется при дефиците фолиевой кислоты, пиридоксина и других факторов (фолиеводефицитные, сидеробластные анемии и др.).

Патогенез цитопении при гемобластозах (лейкозы, лимфомы) полностью не изучен. Однако нет сомнения в том, что он неоднороден даже в пределах одной группы болезней. Цитопении могут явиться результатом гиперспленизма, угнетения нормального клона клеток «больным», неэффективного гемопоэза, образования антител (ауто- или изоиммунных), иммунных комплексов и др.

В каждом случае желательно уточнить причину гемодепрессии. С этой целью используются культивирование клеток, подсчет количества морфологически дефектных клеточных элементов костного мозга и крови, метка 3H -тимидином, ^{51}Cr , скинтиграфия костного мозга и др.

Цитопении при злокачественных новообразованиях скорее всего «центрального» происхождения, может быть, из-за опосредованного (через кровь) токсического влияния опухоли на клетки-предшественники или при непосредственном метастазировании в костный мозг. Т. А. Тлеубаев (1980) изучал кроветворение у 103 больных раком мочевого пузыря и у 45,5% еще до лечения отметил тенденцию к снижению количества миелокариоцитов до $85,4 \pm 103 \cdot 10^9/л$ (норма $1104 \pm 118 \cdot 10^9/л$), а умеренная тромбоцитопения выявлена у 26,2% больных. Эти данные оказались существенными, так как в процессе лечения противоопухолевыми средствами наиболее глубокое угнетение гемопоэза наступило именно у больных с предшествовавшей гемодепрессией. Следовательно, в таких случаях в программу лечения необходимо включать гематозащитные средства.

Выявленные закономерности в кроветворении, полагаем, можно отнести и к другим формам злокачественных опухолей.

Пути возникновения лейкоцитопении при инфекционных болезнях также сложны и нуждаются в дальнейшем изучении. Очевидно, для каждого заболевания из нескольких причин одна яв-

ляется наиболее важной, в частности, при гриппе — перераспределение лейкоцитов с увеличением их количества в маргинальном пуле. В большинстве случаев такие цитопении легко обратимы.

Как уже упоминалось, при инфекционных гепатитах кровотоку поражается часто и глубоко [Алдаров А. Т., Торубарова Н. А., 1975]. В большинстве случаев страдает одновременно несколько клеточных классов, нередко возникает гипоплазия костного мозга. Как правило, гематологический синдром протекает тяжело, косвенно указывая на высокий (костномозговой) уровень поражения гемопоэза. Очевидно, именно этим можно объяснить и эффективность трансплантации костного мозга у части больных хроническим гепатитом, имеющих синдром гипоплазии костного мозга.

Избирательная тромбоцитопения с геморрагиями или без них реже сопровождается другими заболеваниями, чем анемия и лейкоцитопения. Однако вероятность ее возникновения следует иметь в виду при гепатитах и других вирусных болезнях, коллагенозах, иммунных конфликтах и др.

ГА как вторичный синдром может развиваться при различных состояниях, приведенных в разделе «Дифференциальная диагностика гипопластической анемии», а также остеомиелофиброзе, диффузном метастазировании злокачественной опухоли в костный мозг (чаще при раке желудка, предстательной железы, мочевого пузыря, молочной железы, гипернефроне), остеосклерозах (например, мраморная болезнь); предшествовать острому лейкозу (см. главу «Миелодиспластические синдромы»). Гипоплазия костного мозга отмечена при коллагенозах, наиболее часто у больных Сьегрена. ГА может сопровождать хронические гепатиты, отличаясь очень тяжелым течением и большой частотой летальных исходов, а также инфекционные и воспалительные процессы [Турбина Н. С., 1982].

Изучение гемопоэза при пароксизмальной ночной гемоглобинурии с помощью ^3H -тимидина показало снижение функциональной активности клеток эритропоэза и гранулоцитопоэза. В связи с этим, а также учитывая почти постоянную панцитопению как один из гематологических признаков этой болезни, можно предположить, что в основе ее и нередко возникающих при ней апластических кризов лежит снижение продукции гемопоэтических клеточных элементов. Это обстоятельство требует использования специфических тестов (проба Хема, сахарозный тест, определение уровня свободного гемоглобина плазмы, содержания железа в моче и др.) в каждом случае ГА с целью диагностики ПНГ [Турбина Н. С. и др., 1980].

Глубокая панцитопения, иногда с гипоплазией костного мозга часто сопровождается сывороточную и лекарственную болезнь, аллергические реакции, иммунные конфликты, возникающие, например, во время беременности. У некоторых больных развивается синдром идиопатической тромбоцитопенической пурпуры,

т. е. страдает только тромбоцитопоз. Следует заметить, что время возникновения ГА не обязательно совпадает с началом перечисленных патологических состояний и иногда ГА выявляется спустя довольно значительное время после начала основного процесса (чаще в пределах 6 мес).

При синдроме гипоплазии костного мозга обычно используют трансфузии эритроцитарной массы, по показаниям — гранулоцитов, тромбоцитов, гормональные препараты (глюкокортикоиды, андрогены). Показания к спленэктомии определяют индивидуально в каждом конкретном случае, с учетом особенностей основного заболевания. Например, при системной красной волчанке «апластический криз» или синдромом тромбоцитопенической пурпуры может быть выражен настолько ярко, что удаление селезенки почти всегда показано, причем спленэктомия эффективна в большинстве таких наблюдений. Напротив, например, при генерализации злокачественной опухоли по костному мозгу даже глубокая цитопения или гипоплазия кроветворной ткани не рассматривается как показание к спленэктомии.

Остановимся несколько подробнее на синдроме, именуемом «апластический криз», поскольку это понятие встречается в периодической печати, хотя окончательно еще не сформулировано.

Впервые термин «апластический криз» воспользовался Р. А. Owen (1948) при описании транзиторной аплазии у больной наследственным микросфероцитозом. В этом случае и у нескольких других больных в периферической крови нарастала анемия, развивалась ретикулоцитопения, гранулоцитопения со склонностью к тромбоцитопении. В костном мозге определялась эритробластопения, гигантские проэритробласты (до 35—40 мкм), в части наблюдений — нарушение созревания миелоидных клеток, включая мегакариоциты. Длительность криза составляла 7—10 дней.

Подобные состояния гемопоэза описаны также при серповидноклеточной анемии, аутоиммунной гемолитической анемии, талассемии, ПНГ [Emery J. L., Lemmon D. W., 1954; Canklin G. T. et al., 1974, и др.].

Считается, что апластический криз кратковременный — не более 2 нед, в последующем интенсивность гемопоэза возвращается к исходному уровню. Однако в части случаев описаны и более продолжительные апластические кризы, что приобретает большое практическое значение, тем более, если они возникают повторно. Важным представляется не только продолжительность апластического криза, но и время его развития по отношению к основному процессу, т. е. предшествовал ли он болезни, развился во время нее или составил часть основного процесса, как, например, иногда бывает при системной красной волчанке.

При признаках депрессии гемопоэза возникает необходимость в дифференциальной диагностике, в первую очередь с истинной ГА и другими заболеваниями с синдромом угнетения кроветворения.

Например, как показывают наши наблюдения, сидеробластная анемия может сопровождаться апластическим кризом. Однако сидеробластная анемия часто протекает с гепато- и спленомегалией, что позволяет легко отличить ее от ГА. Сидеробластоз костного мозга и достаточная его клеточность имеют относительное значение, поскольку они, особенно повышенное содержание сидеробластозов, даже кольцевых, в костном мозге, имеют место и при ГА [Турбина Н. С. и др., 1975].

Возможность возникновения апластического криза у больного сидеробластной анемией, наверное, требует учитывать в понятии апластического криза его длительность. Это положение подтверждается одним нашим наблюдением, когда морфологические признаки ГА продержались несколько месяцев, а затем клеточность костного мозга по данным миелограммы и трепаната костного мозга восстановилась.

Больной Б. Г. М., 51 года. В анамнезе в 1943 г. дизентерия с последующим развитием хронического спастического колита, в 1945 г. аппендиэктомия, в 1947 г. малярия. В 1957 и 1958 гг. больной имел контакт с шитро-лаками.

В 1960 г. при плановом исследовании крови было обнаружено снижение уровня гемоглобина до 110 г/л. Самочувствие оставалось удовлетворительным.

В ноябре 1964 г. появились слабость, головные боли, боли и тяжесть в правом подреберье, похудание, стул с примесью алой крови. В гемограмме выявлена анемия до 80—70 г/л и сдвиг в лейкоцитарной формуле влево до единичных миелоцитов. В связи с этим в декабре 1964 г. больной обследован для исключения злокачественного новообразования. Никаких знаков неоплазмы не обнаружено. Размеры печени и селезенки не превышали нормальных. В миелограмме — относительное увеличение элементов эритропоэза до 41,7%, но в трепанате подвздошной кости очаговое увеличение жировой ткани (Е. П. Глазко). На основании этого признака, а также в связи с довольно четко выраженной склонностью к панцитопении диагностирована гипопластическая анемия. Проводилось лечение гемотрансфузиями и преднизолоном.

В мае 1965 г. отмечено увеличение печени и селезенки. В гемограмме — нарастающая панцитопения, при пункции костного мозга: миелокариоциты — 100·10⁹/л, бл. — 4%, лимф. — 3,5%, кр. росток — 29,2%. В трепанате количество жировых клеток небольшое.

Увеличение селезенки, нормализация соотношения жировой и деятельной ткани по данным трепанобиопсии позволили отвергнуть диагноз гипопластической анемии.

Стойкая, рефрактерная к лечению анемия с увеличением печени и селезенки при отсутствии бластной трансформации костного мозга навели на мысль о сидеробластной анемии. Действительно, при подсчете сидеробластов костного мозга содержание этих клеток оказалось повышенным до 90%, из них 64% составили кольцевые формы (В. В. Фетисов).

В мае 1969 г. у больного снова обнаружены признаки очаговой депрессии кроветворения, продержавшиеся около 4 мес.

Таким образом, длительность апластического криза в данном наблюдении составила несколько месяцев. В течение первых 5 лет болезни был еще один подобный эпизод. В последующие годы четких признаков в пользу гипоплазии гемопоэза не возникало. Выявлялись нормо- или гиперклеточность костного мозга и нарастающая панцитопения, т. е. лишь признаки гиперспленизма.

О возможности апластического криза важно знать прежде всего для правильной диагностики, прогнозирования болезни и в конечном счете для выбора лечения. Так, если при ГА используются анаболические гормоны, спленэктомия, то при сидеробластной анемии эти средства лечения, как правило, неэффективны.

Нам представляется очень важным определить состояние гемопоэза при аутоиммунной гемолитической анемии, особенно если необходимо применять такие средства, как циклофосфан, пуринетол, винкристин и т. п.

Можно предположить, что при гипоплазии костного мозга цитостатики с иммунодепрессивными свойствами в лучшем случае окажутся бесполезными из-за невозможности их применения в достаточной дозе, в худшем — они фатально усилят гемодепрессию. Сообщений о тактике лечения при сочетании АИГА и ГА мы не встретили. Высказанное предположение основывается на собственных пока единичных наблюдениях.

Ситуация становится еще более трудной, если при ГА имеется положительная проба Кумбса. Разработка методов лечения подобных состояний очень нужна. Однако это связано с другой, не менее важной проблемой — изучением механизмов развития апластического криза. Относительно патогенеза апластических кризов сведений в литературе пока немного. Можно предположить, что он различен и в какой-то степени зависит от основного заболевания. Например, при АИГА депрессия кроветворения скорее всего тоже иммунного генеза. Почему иногда возникают апластические кризы при сидеробластной анемии, неизвестно, быть может, нарушается близкодействующая регуляция гемопоэза, например, в частности, взаимодействие между стволовой стромальной и гемопоэтической клеткой; отчасти в результате перегрузки клеток железом и нарушения функции жизненно важных органов (митохондрий, лизосом и др.).

G. Masera и соавт. (1980) наблюдали большую последственным микросфероцитозом, у которой апластический криз возник после вирусной инфекции. В костном мозге выявлялся значительный фагоцитоз красных клеток, гранулоцитов и других ядродержащих элементов. Криз продолжался только 6 дней, затем все эти явления исчезли.

G. Sansone (1955) описал сфероцитоз с аналогичным медуллярным феноменом также после инфекционного эпизода.

Надо полагать, инфекционный процесс, особенно вирусного происхождения, может оказывать цитолитическое действие на костный мозг непосредственно или с помощью иммунных механизмов. Не исключено, что в приведенных случаях апластический криз имел именно такой патогенез.

N. Young, P. Mortimer (1984) изучили опубликованные данные относительно человеческого парвовируса как причины транзиторных кратковременных апластических кризов при ряде последственных заболеваний системы крови (серповидноклеточной болезни, бета-талассемии, наследственном сфероцитозе, дефиците

активности Г-6-ФДГ, дефиците активности пируваткиназы). Имеющиеся сведения пока немногочисленны, но можно считать, что вирусы способны вызывать различные виды гемодепрессий: апластические кризы при указанных выше патологических процессах, апластическую анемию при инфекционных гепатитах, амегакариоцитарную тромбоцитопению, лейкопению, панцитопению. Несмотря на схожесть клинических проявлений, апластическая анемия, связанная с вирусным гепатитом, отличается от гематологических осложнений других вирусных болезней. Такая форма апластической анемии обычно поздно появляется, бывает тяжелой и часто необратимой.

В то же время апластические кризы при наследственных ГА почти как правило непродолжительны и спонтанно обратимы [MacIver J. E.; Parker-Williams E. J., 1961]. Исследования подобного плана только начаты, предложенные методы выявления парвовирусов и антител к ним пуждаются в усовершенствовании. Остаются неизученными пути действия парвовирусов (также, как и других вирусов) на гемопоэтические клетки. Возможно, оно непосредственное, поскольку с помощью электронной микроскопии удалось выявить вирусы в клетках — предшественниках эритропоэза, и антитела к ним в первую неделю апластического криза [Cossart Y. E. et al., 1975]. Не исключается, что при постгепатитной апластической анемии вирус нарушает эритропоэз через В-лимфоциты, если считать их регуляторами продукции эритроидных клеток.

Таким образом, полученные сведения о парвовирусах представляют большой интерес, открывая перспективы в изучении этиологии и лечения гемодепрессий.

В 1981 г. был описан комплекс симптомов, получивший название синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) [F. P. Siegal, C. Lopez, G. S. Hammer et al.].

Установлено, что он передается при непосредственном контакте, при переливании крови или через медицинские иглы аналогично вирусу гепатита В [Curran J. W. et al., 1984]. СПИД вызывается инфекционным агентом. Сначала он был обнаружен у мужчин-гомосексуалистов, затем у новорожденных и женщин. Основными его признаками являются ulcerативные изменения типа herpes в перианальной области, лимфаденопатия, у многих больных — пневмония, обусловленная *Pneumocystis carinii*, всегда снижение соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров (уменьшение Т-хелперов и увеличение Т-супрессоров), лимфоцитопения нередко в сочетании с лейкоцитопенией. СПИД может сначала проявляться и в виде апемического синдрома поясного генеза. При этом в пунктате костного мозга имеется эритробластопения. Продолжительность анемии иногда составляет несколько лет. Для установления ее истинного характера необходим тщательный эпидемиологический анамнез [Bernier Y. N. et al., 1983]. Течение СПИД хроническое, тяжелое, у ряда больных с летальным исходом. Лечение синдромное.

ЛУЧЕВАЯ БОЛЕЗНЬ

Депрессии кроветворения особого рода встречаются при ядерном облучении. Они напоминают известные гематологам и онкологам депрессии гемопоэза при тяжелых заболеваниях системы крови. Однако лучевые депрессии кроветворения по своей природе антропогенны, они могут быть результатом применения ядерного оружия или производственных аварий при мирном использовании атомной энергии. Ионизирующие излучения состоят из потока нейтронов, гамма-излучения, бета- и альфа-частиц. Большая проникающая способность и высокая биологическая активность нейтронов и гамма-излучения делают их важнейшим компонентом ядерного оружия. Воздействие ионизирующего излучения на человека приводит к тяжелому заболеванию — лучевой болезни.

Принято выделять лучевую болезнь в результате общего, сравнительно равномерного облучения или относительно узко локализованного облучения сегмента тела или органа. Встречаются также их сочетания.

Различают острую и хроническую формы лучевой болезни в зависимости от экспозиции и абсолютной величины лучевой нагрузки, определяющих динамику изменений. Своеобразие патогенеза острой и хронической лучевой болезни исключает переход одной формы в другую [Воробьев А. И., 1979].

Особенности клинико-гематологической картины, развивающейся у больных острыми лейкозами в условиях использования ионизирующей радиации в качестве режима подготовки к пересадке гистосовместимого костного мозга, представлены в отдельной главе.

Острая лучевая болезнь. Патогенез ведущих клинических синдромов острой лучевой болезни зависит от вида и доз внешнего излучения. Так, гамма- и рентгеновское излучение высоких энергий индуцирует глубокое поражение всех тканей в зоне действия. Нейтронное излучение вызывает значительно неоднородное поражение органов и тканей, так как проникающая способность и линейные потери энергии по ходу нейтронного пучка в тканях различны.

Напротив, для альфа-излучения характерны высокая плотность ионизации и низкая проникающая способность, в связи с чем повреждающее действие ограничено в пространстве. Бета-излучения слабой проникающей и ионизационной способности поражают ткани, непосредственно прилегающие к радионуклидному источнику в локальном фокусе (например, ^{60}Co , ^{32}P и т. д.).

Основной энергетической единицей поглощенной в тканях дозы облучения является 1 Гр (100 рад). При облучении животных и человека в дозе свыше 100 Гр ведущим в патогенезе становится непосредственное поражение центральной нервной сп-

стемы с глубокими нарушениями регуляции гемодинамики и дыхания. Смерть обычно наступает в первые часы — 1—3 дня.

Существует мнение о ведущей роли при таком облучении первичных сосудистых нарушений, особенно в области головного мозга, приводящих к его массивному интерстициальному отеку, реже к отеку других органов, геморрагическому и тяжелому гипотензивному синдрому, которым придается первостепенное значение в клинических проявлениях в исходе заболевания. Полагают, что циркуляторные расстройства патогенетически связаны с центральными нарушениями регуляции кровообращения.

При облучении в дозах 50—100 Гр поражение центральной нервной системы также играет существенную роль в патогенезе заболевания, однако оно часто бывает вторичным и обусловлено резкой интоксикацией продуктами белкового распада, в частности азотемией. При этой форме болезни, условно названной токсической, смерть наступает обычно на 4—8-й день после облучения.

При облучении в дозах 10—50 Гр на первый план среди клинических проявлений лучевой болезни выступает поражение желудочно-кишечного тракта с отторжением слизистой оболочки толстого кишечника, приводящее к смерти в течение 2 нед.

При воздействии меньших доз (1—10 Гр) наблюдается типичная картина острой лучевой болезни, в которой основное место занимает гематологический синдром с геморрагиями и инфекционными осложнениями [Груздев Г. П., 1968].

Поражения центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта и органов кроветворения характерны для облучения всеми указанными выше дозами, но их выраженность и быстрота развития различны и зависят от дозы облучения.

В становлении и развитии острой лучевой болезни выделяют I фазу — первичная общая реакция; II фазу — кажущееся клиническое благополучие (скрытая или латентная фаза); III — фазу выраженные клинические проявления заболевания; IV фазу — непосредственное восстановление.

По тяжести типичной формы острой лучевой болезни выделяют степени, соответствующие примерно диапазону доз облучения: I степень — дозами 1—2,5 Гр; II степень — 2,5—4 Гр; III степень — 4—6 Гр; IV степень — более 6 Гр.

При типичной форме острой лучевой болезни возможны следующие исходы: полное выздоровление; восстановление с дефектом; стабилизация изменений и ухудшение с прогрессировавшим клиническим явлениями.

При острой болезни III—IV степени репаративные процессы протекают длительно, 1—2 года. Когда остаются какие-либо стойкие нарушения, говорят о последствиях острой лучевой болезни, а не о переходе острой формы заболевания в хроническую.

Время появления первичной общей реакции зависит от дозы проникающей радиации и исчисляется минутами и часами. Характерными признаками считаются тошнота, рвота, ощущение сухости и горечи во рту, головная боль, общая слабость, вялость и

сонливость. Наибольшее диагностическое и прогностическое значение имеют тошнота и рвота, а также продолжительность диспепсического синдрома, так как эти признаки выявляются у большинства пострадавших.

Иногда наблюдаются шокopodobные состояния с резким падением артериального давления, затемнением или потерей сознания, повышение температуры и понос. Эти симптомы, как правило, имеются при общем облучении дозами более 10 Гр. Преходящая гиперемия кожных покровов с несколько цианотичным оттенком выявляется лишь на участках тела, облученных дозами более 6—10 Гр.

У больных наблюдаются некоторая лабильность пульса и артериального давления с тенденцией к понижению, равномерное общее снижение мышечного тонуса, тремор пальцев, снижение сухожильных рефлексов. Изменения ЭЭГ указывают на умеренное разлитое торможение коры большого мозга.

В I фазе заболевания при облучении дозами более 3—4 Гр обнаруживаются некоторые биохимические сдвиги: уменьшение содержания альбуминов сыворотки, повышение уровня сахара крови с изменением сахарной кривой, а в наиболее тяжелых случаях — умеренная преходящая билирубинемия, что указывает на определенные нарушения обменных процессов в печени, в частности, уменьшение усвоения аминокислот и повышенный распад белка (выраженная аминокислотурия).

II фаза — фаза кажущегося клинического благополучия (скрытая, или латентная, фаза), наступает после исчезновения признаков первичной реакции через 3—4 дня после облучения и продолжается 14—32 дня. Самочувствие больных в этот период улучшается, сохраняется лишь некоторая лабильность пульса и артериального давления. Если доза облучения превышает 10 Гр, то I фаза острой лучевой болезни переходит непосредственно в III фазу.

С 12—17-го дня у облученных дозами более 3 Гр выявляется и прогрессирует облысение. В эти же сроки возникают и другие кожные поражения, подчас прогностически неблагоприятные и свидетельствующие о большой дозе ионизирующей радиации.

Во II фазе более отчетливой становится неврологическая симптоматика (статическая атаксия, нарушение координации, нистагм, ограничение конвергенции, симптомы легкой пирамидной недостаточности, снижение сухожильных и периостальных рефлексов). На ЭЭГ появляются медленные волны и спихронизируются в ритме пульса.

Биохимические исследования крови выявляют некоторое снижение альбуминовой фракции белков сыворотки, нормализацию уровня сахара крови и билирубина сыворотки.

В III фазе — фазе выраженных клинических проявлений — сроки наступления и тяжесть отдельных клинических синдромов зависят от дозы ионизирующего излучения; продолжительность фазы колеблется от 7 до 20 дней. В этой фазе болезни преобла-

дает поражение системы крови. Наряду с этим имеются подавление иммунитета, геморрагический синдром, инфекции и аутоинтоксикация.

Депрессия кроветворения у пострадавших при ядерных взрывах всесторонне изучена специалистами медицинской комиссии, работавшей в 1945 г. в Японии *. Они проанализировали результаты воздействия ядерного оружия на человеческую популяцию после взрывов ядерных бомб, проведенных Соединенными Штатами Америки в 1945 г. над японскими городами Хиросима и Нагасаки.

Депрессии кроветворения у пострадавших при катастрофах, связанных с мирным использованием атомной энергии, изучены различными авторами по материалам аварий на атомных электростанциях в США, Великобритании и других западноевропейских странах («Планирование мероприятий по ликвидации радиационных аварий», МАГАТЭ, № 32). Ученые Советского Союза изучают медицинские последствия аварии на Чернобыльской атомной электростанции в 1986 г.

Гематологический синдром острой лучевой болезни в настоящее время известен специалистами во всех его деталях. По данным картины периферической крови врач может прогнозировать тяжесть острой лучевой болезни, ее исход. Хромосомный анализ клеток костного мозга и крови, количественная характеристика лимфоцитов в первые и вторые сутки после облучения являются надежными методами биологической дозиметрии, позволяющими установить поглощенную больным дозу проникающего излучения.

По срокам наступления агранулоцитоза после облучения представляется возможным определить степень тяжести острой лучевой болезни.

Гематологический синдром острой лучевой болезни по дням заболевания проявляется в строгой последовательности. Выраженность его прямо зависит от соотношения «доза — эффект». При I степени тяжести острой лучевой болезни в первые 2 сут заболевания хромосомные aberrации на 100 лимфоцитов периферической крови составляют 22—45 фрагментов. Число лимфоцитов в 1 мкл крови более $1 \cdot 10^3$. На 8—9-е сутки число лейкоцитов более $3 \cdot 10^3$ в 1 мкл. На 20—30-е сутки число тромбоцитов — более $80 \cdot 10^3$ в 1 мкл. В период между 30-ми и 40-ми сутками у некоторых больных может возникнуть лейкопения. При II степени тяжести болезни в первые 2 сут хромосомные aberrации на 100 лимфоцитов периферической крови достигают 45—90 фрагментов. Число лимфоцитов в 1 мкл крови $0,5—1 \cdot 10^3$. На 8—9-е сутки число лейкоцитов в пределах $2—3 \cdot 10^3$ в 1 мкл. На 20—30-е сутки число тромбоцитов менее $80 \cdot 10^3$ в 1 мкл. Агранулоцитоз возникает через 20 сут от момента облучения.

При тяжелой степени лучевой болезни в первые 2 сут хромосом-

* Действие атомной бомбы в Японии. — М.: Медгиз, 1960.

ные aberrации на 100 лимфоцитов периферической крови составляют 90—135 фрагментов. Число лимфоцитов в 1 мкл крови $0,1-0,4 \cdot 10^3$. На 8—9-е сутки число лейкоцитов в пределах $0,1-0,2 \cdot 10^3$. На 20—30-е сутки число тромбоцитов менее $20 \cdot 10^3$ в 1 мкл. Агранулоцитоз развивается после 8-го дня. При крайне тяжелой степени лучевой болезни в первые 2 сут хромосомные aberrации на 100 лимфоцитов периферической крови составляют более 135 фрагментов. Число лимфоцитов в 1 мкл крови менее $0,1 \cdot 10^3$. На 8—9-е сутки число лейкоцитов в 1 мкл крови менее $1 \cdot 10^3$. Агранулоцитоз развивается в период до 8 сут после облучения.

Присоединение инфекции является закономерным и в клиническом отношении самым тяжелым осложнением острой недостаточности костного мозга [Баранов А. Е., Надеждина Н. М., 1978].

Как правило, при падении уровня нейтрофилов ниже 500—750 в 1 мкл появляется лихорадка, причина которой в 50—80% случаев объясняется формированием инфекционного очага. В первую неделю тяжелого миелотоксического агранулоцитоза преобладают орофарингеальная инфекция и бронхопневмония. Пневмонии имеют крайне скудную функциональную и рентгенологическую симптоматику, обусловленную отсутствием в крови и тканях нейтрофилов. Эти инфекции чаще вызываются стафилококком и грамположительными бактериями.

На протяжении 2-й и 3-й недели состояние определяет септицемия с аноректальными очагами инфекции и язвенно-некротическими изменениями в толстом и тонком кишечнике. В очагах инфекции чаще обнаруживаются грамотрицательные бактерии и грибы. Такая смена флоры обусловлена как применением антибиотиков, так и, по-видимому, естественным ходом инфекционного процесса.

Инфицирование у больных с нейтропенией и иммунодефицитным статусом принято делить на экзогенное (больничные инфекции) и эндогенное (собственные условно-патогенные микроорганизмы, особенно из кишечника).

К концу скрытой фазы заболевания состояние больных резко ухудшается и напоминает септическое (нарастающая общая слабость, гектическая или интермиттирующая лихорадка, частый пульс, снижение артериального давления и др.). Отмечаются отеки, разрыхленность и кровоточивость десен, появление на слизистой оболочке полости рта и желудочно-кишечного тракта множественных некротических язв. Инфекции чаще имеют вид язвенно-эрозивных ангиин и пневмоний. Ведущую роль в их развитии играет аутофлора, приобретающая патогенное значение на фоне резко выраженного угнетения кроветворения и иммунной реактивности организма.

Геморрагический синдром — неперемное проявление средне-тяжелой и тяжелой острой лучевой болезни, он имеет диапазон от симптоматической наклонности к кровоточивости до кровотечения, непосредственно приводящего к смерти.

В патогенезе лучевого геморрагического синдрома важное значение принадлежит нарушению структуры и функции элементов сосудистой стенки, микроциркуляции, образования первичного гемостатического тромба, что обусловлено тромбоцитопенией и снижением функциональной активности тромбоцитов (адгезии и агрегации), снижению прочности кровяного сгустка в результате падения активности фактора XIII.

Тромбоцитопенические геморрагии при острой миелодепрессии обычно проявляются при количестве тромбоцитов $20-30 \cdot 10^9/\text{л}$ и менее.

Геморрагический синдром обуславливает кровоизлияния различной локализации (кожа, слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, дыхательных и мочевыводящих путей, мышцы сердца, мозга и другие органы и ткани). Усиление кожных кровоизлияний с распространением на параорбитальные участки, конъюнктиву и глазное дно часто совпадает с фатальным кровоизлиянием под оболочки головного мозга. Кровотечения нередко бывают профузными.

Неврологическая симптоматика становится следствием общей интоксикации, инфекции, анемии. Это нарастающая общая вялость, адинамия, затемнение сознания, положительные менингеальные симптомы, снижение мышечного тонуса, повышение сухожильных рефлексов. Нередко нарастает отек головного мозга и его оболочек. На ЭЭГ появляются медленные патологические волны.

О начале регенерации свидетельствуют появление в гемограмме ретикулоцитов, увеличение числа лейкоцитов, а также резкий сдвиг лейкоцитарной формулы влево до мпелобластов.

Костный мозг при летальных дозах облучения остается опустошенным на протяжении всей III фазы заболевания. При меньших дозах радиации после 7—12-дневного периода аплазии в мпелограмме появляются бластные элементы, а затем увеличивается количество клеток всех генераций. При среднетяжелом заболевании в костном мозге с первых дней III фазы на фоне резкого уменьшения общего числа миелокарпоцитов обнаруживаются признаки репарации кроветворения.

Биохимические исследования выявляют гипопротенемию, гипоальбуминемию, незначительное повышение остаточного азота, снижение количества хлоридов крови.

IV фаза — фаза непосредственного восстановления начинается с нормализации температуры, улучшения общего состояния больных и продолжается обычно 4—8 нед.

При тяжелой острой лучевой болезни у больных долго сохраняется пастозность лица и конечностей. Оставшиеся волосы тускнеют, становятся сухими и ломкими, новые волосы на облысевших участках начинают расти на 3—4-м месяце после облучения.

Пульс и артериальное давление нормализуются, иногда долго остается умеренная гипотензия. Диспепсических явлений обычно не наблюдается.

Некоторое время сохраняются тремор рук и статическая атакея, тенденция к повышению сухожильных и перностальных рефлексов, отдельные нестойкие очаговые неврологические симптомы. Последние расцениваются как результат функциональных нарушений мозгового кровообращения, а также истощения нейронов на фоне общей астенизации.

Показатели периферической крови постепенно восстанавливаются. Количество лейкоцитов и тромбоцитов увеличивается и к концу 2-го месяца достигает нижней границы нормы. В лейкоцитарной формуле (особенно в первые 2 нед) отмечается резкий сдвиг влево до промиелоцитов и миелобластов, содержание палочкоядерных форм достигает 15—25%. Число моноцитов нормализуется. К концу 2—3-го месяца заболевания выявляется ретикулоцитоз.

До 5—6-й недели заболевания продолжает нарастать анемия с явлениями анизоцитоза эритроцитов за счет макроформ, а с конца 6-й недели число эритроцитов и уровень гемоглобина начинают повышаться и нормализуются к концу 2—3-го месяца заболевания.

После максимального опустошения костный мозг постепенно заполняется новообразованными клетками крови. Восстановление происходит путем расселения стволовых клеток из наиболее сохранившихся участков кроветворной ткани, подвергшихся наименьшему воздействию ионизирующей радиации. Особенно большое значение это имеет при неравномерном или парциальном облучении организма.

В миелограмме обнаруживают признаки выраженной регенерации клеток гемопоэза: увеличение общего количества миелокариоцитов, преобладание незрелых клеток эритро- и лейкопоэза над зрелыми, появление мегакариоцитов, увеличение числа клеток в фазе митоза.

Существенно, что в участках кроветворной ткани, подвергшихся массивному воздействию с глубокими изменениями стромы и кровеносных сосудов, кроветворная ткань не восстанавливается. Нормализуются биохимические показатели.

Характерными отдаленными последствиями острой лучевой болезни III степени являются развитие келоидов (разрастания кожи после заживления ожогов), катаракты, умеренные лейко-, нейтро- и тромбоцитопении, стойкие очаговые неврологические симптомы, иногда эндокринные изменения (овариальная гипофункция, нарушение сперматогенеза и др.).

В отдаленные сроки после облучения могут развиваться лейкозы, их частота в 5—7 раз выше, чем у необлученных.

Патогенез изменений кроветворения на различных этапах острой лучевой болезни связан с различной радиочувствительностью отдельных клеточных элементов. Так, высокочувствительны бластные формы и лимфоциты всех генераций, относительно чувствительны промиелоциты, базофильные эритробласты и молодые моноциты. Относительно радиорезистентными являются все осталь-

ные более зрелые генерации, а вполне зрелые клетки считаются высокорезистентными [Бриллиант М. Д. и др. 1974].

В первые сутки после тотального облучения дозой более 1 Гр число миелокариоцитов уменьшается почти вдвое, число незрелых клеток нейтрофильного ряда снижается на 25%, а лимфоцитов — на 60%. Массовая гибель незрелых клеток не отражается на количестве гранулоцитов и эритроцитов периферической крови. Исключение составляют лишь лимфоциты, которые сами по себе высокочувствительны. Нейтрофильный лейкоцитоз в основном перераспределительный (между гранулоцитарными депо и периферической кровью).

Выраженная нейтропения в III фазе заболевания отражает опустошение костного мозга и почти полное отсутствие в нем всех гранулоцитарных элементов.

Приблизительно в эти же сроки наблюдается максимальное снижение количества тромбоцитов в периферической крови.

Еще медленнее уменьшается количество эритроцитов, так как срок их жизни составляет около 120 дней. Даже при полном прекращении поступления в кровь эритроцитов их число будет уменьшаться ежедневно приблизительно на 0,85%. В связи с этим снижение количества эритроцитов и содержания гемоглобина обнаруживается обычно лишь в IV фазе — фазе восстановления, когда естественная убыль эритроцитов уже значительна и еще не компенсируется вновь образующимися.

Лечение острой лучевой болезни. При общем облучении дозой 2,5 Гр и более возможны смертельные исходы. Дозу 4 ± 1 Гр ориентировочно считают средней летальной для человека, хотя и при облучении дозой 5 ± 1 Гр клипическое выздоровление при правильном и своевременном лечении еще возможно. При облучении дозой более 6 Гр выживание маловероятно.

Для определения правильного терапевтического подхода и прогнозирования течения острой лучевой болезни у облученных проводятся дозиметрические измерения, которые косвенно свидетельствуют о количестве радиоактивного воздействия на ткани.

Дозиметрические измерения, как правило, проводят: 1) путем измерения электрического тока, возникающего вследствие ионизации газа в ионизационных камерах; 2) ферро-сульфатным методом (химическая дозиметрия с учетом химических реакций, соответствующих дозе облучения); 3) термолюминесцентным методом.

Кроме того, о поглощенной дозе облучения можно судить с помощью хромосомного анализа кровяных клеток.

В I фазе заболевания для купирования тошноты и предупреждения рвоты применяется аэрон, при повторной и неукротимой рвоте парентерально назначают церукал, аминазин, атропин. Ахлоргидрия требует внутривенного введения раствора хлорида натрия.

При обезвоживании показано введение изотонического раствора хлорида натрия.

При тяжелой острой лучевой болезни в первые 2—3 сут после облучения проводят дезинтоксикационную терапию (неокомпенсан или реополиглокин). Реополиглокин целесообразно применять и в случае возникновения синдрома ДВС. Для борьбы с коллапсом применяют хорошо известные средства — кордиамин, мезатон, норадреналин, а также ингибиторы кининов — трасилол, тзалол или контрикал.

Профилактика и лечение инфекционных осложнений. Для профилактики экзогенной и эндогенной инфекции используют изоляторы различных типов с подачей стерильного воздуха, стерильные медицинские материалы, предметы ухода и пищу. Кожу и видимые слизистые оболочки обрабатывают антисептиками, для подавления флоры кишечника применяют не всасывающиеся антибиотики (гентамицин, канамицин, неомицин, полимиксин М, ристомин), а также бисептол. Одновременно внутрь назначают большие дозы пенициллина (5 млн. ЕД и больше). В случаях с количеством лейкоцитов ниже $1 \cdot 10^9/\text{л}$ целесообразно парентеральное применение антибиотиков. Профилактика инфекционных осложнений требует полного исключения подкожных и внутримышечных инъекций; все препараты вводят через катетер, установленный в подключичной вене.

При лечении инфекционных осложнений назначают внутривенно большие дозы антибактериальных препаратов широкого спектра действия (гентамицин, цефопри, канамицин, карбенициллин, оксациллин, метициллин, линкомицин). При присоединении генерализованной грибковой инфекции применяется амфотерицин В, при присоединении вирусной инфекции — адкловир.

Антибактериальную терапию целесообразно усиливать биологическими препаратами направленного действия (антистафилококковые плазма- и гамма-глобулины, антисинегнойная плазма, гипериммунная плазма против кишечной палочки и др.), а трансфузии лейкоцитарной массы (при агранулоцитозе), полученной при помощи лейкофереза от здоровых доноров, применяются ограниченно.

Если в течение 2 сут нет положительного эффекта, то антибиотики следует сменить и далее применять с учетом результатов бактериологических посевов крови, мочи, кала, мокроты, мазков со слизистой оболочки полости рта, а также наружных локальных инфекционных очагов, которые производятся в день поступления и далее через день.

Борьба с кровоточивостью включает применение гемостатических средств общего и местного действия. Из последних следует отдавать предпочтение препаратам на основе окисленной целлюлозы (оксицеллюлоза па ткаи из органических веществ, оксиделодекс), вызывающим спазм сосудов и образование тромба при взаимодействии с гемоглобином, а также биологическим ге-

мостатическим средствам (тромбин, гемостатическая губка, гемо-
фобин и др.). Во многих случаях оправдано также назначе-
ние средств, укрепляющих сосудистую стенку (дицинон, стероидные
гормоны, аскорбиновая кислота, рутин) и повышающих сверты-
ваемость крови (фибриноген и т. д.).

В большинстве случаев тромбоцитопеническую кровоточивость
(число тромбоцитов менее $20 \cdot 10^9/\text{л}$) удастся купировать перели-
ванием адекватного количества свежезаготовленных донорских
тромбоцитов, полученных путем тромбоцитафереза.

Рациональная тактика гемокомпонентной терапии предусмат-
ривает повторные их трансфузии с интервалами 1—2 дня, при
стихании кровоточивости — через 3—4 дня.

При лечении анемии применяют трансфузии эритроцит-
ной массы, отмытых или размороженных эритроцитов, подобран-
ных по системе АВ0 и Rh-фактору, а при необходимости и по
другим эритроцитарным антигенам (Келл, Даффи, Кидд
и др.).

Лечение язвенно-некротических поражений
слизистых оболочек желудочно-кишечного трак-
та. В профилактике язвенно-некротического стоматита имеют зна-
чение полоскания рта (после еды 2% раствором соды или 0,5%
раствором новокаина), при его лечении используются полоскания
антисептическими средствами (1% раствор перекиси водорода,
1% раствор перманганата калия, 0,25% раствор хлорамина, рас-
твор фурацилина 1:5000; 0,1% раствор грамицидина, 10% вод-
но-спиртовая эмульсия прополиса, лизоцим). В случаях кандидоза
применяются нистатин, леворин.

Очищенную от некрозов поверхность рекомендуется смазы-
вать маслами (персиковое, шиповниковое, облепиховое).

При диарее назначают внутрь каждые 2—3 ч порошки, содер-
жащие по 0,5 г дерматола, висмута и мела. В тяжелых случаях
целесообразно парентеральное питание в сочетании с антибакте-
риальной и симптоматической терапией.

Тяжелые формы дисбактериоза при острой лучевой болезни
требуют применения препаратов, содержащих микроорганизмы
нормальной флоры кишечника (лактобактерин, колибактерин, би-
фидумбактерин, бификол).

Показания к пересадке костного мозга. Пересад-
ка гистосовместимого костного мозга показана только в случаях
необратимой депрессии кроветворения и полного подавления им-
мунологической реактивности [Воробьев А. И. и др., 1973]. Если
возможно восстановление собственного гемопоэза, то трансплан-
тация нецелесообразна, так как иммунологические изменения,
возникающие в $\frac{2}{3}$ случаев в результате аллоимелотранспланта-
ций, могут стать серьезным препятствием в достижении положи-
тельных результатов и только ухудшить прогноз.

Таким образом, этот метод имеет ограниченные возможности,
поскольку еще нет достаточно эффективных мер преодоления
реакций гистонесовместимости.

Известное будущее может принадлежать также аутотрансплантации, когда у людей, имеющих профессиональный контакт с радиацией, заготавливают костный мозг для долгосрочного хранения и использования в случае возникшей необходимости.

Так как радиация является мощным иммунодепрессивным агентом, донора костного мозга нужно подбирать обязательно с учетом трансплантационных антигенов системы HLA и теста MLC. При этом должны соблюдаться все принципы, установленные для аллотрансплантации на фоне иммунодепрессии реципиента (применение метотрексата, облучение гемотрансфузионных сред и т. д.).

Специально следует остановиться на острой лучевой болезни вследствие общего равномерного облучения дозой 1000 рад, применяемого в последние годы в качестве предтрансплантационного иммунодепрессивного и противоопухолевого средства. Наблюдаемые изменения имеют определенную закономерность: их тяжесть зависит от индивидуальных особенностей человека и у разных больных выраженность отдельных симптомов неодинакова.

Первичная реакция, возникающая после воздействия дозы более 6 Гр, заключается в появлении тошноты (рвоты), озноба на фоне гипертермии, тенденции к гипотонии, ощущении сухости слизистых оболочек носа и губ, цианотичности кожи лица, особенно губ и шеи. Поскольку общее облучение проводится в специально оборудованном облучателе под постоянным визуальным наблюдением за больным с помощью телевизионных камер и при двусторонней переговорной связи, по мере появления указанных симптомов принимают необходимые терапевтические меры (введение противорвотных, седативных, топпизирующих и сердечных средств, согревание больного грелками и т. д.). С этой целью облучение прерывают, как правило, дважды в течение всей процедуры, занимающей около 2 ч, и больного осматривают специалисты (гематологи, радиотерапевты). При необходимости число перерывов можно увеличить.

Из остальных симптомов, закономерно возникающих вследствие тотального облучения, следует отметить развитие паротита в первые часы после облучения (специальной терапии не требуется, иногда можно назначать средства, стимулирующие слюноотделение, такие, как 3% раствор йодида калия), гиперемию кожи, сухость и отечность слизистых оболочек полости рта и носовых ходов (применяют аппликации с маслом шиповника или облепихи, содовые полоскания), боль в глазных яблоках, конъюнктивит (закапывают растворы атропина, сульфацила натрия).

Самым грозным осложнением является гематологический синдром, развивающийся в первые 8 сут после облучения и требующий указанных в разделе «Трансплантация костного мозга» лечебных мер до становления функции пересаженного в течение первых 18 ч после облучения гистосовместимого костного мозга.

Наблюдение за пациентами, получившими трансплантацию костного мозга с предварительным тотальным облучением тела,

позволило лучше изучить отдельные симптомы острой лучевой болезни.

Последствия лучевой болезни. Заболеваемость лейкозом и смертность от него среди оставшихся в живых после атомной бомбардировки в Японии быстро возрастали и достигли в 1950 г. величин, в 30 раз превышающих соответствующие показатели для необлученной популяции.

Между средней годовой заболеваемостью лейкозом и дозой радиации, полученной пораженными, существует прямая зависимость [Иванова А. Е. и др., 1981].

Высокая заболеваемость лейкозом после облучения наблюдается прежде всего в раннем детском возрасте, она относительно низка в период полового созревания (10—20 лет), а затем снова повышается с возрастом.

Не отмечалось различий между заболеваемостью острым лейкозом и хроническим миелолейкозом, а заболеваемость хроническим лимфолейкозом за все время после атомной бомбардировки не повышалась.

Интересно отметить, что лейкоз возникал у облученных с начальным угнетением кроветворной функции костного мозга, и выздоровление наступало в результате ускоренной продукции клеток костного мозга, которая в дальнейшем перешла в неконтролируемую злокачественную гиперпродукцию.

Статистически доказана повышенная заболеваемость раком щитовидной железы, раком молочной железы у женщин. Смертность от рака легких также значительно выше у облученных (получивших дозы 0,9 Гр и выше).

Хроническая лучевая болезнь возникает при длительном воздействии на организм ионизирующего излучения в дозах, превышающих предельно допустимые для профессиональной лучевой нагрузки.

Выраженность и сроки развития изменений в пораженных органах и системах определяются в основном общим или преимущественно локальным облучением, его суммарной дозой, типом и интенсивностью, а также физиологическими особенностями структуры и функции того или иного органа. Хроническая лучевая болезнь имеет длительное и волнообразное течение, обусловленное сочетанием прогрессирующих эффектов повреждения с отчетливыми восстановительными и приспособительными реакциями.

В течении хронической лучевой болезни выделяют 3 периода: 1) период формирования заболевания; 2) период восстановления; 3) период последствий и исходов хронической лучевой болезни.

В зависимости от дозы облучения и индивидуальных особенностей организма выраженность клинических проявлений может быть легкой (I степень), средней (II степень), тяжелой (III степень) и крайне тяжелой (IV степень), которые по существу являются фазами единого патологического процесса и при продолжающемся облучении достаточно большими дозами последовательно сменяют друг друга.

Ткани и структуры, имеющие большой резерв относительно незрелых клеток, интенсивно обновляющие свой клеточный состав в физиологических условиях (эпителий кожи, кишечника, кроветворная ткань, сперматогенный эпителий), длительно сохраняют способность к морфологическому восстановлению. Напротив, системы, ограниченно регенерирующие (сервная, сердечно-сосудистая, эндокринная), отвечают на хроническое лучевое воздействие сложным комплексом функциональных сдвигов, маскирующих медленное прогрессирование дистрофических и дегенеративных нарушений.

Развивающиеся изменения в системе кровообращения можно квалифицировать как синдром вегето-сосудистой дисфункции или нейроциркуляторной дистонии. Он выражается в общей и регионарной (в сетчатке и сосудах головного мозга) артериальной гипотензии, умеренной брадикардии, быстром и сильном рефлекторном ответе на кишоортостатические нагрузки. Для развернутой клиники хронической лучевой болезни типичны не общие, а регионарные нарушения периферического кровообращения в коже, конечностях, реже в большем мозге, проявляющиеся в виде головной боли, боли в конечностях, повышенной зябкости, общей слабости, иногда переходящих неврологических симптомов. Изменения сердечной деятельности характеризуются резко выраженными явлениями миокардиодистрофии, жалобами на одышку и боли в области сердца, приглушением тонов и появлением систолического шума на верхушке, а на ЭКГ — сглаженностью зубца *T* и снижением интервала *S—T*.

При облучении суммарными дозами 0,7—1,5 Гр незначительные изменения пищеварительного тракта долго не сопровождаются какими-либо субъективными или объективными расстройствами пищеварения. При суммарных дозах более 1,5—4 Гр снижается секреторная деятельность желез ротовой полости, возникают незначительно выраженные очаговые атрофические процессы в слизистой рта и желудочно-кишечного тракта, учащаются случаи гистаминрезистентной ахлоргидрии.

Функциональные сдвиги нервной системы на доклинической стадии заболевания, соответствующего суммарной дозе 0,15—0,7 Гр, рефлекторные и часто сопровождаются вовлечением эндокринной и сердечно-сосудистой систем.

По мере возрастания суммарных доз и интенсивности облучения можно выделить 3 последовательно развивающихся неврологических синдрома хронической лучевой болезни.

Прежде всего имеется в виду синдром нарушений нейровисцеральной регуляции, наблюдаемый при парастрии суммарной дозы до 0,7—1,5 Гр. Он характеризуется асимметричным повышением сухожильных и снижением кожных рефлексов, переходящими вестибулярными расстройствами. Больные жалуются на утомляемость, головную боль, боль в конечностях, головокружения, потливость.

Астенический синдром (при суммарной дозе 1,5—4 Гр) сопро-

вождают общая мышечная гипотония, нарушение физиологического тонуса, легкие статико-координаторные нарушения, снижение кожных рефлексов, расстройства чувствительности (в виде разнообразных дизэстезий, генерализованных реакций на спонтанную боль и болевое раздражение).

Наконец, третий синдром — синдром органического поражения нервной системы развивается при высоких дозах облучения (более 4 Гр при общем, 10—15 Гр при местном облучении). В этих случаях наблюдаются симптомы, обычные для той или иной локализации и характера патологического процесса (инемия, геморагии, образование кисты, некротического участка).

Незначительные изменения в морфологическом составе периферической крови выявляются у лиц, получивших предельно допустимое облучение и периодически превышающее его в 2—3 раза. Они выражаются в виде преходящей лейкопении, тромбоцитопении, ретикулоцитоза. Более существенные изменения в гемограмме обнаруживаются при дозах, систематически в 2—5 раз превышающих предельно допустимые.

Субклинические изменения кровяной системы выявляются при облучении разовыми дозами 0,0001—0,0005 Гр и суммарными 0,7—1,5 Гр. Последовательность их развития при дозах 0,001—0,1 Гр/сут достаточно типична. В периоде формирования хронической лучевой болезни выявляется нарастающая цитопения за счет уменьшения числа нейтрофилов, лимфоцитов, а позднее и тромбоцитов. Появление анемии всегда прогностически неблагоприятно и наблюдается лишь при больших суммарных дозах интенсивного облучения.

При облучении суммарной дозой 1,5—4 Гр не обнаруживалось существенных изменений в миелограмме, выявлялось лишь незначительное увеличение количества клеток красного ряда и ретикулярных.

При высоких разовых (0,05—0,18 Гр/сут) и суммарных (1,5—4 Гр) дозах облучения в период формирования хронической лучевой болезни возможно угнетение митотической активности клеток костного мозга с его депрессией.

Сведения о состоянии эндокринной сферы при хроническом облучении малочисленны. Стойкая необратимая мужская стерильность развивается лишь у получавших лучевую терапию с локальной дозой на яички 30—40 Гр. У женщин, подвергавшихся общему облучению в суммарных дозах до 4 Гр, не выявлено заметных сдвигов во время наступления климакса, а также в количестве и течении беременностей и родов. Для стерилизации суммарная очаговая доза должна быть значительно большей.

При профессиональном облучении выявляется повышенное включение радиоактивного йода без клинических признаков дисфункции щитовидной железы. Незначительные сдвиги отмечены также и в деятельности надпочечников.

Хронической лучевой болезни различной тяжести присущи следующие изменения.

При легкой степени наблюдаются резкие перво-регуляторные нарушения различных органов и систем, особенно сердечно-сосудистой, нестойкая и умеренная лейкоцитопения, реже тромбоцитопения.

При II степени появляются признаки функциональной недостаточности, особенно пищеварительных желез, сердечно-сосудистой и нервной систем, а также депрессии кроветворения со стойкой лейко- и тромбоцитопенией, нарушения обменных процессов.

При тяжелой хронической лучевой болезни выявляются более глубокая депрессия гемопоэза с развитием анемии, атрофические процессы в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, а также миокардиодистрофия, рассеянный энцефаломиелоз. Ослабление иммунитета влечет за собой инфекционно-септические осложнения. Наблюдаются геморрагический синдром, циркуляторные расстройства.

При хронической лучевой болезни IV степени развиваются поносы, кахексия. Такие проявления заболевания в настоящее время практически не встречаются, и выделение IV (крайне тяжелой) степени является условным. Лечение хронической лучевой болезни сводится прежде всего к прекращению облучения.

При заболевании I и II степеней тяжести проводится общеукрепляющая и симптоматическая медикаментозная терапия (тонизирующие средства, инсулин с глюкозой, витаминотерапия, транквилизаторы, препараты брома, снотворные), физиотерапевтические процедуры, лечебная гимнастика, рациональная психотерапия. Выраженные изменения в крови требуют использования гемотранфузионных сред.

При инфекционно-септических осложнениях используют антибиотики широкого спектра действия.

Особого внимания заслуживает так называемая лучевая болезнь от внутреннего облучения, которая развивается при попадании радионуклидов внутрь организма и имеет свои особенности. По этиологическому принципу различают полониевую, радиевую, плутониевую болезнь и т. д. Радиоактивные вещества могут проникнуть в организм при ингаляции через дыхательные пути, через желудочно-кишечный тракт (с пищей и водой), а также через кожу, особенно поврежденную.

Лучевая болезнь от внутреннего облучения в основном представляет собой хроническое заболевание, хотя при быстром попадании больших количеств радионуклидов, особенно способных равномерно распределяться, может возникнуть и острая лучевая болезнь.

Клиника лучевой болезни в условиях внутреннего облучения складывается из общих симптомов и поражения органов преимущественного поступления радионуклидов, их депонирования и выведения. Так, при ингаляционном заражении преобладают поражения бронхов и легких, при желудочно-кишечном — расстройства пищеварительного тракта и т. д. Кроветворная ткань, как правило, вовлекается в процесс, так как большинство радионук-

лидов или относительно равномерно распределяются в организме, вызывая его общее облучение, или откладываются в костях, лимфоидной, гистиоцитарной ткани. Другие вещества откладываются преимущественно в печени, почках, селезенке. Резко возрастает интенсивность биохимических нарушений, одной из причин которых является радиационное повреждение не только печени, но и щитовидной железы. Внутреннее облучение создает предпосылки для понижения устойчивости к эндогенной и экзогенной инфекции. Как следствие этого развиваются воспалительные процессы в кишечнике, легких, печени, почках и других органах. Деструктивные и воспалительные процессы способствуют интоксикации и иммунологической перестройке организма — угнетению биологической адаптации.

Органные поражения сходны с таковыми при воздействии внешнего облучения. При попадании радионуклидов в организм важно своевременно обнаружить их присутствие и определить количество.

Для удаления радионуклидов в качестве скорой помощи можно использовать такие простые меры, как промывание желудка, клизма и т. д.

Для ускорения элиминации естественных и искусственных радионуклидов из организма были предложены препараты кальция, гормоны, витамины, средства, стимулирующие обменные процессы, комплексообразующие агенты. Однако в целом удаление радионуклидов из организма еще нельзя считать окончательно разработанным, так как при использовании многих рекомендованных средств (например, ЭДГА) возникают тяжелые осложнения, наиболее существенные из которых связаны с поражением почек.

Биологический эффект сочетанных облучений (поражение от внешнего и внутреннего облучения) может существенно отличаться от изолированного действия радиации. Тяжесть острых сочетанных радиационных поражений в большинстве случаев определяется дозой внешнего облучения. Внутреннее облучение как модифицирующий фактор может проявиться в клинических особенностях болезни, замедлении восстановления и формировании отдаленной патологии.

В этой главе представлена небольшая доля общих последствий воздействия больших доз облучения на организм человека. Мы коснулись лишь клинического их аспекта. Исходя из этого можно представить, какая опасность угрожает человечеству от применения ядерного оружия. Полную картину медико-биологических последствий ядерной войны читатель найдет в книге акад. Е. И. Чазова, акад. АМН СССР Л. А. Ильина и проф. А. К. Гуськовой «Ядерная война: медико-биологические последствия (точка зрения советских ученых-медиков)», 1984. Врачи мира объединились в движении за предотвращение ядерного уничтожения человечества и планеты Земля. Ядерному оружию нет места на Земле. Чем раньше оно будет ликвидировано, тем надежнее удастся уберечь людей от опасности уничтожения.

ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

Тромбоцитопения — уменьшение количества тромбоцитов в периферической крови, возникающее при различных заболеваниях и патологических состояниях; обычно проявляется повышенной кровоточивостью, поскольку тромбоциты участвуют в процессе гемостаза.

Снижение числа тромбоцитов менее $150 \cdot 10^9/\text{л}$ — чаще приобретенная патология, но может быть наследственной или врожденной. Тромбоцитопения, так же, как, например, анемия, в большинстве случаев только симптом, хотя иногда основной. Уменьшение числа тромбоцитов часто сочетается с изменениями их структуры и функции.

Причины тромбоцитопений различны. Приобретенная тромбоцитопения может быть обусловлена снижением продукции этих клеток (гиноплазия кроветворения), повышенным разрушением (цитолитическое действие химических соединений, иммунный конфликт), повышенным потреблением (тромбообразование), механической травмой (спленомегалии, искусственные клапаны сердца), предположительно — дефицитом или инактивированием тромбоцитина. Наследственные тромбоцитопении чаще сочетаются с другими дефектами в этих клетках (аномалии мембраны, нарушение активности ферментов, способность тромбоцитов к агрегации и адгезии, реакции освобождения, тромбопластинообразования).

При падении числа тромбоцитов ниже критического уровня ($20\text{--}30 \cdot 10^9/\text{л}$), как правило, появляются геморрагии. Тромбоцитопенические кровотечения отличаются от геморрагий другого генеза (дефекты плазменных факторов свертывания крови) быстрым возникновением после травмы и иногда продолжительностью несколько дней, поскольку тромбоциты обеспечивают так называемый первичный гемостаз до консолидации кровяного сгустка фибрином. Локализация геморрагий различна, но в отличие от кровоточивости, связанной с плазменными нарушениями гемостаза, они редко возникают в суставах, мышцах, брюшинном пространстве [Баркаган Э. С., 1978].

Приобретенные тромбоцитопении. Прежде всего необходимо отметить, что тромбоцитопения может быть перераспределительной, например, при шоковых состояниях, когда циркулирующие тромбоциты задерживаются в сосудах брюшной полости. Тромбоцитопения развивается в результате повышенного потребления тромбоцитов (коагулопатия потребления), в частности при тромбообразовании.

Приобретенная тромбоцитопения может развиваться: вследствие токсического влияния лекарственных средств (цитостатические препараты) или образования гаптенных комплексов (гаптенные иммунные тромбоцитопении),

токсического действия химикатов, радиации, в результате интоксикации при инфекционных заболеваниях (сепсис, вирусные заболевания, токсоплазмоз, сифилис, туберкулез и др.). Патогенез тромбоцитопении при инфекционных процессах окончательно не установлен. Не исключается прямое взаимодействие между тромбоцитами и инфекционным агентом, а также диссеминированное внутрисосудистое свертывание [Гаврилов О. К. и др., 1978, 1981].

При диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови тромбоцитопения является следствием повышенного разрушения тромбоцитов в результате повреждения их фибрином в процессе его полимеризации. Повреждение или модификация эндотелиальных клеток, выражающаяся в торможении синтеза простациклина, также провоцирует адгезию тромбоцитов к сосудистой стенке. При декомпенсированном диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови количество тромбоцитов в периферической крови составляет менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$.

Особенно выражена тромбоцитопения при сепсисе, обусловленном грамотрицательными бактериями. В этом случае тромбоциты связываются с эндотоксинами. Нагруженные антигенами, они быстрее выводятся из кровотока. Эндотоксины повреждают клетки эндотелия, освобождается субэндотелиальный слой стенки сосуда, и тромбоциты расходуется на выстилку обнаженных субэндотелиальных структур.

Тромбоцитопения может быть следствием потребления тромбоцитов при оперативных вмешательствах с экстракорпоральным кровообращением. Мембраны аппаратов экстракорпорального кровообращения постепенно покрываются тромбоцитами. Тромбоцитопения возникает в ходе гемодиализа, а также при использовании аппаратов «сердце — легкие». В последнем случае тромбоциты откладываются как в оксигенаторе, так и в системе экстракорпорального кровотока. При длительном подключении больного к аппарату «сердце — легкие» могут развиваться геморрагические осложнения, обусловленные вторичной тромбоцитопенией. Тромбоцитопения может возникнуть при длительной экстракорпоральной оксигенации, применяемой в случаях острой повторной дыхательной недостаточности. В перспективе профилактика подобных тромбоцитопений будет осуществляться с помощью простациклина. В эксперименте на животных введение простациклина успешно предотвращает потребление тромбоцитов.

Выраженная тромбоцитопения возможна после переливания долго хранившейся консервированной крови. Такая кровь не содержит тромбоцитов, но концентрация тромбопластически активных компонентов в ней высокая. Переливание такой крови сопровождается диссеминированным внутрисосудистым свертыванием и образованием тромбов на уровне микроциркуляторного русла, где идет интенсивное потребление тромбоцитов реципиента [Гаврилов О. К. и др., 1982].

Имеются сообщения о посттрансфузионной транзиторной (в течение 20—48 дней) тромбоцитопенической пурпуре, возникающей приблизительно через неделю после переливания крови. Она описана у единичных больных, но представляет интерес с точки зрения модели «аутоиммунного» заболевания. При ней обнаруживают специфические антитела против антигенов тромбоцитов, названных PI^{A1} . Однако питимный механизм деструкции тромбоцитов полностью еще не изучен. Тромбоцитопоз восстанавливается спонтанно, под влиянием гормонов или обменных трансфузий. Переливание тромбоконцентрата неэффективно из-за быстрого разрушения введенных клеток и даже опасно для жизни (тяжелая посттрансфузионная реакция).

Механизм развития лекарственной тромбоцитопении, возможно, иммунный, в частности, высказывается мнение об образовании комплекса из плазменного фактора и лекарственного препарата, стимулирующего образование антител к тромбоцитам. Существует также предположение, что лекарство фиксируется на тромбоцитах, меняя его антигенную структуру; это сопровождается образованием антител. Однако не исключается и супрессия продукции тромбоцитов.

Тромбоцитопения отмечена при пернициозной анемии, ГА, лучевой болезни, ПНГ, дистромбоцитопозе, гемобластозах, миелодиспластических синдромах, при угнетении нормального кровотоления лейкозными клетками, метастазами опухоли [Aster R. H., 1972; Wintrobe M. M., 1974].

При всех перечисленных заболеваниях тромбоцитопения обычно возникает наряду с поражением других клеточных линий. Иногда она сохраняется, несмотря на нормализацию последних, например в периоде ремиссии ГА. Однако число тромбоцитов нередко уменьшается в последнюю очередь при воздействии вредного фактора, в частности, ионизирующей радиации.

Тромбоцитопения может иметь сложный генез. Например, у больных ПНГ она является результатом снижения продукции тромбоцитов, их повышенного лизиса и/или потребления в период тромбообразования.

Тромбоцитопения встречается у страдающих хроническим алкоголизмом. Имеется много сообщений об уменьшении количества тромбоцитов при длительном приеме эстрогенов; как правило, оно быстро восстанавливается после прекращения их приема.

У здоровых женщины за 2 нед до и в период менструации уровень тромбоцитов снижается приблизительно на 20%, что обычно сопровождается небольшими геморрагиями на коже, обычно на руках и ногах. Выраженный геморрагический синдром с глубокой мегакариоцитопенией и тромбоцитопенией, нередко одновременно с анемией и лейкоцитопенией, может возникать в менопаузе. Причина этого феномена неизвестна. У части больных отмечено положительное действие длительного приема глюкокортикоидов в небольших (преднизолон по 20—30 мг/сут) дозах и гемостатических средств. Спленэктомия неэффективна.

Изолированная тромбоцитопения любой этиологии встречается реже, обычно она сочетается с другими цитопениями [Bird G. W. G. et al., 1971]. Примером этого является развитие гиоплазии или цитопении при туберкулезе. Нарушения гемопоэза в этих случаях возникают либо из-за диссеминации туберкулеза по внутренним органам (в том числе и по костному мозгу), либо в результате туберкулезной интоксикации. В первом случае туберкулезные очаги могут обнаружиться в трепанобиоптате на фоне преобладания жировой ткани над миелоидной. Селезенка, как правило, не увеличивается, что позволяет исключить «гиперспленизм». Аналогичен генез тромбоцитопении при злокачественных новообразованиях.

Часто умеренная тромбоцитопения выявляется у больных железodefицитными анемиями, особенно при длительном их течении. Дефицит железа в организме больного ведет к гипорегенерации кроветворной ткани. Это служит причиной склонности к лейкопении. Коррекция анемии препаратами железа улучшает и остальные показатели гемопоэза. При возможном сочетании с дефицитом других факторов (витамины В₁₂, фолиевая кислота и др.) лечение должно быть комплексным.

Описана редкая (около 18 случаев), очевидно, приобретенная патология. Она выражается в эпизодах потери сознания, гипотермии (до 20 °С) и у некоторых больных с профузной потливостью в течение 12 ч, гиперкалиемией. Имеется гематологический синдром в виде тромбоцитопении (до $19 \cdot 10^9/\text{л}$) при нормальном числе мегакариоцитов, непостоянно в сочетании с небольшой анемией и лейкоцитопенией, всегда с сидеробластозом (до 30%) костного мозга, обычно кольцевыми формами сидеробластов. Периферические лимфатические узлы, селезенка и печень не увеличиваются. Этот симптомокомплекс возникает периодически у лиц обоего пола, разного возраста, длится до 2 нед. Затем спонтанно нормализуется температура, восстанавливаются показатели кроветворения. Кризы могут повторяться на протяжении нескольких лет, они прогностически неблагоприятны.

Причина и патогенез неизвестны, предполагается участие передней доли гипоталамуса или мозолистого тела. В экспериментах и при наблюдениях за людьми обнаружено, что неопластические и воспалительные процессы в указанных областях часто протекают с гипотермией, которая обуславливает тромбоцитопению. Тромбоцитопения нередко возникает у больных, перенесших операцию на сердце с охлаждением до 20 °С. Очевидно, при низкой температуре нарушается синтез гема, снижаются обмен железа, активность ферментов, поэтому образуются кольцевые сидеробласты. Гиперкалиемия, вероятно, связана с изменением метаболизма в эритроцитах и функции почек [Villalobos T. Y. et al., 1958; Fox R. H. et al., 1970; O'Brien H. et al., 1982].

Тромбоцитопения часто возникает при уремии. В сочетании с дисфункцией тромбоцитов (приобретенная тромбоцитопатия) тромбоцитопения является важным клиническим признаком.

При установлении природы тромбоцитопении нужно иметь в виду впервые описанный французскими авторами [Mogen R. et al., 1957] T_H -синдром (появление T_H -рецепторов на эритроцитах и тромбоцитах, обуславливающих смешанную агглютинацию), часто связанный с гематологическими отклонениями (тромбоцитопения, лейкопения и умеренная гемолитическая анемия). В основе патогенеза этого синдрома лежат нарушения процессов гликолиза на поверхности эритроцитов и тромбоцитов. Возможно, гематологические нарушения являются результатом соматической мутации стволовой клетки и инкорпорации вируса в геном [Cartron J. P. et al., 1980].

Лечение приобретенной тромбоцитопении зависит от основного заболевания. Аутоиммунный конфликт требует использования глюкокортикоидов и/или сплениэктомии, реже цитостатических иммунодепрессантов.

При установлении природы геморрагий следует иметь в виду, что их могут обусловить дефицит или функциональная неполноценность различных факторов свертывания крови, дефекты тромбоцитов при сохранном их количестве.

Трансфузии тромбоцитов предпочтительно использовать при немнимальных тромбоцитопенических кровотечениях. В этом случае тромбоциты донора циркулируют в крови реципиента сравнительно долго. Так как переливание тромбоцитов связано с риском изоиммунизации, а изоантитела делают последующие переливания тромбоцитов неэффективными, в качестве доноров лучше использовать братьев и сестер больного.

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП, болезнь Верльгофа) может служить примером самостоятельного поражения тромбоцитопоэза. Заболевание развивается обычно в результате иммунного конфликта, направленного на антигены либо тромбоцитов, либо мегакариоцитов. Условно ИТП разделяется на острую и хроническую формы [Савченко В. Г., 1979; Harrington W. J. et al., 1953, и др.].

Острая форма ИТП встречается главным образом у детей, обычно после инфекционного заболевания, чаще вирусного (грипп, корь, краснуха, ветряная оспа и др.), проявляется бурными геморрагиями и глубокой тромбоцитопенией. У некоторых больных увеличены печень и селезенка. В 50—60% случаев наступает спонтанное выздоровление через 1—2 мес. Неожиданное быстрое разрушение тромбоцитов, вероятно, является результатом образования гаптенового комплекса антиген — антитело, способного фиксироваться на поверхности тромбоцитов, т. е. патогенез идентичен таковому лекарственной тромбоцитопении и, возможно, представляет собой одну из форм «болезни иммунных комплексов». Не исключается также изменение антигенной структуры тромбоцитов под влиянием инфекции.

Прогноз у большинства больных благоприятный, случаев с летальным исходом (кровотечения в жизненно важные органы) немного. В лечении используют глюкокортикоиды, трансфузии

тромбоцитов, свежей плазмы, большие дозы гамма-глобулина внутривенно [Imbach P. et al., 1984; Portas M. et al., 1985].

ИТП взрослых также может начинаться остро, хотя чаще бывает хронической, встречается в любом возрасте, но обычно у лиц 20—40 лет. Этиология точно не установлена, вероятно следует учитывать те же факторы, что и при острой форме болезни у детей. Патогенез заболевания у многих больных аутоиммунный, т. е. аутоантитела направлены на неизменяемые антигены тромбоцитов. Продолжительность жизни тромбоцитов значительно укорочена, многие клетки гибнут почти непосредственно после отщиповки. При этом продукция тромбоцитов нормальная или повышенная. Селезенка при ИТП играет «очистительную» роль, удаляя из циркуляции тромбоциты, содержащие на своей поверхности аутоантитела. Печень не участвует в этом процессе, но когда тромбоциты слишком перегружены антителами, она их тоже секвестрирует. Некоторые исследователи полагают, что селезенка осуществляет синтез аутоантител при ИТП. Однако высокая частота неонатальной тромбоцитопении у детей от больных ИТП спленэктомированных матерей позволяет заключить, что антитела имеют экстраспленическое происхождение. В патогенезе ИТП придается определенное значение эстрогенам, поскольку заболевание часто возникает в постпубертатном возрасте, в пременопаузальном периоде у женщин, во время беременности.

В публикациях последних лет приводятся клинические наблюдения, расширяющие принятые представления о механизме развития ИТП. Как уже упоминалось, вирусные и другие инфекции могут вызывать ИТП. Однако может развиваться ремиссия ИТП при остром бактериальном или вирусном осложнении.

В связи с такими наблюдениями предполагают, что инфекция угнетает продукцию антител к тромбоцитам или во время инфекции увеличивается продукция тромбоцитов. Так, внутривенное введение больших доз гамма-глобулина сопровождается уменьшением очищающей функции РЭС из-за перенасыщения Fc-рецепторов макрофагов. Блок Fc-рецепторов обусловлен комплексом антиген — антитело. Это ведет к снижению поглощения тромбоцитов, нагруженных антителами.

Описаны наблюдения, когда течение ИТП осложнилось спонтанным пневмотораксом с последующим транзиторным увеличением количества тромбоцитов. Патогенез ремиссии в этом случае авторы объяснили по-другому. Поскольку диаметр альвеолярных легочных сосудов меньше мегакариocyта, при прохождении клеток через легочный фильтр фрагментация продолжается. Спонтанный пневмоторакс вызывает повышение давления в сосудистой системе легких, ведет к увеличению выброса тромбоцитов и улучшает баланс периферической деструкции [Grossi A. et al., 1984].

Названные факты показывают, что патогенез ИТП требует дальнейшего изучения.

Аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура может сопровождать и другие заболевания (лимфопролиферативные наруше-

ния, коллагенозы и др.). Механизм развития вторичной ИТП также нуждается в изучении. Многие авторы полагают, что в большей части наблюдений он соответствует таковому основной болезни.

Главным клиническим симптомом болезни являются геморрагии, обусловленные тромбоцитопенией. Выраженность геморрагического синдрома весьма различна — от единичных синяков и небольших петехий до массивных кровотечений из внутренних органов и кровоизлияний в жизненно важные органы и центры. Количество тромбоцитов снижается до $70 \cdot 10^9/\text{л}$ и даже до нуля. В костном мозге число мегакариоцитов увеличено или нормально, но иногда обнаруживается мегакариопения. Она отражает более высокий уровень поражения и указывает на тяжелое течение болезни.

Если развивается анемия, то она в большинстве случаев железodefицитная (в результате кровопотерь). Однако у части больных анемия, как и тромбоцитопения, иммунного генеза с положительной пробой Кумбса (синдром Эванса). С течением времени в некоторых случаях возникает гипоплазия костного мозга, иногда она может долго сохраняться, по сути представляя собой клинику ГА.

Селезенка обычно не увеличена или увеличена незначительно. Каких-либо специфических для ИТП изменений в пей не возникает. Температура нормальная или слегка повышена. Время кровотечения удлинено, ретракция кровяного сгустка снижена.

Диагностика ИТП нередко вызывает трудности, так как апалогичный симптомокомплекс, как уже упоминалось, может быть проявлением других заболеваний, в частности лимфопролиферативных процессов, системной красной волчанки, саркоидоза, тиреотоксикоза, злокачественных опухолей, острых лейкозов, прелейкемии, хронического активного гепатита. В связи с этим необходимо тщательное обследование больного. Безусловно, подтверждением диагноза должно служить обнаружение антитромбоцитарных аутоантител, хотя доступных методов для этого по существу еще нет. Метод Диксона — Россе для выявления аутоантител, расположенных на поверхности тромбоцитов [Савченко В. Г., 1979], сложен и не годится для широкого использования. Иногда ИТП диагностируют путем исключения. У большинства больных геморрагий с периферической тромбоцитопенией и мегакариоптозом костного мозга, удлинением времени кровотечения и снижения ретракции кровяного сгустка без какого-либо иного заболевания достаточно для установления ИТП.

Основным средством лечения служат кортикостероиды, спленэктомия и цитостатические иммунодепрессанты. Кортикостероиды угнетают активность системы фагоцитирующих мононуклеаров, в том числе фагоцитов красной пульпы селезенки, и таким образом способствуют удлинению жизни тромбоцитов. Они назначаются больным из расчета $0,5-2$ мг/кг и более в зависимости от глубины тромбоцитопении. Продолжительность лечения кортико-

стероидами обычно составляет 3 нед. В конце лечения нормализация числа тромбоцитов наступает в 92,5% случаев при небольшой длительности ИТП и в 77% при хронической форме. В течение года полная ремиссия сохраняется у 65% больных при острой форме и только у 14% при хронической. Если через 2—3 нед для поддержания достаточного количества тромбоцитов все еще необходимы высокие дозы гормонов, то показана спленэктомия. Она показана также при отсутствии стойкого эффекта глюкокортикоидов в течение 2—6 мес и при угрозе кровоизлияния в головной мозг. После удаления селезенки в 70—94% случаев наступает частичная или полная ремиссия, иногда уже через сутки после оперативного вмешательства. В течение 2—4 нед после операции постепенно отменяют кортикостероиды. Однако у некоторых больных отмену препаратов приходится растягивать до 2—5 мес. Если все же эффекта нет, то назначают цитостатические иммунодепрессанты (пуринетол, винкристин, циклофосфан, азатиоприн и др.). Их мутагенные, гемодепрессивные и миелотоксические свойства заставляют прибегать к ним в последнюю очередь. У некоторых больных они дают положительный эффект [Agarwal M. B., 1981; Goudemand J. et al., 1982; Kelsey et al., 1985]. Описан новый метод иммуносупрессивной терапии аутоиммунной ИТП при рефрактерности к кортикостероидам и спленэктомии, заключающийся в инкубации *in vitro* тромбоцитов донора или больного с винбластином с последующим их возвращением больному. В части наблюдений наступила ремиссия.

Имеются сведения о внутривенном введении гамма-глобулина при хронической ИТП по 0,14—0,4 г/кг в течение 5 дней [Ogier C., Ballerini G., 1984; Abrams R. A. et al., 1985; Besa E. C. et al., 1985; Korninger C. et al., 1985; Slater L. M. et al., 1985]. У некоторых больных полностью или частично восстановился тромбоцитопоз. Однако наблюдений подобного плана еще мало как у детей, так и у взрослых больных [Lang J. M. et al., 1984].

Сочетание аутоиммунных тромбоцитопений и анемии известно под названием синдрома Эванса. Обычно такая двухростковая цитопения возникает одновременно, но бывает и их последовательное развитие, иногда с неэффективным эритропозом и появлением кольцевых форм сидеробластов в костном мозге [Allison M. C., Jeha M. T., 1984]. У таких больных эффективность глюкокортикоидов и спленэктомии ниже, чем при обычной ИТП и АИГА.

Помимо аутоиммунных, различают изоиммунные и трансиммунные тромбоцитопении у детей. Изоиммунные связаны с несовместимостью по тромбоцитарным антигенам между матерью и ребенком, трансиммунные — с проникновением через плаценту аутоантител от матери, страдающей ИТП, к ребенку. Гетероиммунные тромбоцитопении развиваются в результате образования антител, направленных к измененным поверхностным антигенам тромбоцитов. Модификация антигенов может быть вызвана лекарством или вирусной инфекцией. Иногда тромбоцитопения воз-

никает через 1—2 нед после вакцинации и, возможно, имеет иммунный генез. Скорее всего разрушение клеток происходит на периферии.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) впервые была описана Мошкович в 1925 г. Заболевание характеризуется гемолитической анемией (микроангиопатическая гемолитическая анемия), тромбоцитопенией и образованием множественных тромбов в микроциркуляторном русле многих органов, неврологической симптоматикой, нарушением функции почек. Патогенез точно неизвестен, обнаруживается недостаточность активности плазминогена, возможно, паракоагуляция индуцируется фактором 4 тромбоцитов и повреждением стенки сосудов. В механизме развития ТТП придается также значение отсутствию в плазме фактора, стимулирующего синтез простациклинов — эндогенного стимулятора агрегации тромбоцитов.

ТТП нередко ассоциируется с системной красной волчанкой, возникает после применения больших доз пенициллина, что позволяет предполагать иммунный механизм ее развития. ТТП описана и у больных инфекционными заболеваниями, т. е. она полиэтиологична. Возраст больных различен, но обычно ТТП возникает у молодых. Продолжительность болезни от нескольких месяцев до нескольких лет. Симптомы: повышение температуры, боли в суставах, увеличение печени, реже селезенки. Гистологическое изучение мелких сосудов выявляет гиалиноз стенки, пролиферацию эндотелия, отложение фибрина, формирование тромба. Заболевание протекает неблагоприятно, но возможность ремиссии возрастает до 80% при использовании кортикостероидов, гепарина, спленэктомии, плазмафереза, а также инфузией свежей плазмы [Aul S. et al., 1984; Joneau M. et al., 1985].

Дифференциальная диагностика ТТП проводится с гемолитико-уремическим синдромом, при котором, в отличие от ТТП, микроангиопатические изменения локализуются только в почках.

Гемолитико-уремический синдром (синдром Гаспера), напоминающий ТТП, сопровождается тромбоцитопенией, отличается от ТТП редким поражением первой системы и более тяжелым нарушением функции почек. В патогенезе, очевидно, заметную роль играют иммунные комплексы, образующиеся в ответ на действие инфекционного агента. Среди лечебных средств применяют кортикостероиды, гепарин, гемодиализ. Летальность довольно высокая, но в отдельных случаях возможна ремиссия на несколько лет.

Наследственные тромбоцитопении. Тромбоцитопения нередко сопровождает наследственные или врожденные дефекты структуры и функции тромбоцитов, чаще связанные с неполноценностью ферментов и/или оболочек клетки. К таковым относится синдром Бернара — Сулье. Его признаками являются гигантские формы тромбоцитов, отклонения в активности фактора 3, отсутствие в цитоплазматической оболочке мегакариоцитов и тромбоцитов гли-

копротейда, взаимодействующего с ФВ (фактор Виллибранда), VIII, V, XII факторами свертывания крови, нарушение ультраструктуры мембраны. Продолжительность жизни тромбоцитов укорочена при сохранной их продукции, поэтому развивается умеренная тромбоцитопения с небольшими геморрагиями.

При наследственном, сцепленном с X-хромосомой синдроме Вискотта — Олдрича тромбоцитопения, напротив, сочетается с микроформами тромбоцитов, нарушена реакция освобождения, агрегационная способность и др. Количество мегакариоцитов нормально или повышено. Из других признаков болезни можно назвать экзему, дефицит IgM и IgA, неполноценность малых форм Т-лимфоцитов, атипичные плазматические клетки, экстрамедуллярный гематопоез, главным образом в лимфатических узлах и селезенке [Aldrich R. A. et al., 1954; Krivit W., Good R. A., 1959; Lum L. G., 1980; Shover D. C. et al., 1981].

Аномалия Мая — Хеглина характеризуется гигантскими тромбоцитами с эксцентричным расположением в них грануломера, нарушением дегрануляции, тельцами Доля в гранулоцитах. У $\frac{1}{3}$ больных развивается тромбоцитопения.

Описана неонатальная тромбоцитопеническая пурпура у 7 новорожденных, матери которых получали тиазидные диуретики во время беременности.

Уменьшение (до $10 \cdot 10^9/\text{л}$) числа тромбоцитов сопровождается довольно редким заболеванием — гигантскую кавернозную гемангиому Казабаха — Мерритта. Предполагается, что тромбоцитопения развивается в результате гибели клеток внутри ангиомы [Brizel H. E., Racculia G., 1965; Shin W. K. T., 1968].

Тяжелая тромбоцитопения (амегакариоцитарная тромбоцитопения) возникает при наследственном дефиците мегакариоцитов, сочетается с билатеральной аплазией лучевых костей, почечными или сердечными аномалиями. Встречается редко у новорожденных [Nilsson L., Lundholm G., 1960; Yuhan I. et al., 1980; Zahavi J. et al., 1981].

У части недоношенных новорожденных обнаруживается транзиторная тромбоцитопения. Ее генез неизвестен.

Наследственные тромбоцитопении проявляются с детства, чаще сопровождаются небольшими кровотечениями из носа, десен, синяками на коже. Однако в неблагоприятных условиях (инфекционные заболевания, травмы, оперативное вмешательство и др.) они могут выявить тяжелое нарушение гемостаза [Bayar W. L. et al., 1965].

Диагностика как приобретенных, так и наследственных тромбоцитопений может оказаться сложной, особенно если требуется уточнить дефекты тромбоцитов и если тромбоцитопения остается единственным проявлением другого процесса, в частности лейкоза, ПНГ, системной красной волчанки. В таких случаях нередко только динамическое наблюдение за больным и повторное исследование кроветворения позволяют конкретизировать характер заболевания.

При установлении природы геморрагий следует иметь в виду, что они могут обуславливаться дефицитом или функциональной неполноценностью различных факторов свертывания крови, дефектами тромбоцитов при сохранном их количестве.

Глава 11

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ АНЕМИИ

В данной монографии не представляется возможным изложить сведения обо всех формах малокровия. О некоторых из них мы лишь упоминаем, другие изложены более подробно, поскольку нередко сопровождаются цитопениями, гипорегенерацией кровяной ткани. Среди таких форм прежде всего следует назвать железодефицитные анемии (ЖДА). Наряду с этим они наиболее распространены и составляют 80—95% всех форм анемий. Кроме того, при ИИГ развивается недостаток железа, что требует дифференциальной диагностики с ЖДА. Перечисленные факты послужили основанием для краткого представления данных о ЖДА. ЖДА — группа патологических состояний различной этиологии, основным патогенетическим звеном которых является дефицит железа в организме.

В повседневной практике об анемии говорят, когда концентрация гемоглобина в периферической крови падает ниже нормы с учетом возраста и пола пациента. Для взрослого мужчины это гемоглобин ниже 130 г/л, для взрослых женщин — ниже 115 г/л. Анемию считают легкой при содержании гемоглобина более 90 г/л, умеренно выраженной соответственно при 90—60 г/л и тяжелой, если гемоглобина менее 60 г/л. При этом конечно необходимо иметь в виду, что анемия не является диагнозом сама по себе, но служит объективным признаком, побуждающим врача к поиску основного патологического процесса [Tandon N. H., Govindani N. F., 1984].

Патологические состояния, обусловленные дефицитом железа, рассматриваются некоторыми исследователями в группе анемий, объединенных одним общим морфологическим признаком — гипохромией эритроцитов. Патогенез указанного признака различен. В частности, он может быть результатом не только дефицита железа, но и его избытка. Установление характера нарушения обмена железа имеет большое практическое значение, так как определяет лечебную тактику [Идельсон Л. И., 1981].

ЖДА встречается преимущественно у детей, подростков и женщин [Петров В. Н., Щербя М. М., 1972].

Железо относится к жизненно необходимым элементам, является широко распространенным в природе веществом, служит активатором многих каталитических процессов в организме и участвует в транспортировке газов.

Дыхательный пигмент крови человека и позвоночных — гемо-

глобин — представляет собой сложный белок, состоящий из белковой (глобин) и железосодержащей (гем) частей. Гем — соединение железа с протопорфирином. Основными источниками железа являются пищевые продукты (мясо, рыба, печень, бобовые, рис, яйца, изюм, чернослив) и разрушающиеся эритроидные и другие клетки. Синтез порфиринов осуществляется главным образом эритрокардиоцитами и гепатоцитами.

Частой причиной нарушения синтеза гема служит дефицит железа, ведущий к недостаточному поступлению элемента в эритробласт [Рябов С. И., 1970; Jacobs A., 1974].

В организме здорового человека содержится около 4—5 г железа, которое представлено в виде железа эритрона (железоциркулирующего гемоглобина, гемоглобина нормобластов, лабильный фонд железа в костном мозге), клеточного или запасного железа (ферритин и его производная форма гемосидерин), транспортного железа и метаболического железа клеток (миоглобин, дыхательные ферменты и др.).

Наибольшую часть (2,8—2,9 г) железа организма составляет железо эритрона, около 2,7 г последнего относится к железу гемоглобина. Много железа содержится в легких, селезенке, печени, мышцах.

Транспортное железо — это железопротейновый комплекс в плазме крови и интерстициальной жидкости. Различают два пула железа: лабильный и фиксированный. Лабильный пул составляет в основном железо разрушающихся клеток, находящихся в циркуляции. Фиксированный пул — тканевое железо.

В организме человека интенсивно обмениваются железо гемоглобина, лабильный фонд железа и транспортное железо. Железо ферритина, гемосидерина, метаболическое клеточное железо обмениваются медленно.

В обмене железа особое место занимает печень, в которой накапливаются запасы железа, мобилизуемые при необходимости для компенсации потребностей эритрона. Кроме того, гепатоциты способны захватывать железо из плазмы.

Обмен железа тесно связан с процессами его всасывания и выделения. Всасывание железа имеет важное значение в поддержании необходимого уровня этого металла в организме человека. Железо всасывается в двенадцатиперстной кишке и начальной части тощей кишки. Железо гемоглобина всасывается значительно лучше, чем неорганическое понизированное железо.

Всасывание железа усиливается при беременности, кровотечениях, мышечной работе, что связано с повышением потребности в нем. При низком содержании белка и большом количестве жира в рационе всасывание железа замедляется [Рысс С. С., 1972; Файнберг Р. О., 1976; Goldberg A. et al., 1970; Gupta S. P. et al., 1972].

У лиц, перенесших гастрэктомию, всасывание железа остается нормальным или несколько снижается. Общепризнанным является эритропоэтический эффект гипоксии.

Любопытно, что при ЖДА в противоположность другим формам малокровия уровень эритропоэтина не повышается. Железододефицитное состояние характеризуется склонностью к инфекционным осложнениям, что, вероятно, связано со снижением гуморального и клеточного иммунитета. В частности, это положение подтверждается уменьшением бласттрансформации лимфоцитов, снижением продукции фактора, тормозящего миграцию макрофагов, снижением числа Т-лимфоцитов.

В норме мужчины за сутки теряют из организма 1—1,5 мг железа, а женщины — 2—2,5 мг. Железо выделяется с десквамированными клетками слизистой оболочки кишечника, эпителия кожи, с отмершими волосами, ногтями, мочой и потом. Женщины детородного возраста теряют железо еще и при менструации, беременности, родах и лактации.

ЖДА может быть обусловлена недостаточным поступлением железа с пищей, нарушением его всасывания, повышенной потребностью в нем в период роста, беременностью, лактацией, потерей при кровотечениях из различных органов.

Возможна комбинация указанных факторов. Однако наиболее частой причиной развития хронической ЖДА являются кровопотери при фибромиоме, продолжительных и обильных менструациях, дисфункциональных, кистозных маточных кровотечениях; желудочно-кишечных кровотечениях, грыже пищеводного отверстия диафрагмы, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, дивертикулах, язвенном колите, геморрое, ангиостомозах, раке желудка и др. Иногда хроническая постгеморрагическая анемия является результатом значительной кровопотери при оперативных вмешательствах, травмах, продолжительных гематуриях, легочных, носовых кровотечениях [Щерба М. М. и др., 1975; Альперин П. М., 1976].

При острой постгеморрагической анемии изменяются гемодинамические показатели, лишь массивные острые кровопотери могут создать почву для дефицита железа в организме.

ЖДА, возникающая вследствие недостатка железа в пище, чаще наблюдается у детей, получающих однообразное молочное питание (особенно при искусственном вскармливании коровьим и козьим молоком).

ЖДА может возникнуть у лиц с врожденным дефицитом железа. Он формируется у недоношенных и у детей, матери которых во время беременности и лактации имели железододефицитное состояние. Вместе с тем отдельные исследователи считают тканевый дефицит железа менее характерным для данной формы анемии. Они относят эту форму малокровия к юношескому варианту ЖДА, развивающейся в связи с несоответствием между повышенными потребностями в железе, обусловленными ростом организма, начавшимися менструальными кровопотерями и недостаточным содержанием его в рационе. В этом плане большой интерес представляет ЖДА, возникающая у девушек в пубертатный период [Идельсон Л. И., Кардаш Б. Е., 1970].

Среди причин, ведущих к развитию железодефицитного малокровия, описаны наследственная атрансферринемия, антитела к трансферрину, нарушение реутилизации железа, которое может быть как наследственным, так и приобретенным (например, при длительно протекающих заболеваниях). Дефицит железа отмечен у кадровых доноров крови, что требует соответствующего контроля и профилактики.

В формировании дефицита железа различают 3 стадии: 1) пре-латентный дефицит тканевых запасов железа, распознаваемый по отсутствию гемосидерина в макрофагах костного мозга. Косвенным признаком является повышение кишечной резорбции железа; 2) латентный дефицит железа, проявляющийся гипосидеринемией, повышенном ОЖСС и ЛЖСС и концентрации протопорфирина в эритроцитах; 3) манифестная форма дефицита железа — ЖДА, отличающаяся от предыдущих стадий значительным снижением содержания железа в организме, нарушением синтеза гемоглобина и клиническими проявлениями болезни.

У лиц, перенесших гастрэктомию, дефицит железа сначала латентный, а через 1—3 года после операции развивается ЖДА. Последняя бывает обусловлена нарушением всасывания, усвоения и обмена железа в пострезекционном периоде. Энтерогенная анемия может быть следствием нарушения всасывания железа при резекциях значительной части тонкой кишки и энтеритах различного генеза.

Агастральные и энтерогенные анемии нередко сопровождаются дефицитом не только железа, но и витамина В₁₂, фолиевой кислоты, белков.

Иногда причину дефицита железа не удается установить, и тогда говорят об эссенциальной ЖДА. Однако необходимо помнить, что «эссенциальная» форма ЖДА встречается редко и диагностировать ее можно только после очень тщательного обследования больного, в первую очередь на предмет исключения кровопотери или другого заболевания, протекающего с дефицитом железа (например, ПНГ, гемолитическую форму аутоиммунной гемолитической анемии). В связи с этим некоторые исследователи считают нецелесообразным включать эссенциальную ЖДА в классификацию железодефицитных состояний [Альперин П. М., Митерев Ю. Г., 1983].

Еще в начале XX века была высказана мысль об обусловленности ЖДА атрофией желез желудка с вторичной ахлоргидрией. В последующем такая точка зрения была принята большинством гематологов, и это привело к выделению самостоятельной формы железодефицитного синдрома — гастрогенной анемии.

Однако, по современным представлениям, при ЖДА любой природы во всех отделах пищеварительного тракта развиваются распространенные процессы дистрофии и атрофии. Эти изменения связаны с дефицитом железа в клетках слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Длительный дефицит железа способствует углублению структурных изменений железистых элементов

желудка. Кроме того, доказано, что ахлоргидрия типична для ЖДА и в большинстве случаев возникает на фоне прогрессирующего структурных нарушений слизистой оболочки желудка. Из вышеприведенных данных становится понятным вторичный характер изменений желудка и его секреции при дефиците железа [Митерев Ю. Г., Альшерин П. М., 1983].

При злокачественных новообразованиях к анемии могут привести миелотоксическое влияние основного процесса на гемопоэз, алиментарная недостаточность, обусловленная снижением аппетита и отвращением к пище, метастазы в костный мозг, а на поздних этапах болезни — кровотечения вследствие распада опухоли. В этих случаях анемия — хроническая постгеморрагическая.

Механизм развития клинических проявлений ЖДА остается еще недостаточно изученным. В первую очередь, конечно, имеют значение гипоксия тканей и снижение активности многих ферментов (например, дыхательных, некоторых ферментов в кровяных клетках, в миокарде) [Щерба М. М. и др., 1975; Сухачев Ю. С., 1980; Никуличева В. П., 1985; Finch C. A., 1969; Fitzsimons E., Jacobs A., 1933].

Больные ЖДА жалуются на нарастающую слабость, быструю утомляемость, шум в ушах, потемнение перед глазами при изменении положения тела, головные боли, головокружение, обморочные состояния, одышку и сердцебиение при незначительных физических нагрузках. Иногда у больных наблюдаются понижение аппетита, тяжесть в подложечной области после еды, вздутые живота и другие диспепсические симптомы.

В анамнезе у таких больных есть повторные (большие или незначительные) кровопотери, указания на совпадение развития малокровия с подростковым периодом, беременностью и лактацией, а также с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (агастрическое состояние, энтериты), что позволяет предполагать ЖДА. Как правило, дефицит железа развивается постепенно и появлению малокровия предшествует длительная латентная недостаточность этого металла в организме. Ее выраженность может быть различной. Это зависит от величины дефицита железа, адаптации организма к железодефицитному состоянию, что в свою очередь в определенной мере связано с возрастом и полом больного (пожилые люди и мужчины адаптируются хуже).

У лиц с железодефицитным синдромом наблюдается бледность кожи и слизистых оболочек, одутловатость лица, быстрая утомляемость, инертность. К характерным признакам относятся трофические нарушения, выпадение волос, усиленное разрушение зубов и сухость кожи; сосочки языка бывают резко сглажены. В некоторых случаях больные отмечают затруднения при проглатывании (дисфагия — симптом Россолимо — Бехтерева) сухой и твердой пищи. Нередко у этих больных язык имеет выраженную малиновую окраску, обнаруживаются заеды, сухость и бледность слизистой оболочки рта. При эзофагоскопии и рентгенологическом исследовании видны атрофические изменения слизистой оболочки

глотки и пищевода, а также спастическое сужение начальной части пищевода.

Трофические изменения ногтей выражаются их ломкостью, образованием продольной или поперечной исчерченности; нередко ногти становятся ложкообразно изогнутыми (койлонихия).

При дефиците железа возникает извращение вкуса (*рiса chlorotica*). Появляется, например, пристрастие к мелу, зубному порошку, сухой крупе, углю, извести, земле, глине, льду, к запахам бензина, керосина, выхлопных газов, мыла, что свидетельствует о нарушении периферической вкусовой чувствительности. Изменения вкуса усиливаются обычно в период менструации и беременности и исчезают к концу лечения препаратами железа. Нередко больные жалуются на мышечную слабость; иногда на императивные позывы на мочеиспускание, неспособность удерживать мочу; у детей может развиваться ночное недержание мочи. Обычно эти симптомы быстро проходят после приема препаратов железа.

Гипоксия и тканевый дефицит железа при ЖДА приводят к расстройствам сердечно-сосудистой и нервной систем, а также желудочно-кишечного тракта.

К проявлениям сердечно-сосудистых нарушений относятся сердцебиение, одышка, головокружение, обмороки, боли в области сердца и отеки. Наблюдается тенденция к гипотонии. Аускультативно определяется приглушение первого тона, систолический («анемический») шум на верхушке сердца и легочной артерии. Над яремной веной часто прослушивается шум «волчка». На ЭКГ выявляются низкий вольтаж зубцов, уплощение зубцов *P* и *T*, деформация комплекса *QRS*, смещение сегмента *S—T* ниже изолинии, увеличение интервала *P—Q*, отмечаются синусовые тахикардия и аритмия. После курса лечения препаратами железа эти изменения ЭКГ исчезают.

У лиц с дефицитом железа повышена объемная и линейная скорость кровотока, что обусловлено потребностью тканей в кислороде.

Поражение нервной системы при ЖДА проявляется выраженной и быстрой утомляемостью, сонливостью и понижением способности сосредотачиваться.

Длительная и тяжелая ЖДА может сопровождаться развитием функциональной недостаточности печени, проявляющейся гипопротемией и гипоальбуминемией, гипопротромбинемией и гипогликемией. В некоторых случаях бывают спонтанная фруктозурия и снижение активности АЛТ, АСТ и альдолазы. Отмеченные сдвиги в функциональном состоянии печени, являясь следствием анемической гипоксии органа, в свою очередь способствуют углублению нарушений эритропоэза и гемоглинообразования.

ЖДА имеет характерные гематологические признаки, в частности, уменьшено содержание гемоглобина при почти нормальном количестве эритроцитов. Цветовой показатель обычно снижен. Давно обращали внимание на микроцитоз при ЖДА. Морфоло-

гически отмечается также анизо- и пойкилоцитоз эритроцитов. При обнаружении макроцитоза, сочетающегося с гипохромией эритроцитов, можно предполагать одновременный дефицит железа и витамина В₁₂ (возможно, и фоллевой кислоты). Гипорегенерация кроветворной ткани при ЖДА проявляется склонностью к ретикулоцитопении, лейкопении и даже тромбоцитопении. Исключением является постгеморрагическая ЖДА в ближайшие сроки после массивной кровопотери, когда возможен умеренный ретикулоцитоз. Очевидно, гипорегенерация обусловлена снижением пролиферативной способности костного мозга и отчасти неэффективным гемопоэзом. Клетка при ЖДА функционально дефектна, что выражается и морфологическими аномалиями. Это четко проявляется заметно выраженным анизоцитозом (со склонностью к микроцитозу) и пойкилоцитозом эритроцитов [Козинец Г. И. и др., 1984]. В наших исследованиях (совместно с Л. П. Кншевой) показано, что количество морфологически аномальных эритроцитов при ЖДА повышено до $19,4 \pm 0,6\%$ при норме $8,9 \pm 0,3\%$, клеток нейтрофильного ряда — до $6,6 \pm 0,8\%$ при норме $3,7 \pm 0,4\%$, хотя это повышение небольшое по сравнению с другими формами малокровия, например, с гипопластической анемией ($43,6 \pm 1,8\%$, $30,8 \pm 4,1\%$ соответственно), а число ядерных аномалий не превышает цитоплазматических. Клетка при ЖДА функционально дефектна, что выражается и морфологическими аномалиями, в частности заметно выраженным анизоцитозом (со склонностью к микроцитозу) и пойкилоцитозом эритроцитов [Козинец Г. И. и др., 1984].

При железодефицитном синдроме число миеелокардиоцитов в пунктате костного мозга обычно нормально или немного снижено, реже несколько увеличено. В эритроблостограмме обычно преобладают нормобласты полихроматофильного типа. Для ЖДА характерно снижение количества сидеробластов.

В диагностике ЖДА решающее значение имеют показатели обмена железа (сывороточное железо, железосвязывающая способность сыворотки, общий запас железа в организме и др.). При ЖДА наблюдается резкое снижение содержания сывороточного железа и насыщения трансферрина железом, ОЖСС оказывается либо нормальной, либо выше нормы. Уровень сывороточного железа может снижаться и при сохранности запасов данного элемента в организме, например при анемии инфекционно-воспалительного генеза. Нормальное содержание железа в сыворотке может быть у лиц с умеренно выраженной анемией или в состоянии скрытого дефицита железа. В связи с этим для установления истинного дефицита железа изучается общий резерв железа, который в норме сохраняется на стабильном уровне. Для оценки резерва железа на ранних этапах предложены биопсия костного мозга и окраска полученного материала на гемосидерин и ферритин с помощью берлинской синей. Однако в последующем было установлено, что отложения железа в костном мозге не всегда отражают общие запасы элемента. В дальнейшем для этих целей

стали использовать комплексоны (десферал, тетацин кальция) — соединения, способные связывать и выводить железо из депо органов. В частности, доказано, что низкая экскреция железа с мочой указывает на истощение запасов железа. В последние годы для определения запасов железа в организме стали применять высокочувствительные радиоиммунологические методы определения ферритина в сыворотке крови.

Правильная дифференциальная диагностика ЖДА и схожих с ней состояний повышает эффективность терапии и сокращает сроки лечения больных.

ЖДА следует отличать от сидероахрестической анемии, гемоглобинопатий (талассемия и др.), болезни Маркьяфавы — Микеле, анемий, возникающих при воспалении, инфекции, интоксикации, при заболеваниях печени, отравлении свинцом.

При сидероахрестической анемии в отличие от ЖДА гипохромия эритроцитов сопровождается нормальным или высоким содержанием железа в сыворотке; в костном мозге выявляются повышенное содержание сидеробластов, богатых гранулами ферритина. Больные сидероахрестической анемией рефрактерны к лечению препаратами железа. Кроме того, сидероахрестическая анемия является наследственным заболеванием, сцепленным с X-хромосомой, поэтому им болеют мужчины.

В дифференциальной диагностике ЖДА следует иметь в виду также приобретенные так называемые дизэритропоэтические анемии или, как теперь их стали называть некоторые авторы, сидеробластные анемии. При них также нередко выявляется пул гипохромных эритроцитов. Однако наряду с ним имеются популяции нормохромных и гиперхромных эритроцитов, уровень железа сыворотки нормальный или высокий, в костном мозге нередко много кольцевых форм сидеробластов при общем увеличении их числа. Почти как правило, приобретенные дизэритропоэтические анемии — патологический процесс лейкозной природы, он финиширует по типу острого лейкоза и встречается у лиц обоюбого пола и разного возраста.

Как при сидероахрестической, так и при дизэритропоэтической анемии нередко увеличены печень и селезенка в отличие от ЖДА.

При гемоглобинопатиях, особенно при талассемии, так же как и при ЖДА, обнаруживается гипохромия. Однако для гемоглобинопатий характерны типичные анамнестические и клинико-генетические данные, эритроциты мишеневидной формы, качественные и количественные изменения гемоглобина, а также высокое содержание сывороточного железа, не свойственные железодефицитному состоянию.

ПНГ (болезнь Маркьяфавы — Микеле), протекающая с постоянным внутрисосудистым гемолизом, сопровождается выведением железа с мочой, что может обусловить сидеропению и гипохромню. Следовательно, при обнаружении гипохромной анемии необходимо исключать и болезнь Маркьяфавы — Микеле.

При анемии, связанной с воспалением, инфекцией и интоксикацией, в результате блокирования железа в системе фагоцитирующих мононуклеаров наблюдается его перераспределительный дефицит. Последний можно дифференцировать с истинной недостаточностью железа с помощью десфераловой пробы, установив на фоне гинохромии и гипосидеринемии повышенную мочевую экскрецию железа.

При поражениях печени иногда выявляются дефицит железа и гинохромная анемия, которая может быть вызвана либо кровотечением из варикозно расширенных вен, либо нарушением обмена железа вследствие поражения самой печени. При дифференциальной диагностике наряду с показателями обмена железа принимают во внимание и данные функциональных проб печени. Значительные сдвиги в них должны наводить на мысль о первичном поражении печени.

Таким образом, современная гематологическая клиника располагает достаточными возможностями для четкой диагностики и уточнения формы ЖДА, ее дифференцировки с другими формами малокровия.

Патогенетическая терапия ЖДА заключается в применении препаратов железа [Абдулкадыров К. М. и др., 1976; Белякова Т. А., Лещев Л. С., 1975; Лосева М. М., 1984], обычно их назначают внутрь. Для абсорбции имеет значение время приема препаратов железа. Лучше принимать их в промежутках между едой, так как именно в это время железо всасывается больше. При плохой переносимости железо можно назначать после еды, чтобы уменьшить его раздражающее влияние на слизистую оболочку желудка и тонкой кишки.

Наблюдаемые иногда признаки непереносимости железа (потеря аппетита, тошнота, рвота, боли в желудке, поносы или запоры) исчезают при снижении дозы препарата. В некоторых случаях первоначальное назначение небольших доз железа и в последующем постепенное их увеличение позволяют избежать указанных побочных явлений. Если признаки желудочно-кишечной непереносимости значительно выражены, то пероральное лечение отменяется и препараты железа вводят парентерально с осторожностью. Пренебрежение особенностями влияния препарата железа на организм может привести к шоку, а при длительном приеме больших доз — к некробактериальным поражениям желудочно-кишечного тракта.

Для лечения больных ЖДА применяют сульфат железа, таблетки Бло, лактат железа, железоаскорбиновую кислоту, гемостимулин, феррамид, ферроалоз, ферроцерон, сироп аллоэ с железом, ферроплекс, орферон, резоферон, ферроградумент, феоспан, эрифер.

Гемостимулин — комплексный препарат, состоящий из лактата железа (0,246 г), сульфата меди (0,005 г) и сухого альбумина, полученного из бычьей крови. Обычно назначают по 1—2 таблетки 3 раза в день.

Хороший среднесуточный прирост гемоглобина наблюдается при лечении ферроплексом, феррамидом, резофероном, орфероном и ферроградументом.

При плохой переносимости или противопоказаниях к приему железа внутрь (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, обширная резекция тощей кишки, энтериты) его вводят парентерально. К препаратам железа для парентерального введения относятся ферковен, фербитол, феррум-лек, имферон, мнофер, астрофер и др. Это комплексные соединения железа с полимальтозой, декстраном, лецитином, сорбитолом, декстраном, полигидроксикарбогидратом.

Ферковен выпускается в ампулах по 5 мл, содержащих 100 мг сахара железа и 0,45 мг кобальта. Перед инъекцией содержимое ампулы разводят в 15 мл изотонического раствора хлорида натрия или 5% раствора глюкозы. В первый день внутривенно вводят 2,5 мл препарата, в последующие дни при хорошей переносимости — 5 мл. Непереносимость ферковена может выражаться гиперемией лица, чувством стеснения в груди, болями в пояснице, ознобом, повышением температуры.

Ферковен противопоказан при заболеваниях печени, коронарной и гипертонической болезнях.

Фербитол — первый отечественный препарат для внутримышечного введения, представляет собой комплексное соединение трехвалентного железа с сорбитолом. В 1 мл фербитола содержится 50 мг элементарного железа. Препарат выпускается во флаконах по 2 мл, назначается взрослым один раз в день (по 2 мл) ежедневно или через день, на курс 20—30 инъекций. Фербитол применяют при всех формах ЖДА, он особенно показан большим с тяжелой формой анемии, сопровождающей патологию желудочно-кишечного тракта. С целью противорецидивного лечения вводят фербитол по 2 мл 2—4 раза в месяц.

Разовая доза феррала (50 мл) содержит 100 мг железа и 2,5 г альбумина, соединенного с железом хелатной связью. Препарат предназначен для внутривенного введения, он не токсичный и апирогенный. Ферраль особенно эффективен в терапии агастральных анемий. Его можно рекомендовать при ЖДА с недостаточностью белка.

Установлена высокая эффективность имферона. Препарат вводят внутривенно медленно (капельно). В разовой дозе имферона содержится 3500 мг железа.

Феррум-лек (для внутримышечного введения) является комплексом железа с полимальтозой; 1 мл препарата содержит 50 мг сахара железа. Назначают по 2 мл. Феррум-лек для внутривенного введения представляет собой стандартизованный коллоидный раствор сахара железа, выпускается в ампулах по 5 мл. Препарат вводится медленно ежедневно по 5 мл или через день по 10 мл.

Жектофер (эктофер) — комплекс железа, сорбита и лимонной кислоты, выпускается в ампулах по 2 мл (100 мг элементарного

железа). Его вводят внутримышечно из расчета по железу 1,5 мг/кг; на курс 10—20 инъекций.

Униферон — комплексный препарат железа для внутримышечного введения, выпускается в ампулах по 2 мл (содержит 100 мг элементарного железа).

По наблюдениям большинства исследователей, железотерапия может нормализовать гематологические показатели, но не обеспечивает полного восстановления депо железа. Этим и вызвана необходимость продолжения лечения препаратами железа после выписки больных из стационара еще в течение 1—2 мес. В дальнейшем показано противорецидивное назначение железа.

Трансфузии эритроцитарной массы при ЖДА назначаются для получения быстрого терапевтического эффекта у больных с критическими показателями гемоглобина (ниже 60 г/л).

Гемотрансфузии целесообразно проводить на фоне железотерапии.

При составлении диеты больным ЖДА нужно помнить, что для нормального синтеза гемоглобина требуется присутствие в пище белка, железа, меди, цинка, витаминов (С, В₆).

При постгеморрагических и энтерогенных анемиях, при анемиях беременных и кормящих необходимо включить в рацион блюда с достаточным содержанием белка и микроэлементов.

Глава 12

МЕГАЛОБЛАСТНЫЕ АНИМИИ

Мегалобластные анемии — группа заболеваний, причиной развития которых является дефицит витамина В₁₂ и фолатов. Снижение содержания витамина В₁₂ встречается значительно чаще, чем дефицит фолатов, и очень редко выявляется дефицит обоих названных факторов.

Снижение содержания витамина В₁₂ может обуславливаться разными причинами: нарушением продукции «внутреннего» фактора (фактора Кастла), повышенным его расходом, нарушением условий всасывания и недостаточным поступлением с пищей. Поскольку В₁₂-фолиеводефицитные анемии сопровождаются цитопениями вследствие нарушения созревания кроветворных клеток и неэффективного гемопоэза, они обсуждаются в данной монографии.

Пернициозная анемия (болезнь Аддисона — Бирмера) представляет собой одно из наиболее детально изученных заболеваний в группе В₁₂-дефицитных анемий. Термин «пернициозная» анемия, предложенный Вегнер в 1872 г., означающий «злонакачественная» анемия, имеет чисто историческое значение, так как в настоящее время заболевание излечимо.

Различают приобретенную и врожденную формы пернициозной анемии. Врожденные формы заболевания наследуются по

аутосомно-рецессивному типу, что подтверждается началом болезни в раннем возрасте, частотой родственных браков среди родителей больных, случаями заболевания у сибсов [Мухамедиева С. М., 1982]. Приобретенная форма пернициозной анемии чаще развивается в пожилом возрасте, редко у людей моложе 30 лет. С одинаковой частотой поражаются мужчины и женщины.

W. B. Castle et al. в 1929 г. наблюдали положительные клинические результаты у больных с тяжелой, неизвестного генеза анемией, которые употребляли говядину, обработанную нормальным желудочным соком, в то время как ни мясо, ни желудочный сок по отдельности подобного эффекта не давали. Эти данные позволили предположить, что мясо содержит «внешний» фактор, который комбинируется с желудочным «внутренним» фактором.

В 1948 г. одновременно E. L. Smith и L. F. J. Parker, а также E. L. Rickes с соавт. выделили витамин В₁₂. Было установлено, что именно он является «внешним» фактором, а «внутренний» фактор представлен связывающим протеином, необходимым для абсорбции пищевого витамина В₁₂.

При пернициозной анемии взрослых всегда выявляется выраженная атрофия слизистой оболочки желудка с потерей или значительной недостаточностью секреции, в том числе внутреннего фактора. Причины поражения желудка недостаточно ясны.

Гастрит при пернициозной анемии прогрессирует. Гистологически различают стадии поверхностного и атрофического гастрита, при котором разрушаются железистые структуры с нарастающим снижением желудочной секреции. Сначала исчезает хлористоводородная кислота, затем пепсин и внутренний фактор. У больных тяжелым атрофическим гастритом нарушается абсорбция витамина В₁₂. К известным причинам гастрита относятся химические, термические и механические повреждения слизистой оболочки, алиментарный дефицит железа, аскорбиновой кислоты, эндокринная недостаточность (тиреоидная, надпочечниковая, панкреатическая), генетические аномалии и аутоиммунные факторы [Островский А. Б., 1984; Kätka K., 1984]. Часто причины гастрита остаются невыясненными.

В сыворотке больных пернициозной анемией обнаруживают несколько видов антител. Чаще выявляют антитела против антигенов цитоплазмы париетальных клеток желудка, реже — антитела к внутреннему фактору, более специфичные, поскольку обнаруживаются только у больных пернициозной анемией. Имеется два типа антител к внутреннему фактору. Это так называемые блокирующие антитела, предотвращающие комплексование витамина В₁₂ с внутренним фактором. Реже встречаются «связывающие» (преципитирующие) антитела, которые иногда выявляются в отсутствие блокирующих антител, связываясь или с одним внутренним фактором, или с комплексом (внутренний фактор + витамин В₁₂); вероятно, они могут реагировать с частью молекул без участия витамина В₁₂. Все эти сывороточные антитела принадлежат к IgG классу. У больных пернициозной анемией

также обнаруживаются циркулирующие сывороточные цитотоксические антитела, направленные против лимфоцитов. Они встречаются у лиц с аутоиммунными заболеваниями, такими, как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, аутоиммунная гемолитическая анемия, и отражают дефектность иммунной системы. Антитела обнаруживаются также в желудочном соке, где они могут иметь иммунологическую специфичность классов IgG или IgA [Stricker R. B., Linker C. A., 1982]. У родственников больных пернициозной анемией выявляют комплемент-фиксированные антитела к цитоплазме клеток фундального отдела желудка.

Пернициозная анемия сравнительно часто сочетается с заболеваниями щитовидной железы и диабетом, реже с аддисоновой болезнью (надпочечниковая атрофия), ревматоидным артритом, аутоиммунной гемолитической анемией.

Диагностика пернициозной анемии основывается на анемии, макроцитозе эритроцитов, мегалобластном костном мозге, низком содержании в сыворотке крови витамина В₁₂, положительном тесте Шиллинга (коррекция нарушений абсорбции витамина В₁₂ внутренним фактором). К важным симптомам болезни можно отнести почти постоянную лейкопению, склонность к тромбоцитопении, свидетельствующие об угнетении этих ростков гемопоэза, а также поражение нервной системы [Castle W. B., 1970; Rebolul M., 1972; Kass L., 1976; Hoffbrand A. V., 1983].

Обычно больные обращаются к врачу в состоянии выраженного малокровия. Кожные покровы приобретают лимонно-желтый оттенок, обусловленный бледностью и слабой иктеричностью. На коже встречается диффузная или пятнистая коричневая пигментация. Небольшое похудание может быть связано с анорексией. При глубокой анемии иногда наблюдается повышение температуры, обычно исчезающее после лечения.

Глоссит при пернициозной анемии встречается у 50% больных и является классическим, но не обязательным признаком заболевания. Язык болезнен, на его спинке и по краям появляются ярко-красные участки воспаления. Иногда поражаются слизистые оболочки щек, десен, глотки, пищевода. Эпителий языка лишается сосочков, становится гладким, блестящим. Одним из проявлений пернициозной анемии служит диарея, возможно вследствие ахлоргидрии.

Иногда жалобы больных на потерю аппетита, изжогу, эпигастральный дискомфорт, тошноту, рвоту, боли заставляют заподозрить злокачественную опухоль, пептическую язву, воспаление желчного пузыря.

Печень может быть несколько увеличенной, селезенка практически увеличена у всех больных. Одышка, сердцебиение, ощущение перебоев, слабость, головокружение, шум в ушах и другие симптомы, обусловленные анемией, могут приводить к ошибочной диагностике сердечно-сосудистого заболевания.

Жалобы, свидетельствующие о поражении нервной системы, отмечаются у большинства больных пернициозной анемией; тя-

желое поражение имеется у $\frac{1}{3}$ больных. Степень нарушений нервной системы не коррелирует с выраженностью анемии. Неврологический синдром обусловлен поражением белого вещества задних и боковых столбов спинного мозга (фуникулярный миелоз) и церебральными нарушениями, иногда дегенерацией периферических нервов. Чаще больные жалуются на ощущение пощипывания или покалывания в кончиках пальцев. Реже нарушения чувствительности проявляются в виде онемения, ощущения холода или напряжения, табесоподобных простреливающих болей.

В развернутой стадии заболевания появляются признаки поражения задних столбов спинного мозга: походка становится некоординированной, развивается атаксия. Снижается вибрационная, позиционная чувствительность. Нарушается проба Реберга. В тяжелых случаях заболевания поражаются боковые столбы, что вызывает прогрессирующую общую слабость, появление спастической походки, симптома Бабинского. Нередко развиваются гиперрефлексия и клonus стоп. Иногда у больных пернициозной анемией церебральные нарушения предшествуют другим признакам заболевания. Менее частые неврологические проявления — офтальмоплегия, атония мочевого пузыря, извращение вкуса, обоняния, ретробульбарные невриты.

Редкими, но наиболее серьезными, являются изменения психики в виде галлюцинаций, маниакальных вспышек, параноидного и шизофренического состояния, которые исчезают при своевременном начале лечения.

Нарушения кроветворения представлены анемией мегалобластного типа. В мазках крови выявляют макроovalоцитоз эритроцитов. Основной продукцией мегалобластического эритропоэза являются макроциты, часто овальной формы. Такие клетки содержат много гемоглобина, вследствие чего зона центрального просветления уменьшена или отсутствует.

Наблюдается анизоцитоз и пойкилоцитоз эритроцитов. Бывают внутриклеточные включения — базофильная пунктация, тельца Жолли, кольца Кебота, диффузная полихроматофилия клеток. Иногда обнаруживают ортохромные, полихроматофильные, базофильные ядерные клетки эритрона.

Костный мозг обычно гиперпластичный. Характерной чертой мегалобластов являются их большие размеры и тонкий, сетеподобный ядерный хроматин, отличающийся от плотного ядерного хроматина нормобластов. Эти морфологические изменения отмечаются на всех стадиях мегалобластного эритропоэза: на уровне промegalобластов, базофильных, полихроматофильных и ортохромных мегалобластов. Цитоплазма очень ранних стадий эритроидных клеток базофильна. В ортохромных мегалобластах широкая цитоплазма имеет признаки зрелости, а ядро сохраняет черты незрелости, в результате чего возникает ядерно-цитоплазматическая диссоциация. При небольшом дефиците витамина B₁₂ анемия бывает умеренной, и мегалобласты в костном мозге об-

наруживают с трудом. Среди элементов эритропоэза встречаются необычно большие фигуры митозов.

Аномальный лейкоцитопоз доказывается необычно большими (20—30 мкм) гранулоцитами разных стадий созревания, чаще метамиелоцитами. Ядра гигантских метамиелоцитов увеличены абсолютно или по сравнению с размерами клетки.

Лейкопения обычно довольно глубокая — до $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$, но редко более выраженная. Появляются гигантские сегментоядерные нейтрофилы, ядра которых имеют 8—10 сегментов [Kátka K. et al., 1983].

Мегакарипоцитопоз страдает меньше, но при тяжелых нарушениях эритропоэза число мегакарипоцитов уменьшено и встречаются изменения ядерного хроматина. Тромбоцитопения иногда достигает $20—30 \cdot 10^9/\text{л}$.

Различная степень всех этих нарушений зависит от количественной недостаточности витамина B_{12} .

В целом гемопоэз при пернициозной анемии неэффективен [Murasami H. et al., 1982]. Внутрикостномозговая гибель качественно неполноценных клеток велика. Применительно к эритроцитопозу это, в частности, проявляется внутриклеточным гипергемоллизом (желтушность видимых слизистых оболочек и кожных покровов, повышение фракции свободного билирубина сыворотки, нередко увеличение селезенки), имеется гиперспидеринемия.

Наряду с морфологически аномальными клетками выявляется и нормальная популяция всех классов (эритроцитарная, гранулоцитарная и тромбоцитарная), а также переходные формы от здоровых к патологическим клеткам.

Наилучшие результаты в лечении больных пернициозной анемией дает витамин B_{12} в форме цианкобаламина и оксикобаламина. Последний лучше связывается с белками сыворотки.

Оптимальная лечебная доза витамина B_{12} определяется тяжестью заболевания. В тяжелых случаях рекомендуют внутримышечное введение препарата по 100—200 мкг ежедневно в течение 6—7 дней. Показателем перехода мегалобластического кроветворения в нормобластическое является ретикулоцитарный криз, развивающийся на 4—6-й день. После криза препарат вводят в тех же дозах через день вплоть до гематологической ремиссии, критериями которой является нормализация состава периферической крови, костномозгового кроветворения, уровня витамина B_{12} в сыворотке крови и моче.

Курсовая доза витамина B_{12} составляет 1500—3000 мкг. Обязательно проводится поддерживающая терапия витамином B_{12} по 100 мкг 2—3 раза в месяц в течение всей жизни [Savage D., Lindenbaum J., 1983].

В более тяжелых случаях, при уменьшении числа эритроцитов ниже $10 \cdot 10^{12}/\text{л}$, явлениях фуникулярного миелоза рекомендуют витамин B_{12} по 500—1000 мкг ежедневно или через день в течение 5—10 дней; в дальнейшем при улучшении состояния больного витамин вводят 1—2 раза в неделю до получения стой-

кой ремиссии. Длительность курса лечения при явлениях фоликулярного миелоза обычно составляет 2 мес. Суммарная курсовая доза препарата в подобных случаях колеблется от 10 000 до 25 000 мг.

При глубокой анемии с выраженными клиническими проявлениями прогрессирования гипоксии или развитием анемической комы наряду с адекватной терапией витамином B_{12} показаны трансфузии эритроцитарной массы, цельной крови как средства гематологической реанимации. Их рекомендуют переливать по 300—1000 мл до выведения больного из тяжелого состояния. Можно назначить также трансфузии полиглобина, реополиглобина и других кровезаменителей.

При неэффективности витаминотерапии и наличии аутоантител к париетальным клеткам желудка в качестве иммунодепрессанта используют кортикостероидные гормоны, способствующие в ряде случаев регенерации слизистой оболочки желудка, повышению секреции, снижению титров аутоантител к париетальным клеткам.

При дифференциальной диагностике в первую очередь следует иметь в виду заболевание с дефицитом фолиевой кислоты или вторичным дефицитом витамина B_{12} и мегалобластическим типом эритропоэза. Первые отличаются сохраненной желудочной секрецией. Недостаточность фолиевой кислоты часто сопутствует гастринестинальным нарушениям, при этом неврологическая симптоматика бывает минимальной. В сомнительных случаях следует определять содержание витамина B_{12} в сыворотке.

При сидеробластных анемиях иногда костномозговое кроветворение носит мегалобластический характер. Однако нормальная желудочная секреция, отсутствие нейтропении и большое количество кольцевых сидеробластов в костном мозге указывают на сидеробластную анемию.

Известно, что пернициозная анемия может сочетаться с раком желудка. Обычно при этом по мере течения болезни гиперхромная анемия сменяется нормо- или гипохромной, появляется резистентность к витамину B_{12} и присоединяются симптомы злокачественного новообразования. Во всех случаях при подозрении на пернициозную анемию необходимо проводить рентгенологические исследования желудка или гастроскопию.

Агастральная анемия. Через 2—8, реже 10 лет после гастрэктомии, когда удаляются все клетки, секретпродуцирующие внутренний фактор, если больной не получает профилактического лечения витамином B_{12} , развивается его недостаточность. Дефицит витамина B_{12} может возникнуть также после частичной резекции желудка. В 20% случаев мегалобластные анемии, развившиеся после резекции, обусловлены недостатком фолиевой кислоты. Часто мегалобластному эритропоэзу сопутствуют признаки дефицита железа.

Приведенные сведения указывают на сложный патогенез малокровия при агастральной анемии [Гольдберг А. И., 1962]. С по-

мощью различных исследований, в частности радионуклидных (с уридином- ^3H , глицином- ^{14}C , тимидином- ^3H), у больных агастральной анемией выявлены нарушения пролиферации и созревания эритро- и нормобластов, признаки неэффективного эритропоэза.

После резекции желудка по поводу рака анемия наблюдается чаще, чем при язве желудка. Самым ранним признаком дефицита B_{12} является макроцитоз эритроцитов, появляющийся обычно через полгода после операции. Уровень витамина B_{12} в этот период еще нормальный. В дальнейшем развивается анемия пернициозного типа с резким снижением в крови уровня витамина B_{12} , у части больных с глубокой гипосидеринемией. В некоторых случаях развивается фуникулярный миелоз еще до возникновения анемии. Лечение проводится с учетом факторов, обусловивших развитие анемии. Следует помнить, что содержание витамина B_{12} в сыворотке крови снижается постепенно и обычно его недостаток выявляется через несколько месяцев после операции. Дефицит железа также наступает не сразу.

У больных агастральной анемией наряду с поражением эритропоэза возможно угнетение других ростков кроветворения, выражающееся в развитии умеренной лейко- и тромбоцитопении.

Активная терапия при развившемся малокровии почти всегда начинается с назначения препарата железа. В случае частичной резекции желудка иногда это сопровождается спонтанным повышением содержания витамина B_{12} .

После тотального удаления желудка больные должны лечиться цианокобаламином всю жизнь, как и больные пернициозной анемией. При неэффективности фоллевой кислоты, витамина B_{12} и препаратов железа возникают показания к трансфузиям эритроцитарной массы.

Спру. Это заболевание чаще возникает у женщин (нередко во время беременности и кормления).

Спру развивается, возможно, в результате врожденной аномальной реакции на растительный белок, водонерастворимую богатую глутамином белковую фракцию пшеницы и других злаков. Предполагают, что у больных имеется недостаточность кишечной пептидазы, которая в норме обезвреживает токсические пептиды в растительном белке.

Кроме похудания, глоссита, вздутия живота, стеатореи (ведущий признак заболевания) могут развиваться отрицательный баланс кальция с гипокальциемией, тетанией, деминерализацией костей, костными болями и патологическими переломами, недостаточность коагуляционных факторов, зависящая от дефицита витамина К. У многих больных нарушено всасывание фоллевой кислоты и витамина B_{12} и возникает их дефицит.

Резервы железа в организме часто уменьшены. Картина крови характеризуется гипохромной макроцитарной анемией, в тяжелых случаях приближается к пернициозной анемии.

При исследовании кала выявляются повышенное содержание

жира, непереваренные мышечные волокна. Рентгенологическое исследование кишечника показывает дилатацию тощей кишки, при биопсии которой выявляется субтотальная атрофия ворсинок. В паренхиматозных органах обнаруживают явления дегенерации и атрофии.

В отличие от пернициозной анемии при спру малокровие неглубокое. Угнетение лейко- и тромбоцитопоэза встречается редко. Основными дифференциально-диагностическими признаками служат выраженная эритропатия, тетания, кахексия, поражение периферического нейрона, эндокринопатия.

В лечении используются диета, лишенная растительного белка, препараты кальция, панкреатин, фолиевая кислота по 50—60 мг в день в течение 2—3 нед, инъекции витамина В₁₂ по 100—200 мкг через день в течение 1—1½ мес.

Анемия при дифиллоботриозе. Витамин В₁₂-дефицитная анемия может быть обусловлена широким лентецом (*Diphyllobotrium latum*). Он часто паразитирует в озерной рыбе. Человек заражается при употреблении сырой или недостаточно обработанной рыбы. Паразит обычно располагается в тощей кишке.

Дефицит витамина В₁₂ при этой форме малокровия возникает в результате нарушения его абсорбции. Снижение последней связано с разрушающим действием рыбьего солитера на комплекс витамина В₁₂ и внутреннего фактора. Витамин, лишенный белковой молекулы, не может всосаться и выделяется через кишечник. Широкий лентец вызывает также дисбактериоз, что ведет к нарушению биосинтеза витамина В₁₂. Кроме того, паразит использует этот витамин для собственного роста. Некоторые исследователи считают, что для развития дифиллоботриозной анемии необходима наследственная предрасположенность.

Как правило, при дифиллоботриозе имеются все признаки пернициозной анемии. Однако в отличие от нее у этих больных желудочная секреция не изменена, имеются симптомы, обусловленные жизнедеятельностью паразита (потеря аппетита, похудание, тошнота, боли в животе, понос и др.).

Лечение заключается в изгнании паразита, но обязательно на фоне введения витамина В₁₂. Более того, при глубокой анемии витаминотерапия должна предшествовать дегельминтизации [Гончаров А. Ф., Карчевская Т. А., 1983].

Глава 13

ГИПЕРСПЛЕНИЗМ

Селезенка долгое время (в определенной мере и по сей день) считалась органом «инкогнито», поскольку ее функции были неясными; поэтому при болезнях самой селезенки и различных патологических процессах с увеличением или нарушениями ее функции возникают трудности для диагностики и интерпретации характера заболевания.

В настоящее время установлено, в основном с помощью радиосукцидных методов, что у здорового человека селезенка осуществляет иммунную функцию, участвуя в гуморальном и клеточном иммунитете (образование антител, лимфокинов, монокинов, макрофагальная реакция и др.), фильтрационную (например, задерживая дефектные клетки, в норме — преимущественно стареющие эритроциты), гемопоэтическую функцию (например, образование лимфоцитов, моноцитов), участвует в обмене веществ (например, белков, железа). Селезенка служит депо для тромбоцитов, фактора VIII и железа.

Таким образом, в развитии гемодепрессий она может играть существенную роль. В частности, при тромбоцитопениях селезенка может задерживать до 50—90% тромбоцитов [Aster R. H., 1966; Penny R. et al., 1966], при ГА она разрушает дефектные эритроциты, служит депо железа и т. п. [Барта И., 1976; Harris J. M. et al., 1958; McFadzen A. J. S. et al., 1958]; при агранулоцитозах иммунного генеза осуществляет образование антител, задержку иммунных комплексов и др. [Bowdler A. J., 1983]. Все эти данные следует учитывать в плане дифференциальной диагностики, роли селезенки в патогенезе болезни, при решении вопросов терапии.

Между селезенкой и костным мозгом существуют тесные взаимосвязи. Однако их механизм по сути изучен мало, приводятся больше клинических наблюдений. После удаления селезенки у здоровых людей в связи с травмой костномозгового кровотока изменяется незначительно, появляется лишь стойкое увеличение количества сидероцитов, у части пациентов — транзиторный нейтрофилез и тромбоцитоз, обычно в течение первого месяца после спленэктомии [Crosby W. H., 1959; Garnett E. S. et al., 1969; Eichner E. R., 1979].

Взаимоотношения между увеличенной селезенкой и костным мозгом часто обнаруживаются более отчетливо. Gretscl (1866) и G. Banti (1882) полагали, что селезенка может оказывать патогенное влияние на гемопоэз посредством гуморальных факторов. Термин «гиперспленизм» впервые предложил M. Chauffard в 1907 г. для обозначения роли селезенки при наследственном микросфероцитозе. В настоящее время в понятие «гиперспленизм» входит спленомегалия в сочетании с цитопенией при повышенной или нормальной клеточности костного мозга; цитопения корригируется спленэктомией. В 1950 г. W. Dameshek показал, что гиперспленизм может сопровождаться селективным или тотальным уменьшением количества циркулирующих кроветворных клеток.

Какой-либо определенной классификации гиперспленизма нет, он практически всегда вторичен [Bowman H. S., Oski F. A., 1980], лишь в очень редких случаях установить его причину не удается. Например, к первичным гиперспленическим синдромам относят «первичную селезеночную нейтропению», «первичную селезеночную панцитопению» и др. [Wiseman B. K., Doan C. A., 1942; Rogers H. M., 1945; Holl B. E., Doan C. A., Wright C. S., 1946].

Однако по мере накопления знаний некоторые состояния, относимые к первичному гиперспленизму, оказались обусловленными первичным дефектом в других тканях. В частности, теперь известно, что наследственный микросфероцитоз характеризуется неполноценностью самих эритроцитов, ИТН, АИГА — образованием аутоантител, фиксирующихся на соответствующих клетках-мишенях. Даже если дефектные или поврежденные клетки крови секвестрируются или разрушаются в селезенке и спленэктомия приносит успех, применение термина «гиперспленизм», очевидно, нецелесообразно, поскольку первичного поражения селезенки нет.

Перестало существовать понятие «болезнь Банти» (син.: «синдром Банти», «селезеночная анемия»), так как установлено, что оно объединяет несколько заболеваний, чаще с локализацией основного процесса в печени. Так, гиперспленизм иногда осложняет хронический гепатит, цирроз печени и т. п.

Таким образом, к упомянутым выше состояниям в виде «первичной селезеночной нейтропении» или характеризующимся анемией, лейкопенией и/или тромбоцитопенией с одновременной гиперплазией селезенки без установленной причины, определение «первичный гиперспленизм» нужно применять с осторожностью, так как это понятие распадающееся, с не очень конкретным содержанием.

Существует еще понятие оккультного гиперспленизма, при котором дефицит клеток в циркуляции маскируется компенсаторной регенерацией костного мозга. Такое состояние обычно распознают тогда, когда избыточная продукция гемопоэтических клеток нарушается фактором с миелодепрессивным действием, например интеркуррентной инфекцией. Подобное явление возможно как при первичном, так и при вторичном гиперспленизме.

Среди заболеваний с признаками гиперспленизма называют острые и хронические гемолитические процессы, острые и хронические инфекционные или воспалительные процессы, опухолевые заболевания и др. А. J. Bowdler (1983) систематизирует их следующим образом.

1. Инфекции острые и хронические (вирусные гепатиты, мононуклеоз, септицемия, возвратная лихорадка, токсоплазмоз, туберкулез, бактериальный эндокардит и др.).

2. Воспалительные и гранулематозные состояния (синдром Фелти, системная красная волчанка, сывороточная болезнь и др.).

3. Застойная спленомегалия (внутрипеченочный блок: циррозы, болезнь Вильсона и др., обструкция портальной, селезеночной или печеночной вены, кардиальная спленомегалия).

4. Гематологические заболевания (гемолитические анемии, миелопродуктивные процессы и др.).

5. Опухоли (лейкозы, лимфомы, карциномы, ангиосаркомы, гемангиомы, гамартомы и др.).

6. Болезни накопления (болезнь Гоше, болезнь Нимана — Пика и др.).

Необходимо еще раз подчеркнуть, что термин «гиперспленизм»

не следует применять при гемолитических анемиях и/или тромбоцитопениях с антителами на поверхности клеток крови, выявляемыми пробой Кумбса или другими иммунологическими тестами. В таких ситуациях их деструкция осуществляется системой фагоцитирующих мононуклеаров, и селезенка участвует в данном процессе наряду с другими органами. При этом терапия направлена на подавление синтеза антител.

В течении некоторых заболеваний могут возникнуть осложнения, которые рассматриваются в плане гиперспленизма. Например, при ПНГ иногда образуются тромбы в портальной системе или в сосудах селезенки, ведущие к спленомегалии и глубокой цитопении. В подобных случаях единственным средством лечения является спленэктомия, несмотря на то что при ПНГ это оперативное вмешательство не показано из-за большого риска быстрой прогрессии основного заболевания. При определенных формах гемобластозов также иной раз удаление селезенки сопровождается купированием цитопении, что в свою очередь расширяет возможности цитостатической терапии [Duckett J. W., 1963].

В дифференциальной диагностике нужно иметь в виду и то, что другие состояния могут напоминать гиперспленизм. Так, например, инфильтрация костного мозга лейкозными или опухолевыми клетками нередко сразу ведет к резкому подавлению нормального кроветворения и вследствие этого возникновению цитопений [Воробьев А. И., 1979; Christensen B. E., 1971]. Такая же инфильтрация может обусловить спленомегалию. Морфологическое исследование костного мозга необходимо для уточнения диагноза.

Для объяснения гиперспленизма имеется несколько гипотез. Отдельные авторы предполагают, что селезенка вырабатывает гуморальные факторы, угнетающие продукцию или выход клеток гемопоэза из костного мозга в периферическую кровь. Одним из аргументов в пользу такого взгляда являются данные, согласно которым у спленэктомированных животных костный мозг более резистентен к влиянию радиации, что дает основание предполагать у селезенки ингибирующую функцию, направленную на костномозговое кроветворение. Однако до сих пор не удалось выделить соответствующих веществ (субстрата ингибиции) и высказанная гипотеза не получила широкого признания.

Предполагают, что увеличенная селезенка имеет повышенную способность задерживать эритроциты, гранулоциты, тромбоциты, которые повреждаются или разрушаются в ней макрофагами красной пульпы. Это ведет к образованию так называемых селезеночных пулов соответствующих клеток [Weinstein V. F., 1964; Donaldson G. W. K., 1970; Chen L. T., Weiss L., 1972; Barnhart M. D., Lusher J. M., 1976]. Следовательно, о гиперспленизме можно говорить как о функциональной гиперактивности селезенки, приводящей к развитию цитопении. Общий объем плазмы при этом увеличивается. Вместе с тем с данных позиций трудно объяснить несоответствие между цитопенией и гиперплазией костного мозга.

В пользу секвестрационной теории говорят результаты экспериментов, четко указывающих на повышенную секвестрационную способность увеличенной селезенки. В частности, меченные ^{51}Cr клетки больше накапливаются в гиперплазированном органе. Гиперспленический синдром можно вызвать экспериментально с помощью длительного введения очищенных метаболитических полимеров (например, метилцеллюлозы).

Таким образом, анемия обуславливается в основном повышенной задержкой эритроцитов и гемодилуцией. Лейкопения и нейтропения при спленомагалии, очевидно, также связаны с увеличенным их накоплением в селезенке и последующей деструкцией. Правда, имеются сведения о задержке тромбоцитов в селезенке без повреждения. Так, при спленомагалии в селезенке может находиться 50—90% всех тромбоцитов.

Обсуждается вероятность аутоиммунного механизма гиперспленизма; например, при хронических инфекциях или паразитарных инвазиях могут образовываться иммунные комплексы. Они фиксируются на клетках, которые затем поглощаются макрофагами, в частности, макрофагами красной пульпы селезенки [Schitzer B. et al., 1972]. Не исключается роль застоя крови в увеличении селезенки. Поскольку гиперспленизм почти всегда вторичен, многим больным со спленомагалией и цитопенией не удаляют селезенку, а лечение направляют на купирование основного заболевания. Тем не менее спленэктомия может быть оправданной во многих клинических ситуациях [Schloesser L. L., 1968]. Так, например, тромбозы в портальной системе, тромбоз флебитическая селезенка почти как правило сопровождаются гиперспленизмом и больные пугаются в спленэктомии. Удаление селезенки показано при сохранении глубокой цитопении, несмотря на активное лечение основного процесса, при гемолитическом синдроме. При наследственном микросфероцитозе и эллиптоцитозе после спленэктомии обычно наступает полная ремиссия. В других случаях (талассемии, наследственная гемолитическая анемия с тельцами Гейнца и др.) спленэктомия способствует снижению потребности в гемотранфузиях. При некоторых формах гемобластозов с выраженным увеличением селезенки и цитопенией спленэктомия ведет к уменьшению ее выраженности или купированию. Такой эффект позволяет при необходимости проводить цитостатическую терапию. Однако до спленэктомии желательно выяснить причину цитопении (инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками или гиперспленизм), хотя это не всегда легко. По сути наиболее надежным тестом в этом плане является укорочение жизни циркулирующих клеток с избыточной их концентрацией в селезенке. Вместе с тем, по мнению некоторых исследователей, этот тест недостаточно точно прогнозирует результат операции. Пожалуй, окончательно о целесообразности спленэктомии можно судить только ретроспективно [Eicher E. R., Whitfield C. L., 1981].

Трудности объясняются также и тем, что патогенез уменьшения количества клеток в циркуляции не однозначен для всех

ростков. Так, например, анемия может стать результатом снижения продукции эритроцитов костным мозгом и/или увеличения селезеночного их пула, а нейтропения — только следствием депрессии костного мозга. В таком случае после спленэктомии показатели эритропоэза улучшатся, а нейтропения сохранится [Robertson D. A. F. et al., 1981].

Течение и прогноз гиперспленизма, как правило, связаны с основным заболеванием.

Глава 14

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

Трансплантацию костного мозга (ТКМ) можно рассматривать как метод реконструкции патологического кроветворения. Она эффективна при таких фатальных заболеваниях, как острые лейкозы и тяжелые апластические анемии.

Научные изыскания в области пересадки костного мозга и ее внедрения в лечебную практику стали возможны благодаря разработке обследования и отбора доноров костного мозга, техники эксфузии костномозговой взвеси, гарантирующих абсолютную безвредность этого вида донорства. Важными моментами стали изыскания рациональных показаний к пересадке, оптимальных режимов иммунодепрессивной подготовки реципиентов костного мозга, средств профилактики и лечения иммунологических конфликтов и инфекционных осложнений, эффективных путей консервирования костномозговых клеток, обеспечивающих их длительную биологическую сохранность.

Эксфузию костного мозга из подвздошных костей и грудины осуществляют под комбинированным эндотрахеальным наркозом записью азота с кислородом и нейролептаналгезией.

Костномозговую взвесь из грудины обычно получают иглой Кассирского. Делают 8—10 пункций грудины в области ее рукоятки и тела. Пункции подвздошной кости производят модифицированной иглой Кассирского с удлиненным (до 6—7 см) стержнем и несколько большего диаметра. Из одного прокола как подвздошных костей, так и грудины, рекомендуется извлекать не более 7 мл костномозговой взвеси, чтобы свести к минимуму разведение костного мозга периферической кровью. В качестве консерванта применяют 6% раствор цитрата натрия из расчета 1 мл на 10 мл костномозговой взвеси.

В 800—1000 мл костномозговой взвеси с цитратом должно содержаться такое количество мпелокариоцитов, которое обеспечивает необходимый лечебный эффект — не менее $10—17 \cdot 10^9$ мпелокариоцитов для больного массой 70 кг.

Для подавления иммунологических реакций при гистосовместимых алломпелотрансплантациях используют специальные режимы интенсивной иммунодепрессивной подготовки реципиентов

костного мозга. При гемобластозах, кроме того, режимы должны обеспечить и максимально возможный противоопухолевый эффект.

Средствами иммунодепрессивной подготовки к ТКМ являются циклофосфан и тотальное облучение тела (ТОТ).

При острых лейкозах и тяжелой апластической анемии циклофосфан применяется из расчета 50 мг/(кг·сут) в течение 4 дней подряд. Разовую дозу препарата растворяют в 250 мл изотонического раствора хлорида натрия и вводят внутривенно капельно в течение часа. С целью профилактики геморрагического цистита, антидиуретического эффекта, анорексии, мочекишечного диатеза применяют солевые растворы, диуретические и противорвотные средства. ТКМ производится через 36 ч после последнего введения циклофосфана.

Использование при остром лейкозе в качестве иммунодепрессивного средства одного циклофосфана может быть оправданным в случаях неполной гистосовместимости донора и реципиента, а также при противопоказаниях к ТОТ (применение лучевой терапии, контакт с радиоактивными веществами, рецидивирующие пневмонии и др.).

При химио-радиоподготовке больных острым лейкозом с относительной соматической сохранностью циклофосфан применяют в течение 2 дней подряд из расчета 60 мг/(кг·сут). Перерыв между последним введением циклофосфана и началом облучения составляет 1—3 дня.

ТОТ может быть однократным (общая доза 8—10 Гр) или фракционированным (по 2 Гр в течение 4—5 дней). ТКМ осуществляется в течение 24 ч после облучения и не позднее 4 ч с момента заготовки костномозговой взвеси для пересадки.

Непосредственная переносимость фракционированного ТОТ значительно лучше, чем однократного облучения, обычно сопровождающегося симптомами первичной лучевой реакции.

Абсолютным противопоказанием к ТОТ является облучение на предыдущих этапах болезни или производственный контакт с радионуклидами.

Сочетание циклофосфана с ТОТ обеспечивает приживление пересаженных миелокардиоцитов практически у всех больных острым лейкозом. В этих случаях можно говорить о суммации иммунодепрессивного и противолейкозного действия.

При тяжелой апластической анемии в качестве предтрансплантационной подготовки, как уже отмечалось, используют циклофосфан. При этом заболевании ТОТ (общая доза не превышает 6—8 Гр) применяют редко, обычно у больных с противопоказаниями к назначению циклофосфана (органические поражения сердца, печени, желтит, цистит и др.).

Костный мозг трансплантируется внутривенно капельно; к флакону с костным мозгом присоединяют систему для переливания крови с капельницей и капроновым фильтром, предотвращающим эмболию жировыми частицами и сгустками.

По мере интенсификации режимов предтрансплантационной подготовки возрастает риск развития инфекционных осложнений — одной из основных причин смерти больных. В этом отношении наиболее опасны первые 2 нед после пересадки (до начала функционирования трансплантата) с выраженной депрессией гуморального иммунитета и гранулоцитопоза.

Химио- и радиоагенты оказывают и токсическое влияние, обуславливающее поражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (кишечный синдром), сердца, печени, почек. Однако самым грозным осложнением следует считать глубокую аплазию кроветворения, которая при ТОТ становится необратимой и при отсутствии приживления трансплантата приводит к смерти.

В посттрансплантационный период до начала функционирования введенных миелокариоцитов на фоне аплазии гемопоэза и глубокой депрессии гуморального иммунитета могут возникнуть опасные для жизни инфекционные и геморрагические осложнения.

При всех режимах иммунодепрессии возбудителями инфекций у реципиентов костного мозга были условно-патогенные микроорганизмы. Однако, если у больных с подготовкой антилимфоцитарным глобулином преобладали эпидермальные стафилококки, то по мере интенсификации иммунодепрессивной подготовки возрастало количество инфекционных осложнений, связанных с синегнойной палочкой, энтеробактериями и золотистым стафилококком, преимущественно в ассоциации.

Профилактика и лечение инфекционных осложнений включают пребывание больных в асептических (стерильных) условиях, прием внутрь неадсорбируемых антибиотиков, противогрибковых препаратов, внутривенное введение антибиотиков широкого спектра действия, ингаляции антимикробных препаратов, а также использование антистафилококковой и антисинегнойной плазмы, гамма-глобулина (антистафилококкового, противогриппозного). При токсическом поражении желудочно-кишечного тракта назначают парентеральное питание, симптоматические средства (антиперистальтические, висмут, карбонат кальция и др.).

Трансфузии концентрата лейкоцитов оправданы у больных, находящихся в асептических условиях, у которых в периферической крови общее количество лейкоцитов ниже $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$, и тем более при инфекции. Наряду с этим применяют переливания концентрата тромбоцитов при общем их количестве в периферической крови ниже $20 \cdot 10^9/\text{л}$ и геморрагиях.

Пребывание пациентов в стерильных условиях позволяет воздержаться от переливаний гранулоцитов в случае глубокой гранулоцитопении с целью профилактики инфекционных осложнений. Инфекции и геморрагический синдром при выраженной лейко- и тромбоцитопении служат показанием к трансфузиям лейкоцитарного и тромбоцитарного концентратов.

Оптимальные лечебные разовые дозы гранулоцитов для взрослых составляют $10-20 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитов — $200-300 \cdot 10^9/\text{л}$. Их

можно получить с помощью сепараторов клеток крови как от родственника — донора костного мозга, так и от неродственных доноров. При подготовке реципиентов костного мозга циклофосфатом длительность аплазии кроветворения обычно равна 12—15 дням, при химио-радиоподготовке — не менее 20 дней. В связи с этим у отдельных больных объем гемокомпонентной терапии должен соответствовать строгим показаниям.

Совершенно очевидно, что во избежание иммунологического конфликта в посттрансплантационном периоде более оправданы переливания лейкоцитарной и тромбоцитарной массы от доноров, максимально сходных с больными по системе антигенов гистосовместимости.

Трансфузии тромбоцитарной массы благоприятно влияют на течение геморрагического синдрома, хотя и не всегда. При переливаниях тромбоцитов, полученных от случайных доноров, возможно усиление геморрагий или по меньшей мере развитие рефрактерности вследствие изосенсибилизации. Трансфузии гранулоцитов в сочетании с применением антибиотиков могут способствовать купированию бактериальной инфекции.

От трансфузий эритроцитарной массы следует по возможности воздерживаться как перед миелотрансплантацией, так и после нее. При уровне гемоглобина ниже 80 г/л могут возникнуть показания к переливаниям свежезаготовленных отмытых изотоническим раствором хлорида натрия или размороженных эритроцитов.

Все гемотрансфузионные среды, полученные от HLA-неидентичных доноров, перед введением больному облучаются в дозе 15 Гр с целью инактивирования иммунокомпетентных клеток и тем самым снижения возможного иммунологического конфликта.

При аутомиелотрансплантациях, а также сингенных пересадках наблюдается приживление в организме реципиента введенных миелокариоцитов, что сопровождается достаточно полным восстановлением кроветворения. Аналогичный механизм действия отмечается и при алломиелопересадках в условиях стабильного приживания аллогенных миелокариоцитов. Это возможно в случае сходства между больным и реципиентом по двум гаплотипам антигенов гистосовместимости и реализации трансплантации на фоне глубокого понижения иммунитета больного. При ауто- и сингенной трансплантации костного мозга кроветворение восстанавливается быстрее, чем при алломиелотрансплантациях.

Трансплантация аллогенного костного мозга — единственный метод, способствующий пролонгированию полной клинико-гематологической ремиссии у 13—15% больных острыми лейкозами в терминальной стадии, уже не отвечающих ни на одно из лечебных средств. Еще более убедительные данные получены у больных острыми лейкозами, которым применялась пересадка костного мозга в фазе клинико-гематологической ремиссии: более чем у 60% из них продолжительность ремиссии к настоящему времени превысила 5 лет.

Существование длительных ремиссий, несмотря на отмену цитостатического лечения, позволило думать о принципиальной возможности излечения лейкоза с помощью алломиелотрансплантации после интенсивной химиорадиоподготовки.

У половины больных тяжелой апластической анемией, обычно заканчивающейся летально в 80—100% случаев, алломиелотрансплантация способствовала столь полноценной и длительной регенерации гемопоэза, что больные не нуждались в лечении. Эти материалы по существу говорят о практическом выздоровлении пациентов, у которых другие терапевтические программы неэффективны.

Очень редкие случаи сингенных пересадок костного мозга при апластической анемии сопровождались восстановлением гемопоэза с развитием многолетней клинико-гематологической ремиссии. Такие трансплантации оказались эффективным и в отдельных случаях острого лейкоза.

Основными показаниями к гистосовместимым алломиелотрансплантациям являются острые лейкозы в период полной клинико-гематологической ремиссии, тяжелые гипопластические (апластические) анемии, острая лучевая болезнь, агаммаглобулинемия. Имеются сообщения об эффективности пересадок гистосовместимого аллогенного костного мозга при хроническом миелолейкозе в хронической фазе. При лечении лимфосарком высокой злокачественности в период их прогрессирования на фоне аплазии также может быть применяема трансплантация аутологичного костного мозга, предварительно полученного у этих больных до его бластного поражения и консервированного при -196°C .

В последние годы отмечена возможность излечения с помощью ТКМ анемии Блекфена — Дайемонда, пароксизмальной ночной гемоглобинурии, а также большой талассемии.

К признакам тяжелого течения гипопластических (апластических) анемий относятся следующие: в гемограмме количество гранулоцитов менее $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ тромбоцитов менее $20 \cdot 10^9/\text{л}$, ретикулоцитов менее 1%, высокий лимфоцитоз в гемограмме и миелограмме, выраженный геморрагический синдром, сочетающийся с резко сниженной клеточностью костного мозга и значительным преобладанием жировой ткани по данным гистологического исследования трепанобиоптата.

Доноров костного мозга в настоящее время подбирают среди родственников больных. Известно, что совпадение антигенов системы HLA возможно у однояйцевых близнецов, у детей одних родителей не более чем в 25%, и у неродственных людей — менее чем в 0,01% случаев. Доноров костного мозга подбирают с учетом групп крови (система ABO), резус-фактора, антигенов лейкоцитов (HLA, NA и NB), смешанной культуры лимфоцитов (MLC), лимфоцитотоксичности, лейкоагглютинации, пробы Кумбса.

Для длительного приживания вводимых аллогенных миелокариоцитов больных специально подготавливают к пересадке с

целью подавления иммунитета. В этом отношении исключение составляют агаммаглобулинемия и острая лучевая болезнь. При гемобластозах, помимо подавления иммунитета, преследуется также цель максимальной эрадикации опухолевых клеток. О применяемых программах предмиелотрансплантационной подготовки реципиентов костного мозга сказано в начале настоящей главы.

Режимы массивной химио- и химиорадиоподготовки могут обеспечить приживление трансплантата во всех случаях. Однако наряду с высокой токсичностью они дают недостаточный противоопухолевый эффект, в связи с чем рецидивы лейкоза еще остаются основной причиной неудач при пересадке костного мозга больным острыми лейкозами (33—70% случаев).

Что же касается алломиелотрансплантации при апластической анемии, то ведущей проблемой является отторжение трансплантата (до 20%), что приводит к смерти на фоне необратимой депрессии гемопоэза, вызванной подготовительными режимами.

Большей эффективности пересадок способствуют малые сроки от установления диагноза заболевания до ТКМ, молодой возраст больных, совпадение пола донора и реципиента, количество предшествующих гемотрансфузий и трансплантированных миелокарионитов.

Приживление миелотрансплантата чаще наступает при идентичности донора и реципиента по антигенам HLA, у лиц моложе 21 года и при трансплантации миелокарионитов в количестве от $10 \cdot 10^9$ до $17 \cdot 10^9$.

В случае приживления аллогенного костного мозга в различные сроки после его пересадки (по данным некоторых авторов, с 8—10-го дня) возможна реакция трансплантированных донорских клеток против трансплантационных антигенов реципиента. Эта реакция трансплантат против хозяина (РТПХ), лежащая в основе вторичной болезни, выявляется при использовании химиорадиоподготовительных режимов у 50—75% больных, а при применении одного циклофосфана встречается редко и притом, как правило, бывает легкой.

Острая вторичная болезнь у 50% больных становится причиной смерти. Клинически она проявляется прогрессирующей сыпью на коже с образованием пузырей, дерматита, а также тяжелой диареей, желтухой, лимфоцитопенией, инфекционными осложнениями и другими симптомами. Обнаружение прямой пробы Кумбса, а также антител к Т- и В-лимфоцитам, резкое снижение естественных изогемагглютининов расцениваются как ранние иммунологические признаки РТПХ. При биопсии кожи выявляют гистологические изменения, специфические для вторичной болезни.

Хроническая вторичная болезнь развивается в поздние сроки после трансплантации и представляет меньшую угрозу для жизни. Тем не менее она может сопровождаться тяжелым дерматитом, хроническим гепатитом и анкилозирующим полиартритом.

Следует признать, что многие методы снижения или предотвращения РТПХ находятся на стадии экспериментального изуче-

ния. Основное внимание уделяется обработке трансплантата *in vitro*. Ее цель — селективная элиминация или инактивирование иммунокомпетентных Т-клеток при сохранности стволовых гемопоэтических клеток. Среди множества методов, используемых при этом, особенно обнадеживающими представляются обработка антисывороткой, моноклональными антителами к антигенам лимфоидных клеток, а также разделение клеточных элементов в плотностном градиенте альбумина или фракционирование стволовых клеток с помощью сепараторов с удалением зрелоклеточной популяции. Оригинальным методом снижения иммунокомпетентности лимфоцитов является обработка донорских клеток *in vitro* глицерином.

Из средств предупреждения РТПХ наиболее распространен метотрексат. Его назначают внутримышечно из расчета 15 мг/м² в 1-й день, в 3, 6, 9 и 11-й дни по 10 мг/м² и далее еженедельно по 10 мг/м² до 102-го дня после пересадки.

С целью профилактики и лечения вторичной болезни используют также циклоспориин А, который в отличие от метотрексата не оказывает миелотоксического действия, его применение не сопровождается угнетением факторов гуморального иммунитета. На фоне использования этого препарата частота вторичной болезни не снижается, но она, как правило, бывает легкой или умеренной, редко возникают инфекционные осложнения, включая интерстициальные пневмонии, быстро приживляется трансплантат.

Согласно одной из схем, циклоспориин А назначают в первые 5—7 дней после пересадки по 20 мг/кг внутривенно в течение 24 ч, затем внутрь на протяжении 6 мес 1 раз в день в дозе 12,5 мг/кг. В дальнейшем постепенно снижают дозу препарата с тем, чтобы через год после ТКМ его применение прекратить. В редких случаях спустя несколько недель после отмены циклоспориина А развиваются легкие проявления вторичной болезни, которые купируются при повторном назначении этого препарата.

При появлении признаков вторичной болезни могут возникнуть показания к назначению антилимфоцитарного глобулина внутривенно через день в суточных дозах 7,5—12 мг/кг до купирования клинической симптоматики. Это лечение проводится на фоне применения больших доз преднизолона или его аналогов.

Дальнейшие изыскания в области аллоимелотрансплантации должны быть сосредоточены на совершенствовании селекции пар донор — реципиент. Поскольку возможности пересадки костного мозга от HLA-идентичных родственных доноров значительно ограничены из-за их отсутствия у большинства больных, несомненный интерес вызывает трансплантация недостаточно идентичного родственного или идентичного неродственного костного мозга. В этом направлении сегодня сделаны только первые шаги.

Предстоит также усилить противоопухолевую активность предтрансплантационных подготовительных программ.

В настоящее время большой интерес к ТКМ связан не только

с ее терапевтическими возможностями, но и с другими важными сведениями, уже полученными при разработке этой проблемы. В частности, репопуляция клеток трансплантированного аллогенного костного мозга при апластической анемии может служить одним из аргументов в пользу дефекта кроветворения на уровне стволовых клеток при этом заболевании. В то же время возможность восстановления гемопоэза высокими дозами циклофосфида без приживления донорских миелокариоцитов позволяет предположить участие иммунных механизмов в становлении и развитии апластической анемии. Привлекают также внимание данные о злокачественной трансформации нормальных донорских клеток при трансплантации аллогенного костного мозга больным острым лейкозом. Хотя сейчас еще невозможно с достаточной определенностью конкретизировать механизмы возникновения такой трансформации, эти сведения, несомненно, являются важными для клинической лейкологии.

Трансплантация аутологичного костного мозга. В связи с ограниченными возможностями подбора гистосовместимого донора для трансплантаций аллогенного костного мозга заслуживает внимания пересадка аутологичных миелокариоцитов. Следует иметь в виду, что в отличие от алломелотрансплантаций при аутомелопересадках приживление костномозговых клеток отмечается практически во всех случаях и у больных не развивается вторичная болезнь.

Аутологичный костный мозг можно заготавливать от больных острыми лейкозами в состоянии полной клинико-гематологической ремиссии, лимфосаркомами высокой злокачественности (лимфобластный, иммунобластный, гистиоцитарный варианты) в период отсутствия у этих больных поражения костномозгового кроветворения.

Глубокая депрессия кроветворения после химиотерапии и местного облучения области грудины и подвздошных костей препятствует получению необходимых количеств костномозговых клеток. Их эксфузия также неоправдана в случаях обнаружения в трепанобиоптатах, полученных до планируемой заготовки миелокариоцитов, диффузной или очаговой инфильтрации костного мозга бластными клетками.

Противопоказанием для эксфузии костномозговой взвеси под комбинированным эндотрахеальным наркозом является тяжелое состояние больного (кахекия, интоксикация, лихорадка, выраженные изменения жизненно важных органов).

Костный мозг аспирируется при показателях гемоглобина не ниже 100—110 г/л, количества лейкоцитов не менее $3,5-4,0 \cdot 10^9/\text{л}$ без выраженного сдвига лейкоцитарной формулы влево, а также полиморфном составе костного мозга с содержанием миелокариоцитов в пунктате грудины не менее $20 \cdot 10^9/\text{л}$.

Полученный костный мозг консервируется при низких или ультранизких температурах (-70°C , -196°C) и в таком виде сохраняется в контейнерах. При пересадке предварительно изъ-

ятого костного мозга больному ставят пробы, используемые при трансфузиях крови.

Экспузию аутологичного костного мозга может ограничивать недавно (3—4 нед) примененная цитостатическая терапия, поскольку полагают, что в таких случаях снижается биологическая полноценность подлежащих консервированию миелокариоцитов.

Основными показаниями к трансплантации аутологичного костного мозга являются острые лейкозы в фазе полной клинико-гематологической ремиссии (при острых нелимфобластных лейкозах в первой ремиссии, при остром лимфобластном варианте в период первой или второй ремиссии), лимфосаркомы (высокой злокачественности с прогрессирующим течением).

На гемопоэз иногда благоприятно влияет трансплантация сравнительно небольших количеств (не менее $2,5 \cdot 10^9$) аутологичных миелокариоцитов, консервированных при -196°C , и сохранивших биологическую полноценность 70% клеток (по данным эозиновой пробы). Однако для восстановления гемопоэза в условиях резко выраженной аплазии костного мозга в аутологичной костномозговой взвеси должно содержаться не менее $10-15 \cdot 10^9$ миелокариоцитов. При этом нормализация кроветворения иногда выявляется уже к 8—15-му дню после пересадки.

Благоприятное влияние на кроветворение трансплантации аутологичного костного мозга, консервированного при ультранизких температурах, может служить одним из важных критериев биологической полноценности миелокариоцитов, сохраняемых таким методом.

Совпадение сроков восстановления кроветворения у больных, которым трансплантировался аутологичный костный мозг, консервированный при температуре -196°C или -70°C , является важным аргументом в пользу надежности метода, обеспечивающего биологическую полноценность аутологичных миелокариоцитов.

Накоплены клинические данные о том, что аутомиелотрансплантация, произведенная после подготовки больных к пересадке по одному из упомянутых ранее интензивных режимов, способствует достижению длительной полноценной ремиссии при острых лейкозах.

ГРАВИТАЦИОННАЯ ХИРУРГИЯ КРОВИ И ТРАНСФУЗИОННО-ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ГЕМОДЕПРЕССИЯХ

Гравитационная хирургия крови на современном этапе — это хирургия жидких субстратов организма, удаление из этих субстратов патологических элементов с целью коррекции клеточного, белкового, электролитного, коллоидного, водного состава крови.

Методами гравитационной хирургии из крови удаляются макроглобулины, иммунные криоглобулины, холодовые агглютинины, фибриноген, липиды, бактериальные токсины, антитела, иммунные комплексы, компоненты комплемента, кпипины, другие медиаторы воспаления, клеточные элементы. Методами гравитационной хирургии можно получить из крови здорового донора любые компоненты переливания их больным [Гаврилов О. К., 1981, 1984; Городецкий В. М., 1981].

Методы хирургического воздействия на кроветворные органы разрабатываются сравнительно недавно. В конце прошлого столетия Н. В. Экк впервые в России удалил селезенку у больного, страдающего лейкозом. В последующем спленэктомия стала широко применяться при ряде заболеваний системы крови. Медицинская наука стремилась найти пути хирургического воздействия не только на органы кроветворения, но и на периферическую кровь. Первые хирургические вмешательства на крови как жидкой ткани представляли собой обычные кровопускания. Подлинная хирургия цельной крови стала возможной только после того, как создали инструмент, позволяющий расчленить кровь на составные элементы. Таким инструментом оказались специальные приборы, использующие силы гравитации. Методы гравитационной хирургии крови представляют собой сложные хирургические вмешательства с многоплановым воздействием на организм больного, так и трансплантация концентратов компонентов крови и костного мозга. Эти вмешательства требуют тщательной подготовки больного, аппаратуры и доступны только специалистам высокой квалификации. Таким образом, гравитационная хирургия и компонентная терапия позволили врачу изменять, конструировать морфологический состав крови, осуществлять своеобразную гематологическую инженеррию [Калинин Н. Н., 1983; Калинин Н. Н. и др., 1984; Калинин Н. Н., Хестер Д. П., 1985; Cooper I. et al., 1979].

Методы гравитационной хирургии крови можно разделить на: 1) плазмаферез — удаление из периферической крови плазмы, 2) гранулоцитаферез — удаление гранулоцитов, 3) лимфоцитаферез — удаление лимфоцитов, 4) тромбоцитаферез — удаление тромбоцитов, 5) бластоцитаферез — удаление бластных клеток, 6) лимфаферез — удаление лимфы из грудного лимфатического

протока, 7) миелокардиоцитаферез — разделение суспензии костного мозга на клеточные элементы.

С 60-х годов XX столетия кровь фракционировали, используя центрифугирование (искусственная гравитация) в стеклянных флаконах или пластикатных контейнерах. В 70-х годах были сконструированы специальные аппараты — фракционаторы (сепараторы), позволившие получать быстрее и с меньшими примесями необходимые количества компонентов крови от одного донора (или больного). Имеются сепараторы крови двух типов. В одних разделение цельной крови прерывистое (РК-0,5, Гемонетикс, Дидекко), в других непрерывное (ПФ-0,5, Ампино, Фенвал, ИВМ).

Центрифугирование крови в пластикатных контейнерах. Лейкоцитную и тромбоцитную взвесь получают, используя пластикатные мешки или стеклянные флаконы. Заготовленная от доноров консервированная кровь разделяется на компоненты путем центрифугирования. Для получения лечебной дозы тромбоцитов необходимо произвести фракционирование 4—8 доз крови. Еще больше крови (15—20 доз) требуется для получения терапевтической дозы лейкоцитов.

Тромбоциты можно получать от доноров методом тромбоцитафереза. Они выделяются путем двух последовательных центрифугирований: вначале центрифугируют цельную кровь в стеклянных флаконах в течение 10—15 мин (250—300 г), затем плазму, обогащенную тромбоцитами, в течение 25—30 мин (550—700 г). Полученный осадок ресуспендируют в 30—50 мл плазмы.

Тромбоцитаферез в пластикатных мешках производится аналогично, но при другом значении искусственной гравитации и времени центрифугирования — первое центрифугирование производят в течение 15 мин (470 г), второе — 30 мин (2600 г).

Лейкоцитаферез у донора с использованием пластикатных мешков осуществляется в два этапа: выделение плазмы, обогащенной лейкоцитами, с помощью осаждающих растворов, и ее центрифугирование для осаждения лейкоцитов. Фракционирование с применением специального раствора (декстран, желатин) проводят следующим образом. Дозу крови в пластикатном контейнере для ускорения ее разделения располагают горизонтально и оставляют в спокойном состоянии на 10—15 мин. Когда граница раздела между эритроцитами и плазмой будет посередине, контейнер следует осторожно перевести в вертикальное положение и поместить в экстрактор. Спустя 2—3 мин, когда стенка контейнера освободится от эритроцитов, приступают к переводу во второй контейнер всего объема плазмы, обогащенной лейкоцитами. После указанных манипуляций на трубку, соединяющую первый и второй контейнеры, накладывают два тугих узла, разрезают ее между ними и таким образом отделяют контейнер с эритроцитами.

В эритроцитную взвесь добавляют 50 мл изотонического раствора хлорида натрия и немедленно возвращают донору.

Оставшиеся сдвоенные контейнеры — один с плазмой и лейкоцитами, а второй пустой — помещают в центрифужный стакан.

и центрифугируют при температуре 10—20 °С в течение 20 мин при факторе разделения 1200 (для центрифуги ЦЛ-4000 это составляет 2000 об/мин).

После центрифугирования плазма без лейкоцитов переводится в пустой контейнер и отделяется от мешка с лейкоцитами указанным выше способом, затем реинфузируется донору.

Выход клеток при этом методе составляет 75—80% содержания в периферической крови донора.

Другой способ лейкоцитафереза состоит из следующих этапов: 1) из локтевой вены донора извлекают первую дозу крови; 2) разделяют ее центрифугированием на эритроцитную, лейкоцитную массы и плазму; 3) переводят под давлением извне последовательно в соединенные друг с другом пластиковые контейнеры сначала плазму, затем лейкоциты; в первом контейнере остается эритроцитная масса; 4) пластиковые контейнеры с компонентами крови отделяют друг от друга и донору возвращают собственные эритроциты и плазму.

Последовательная реинфузия остающихся частей крови осуществляется в левую локтевую вену. Проприодимость иглы, находящейся в вене во время центрифугирования, объем жидкости поддерживают капельным введением изотонического раствора хлорида натрия.

По окончании трансфузии эритроцитной массы производят капельное переливание плазмы. В этот момент приступают к изъятию второй дозы крови из правой локтевой вены, и весь цикл повторяется. Как правило, в течение дня удается разделить до 4—6 доз в крови от одного донора: $2-3 \cdot 10^9$ гранулоцитов.

Фракционирование крови в специальных аппаратах. Фракционатор прерывистого потока ФК-3,5 имеет стерильную замкнутую систему. Под действием насоса кровь по системе пластиковых магистралей поступает в ротор аппарата, где в процессе центрифугирования расслаиваются на компоненты. По мере накопления в роторе эритроцитной массы из него последовательно выводятся более легкие фракции: плазма, тромбоцитная и лейкоцитная масса, которые собираются в пластиковые мешки. После того, как ротор заполнится эритроцитной массой, прекращают подачу крови и обратным ходом насоса переводят эритроцитную массу, а затем и плазму в пластиковый мешок. В дальнейшем кровь самотеком через систему переливания крови реинфузируется донору. За процедуру лейкоцитафереза производят 4—6 таких циклов разделения крови.

Плазма- и цитаферез обычно переносятся хорошо, поскольку доноров тщательно отбирают. Обычно это родственники больного, совместимые по НЛА.

Противопоказаниями к плазма- и цитаферезу являются сердечно-сосудистые, инфекционные, паразитарные (сифилис и др.) заболевания, печеночная недостаточность, положительные пробы на австралийский антиген, глубокое малокровие, тромбоцитопения, особенно с геморагиями.

Больным гемодепрессиями по соответствующим показаниям, как правило, переливают клетки, полученные от здоровых доноров; исключение составляют больные гемобластозами с постцистостатическим угнетением костного мозга. В таких случаях можно воспользоваться лейкоцитами больных хроническим миелолейкозом, у которых лейкоцитаферез производился с лечебной целью [Файнштейн Ф. Э. и др., 1980; Taft F. et al., 1980; Cuttner I. et al., 1982].

Показания к гравитационно-хирургическим вмешательствам у больных с гемодепрессиями разработаны еще недостаточно, тем не менее этот метод лечения постепенно находит свое место в терапии этих страданий. Так, при ингибиторе эритропоэтина в случаях парциальной красноклеточной аплазии плазмаферез может оказаться целесообразным. Значительное увеличение содержания иммунных комплексов в сыворотке больных ГА также служит показанием к плазмаферезу.

Трансфузионно-лифузионная терапия при гемодепрессиях. В лечении различных форм депрессий кроветворения используют современные трансфузионно-лифузионные среды с учетом дифференцированных показаний к их применению [Файнштейн Ф. Э., Зотиков Е. А., 1980; Файнштейн Ф. Э., 1982].

Основные клинические синдромы, при которых назначают гемотерапию, связаны с поражением эритроцито-, тромбоцито- и лейкоцитопоза.

Внедрение в практику фракционирования крови с помощью пластматной аппаратуры и автоматических сепараторов, а также методов консервирования компонентов крови имеет важное значение для обеспечения возросшей потребности лечебной сети в компонентной гемотерапии [Аграненко В. А. и др., 1982; Аграненко В. А., 1982; Аграненко В. А., Федорова Л. И., 1983; Матвиенко В. П., Брюкова Е. Н., 1983; Agarwal M. B., 1980; Vorberg H., 1980].

В то же время применение компонентов крови и препаратов плазмы позволяет ограничить показания к переливанию цельной крови случаями острых массивных кровопотерь, операциями на открытом сердце, обменными трансфузиями и некоторыми другими состояниями [Журавлев В. А., 1982; Абдулкадыров К. М. и др., 1984].

В лечении анемического синдрома широко применяют переливания нативной, размороженной или свежезаготовленной эритроцитарной массы, отмытой 3—5 раз изотоническим раствором хлорида натрия [Журавлев В. А., 1982; Михайлов В. Г., 1984; Rajamaki A., 1984; Schmidt P. J., 1982]. Дозы и интервалы между трансфузиями зависят от выраженности анемического синдрома и признаков гипоксии, чаще в случаях быстрого нарастания анемии даже при содержании гемоглобина, достигающем 50—60 г/л. Обычно назначают малые дозы (200—250 мл) и частые трансфузии (не реже 1 раза в 4—5 дней).

Трансфузии эритроцитов имеют преимущества перед перели-

ваниями цельной крови: анемический синдром купируется быстрее от применения таких же доз эритроцитной массы, при трансфузиях размороженных или отмытых эритроцитов снижаются вероятность изосенсибилизации различными антигенами и риск заражения сывороточным гепатитом. При глубоких поражениях тромбоцито- и лейкоцитопоза с угрожающими жизни кровотечениями и агранулоцитозом с тяжелыми инфекционными осложнениями возникают показания к повторным трансфузиям тромбоцитов и лейкоцитов в дозах 200—300 млрд. и 10—20 млрд. клеток соответственно [Баранов А. И. и др., 1976; Гаврилов О. К., 1979; Воробьев А. И., Городецкий В. М., 1980; Schiffer C. A., 1980]. В таких случаях при отсутствии тромбоцитной массы, а также при геморрагиях, обусловленных другими нарушениями в системе гемостаза, иногда назначают переливания свежезаготовленной крови (250—500 мл и более). Повторные трансфузии тромбоцитной и лейкоцитной массы, а также цельной крови без учета антигенов гистосовместимости могут обусловить развитие антилейкоцитарных и антитромбоцитарных изоантител, значительно снижающих эффективность гемотерапии и способствующих посттрансфузионным реакциям.

При гемодепрессиях используются также плазма, фибриноген, гамма-глобулин и антистафилококковый иммуноглобулин, антистафилококковая плазма.

Могут возникнуть показания к применению кровезаменителей различной направленности действия: гемодинамических (полиглокин, реополиглокин, лактасол), дезинтоксикационных (гемодез, неогемодез) и реологических (реополиглокин, реоглюман). В редких случаях больным назначают гидролизаты белка и аминокислотные смеси (гидролизат казеина, гидролизин, аминоктроф, инфузамин, полиамин и др.) — препараты парентерального питания [Глацц Р. М., Усыков Ф. Ф., 1979; Гаврилов О. К., 1980; Суджян А. В., 1982].

Особенности трансфузионно-инфузионной тактики определяются состоянием больного, характером основного заболевания и функциональными возможностями гемопоэза.

Основным средством лечения малокровия при ГА являются трансфузии эритроцитной массы, предпочтительнее свежезаготовленной, отмытой изотоническим раствором хлорида натрия, или размороженной для уменьшения изосенсибилизации больных. Если заболевание сопровождается синдромом внутрисосудистого гипергемолита по типу ПНГ, то показаны только эти трансфузионные среды. ГА свойствен гемосидероз органов и тканей, поэтому гемотерапию целесообразно проводить на фоне использования препаратов, выводящих из организма избыток железа (десферал и его аналоги).

Выраженная кровоточивость при этой форме гемодепрессии, обусловленная тромбоцитопенией и связанными с ней нарушениями свертывающей системы крови, служат показанием для переливаний тромбоцитной массы. При этом хотя число тромбоцитов

обычно остается значительно сниженным, нередко наблюдается гемостатический эффект в результате благоприятного влияния трансфузий на тромбопластическую активность крови, потребление протромбина, уровень серотонина и функциональное состояние сосудов. Если в результате первых переливаний тромбоцитной массы положительного клинического эффекта не отмечается, то от дальнейшего ее применения приходится воздержаться.

Геморрагический синдром при ГА может быть обусловлен и другими нарушениями системы гемостаза, в частности усилением фибринолиза и изменением структуры фибриногена. В таких случаях показаны переливания эpsilon-аминокапроновой кислоты и фибриногена. Из средств, оказывающих местное гемостатическое действие, используют тромбин, гемостатическую губку, гемофилин.

При этой, как и при других формах депрессий гемопоэза, иногда возникает необходимость в трансфузиях консервированной донорской крови (острая кровопотеря в объеме 1—1,5 л со снижением концентрации гемоглобина до 80 г/л). Следует иметь в виду, что при одномоментных переливаниях 50% объема циркулирующей крови реципиента и более имеется опасность развития синдрома массивных трансфузий и/или синдрома аллогенной крови (вернее, плазмы) с интоксикацией в первом случае и плазменной иммунологической несовместимостью — во втором.

При тяжелом течении гипопластической (апластической) анемии и наличии гистосовместимого донора применяют аллошело-трансплантацию.

При острой недостаточности костного мозга под влиянием мелотоксических агентов (цитостатические средства, некоторые промышленные и пищевые яды) основу поддерживающей терапии составляет лечение угрожающих жизни больших осложнений — кровоточивости, анемии, инфекций, возникающих на фоне глубокого угнетения тромбоцито-, эритроцито- и гранулоцитопоэза. С этой целью используют трансфузии тромбоцитной и эритроцитной массы. Профилактика и лечение инфекционных осложнений включают пребывание больных в асептических (стерильных) изоляторах, уменьшающих риск экзогенного инфицирования, переливания гранулоцитов, применение антибиотиков широкого спектра действия, антистафилококкового гамма-глобулина, антистафилококковой плазмы, препаратов, направленных на коррекцию нарушений иммунитета.

При эритробластотизе (красноклеточной гипоплазии) применяются трансфузии эритроцитной массы, преимущественно отмытых изотоническим раствором хлорида натрия и размороженных эритроцитов. При этом заболевании, как и при ГА, могут возникать показания к спленэктомии, а также к использованию иммунодепрессантов (глюкокортикоидные гормоны, 6-меркаптопурин, антилимфоцитарный глобулин и др.).

При агранулоцитозах иммунного генеза основным средством терапии являются глюкокортикоидные гормоны. Если заболевание осложняется тяжелыми инфекционными и гнойно-некротическими

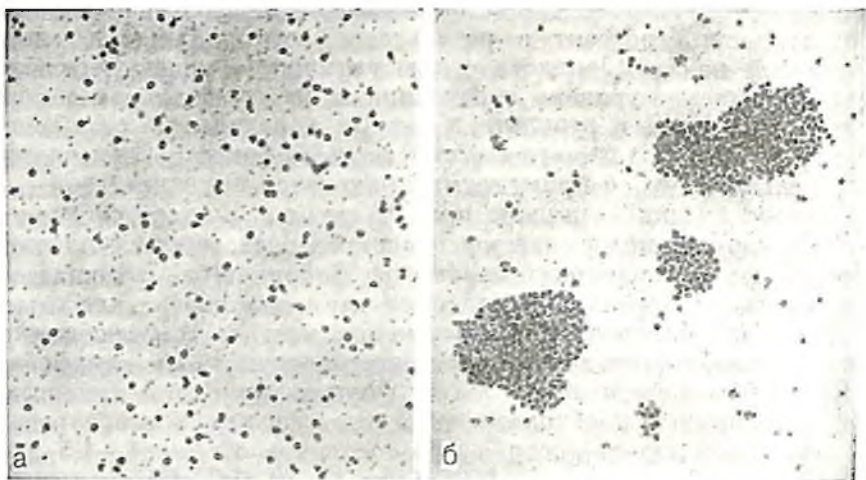


Рис. 12. Антилейкоцитарные лейкоагглютинирующие антитела.
а — отрицательный результат; б — положительный результат.

процессами, то возникают показания к трансфузиям лейкоцитной массы [Файнштейн Ф. Э. и др., 1980; Highby D., Burgnett D., 1980; Martis M. et al., 1981]. При противолейкоцитарной ауто- и изосенсибилизации обязательен подбор по системам HLA, NA — NB, ABO и резуса, что возможно в основном тогда, когда доноры — близкие родственники (братья, сестры, родители больного; рис. 12). Целесообразно пребывание больных агранулоцитозами в асептических (стерильных) условиях, при развитии инфекций применяют антибиотики, антистафилококковый гамма-глобулин, корректоры иммунитета.

Встречающиеся при различных формах лейкозов и злокачественных лимфом синдромы анемии, кровоточивости и агранулоцитоза служат показаниями для дифференцированного назначения компонентов крови и препаратов плазмы. Каждый из этих синдромов или их сочетание наблюдается при прогрессировании заболевания. Они могут становиться особенно выраженными при современной цитостатической терапии, противоопухолевый эффект которой сопровождается на определенном этапе лечения депрессией гемопоэза.

Для купирования анемии следует отдать предпочтение трансфузиям эритроцитной массы с интервалами 2—4 дня и более.

Кровоточивость, чаще обусловленная глубокой тромбоцитопенией, служит показанием к переливаниям тромбоцитной массы [Файнштейн Ф. Э., 1982; Menitove J., Aster R. H., 1983]. Если она связана с усилением фибринолиза, то используют эпсилона-аминокапроновую кислоту и трансфузии фибриногена.

При миелотоксическом агранулоцитозе в результате химиотерапии трансфузии лейкоцитной массы часто не сопровождаются

заметным увеличением общего числа лейкоцитов. В то же время при ее использовании на фоне лечения антибиотиками широкого спектра действия быстрее снижается температура, купируются инфекционные осложнения и язвенно-некротические процессы, инфекционные эпизоды возникают реже. При гемобластозах и других злокачественных новообразованиях можно использовать переливания лейкоцитной массы, заготовленной от больных хроническим миелолейкозом с высоким лейкоцитозом, находящихся в хронической фазе болезни. Такие лейкоциты недостаточно функционально полноценны, и их оптимальные разовые дозы составляют 50—100 млрд. клеток. Выраженная интоксикация редко возникает в период инфекционных осложнений на фоне агранулоцитоза в результате интенсивной цитостатической терапии. Для борьбы с интоксикацией используют неогемодез и гемодез, способствующие также профилактике печеночной недостаточности, отека головного мозга и других нарушений.

При соответствующих показаниях применяют кровезаменители гемодинамического действия (полиглюкин, реополиглюкин).

Трансфузионно-инфузионные средства широко используются в комплексной системе лечения цитостатической болезни. Миелотоксический агранулоцитоз с инфекционными осложнениями, глубокая тромбоцитопения с геморрагическим синдромом и малокровие требуют активной и адекватной гемокомпонентной терапии.

Для купирования геморрагического синдрома, обусловленного не только тромбоцитопенией, но и дефицитом плазменных факторов системы гемостаза, назначают также нативную, свежемороженную плазму, криопрепитат.

Согласно данным последних лет, возможно более частое развитие синдрома приобретенного иммунодефицита у больных гемофилией, которым применялись трансфузии VIII фактора свертывания крови, полученного от многих тысяч доноров, а не криопрепитат или компоненты крови, заготовленные от одного донора. Этот синдром был диагностирован у поворожденных при использовании обменных трансфузий крови.

Полагают, что синдром приобретенного иммунодефицита имеет инфекционную, вероятно, вирусную природу. Известны также сообщения о повышенной заражаемости цитомегаловирусами при трансфузиях лейкоцитной массы, заготовленной от многих доноров.

Для лечения инфекционно-воспалительных осложнений применяют иммунную антистафилококковую плазму, антистафилококковый иммуноглобулин в сочетании с антибиотиками широкого спектра действия, к которым чувствителен возбудитель.

При явлениях интоксикации и гемодинамических нарушениях используют кровезаменители соответствующей направленности действия. Выраженные язвенно-некротические поражения слизистых оболочек полости рта и желудочно-кишечного тракта могут стать показанием к парентеральному питанию на короткий отрезок времени.

Дифференцированное применение гемотерапии при геморрагических диатезах направлено на коррекцию нарушений отдельных звеньев системы гемостаза.

В основе часто встречающихся как наследственных, врожденных, так и приобретенных (симптоматических) тромбоцитопатий лежат различные нарушения полноценности тромбоцитов. Тромбоцитопатии могут протекать с постоянной или периодической тромбоцитопенией. Геморрагический синдром имеет различные локализацию и интенсивность.

Показаниями к трансфузиям тромбоцитной массы являются тромбоцитопатии с профузными кровотечениями или необходимость в их профилактике (подготовка больных к оперативному вмешательству, роды). С гемостатической целью в комплексной терапии многих форм тромбоцитопатий используют эpsilon-аминокапроновую кислоту, синтетические гормональные противозачаточные препараты — пифекундин, местранол, микрофоллин и др. (при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания или склонности к его развитию они противопоказаны). Применяют также адроксон и дицинон.

При идиопатической тромбоцитопенической пурпуре (болезни Верльгофа) с антитромбоцитарными аутоантителами трансфузии тромбоцитов обычно не используются, так как перелитые кровяные пластинки обычно разрушаются, не давая существенного гемостатического эффекта. Лечение основывается на дифференцированном применении глюкокортикоидных гормонов и цитостатических иммунодепрессантов (6-меркаптопурип, циклофосфан и др.), спленэктомии. Из гемотрансфузионных средств при глубокой анемии используют переливания свежезаготовленных, отмытых изотоническим раствором хлорида натрия или размороженных, индивидуально подобранных эритроцитов. Лишь при массивных кровотечениях, угрожающих жизни больного, переливают оптимальные дозы тромбоцитов, полученных лучше с помощью сепараторов клеток крови от ближайших родственников, подобранных по системе HLA.

Переливания тромбоцитной массы оправданы при выраженном тромбоцитопеническом геморрагическом синдроме, обусловленном повышенным разрушением тромбоцитов, не связанным с антитромбоцитарными антителами (экстракорпоральное кровообращение) или повышенным потреблением (фаза гипокоагуляции при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания).

Переливания тромбоцитов с профилактической целью в случаях глубокой тромбоцитопении и необходимости проводить интенсивную цитостатическую терапию не оправданы.

Наиболее частой формой малокровия являются железодефицитные анемии в результате повторных кровотечений — маточных, геморроидальных, при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, глистных инвазиях, грыже пищеводного отверстия диафрагмы и др. Различают агастральные, энтеральные и

алиментарные железodefицитные анемии. К ним относятся также ювенильный хлороз, анемия беременных и кормящих.

Патогенетическим средством лечения железodefицитных анемий являются различные препараты железа, назначаемые как внутрь, так и парентерально. Показания к трансфузиям эритроцитарной массы — необходимость быстрого купирования глубокого анемического синдрома с выраженной гипоксией, а также неэффективность или непереносимость железотерапии. При изосенсибилизации переливают свежезаготовленные отмытые изотоническим раствором хлорида натрия или размороженные эритроциты.

При железodefицитных анемиях переливания цельной крови не показаны. Исключения составляют случаи, осложняющиеся массивной кровопотерей. У таких больных для нормализации гемодинамики используют также полиглокин и реополиглокин.

При ПНГ переливания нативной свежезаготовленной эритроцитарной массы противопоказаны. Оправданы переливания свежезаготовленных, отмытых 3—5 раз изотоническим раствором хлорида натрия и размороженных эритроцитов, поскольку у этих больных часто возникает изосенсибилизация к лейкоцитам и тромбоцитам. Кроме того, в отмытой и размороженной эритроцитарной массе отсутствуют факторы, вызывающие усиление гемолиза (комplement и др.). С профилактической и лечебной целью используют антикоагулянты, так как у больных часто возникают тромбозы различной локализации. Иногда применяют иммунодепрессивные препараты — глюкокортикоидные гормоны, циклофосфат и др.

При мегалобластных анемиях, обусловленных дефицитом витамина В₁₂, иногда с дефицитом фолиевой кислоты, патогенетическими средствами терапии являются витамины В₁₂ и фолиевая кислота, которые применяют как для купирования анемического синдрома и других проявлений заболевания, так и для профилактики рецидивов.

При пернициозной анемии и неэффективности витамина В₁₂ назначают в качестве иммунодепрессанта глюкокортикоидные гормоны, способствующие регенерации слизистой оболочки кишечника, повышению секреции, снижению титра аутоантител к парietальным клеткам.

Когда заболевание протекает с глубокой анемией и выраженными клиническими проявлениями гипоксии или анемической комой, наряду со специфической адекватной терапией показаны трансфузии эритроцитарной массы, цельной крови как средство реанимации. Их рекомендуют переливать в дозах 300—500 или 700—1000 мл соответственно до выведения больного из тяжелого состояния. Показаны также трансфузии полиглокина, реополиглокина и других кровезаменителей.

Агастральная анемия возникает спустя 2—8, реже 10 лет после тотальной гастрэктомии без профилактического лечения витамином В₁₂. Его дефицит, часто сочетающийся с недостатком железа, может развиться и после частичной резекции желудка.

Нередко эта форма малокровия обусловлена дефицитом фолиевой кислоты. Переливания эритроцитарной массы назначают при недостаточной эффективности витамина В₁₂, фолиевой кислоты, препаратов железа.

В отличие от других форм мегалобластных анемий малокровие при спру обычно бывает неглубоким. Особенности его патогенеза требуют назначения фолиевой кислоты, витамина В₁₂, препаратов железа и калия, панкреатина на фоне длительно применяемой диеты без растительного белка. К трансфузиям эритроцитарной массы прибегают редко.

Анемия, обусловленная инвазией широким лентецом, обычно витамином В₁₂-дефицитная, она возникает в результате нарушения абсорбции этого витамина. Человек заражается при употреблении сырой или недостаточно обработанной рыбы. Лечение заключается в изгнании паразита, но обязательно на фоне применения витамина В₁₂. При выраженной анемии назначения дегельминтизации должна предшествовать витаминотерапия. Возможны рецидивы малокровия. Показания к переливаниям эритроцитарной массы возникают лишь в случаях глубокого малокровия и недостаточной эффективности витамина В₁₂.

Глава 16

АСЕПТИЧЕСКИЙ БЛОК

Современный противинфекционный режим, особенно для больных с глубокими (нейтрофилов менее $1 \cdot 10^9/\text{л}$) агранулоцитозами и выраженной иммунологической депрессией основан на использовании изоляторов. Они применяются для профилактики различных экзогенных и эндогенных инфекций [Коробченко З. А. и др., 1971; Вашков В. И. и др., 1976; Блага М. и др., 1977; Гаврилов О. К. и др., 1977; Файнштейн Ф. Э. и др., 1978; Bodey J. P. et al., 1968; Asasa J., 1982]. Существует несколько конструкций изоляторов, в частности, с подачей или без подачи стерильного воздуха, в виде палатки или палаты. Реже это самостоятельное отделение, состоящее из нескольких боксов. Асептические условия создаются с помощью подачи стерильного воздуха, УФ облучения, распыления химических веществ, обработки дезинфицирующими растворами и др. Наибольшая чистота изолятора достигается пропусканием ламинарного потока (с обменом 300 объемов в час и более) профильтрованного воздуха.

Воздух в изоляторах распределяется по помещению вертикально (от потолка к полу) или горизонтально (от стены к стене). Скорость движения воздуха составляет 0,3—0,5 м/с. Частицы более 0,3 мкм задерживаются в фильтрах. Предпочтительнее использовать палату-изолятор с горизонтальным потоком воздуха.

В настоящее время имеются портативные и стационарные палаты-изоляторы, а также блоки, состоящие из 2 палат и более с ламинарным потоком воздуха.

Палата-изолятор или специальный асептический блок должны обеспечивать максимально асептические условия, определенный комфорт для больного и связь с внешним миром.

За сутки до поступления больных в палате с помощью аэрозольных баллонов распыляют смесь бактерицидных веществ, приготовленных на основе гексахлорафена.

Микробиологическими исследованиями установлено, что в палатах с таким ламинарным потоком до поступления больного воздух практически стерильный.

Больной проходит 4-дневную подготовку в виде сапации желудочно-кишечного тракта и кожных покровов (полоскания рта, прием не всасывающихся антибиотиков), у него сбривают волосы, стригут ногти, напачивают ванны с гексахлорафеном или раствором йодистого мыла, протирают кожу 70° спиртом, применяют мазовые аппликации с антибиотиками.

После этого больного помещают в изолятор, где перечисленные процедуры продолжают под бактериологическим контролем.

В палате-изоляторе без ламинарного потока воздуха асептические условия обеспечиваются с помощью УФ облучения и обработки дезинфицирующими растворами [Абакумов Е. М., Богоявленская М. П., 1978; Абакумов Е. М., 1982; Jates J. W., Holland J. F., 1973; Bodey J. P., Rodriguez V., 1975].

В центральном научно-исследовательском институте гематологии и переливания крови создан асептический блок с 8 боксами. В него подают очищенный с помощью специальных фильтров воздух, обеспечивая 50-кратный обмен в палатах и 10-кратный — в других помещениях. Вентиляционная система создает каскадный перепад давления в помещениях и тем самым воздушную изоляцию палат, в которых поддерживается избыточное давление воздуха. С целью снижения турбулентности потока воздуха в палатах его подают через перфорированную панель всей площади потолка, а вытяжка расположена в нижней зоне у входа. Наряду с этим используется УФ облучение, помещения обрабатывают дезинфицирующими растворами.

Каждая из 8 палат имеет отдельный санузел, кровать для больного, тумбочку, радиоприемник, телефон, телевизор, потолочные и настенные светильники, бактерицидные лампы (БУВ-30 в палате и БУВ-15 в санузле), штатив для трансфузий крови и других сред. Связь больных с постом медицинской сестры осуществляется при помощи световой и звуковой сигнализации, с родственниками — по телефону.

Кроме того, в асептическом блоке имеются раздаточная пицца с электроплитой, сушильно-стерилизационными шкафами, столом, мойкой и навесными шкафами для посуды. Пицца доставляется из общей кухни в закрытых кастрюлях. В раздаточной ее подвергают термической обработке, доводя первые блюда до кипения. Хлеб завертывают в специальный матерчатый мешок и помещают в сушильно-стерилизационный шкаф на 5 мин при 170°С. Овощи и фрукты моют горячей водой, питьевую воду кипятят и в охлаж-

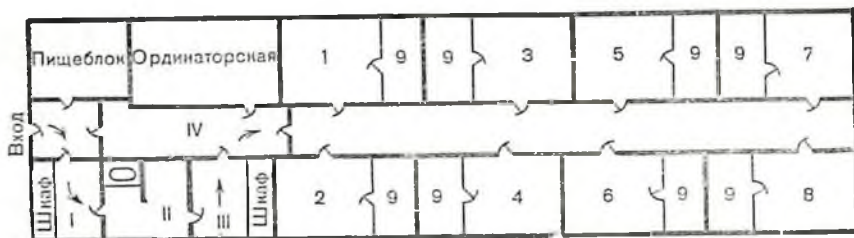


Рис. 13. Схема планировки асептического блока.

I — шлюз для снятия верхней одежды сотрудников; II — шлюз для надевания стерильной одежды; III — шлюз для хранения стерильной одежды; IV — служебный отсек; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 — боксы для больных; 9 — санузлы.

денном виде разливают в графинь. Для каждого больного имеется посуда, хранящаяся в отдельных матерчатых мешках, которая стерилизуется в сушильно-стерилизационном шкафу при 170°C в течение 1 ч.

Санитарный пропускник состоит из 3 шлюзов (рис. 13). В одном из них сотрудники снимают верхнюю одежду и обувь, убирают ее в предназначенные для этих целей шкафы, надевают тапочки, моют руки в дезинфицирующем растворе и переходят во 2-й шлюз, разделенный красной полосой на две половины, одна из которых является асептической; здесь они надевают стерильную спецодежду, маску, снова моют руки и через 3-й шлюз, где хранится стерильное белье, входят в служебный отсек. В нем расположены ординаторская, туалет для сотрудников, в коридоре находятся каталки, передвижной столик для раздачи пищи и медицинские весы.

Белье больных и спецодежду медицинского персонала автоклавуют, мягкий инвентарь подвергают обработке в дезкамере. Упаковки с системами для переливания крови, лекарственными препаратами, ампулы с кровью и другие предметы, доставляемые в асептический блок, протирают тампонами, смоченными в дезинфицирующем растворе, и облучают УФ лампами в течение 40—60 мин.

Ежедневная влажная уборка помещений производится не менее 3 раз с помощью дезинфицирующих растворов.

Дезинфицирующими растворами обрабатывают не только помещение и все предметы, находящиеся в нем, но и больных. Генеральная уборка в палатах осуществляется после выписки каждого больного.

Во время включения бактерицидных ламп больные надевают защитные очки и укрываются одеялами.

Для борьбы с эндогенной (главным образом кишечной) инфекцией назначают внутрь неадсорбируемые антибиотики: канамицин по 4 г/сут, полимиксин по 1 г/сут, ристамицин по 1,5 г/сут, нистатин по 5 000 000 ЕД/сут. С этой же целью применяют гентамицин, ванкомицин и др.

Все сотрудники работают в стерильных халатах, шапочках-масках, бахилах, входят в палаты, предварительно обработав руки дезинфицирующим раствором.

Лечение больных в асептических палатах осуществляется до купирования медикаментозной гранулоцитопении и восстановления других показателей гемопоэза. Дальнейшая терапия проводится как в стерильном блоке, так и в общем стационаре.

Санитарно-бактериологический контроль воздуха, горизонтальных поверхностей помещения, постельного и нательного белья, перевязочного материала, инструментов, систем для инфузионно-трансфузионной терапии, пицци осуществляется не реже 1 раза в неделю. Посевы крови, мочи, мазки из зева изучаются один раз в 7—10 дней.

Проведенные бактериологические исследования подтвердили высокую чистоту воздуха в асептических палатах, в 20 раз превосходящую чистоту воздуха в общем стационаре. Общая обсемененность предметов в асептическом блоке была в 10 раз ниже, чем в общих палатах [Голосова Т. В. и др., 1978].

Показанием для помещения больного в изолятор служит глубокая гранулоцитопения, нередко сопровождаемая другими видами иммунологической недостаточности. Эти явления развиваются параллельно основному заболеванию или становятся результатом интенсивной цитостатической терапии и расцениваются как повышенный риск развития инфекционных осложнений [Гаврилов О. К. и др., 1977; Воробьев А. И., Бриллиант М. Д., 1977].

Асептические изоляторы дают больше возможностей для современных комбинированных программ цитостатической терапии, сопровождающейся клинико-гематологическим эффектом и одновременно глубокой депрессией гемопоэза и иммунитета.

Накопленный опыт работы убеждает в целесообразности лечения в асептическом блоке больных агранулоцитозами, цитостатической болезнью, которым применяется трансплантация костного мозга на фоне интенсивной иммунодепрессивной подготовки [Баранов А. Е. и др., 1975; Баранов А. Е., Надеждина Н. М., 1978; Мартынова В. А. и др., 1978].

Надо отметить, что одинаковая степень гранулоцитопении неоднозначно проявляется в частоте и тяжести инфекционных осложнений. Например, при числе нейтрофилов менее $0,7 \cdot 10^9/\text{л}$ риск развития инфекции при гипопластической анемии меньше, чем при агранулоцитозах.

Тяжелые инфекционные осложнения (в частности, пневмония) при лечении больных в асептических изоляторах развиваются приблизительно в 2 раза реже, чем у больных в общем стационаре, и легче купируются.

Поскольку в стерильных (асептических) палатах создан определенный комфорт (телевизор, радио, телефон, видеотелефон), больные обычно хорошо переносят одиночество. В тех единичных случаях, когда изоляция отрицательно влияет на психику, больных переводят в общее отделение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

К главе 1

- Алмазов В. А., Лапогников В. А. Некоторые вопросы гуморальной и гормональной регуляции гранулоцитопоэза. — В кн.: Управляемый биосинтез и биофизика популяций. Красноярск, 1969, с. 318.
- Аркин М. И. Методика исследования при жизни костного мозга. — В кн.: Клиника болезней крови и кроветворных органов. Л., 1928, с. 34.
- Вопросы теоретической и клинической гематологии/Под ред. Е. Д. Гольдберга. — Томск: Изд. Томск. ун-та, 1967. — 184 с.
- Вопросы патофизиологии регенерации крови/Под ред. Я. Г. Ужанского. — Свердловск, 1968. — 144 с.
- Заварзин А. А. Очерки эволюционной гистологии крови и соединительной ткани. — М.: Медгиз, 1945—1947, вып. 1—2.
- Крюков А. Н. Атлас крови. — М.: Медгиз, 1946. — 39 с.
- Максимов А. А. Основы гистологии. Учение о клетке. — Л., 1925, т. 1. — 216 с.
- Мошечев А. Я. Динамика кроветворения. — М.: Медицина, 1984. — 176 с.
- Наследственные апемии и гемоглобинопатии/Под ред. Ю. Н. Токарева (СССР), С. Р. Холлап (ВНР), Х. Ф. Корраль-Альмонте (Куба). — М.: Медицина, 1983. — 335 с.
- Новое в гематологии/Под ред. А. И. Воробьева, Ю. И. Лорис. — М.: Медицина, 1974. — 272 с.
- Петров Р. В., Швец В. И. Взаимодействие стволовых кроветворных клеток с лимфоцитами. — Пробл. гематол., 1973, № 10, с. 48.
- Румянцев А. В. Культура тканей вне организма и их значенне в биологии. — М., 1932. — 324 с.
- Терентьева Э. И., Файнштейн Ф. Э., Козинец Г. И. Некоторые аспекты пормального кроветворения. — Пробл. гематол., 1974, № 1, с. 3.
- Ужанский Я. Г. Физиологические механизмы регенерации крови. — М., 1968. — 264 с.
- Федоров Н. А., Казегелидзе М. Г. Эрптропоэтин. — М.: Медицина, 1973. — 191 с.
- Хлопин Н. Г. Общебиологические и экспериментальные основы гистологии АН СССР. — Л., 1946. — 491 с.
- Чертков И. Л., Воробьев А. И. Современная схема кроветворения. — Пробл. гематол., 1973, № 10, с. 3.
- Чертков И. Л., Фриденштейн А. Я. Клеточные основы кроветворения. — М.: Медицина, 1977. — 272 с.
- Чертков И. Л., Гуревич О. А. Стволовая кроветворная клетка и ее микроокружение. — М.: Медицина, 1984. — 238 с.
- Bredley T. R., Metcalf D. The growth of mous bone marrow cells in vitro. — Aust J. exp. Biol. med. Sci., 1966, vol. 44, p. 287.
- Bruce D. L., Lin T. S., Bruce W. R. Reduction of CFU sensitiviti to ara-C by halothan.—Cancer Res., 1970, vol. 30, p. 1803—1805.
- Ehrlich P. Farbanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes. — Berlin, 1891.
- Haas R. J., Flad H. D., Fliedner T. M. et al. — Correlation between cytokinetically resting lymphocytes and bone marrow restoration. — Blood, 1973, vol. 42, p. 209—218.
- Lajtha L. G. Kinetics of the haemopoetic stem cells. — Haematologia, 1971, vol. 5, p. 459.

- Maximov A. A.* Der Lymphocyte als gemeinsame Stammzellen der verschiedenen Blutelemente in der embryonalen Entwicklung und in postfoetalen Leiden der Säugetiere. — *Folia haemat.*, 1909, Bd 8, S. 125—134.
- McCulloch E. A., Gregory C. J., Till J. E.* Cellular communication early in haemopoietic differentiation. — In: *Haemopoietic stem cells.* — Amsterdam, 1973, p. 183.
- Metcalf D.* Haemopoietic colonies. — Berlin: Springer, 1977. — 227 p.
- Moore G. E.* Working with human cell lines. — *Lancet*, 1970, vol. 2, p. 978.
- Naegeli O.* Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. — Leipzig; Viet and Comi, 1908.
- Rappenheim A.* Morphologische Hamatologie. — Leipzig, 1919.
- Till J. E.* Overlap error in counts of splenic colonies. — *Ser. haematol.*, 1972, vol. 5, p. 5.
- Till J. E., McCulloch E. A.* Comparison of CFU-S and CFU-C. — In: *In vitro culture of hemopoietic cells.* Rijswijk, 1972, p. 96.
- Virchow R.* Ueber Weisses Blut. — *Fror. neue Notizen*, 1845, vol. 780, p. 151.

К главе 2

- Абдулкадыров К. М., Теодорович В. П.* О возможности проведения дифференциальной диагностики между гипо- и апластической анемиями. — В кн.: *Материалы итог. науч. сессии Ленинград. науч.-исслед. ин-та гематол. и перелив. крови.* — Л., 1968, с. 57—58.
- Идельсон Л. И., Дидковский Н. А., Ермильченко Г. В.* Гемолитические анемии. — М.: Медицина, 1975. — 288 с.
- Михайлова Е. А., Турбина Н. С., Сукиасова Т. Г.* Некоторые вопросы патогенеза пароксизмальной ночной гемоглобинурии. — *Пробл. гематол.*, 1980, № 6, с. 23—27.
- Мугамедзянова Г. С.* Гипопластические анемии у детей. — М.: Медицина, 1970, 256 с.
- Турбина Н. С.* Вопросы классификации гипопластической анемии. — *Пробл. гематол.*, 1977, № 3, с. 3—7.
- Устинова Е. П.* Некоторые особенности симптоматической аутоиммунной гемолитической анемии. — *Сов. мед.*, 1981, № 4, с. 47—50.
- Файнштейн Ф. Э., Зотиков Е. А., Турбина Н. С.* и др. Новые данные о патогенезе аутоиммунной гемолитической анемии и их клиническом значении. — *Гематол. и трансфузиол.*, 1983, № 6, с. 9—12.
- Файнштейн Ф. Э.* Апластические и гипопластические анемии. — М.: Медицина, 1965. — 287 с.
- Федоровская Н. А., Носкова Ю. К.* Диагностическая ценность исследования материала трепанобиопсии у больных гипо- и апластической анемией. — *Пробл. гематол.*, 1975, № 8, с. 56.
- Alter B. P., Potter N. U., Li F. P.* Classification and etiology of the aplastic anaemias. — *Clin. Haemat.*, 1978, vol. 7, p. 431.
- Boycott A. E.* The blood as a tissue: Hypertrophy and atrophy of the red corpuscles. — *Proc. roy. Soc. Med.*, 1929, vol. 22, p. 15.
- Camitta B. M., Nathan D. G., Forman N.* et al. Posthepatic severe aplastic anemia: An indication for early bone marrow transplantation. — *Blood*, 1974, vol. 43, p. 473—483.
- Levitt L. J., Ries C. A., Greenberg P. L.* Pure white-cell aplasia antibody-mediated autoimmune inhibition of granulopoiesis. — *The new Engl. J. Med.*, 1983, vol. 308, p. 1141—1146.
- Lewis S. M., Path F. R. C., Vervulgen R. L.* — In: *Progress in hematology. Dyserythropoiesis and dyserythropoietic anemias.* — New-York, London, 1973, vol. 8, p. 99—129.
- Thomas E. D., Storb R.* Acquired severe aplastic anemia: Progress and perplexity. — *Blood*, 1984, vol. 64, N 2, p. 325—328.

- Абдулкадыров К. М.* О развитии гипопластического состояния кроветворения при беременности. — Сов. мед., 1966, № 1, с. 122—125.
- Аполлонова Л. А., Идельсон Л. П.* Определение железа в моче при проведении пробы с десфералом. — Лаб. дело, № 12, с. 51.
- Афанасьев Б. В., Алмазов В. А.* Родоначальные кроветворения клетки человека. — Л.: Наука, 1985. — 204 с.
- Багдасаров А. А., Иемениова И. М., Хохлова М. П., Маланина В. И.* Материалы по статическому анализу лейкозов. — Пробл. гематол., 1958, № 6, с. 3—10.
- Бенедиктов И. И., Клюкина И. П.* Беременность как причина изоиммунизации к лейкоцитарным антигенам плода. — Пробл. гематол., 1970, № 14, с. 54—55.
- Владимирская Е. Б., Торубарова Д. А., Кошель И. В.* Колониеобразующая активность стромальных предшественников макроцитов костного мозга при лейкозах и гипоплазиях кроветворения. — Бюлл. exper. биол., 1981, № 3, с. 279—281.
- Воробьев А. И., Бриллиант М. Д.* О разных популяциях эритроцитов при некоторых анемических состояниях. — В кн.: Вопросы биофизики, биохимии и патологии эритроцитов, 1961, вып. 2, с. 226—233.
- Гроздов Д. М., Полстяная А. В.* Особенности спленэктомии у больных гипопластической (апластической) анемией. — Пробл. гематол., 1966, № 6, с. 19—27.
- Гудим В. И., Москалева Г. П., Иванова В. С.* Об ингибиторах эритропоэза у больных с апластической анемией. — Бюлл. exper. биол. и мед., 1974, № 7, с. 28—30.
- Давыдовский И. В.* Анализ секционного материала патологоанатомических отделений больниц, институтов и родильных домов за 1928—1932 гг. — Арх. пат., 1940, т. 6, вып. 3, с. 3.
- Димитров Д. Я.* Анемии беременных/София: Медицина и физкультура, 1980.
- Епифанов И. С.* Спленэктомия в комплексном лечении гематологических больных. — В кн.: Вопр. перел. крови и клин. медицины. Киров, 1965, с. 302—307.
- Зотиков Е. А., Григорьева Т. М., Турбина Н. С., Михайлова Е. А.* Диагностическая ценность обнаружения фракции атипично легких эритроцитов при пароксизмальной ночной гемоглобинурии. — Гематол. и трансфузиол., 1983, № 6, с. 36—38.
- Идельсон Л. И.* Нарушение порфиринового обмена в клинике. — М.: Медицина, 1968. — 183 с.
- Идельсон Л. И., Дидковский Н. А., Ермильченко Е. В.* Гемолитические анемии. — М.: Медицина, 1975. — 288 с.
- Карпенко Б. И., Войтечко Г. А., Польшченко В. И.* Роль нестицидов в развитии заболеваний крови (обзор литературы). — Пробл. гематол., 1972, № 8, с. 44—46.
- Колесникова А. И.* Культуры кроветворных клеток в гематологии. — Тер. арх., 1983, № 2, с. 122—130.
- Куздымбаева Р. С., Турбина Н. С.* Изучение гранулоцитопоза методом агаровых культур клеток костного мозга у больных гипопластической анемией. — Пробл. гематол., 1978, № 3, с. 34—37.
- Лагутина Н. Я., Чижова А. И., Кочемасов В. В., Файнштейн Ф. Э.* К вопросу о роли сосудистых факторов в генезе кровотоочивости при гипопластической анемии. — Пробл. гематол., 1972, № 2, с. 12—15.
- Любимова Л. С., Турбина Н. С., Розанова Н. С., Ярустовская Л. Э.* О сочетании туберкулеза с гипо-апластическими анемиями. — Пробл. гематол., 1968, № 11, с. 10—12.
- Новикова Э. З.* Рентгенологические изменения при заболеваниях системы крови. — М.: Медицина, 1982. — 256 с.
- Петренко В. М.* Иммунологические показатели крови больных гипо- и апластическими анемиями. — Тезисы докл. 39-го пленума Ученого совета Центрального ин-та гематологии и переливания крови. М., 1960, с. 81.

- Петров Р. В.* Иммунология и иммуногенетика. — М.: Медицина, 1976. — 336 с.
- Розанова Н. С.* Патологическая анатомия гипопластической анемии. — Пробл. гематол., 1966, № 6, с. 45—53.
- Романова А. Ф.* Применение кортикостероидных гормонов и андрогенов в комплексной терапии больных гипо- и апластической анемией. — В кн.: Материалы Укр. конф. Всесоюзного научного об-ва гематологов и трансфузиологов. Киев, 1975, с. 121—123.
- Рябов С. И.* Половые железы и кровь. — Л.: Медицина, 1971. — 160 с.
- Сас Г. О.* О функции селезенки. — Клин. мед., 1962, № 11, с. 25—32.
- Сюбаева П. И.* Значение иммунологического исследования костного мозга при некоторых заболеваниях системы крови. — Пробл. гематол., 1970, № 12, с. 18—22.
- Тареев Е. М., Апросина З. Г., Гусейнова Л. А.* и др. Обнаружение маркеров вирусов гепатита А и В в костном мозге больных хроническим активным гепатитом. — Вестн. АМН, 1980, № 6, с. 3—8.
- Торубарова И. А.* К вопросу о состоянии стромы костного мозга при гипоплазиях кроветворения у детей. — Пробл. гематол., 1977, № 11, с. 31—35.
- Торубарова И. А., Кошэль И. В., Савицкий А. К.* и др. Факторы, определяющие прогноз гипопластической анемии у детей. — Пробл. гематол., 1980, № 6, с. 3—6.
- Турбина Н. С.* Прогнозирование гипопластической анемии. — Пробл. гематол., 1977, № 7, с. 48—50.
- Турбина Н. С., Адо М. А., Гласко Е. Н., Фетисов В. В.* Случай сидеробластной анемии. — Пробл. гематол., 1975, № 8, с. 52—53.
- Турбина Н. С., Родина Р. И., Соболева Ю. Г.* и др. Вопросы гемолиза при гипо- и апластических анемиях. — Пробл. гематол., 1971, № 6, с. 36—43.
- Турбина Н. С., Родина Р. И., Соболева Ю. Г.* и др. К вопросу о нарушении обмена железа у больных гипо- и апластической анемией. — Пробл. гематол., 1971, № 10, с. 3—8.
- Турбина Н. С., Розанова Н. С., Отставнова Е. И.* и др. Влияние беременности на течение гипопластической анемии. — Сов. мед., 1973, № 8, с. 52—57.
- Турбина Н. С., Розанова Н. С., Фриновская И. В.* и др. Гипопластическая анемия и беременность. — Материалы к преподаванию болезней крови. Воронеж, 1972, с. 4—6.
- Турбина Н. С., Соболева Ю. Г., Розанова Н. С.* и др. К вопросу о применении десферала в клипке. — В кн.: Материалы 43-го Пленума ученого совета института гематологии и переливания крови, 1967, т. 11, с. 207—208.
- Устинова Е. И.* Некоторые особенности симптоматической аутоиммунной гемолитической анемии. — Сов. мед., 1981, № 4, с. 47—50.
- Файнштейн Ф. Э., Турбина Н. С.* Некоторые новые данные о гипопластической анемии. — В кн.: Материалы 2-го Республ. съезда гематологов и трансфузиологов Белоруссии. Минск, 1973, с. 136—137.
- Файнштейн Ф. Э., Турбина Н. С., Родина Р. И.* и др. Гипопластическая анемия, протекающая с синдромом ПНГ, и некоторые вопросы дифференциальной диагностики. — Пробл. гематол., 1972, № 3, с. 3—7.
- Файнштейн Ф. Э., Турбина Н. С., Шишина Р. И.* и др. Особенности кроветворения у больных гипопластической анемией. — Клин. мед., 1975, № 10, с. 111—115.
- Федоровская Н. А.* Метод дифференцированного комплексного лечения больных гипопластической анемией после спленэктомии. — Гематол. и трансфузол., 1983, № 6, с. 13—14.
- Фетисов В. В., Терсигьева Э. И., Турбина Н. С.* О железосодержащих включениях в плазматических клетках костного мозга при гипопластической анемии. — Арх. анат., 1973, № 6, с. 85—87.
- Фриденштейн А. Я., Дурья Е. А.* Клеточные основы кроветворного микроокружения. — М.: Медицина, 1980. — 215 с.
- Чертков П. Л., Воробьев А. И.* Современная схема кроветворения. — Пробл. гематол., 1973, № 10, с. 3—13.
- Aach R. D., Kahn R. A.* Post-transfusion hepatitis, current perspectives. — Ann. intern. Med., 1980, vol. 92, N 4, p. 539—546.

- Abdou I. N., Verdirame J. D., Amare M., Abdou N. L.* Heterogeneity of pathogenetic mechanisms in aplastic anemia. — *Ann. intern. Med.*, 1981, vol. 95, p. 43—50.
- Adams J. A., Barrett A. J.* Haematopoietic stimulators in the serum of patients with severe aplastic anaemia. — *Brit. J. Haemat.*, 1982, vol. 52, N 2, p. 327—335.
- Alexanian R.* Erythropoietin and erythropoiesis in anemic man following androgens. — *Blood*, 1969, vol. 33, p. 564—570.
- Anderson M. J.* The emerging story of a human parvovirus-like agent. — *J. Hyg. Camp.*, 1982, vol. 89, p. 1—10.
- Arimori S., Nakata J., Okishi T., Tanasugi K.* Idiopathic hypoplastic anemia: a follow up studies on treatment and prognosis of our 122 case. — *Acta haemat. Jap.*, 1973, vol. 36, N 11, p. 3—10.
- Bacigalupo A., Podesta M., Van Lint M. T.* et al. Severe aplastic anemia: Correlation of in vitro test with clinical response to immunosuppression in 20 patients. — *Brit. J. Haemat.*, 1981, vol. 47, N 3, p. 423—432.
- Bessis M. C., Breton-Gorius J.* Ferritin and ferruginous micells in normal erythroblasts and hypochronic hypersideremic anemias. — *Blood*, 1959, vol. 14, N 4, p. 423—432.
- Bettini R., Giardina G., Lenotti M. A.* Le anemie sideroblastische. — *Rif. Med.*, 1982, vol. 97, p. 101—108.
- Bickel H., Gaumann E., Keller-Schierlain W.* et al. Über eisenhaltige Wachstumsfaktoren der Sideramine und ihre Antagonisten, die eisenhaltigen Antibiotika Sederomycine. — *Experientia*, 1960, vol. 16, p. 129—133.
- Boggs D. R., Boggs S. S.* The pathogenesis of aplastic anemia: A defective pluripotent hematopoietic stem cell with inappropriate balance of differentiation and self-replication. — *Blood*, 1976, vol. 48, N 1, p. 71.
- Bothwell T. H., Hurtado A. V., Donohue D. M., Finch C. A.* Erythrokinetics. IV. The plasma Iron Turnover as a Measure of Erythropoiesis. — *Blood*, 1957, vol. 12, N 5, p. 409—427.
- Bottomley S. S.* Sideroblastic anaemia. — *Clin. Haemat.*, 1982, vol. 11, N 2, p. 389—409.
- Brüscke G.* Für physiologie und pathophysiologie des siderocyten. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1962, Bd 92, II 7, S. 202.
- Camitta B. M., Nathan D. G., Forman E. N.* et al. Posthepatic severe aplastic anemia: An indication for early bone marrow transplantation. — *Blood*, 1974, vol. 43, p. 473—483.
- Camitta B. M., Storb R., Thomas E. D.* Aplastic anemia. Pathogenesis, diagnosis, treatment, and prognosis. — *New Engl. J. Med.*, 1982, vol. 306, N 12, p. 712—718.
- Champlin R. E., Reig S. A., Sparkes R. S., Gale R. P.* Bone marrow transplantation from identical twins in the treatment of aplastic anaemia: applications for the pathogenesis of the disease. — *Brit. J. Haemat.*, 1984, vol. 56, p. 455—463.
- Clark D. A., Desspris E. N., Krantz S. B.* Studies on pure red cell aplasiy. XI. Resultes of immunosuppressive treatment of 37 patients. — *Blood*, 1984, vol. 63, N 2, p. 277—286.
- Clauvel J. P., Vainchenker W., Herrera A.* et al. Treatment of Pure red cell aplasia by hugh dose intravenous immunoglobulins. — *Acta haemat.*, 1983, vol. 70, p. 380—381.
- Cooper R. G., Webster L. T., Junr A., Harris J. W.* A role of mitochondria in iron metabolism of developing erythrocytes. — *J. clin. Invest.*, 1963, vol. 42, p. 926.
- Cornaglia-Ferraris P., Chio R., Mori P.* et al. T-gamma lymphocytes in acase of congenital hypoplastic anemia (Diamond-Blackfau syndrome). — *Haematologica*, 1981, vol. 66, N 3, p. 269—278.
- Crosby W. H.* Siderocytes and the spleen. — *Blood*, 1957, vol. 12, N 2, p. 165—170.
- Dacie J. V., Lewis S. M.* Paroxymal nocturnal hemoglobinuris: variation in clinical severity and association with bone marrow hypoplasia. — *Brit. J. Haemat.*, 1961, vol. 7, N 4, p. 442—457.

- Dessypris E. N., McKee G. L., Metzontonakis C.* et al. Pure red cell aplasia associated with chronic granulocytic leukemia. — Brit. J. Haemat., 1981, vol. 48, N 2, p. 217—225.
- Ding Xun-Jie, Li Yuan, Ding Yur.* Chromosome changes in patients with chronic benzene poisoning. — Chinese med. J., 1983, vol. 96, N 9, p. 681—685.
- Erschler W. B., Ross J., Finlay L., Shahidi N. T.* Bone Marrow microenvironment defect in congenital hypoplastic anemia. — New Engl. J. Med., 1980, vol. 302, p. 1321—1327.
- Fitchen J. H., Cline M. J.* Serum Inhibitors of Myelopoiesis. — Brit. J. Haemat., 1980, vol. 44, p. 7—16.
- Foon K. A., Motsuyasu R. T., Schroff R. W.* et al. Immunologic defects in young male patients with hepatitis-associated aplastic anemia. — Ann. Intern. Med., 1984, vol. 100, p. 657—662.
- Geary C. G., Dawson D. W., Stitani P. H., Allison H. A.* et al. An Association between Aplastic Anaemia and sideroblastic Anemia. — Brit. J. Haemat., 1974, vol. 27, p. 337—344.
- Gordon-Smith E. C., Gordon M. Y.* Bone marrow fibroblast function in relation to granulopoiesis in aplastic anaemia. — Brit. J. Haemat., 1983, vol. 53, p. 483—489.
- Gordon M. Y., Hibbin J. A., Dowding C.* et al. Uncommitted human haemopoietic progenitor cells (UIIPC) adhere to marrow stromal culture that contain flat cells and fibroblasts. — Exp. Hematol., 1984, vol. 12, p. 387.
- Hanada T., Abe T., Adachi Y.* Immune-mediated inhibition of erythropoiesis in pure red cell aplasia. — Acta haemat. Jap., 1984, vol. 47, p. 1383—1388.
- Hanai J., Tsuji M., Okada M., Tsukaguchi M.* Aplastic anemia with hypergammaglobulinemia, systemic plasmocytosis and positive RA test. — Acta Haemat. Jap., 1980, vol. 43, N 4, p. 689—699.
- Hartman H. G., Pees H. W., Jutsler G. A., Scheurlen P. G.* Remission induction in a patient with severe aplastic anemia and renal failure by immunosuppressive treatment including antithymocyte globulin. — Blut, 1982, vol. 45, p. 275—278.
- Heimpel H., Heit W.* Drug-induced aplastic anaemia: Clinical Aspects. — Clin. Haemat., 1980, vol. 9, N 3, p. 641—662.
- Hoffman R., Zanjani E. D., Lutton J. D.* et al. Suppression of erythroid-colony formation by lymphocyte from patients with aplastic anemia. — New Engl. J. Med., 1977, vol. 296, p. 10.
- Israels M. C., Wilkinson Y. F.* Idiopathic aplastic anaemia incidence and management. — Lancet, 1971, i, p. 63.
- Jepson J. H.* Hypoplastic anemia. Pathophysiology and therapy. — Med. Clin. N. Amer., 1973, vol. 57, N 4, p. 1079—1094.
- Juneja H. S., Gardner F. H., Minguell J. J., Helmer R. E.* Abnormal marrow fibroblasts in aplastic anaemia. — Exp. Hematol., 1984, vol. 12, p. 221—230.
- Kanamaru A., Hara H., Nagai K.* Hemopoietic stem cells and their regulatory factors in aplastic anemia. — Acta Haemat. Jap., 1981, vol. 44, N 7, p. 1332—1340.
- Kaznelson P.* Zur Entstehung der Blut Plattchen. — Verh. Deut. Ges. Int. Med. Kong., 1922, Bd 34, S. 557.
- Keiderling W., Heimple H., Dobler H. Y.* Red cell turnover studies using Cr⁵¹ in 50 cases of aplastic anaemia. — Proc. 9-th Soc. Cong. Haemat. Lisabon, 1963, p. 1414.
- Keiser G.* Panmyelopathien—aplastische Anamie. — Ther. Umsch., 1973, Bd 30, H 11, S. 777.
- Khelif A., Vuvan H., Tremisi J. P.* et al. Remission of acquired pure red cell aplasia following plasma exchanges. — Scand. J. Haemat., 1985, N 34, p. 13—15.
- Knospe W. H.* Hematopoietic microenvironment Role of sinusoidal microcirculation and other stromal elements. Aplastic Anemia. — Tokyo: Univ. Tokyo Press, 1978, p. 95—107.
- Koretz R. L., Stone O., Githick G. L.* The long-term course of non-A, non-B post-transfusion hepatitis. — Gastroenterology, 1980, vol. 79, N 5, p. 893—896.

- Krantz S. B., Kao V.* Studies on red cell aplasia. I. Demonstration of plasma inhibitor to heme synthesis and an antibody to erythroblast nuclei. — Proc. Natl. Acad. Sci., 1972, vol. 58, p. 493—500.
- Kumar S.* Experimental production of aplastic anaemia by immunologic means. — VIII-th Intern. Congr. haemat. Tokyo, 1960, p. 354.
- Kuriyama K., Tomonaga M., Nonaka H.* et al. Clinical analysis of 82 cases with aplastic anemia (1966—1980) with special respects to the effects of anabolic Steroids and the causes of death. — Haemat. Jap., 1981, N 2, p. 35—44.
- Lacombe C., Casadevall N., Muller O., Varet B.* Erythroid Progenitors in adult chronic pure red cell aplasia: Relationship of in vitro erythroid colonies to therapeutic response. — Blood, 1984, vol. 64, N 1, p. 71—77.
- Lai P., Boggs D. R., Boggs S. S.* The Hematopoietic microenvironment as studied on intraperitoneal cell coated cellulose acetate membranes. — Proceedings of the Conference on aplastic anemia. San Francisco, California, 1980, p. 229—237.
- Leavell D. S., Thorup O. A.* Aplastic anemia. — In: Fundamentals of clinical hematology. Philadelphia—London—Toronto, 1974, p. 157—177.
- Ley T. Y., Griffith P., Nienhuis A. W.* Transfusion hemosiderosis and chelation therapy. — Clin. Haemat., 1982, vol. 11, N 2, p. 437—464.
- Lorenz E., Quaiser K.* Panmyelopathie nach hepatitis epidemie. — Wien, med. Wchr., 1955, vol. 105, p. 19—22.
- Marinone G., Mombelloni P., Marini G.* et al. Bone marrow erythroblastic recovery after plasmapheresis in acquired pure red cell anemia. Case report. — Haematologica, 1981, vol. 66, N 6, p. 796—802.
- McCarthy M., Oscier D. G., Lewis S. M.* Ferrokinetic studies and prognosis in aplastic anaemia. — Acta Haemat., 1980, vol. 64, p. 297—303.
- Mir M. A., Geary C. G.* Aplastic anaemia: an analysis of 174 patients. — Postgrad. Med. J., 1980, vol. 56, p. 322—329.
- Miyazaki S., Kakuda S., Shingaki Y.* et al. Comparative study of treatment of childhood aplastic anemia with Oxymetholone and prednisone. — J. Kyushu Hemat., 1981, vol. 29, N 3, p. 83—87.
- Mizuno S., Aoki K., Ohno Y.* et al. Time series analysis of age-sex specific death rates from aplastic anemia and the trend in production amount of chloramphenicol. — Nagoya, J. Med. Sci., 1982, vol. 44, p. 103—115.
- Mohler D. N., Leavell B. S.* Aplastic anemia: an analysis of 50 cases. — Ann. Inter. Med., 1958, vol. 49, p. 326—362.
- Najejan Y., Pecking A.* Prognostic factors in acquired aplastic anemia. — Amer. J. Med., 1979, vol. 87, p. 564.
- Najejan Y., Danvic M., Le Mercier N.* et al. Significance of bone marrow scintigraphy in aplastic anemia: concise communication. — J. Nucl. Med., 1980, vol. 21, N 3, p. 213—218.
- O'Brien H., Amess J. A., Mollin D. L.* Recurrent thrombocytopenia, erythroid hypoplasia and sideroblastic anaemia associated with hypothermia. — Brit. J. Haemat., 1982, vol. 51, p. 451—456.
- Otsuca Y., Nino Y., Goto I.* et al. A case of aplastic anemia following viral hepatitis B. — J. Kyu Hem. Soc., 1984, vol. 32, N 1—2, p. 38—41.
- Peschle C., Magli M. C., Cillo C.* et al. Erythroid stem cell kinetics. — Blood Cells, 1978, vol. 4, p. 233—241.
- Pike B. L., Robinson W. A.* Human bone marrow colony growth in agar-gel. — J. cell. Physiol., 1970, vol. 76, p. 77.
- Prandoni P., Battistella C., Russo R.* et al. Aplastic anemia and pregnancy, a case report. — Haematologica, 1982, vol. 67, N 5, p. 781—784.
- Quagliana J. M., Cartwright G. E., Wintrobe M. M.* PNH following drug-induced aplastic anemia. — Ann. Intern. Med., 1964, vol. 61, p. 1045—1052.
- Rothmann S. A., Streeter R. H., Bukowski P. M., Hewlett J. S.* Treatment of severe aplastic anemia with antithymocyte globulin. — Exp. Hematol., 1982, vol. 10, N 9, p. 809—816.
- Ruiz-Argüelles G. J., Katzmann J. A., Greipp P. R.* et al. Lymphocyte subsets in patients with aplastic anemia. — Amer. J. Hematol., 1984, vol. 16, p. 267—275.

- Sabbe L. J., Haak H. L., TeVelde J. et al.* Immunological investigation in aplastic anemia patients. — *Acta Haemat.*, 1984, vol. 71, p. 178—188.
- Sullivan R., Quensenberry P. J., Parkman R. et al.* Aplastic anemia: Lack of inhibitory effect of bone marrow lymphocytes on in vitro granulopoiesis. — *Blood*, 1980, vol. 56, N 4, p. 625—632.
- Silver B. J., Zuckerman K. S.* Aplastic anemia recent advances in pathogenesis and treatment. — *Med. Clin. North. Amer.*, 1980, vol. 64, N 4, p. 607—624.
- Sleijffer D. T., Mulder N. H., Nieweg H. O.* The value of prognostic indices in aplastic anaemia. — *Blut*, 1981, vol. 42, p. 69—78.
- Steinberg M. N., Coleman M. B., Pennebaker J. B.* Diamond—Blackfan anemia: The role of immunoglobulin blocking factor in remission. — *Amer. J. Haematol.*, 1980, N 8, p. 213—219.
- Striker R. B., Shuman M. A.* Aplastic anemia complicating systemic lupus erythematosus: Response to androgens in two patients. — *Amer. J. Haematol.*, 1984, vol. 17, p. 193—201.
- Tanaka M., Hirota J.* Fetal erythropoiesis in aplastic anemia and acute leukemia. — *Acta Haemat. Jap.*, 1977, vol. 40, N 1, p. 24—32.
- Tancride C.* Aplasia medullaire et bacteriologie medical. — *Nouv. Rev. Franc. Hematol.*, 1982, vol. 24, p. 5—7.
- Turner D. R., Morley A. A., Sechadri R. S.* Lymphocyte DNA in aplastic anaemia. — *Brit. J. Haematol.*, 1981, vol. 48, p. 207—215.
- Ulkü B., Ilkova H. M., Celikoglu S. I., Aykan T. B.* Pancytopenia associated with disseminated tuberculosis. — *Haematologica*, 1982, vol. 67, N 4, p. 630—635.
- Umehara S., Ito H., Harada H., Murro M. et al.* Aplastic anemia in regard to the pathogenesis. Reports of achievements on aplastic anemia-specific disease fixed by Ministry of Public. — *Welfare*, 1980, vol. 1, p. 65—69.
- Williams C. K., Aderoju E. A., Adenle A. D. et al.* Aplastic anaemia associated with anti-tuberculosis chemotherapy. — *Acta Haematol.*, 1982, vol. 68, N 4, p. 329—332.
- Winkel C. N., Goselink H. M., Veenhof W. F. et al.* Serum inhibitors in aplastic anaemia. — *Blut*, 1982, vol. 44, N 4, p. 193—200.
- Zaent S. D., Krantz S. B., Sears D. A.* Studies on pure red cell aplasia. Presence of proerythroblasts and response to splenectomy. A case report. — *Blood*, 1975, vol. 46, N 2, p. 261—270.

К главе 4

- Алексеев Г. А., Берлинер Г. Б.* Гемоглобинурия. — М.: Медицина, 1972. — 248 с.
- Зотиков Е. А., Григорьева Т. М., Турбина Н. С., Михайлова Е. А.* Диагностическая ценность обнаружения фракции атипично легких эритроцитов при пароксизмальной почной гемоглобинурии. — *Гематол. и трансфузиол.*, 1983, № 6, с. 36—38.
- Иванова И. В., Савина Л. С.* Изменения белков мембраны эритроцитов при пароксизмальной почной гемоглобинурии. — *Пробл. гематол.*, 1981, № 1, с. 34—38.
- Идельсон Л. И., Дидковский И. А., Ермильченко Г. В.* Гемолитические анемии. — М.: Медицина, 1975. — 288 с.
- Михайлова Е. А., Турбина Н. С.* Цитостатическая терапия при пароксизмальной почной гемоглобинурии. — *Пробл. гематол.*, 1979, № 5, с. 3—8.
- Михайлова Е. А., Турбина Н. С., Мартьянова В. А. и др.* Состояние естественного иммунитета у больных пароксизмальной почной гемоглобинурией. — *Пробл. гематол.*, 1980, № 7, с. 31—36.
- Михайлова Е. А., Турбина Н. С., Сукиасова Т. Г. и др.* Некоторые вопросы патогенеза пароксизмальной почной гемоглобинурии. — *Пробл. гематол.*, 1980, № 6, с. 23—27.
- Савина Л. С., Хаметова Р. Н.* Изменение коагуляционной способности крови при повышении холинэргической активности у животных. — *Патол. физиол.*, 1980, вып. 3, с. 49—53.

- Савина Л. С., Левачев М. М., Иванова И. В.* и др. О роли жирных кислот и поверхностного заряда мембран в проявлении активности тромбопластического фактора эритроцитов. — Пробл. гематол., 1980, № 2, с. 18—21.
- Файнштейн Ф. Э., Тенцова И. А., Турбина Н. С.* и др. Нарушение системы регуляции агрегатного состояния крови при пароксизмальной почечной гемоглобинурии. — В кн.: Система регуляции агрегатного состояния крови в норме и патологии. Барнаул, 1982, с. 97—102.
- Хаметова Р. Н., Демидова Н. В.* Гиперкоагуляционный синдром при пароксизмальной почечной гемоглобинурии. — Гематол. и трансфузиол., 1985, № 1, с. 29—32.
- Dacie J. V.* Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. — Proc. roy. Soc. Med., 1963, vol. 56, p. 587.
- Rosse W. F., Parker C. J.* Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. — Clin. Haematol., 1985, vol. 14, N 1, p. 105—125.
- Rotoli B., Robledo R., Scarpato N., Luzzatto L.* Two populations of erythroid cell progenitors in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. — Blood, 1984, vol. 64, N 4, p. 847—851.
- Vellenga E.* Lymphocyte characteristics and function in PNH. — Blut, 1983, vol. 47, N 2, p. 77—83.
- Villaescusa R., Santos M. N., Garcia Y.* et al. Circulating immune complexes in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. — Acta haemat., 1982, vol. 68, N 2, p. 136—141.
- Yoda Y., Abe T., Mitamura K.* et al. Deficient natural killer (NK) cell activity in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH). — Brit. J. Haemat., 1982, vol. 52, N 4, p. 559—562.

К главе 5

- Алмазов В. А., Афанасьев Б. В., Зарицкий А. Ю., Шишков А. Л.* Лейкопении. — Л.: Медицина, 1981. — 240 с.
- Воробьев А. И., Бриллиант М. Д.* Терапия осложненной цитопенического синдрома. — В кн.: Патогенез и терапия лейкозов. М., Медицина, 1977, с. 153—163.
- Кинетические аспекты гемопоэза/Под ред. Г. И. Козинца, Е. Д. Гольдберга.* — Томск, 1982. — 311 с.
- Файнштейн Ф. Э.* Цитостатическая болезнь и агранулоцитозы. — В кн.: Болезни системы крови. — Ташкент, Медицина, 1980, с. 460—469.
- Физиология лейкоцитов человека/Под ред. В. А. Алмазова, Б. В. Афанасьева, А. Ю. Зарицкого и др.* Л.: Наука, 1979. — 231 с.
- Cline M. J., Opelz G., Saxon A.* et al. Autoimmune panleukopenia/New Engl. J., Med., 1976, vol. 295, p. 1489—1493.
- Mintz U., Sachs L.* Normal granulocyte colony-forming cells in the bone marrow of iemenite jews genetic neutropenia.—Blood, 1975, vol. 41, p. 745—751.

К главе 6

- Астрахан В. И., Гарин А. М., Личиницер М. Р.* Общая характеристика и классификация побочного действия противоопухолевых лекарств. — В кн.: Побочное действие лекарственных средств. — М.: 1976, с. 207—213.
- Баранов А. Е., Бриллиант М. Д., Воробьев А. И.* Лечение цитостатической болезни. — Тер. арх., 1975, № 6, с. 79—87.
- Воробьев А. И., Бриллиант М. Д., Баранов А. Е.* Цитостатическая болезнь (к вопросу о лекарственных агранулоцитозах). — Тер. арх., 1975, № 6, с. 3—11.
- Гершанович М. Л.* Осложнения при химио- и гормонотерапии злокачественных опухолей. Злокач. новообразования. — М., 1982. — 223 с.
- Пелевина И. И., Афанасьев Г. Г., Готлиг В. Я.* Клеточные факторы реакции опухолей на облучение и химиотерапевтические воздействия. М.: Наука, 1978. — 304 с.

Соловьев В. П., Фирсов А. А., Филов В. А. Фармакокинетика.— М.: Медицина, 1980. — 423 с.

Файнштейн Ф. Э. Агранулоцитозы и цитостатическая болезнь.— В кн.: Болезни системы крови. Ташкент, 1980, с. 265—460.

Gürtler R. Therapie und Prophylaxe toxischer Nebenwirkungen der antineoplastischen Chemotherapie.— In: Allgemeine Tumorchemotherapie/Hrsg. S. Tannenberger. Berlin, 1980, S. 285—331.

Praga C., Beretta G., Vigo G. R. et al. Adriamycin cardiotoxicity: A survey of 1273 patients.— Cancer Treat. Rep., 1979, vol. 63, p. 827—834.

К главе 7

- Афанасьев Б. В., Алмазов В. А. Родоначальные кроветворные клетки человека.— Л.: Наука, 1985.
- Афанасьев Б. В., Кулибаба Т. Г., Забелина Т. С. и др. Клопирование кроветворных клеток больных с различными формами гемопоэтических дисплазий в агаре (клинико-культуральные сопоставления).— Тер. арх., 1982, № 8, с. 97—103.
- Грубишко М., Штеруска М., Марганцова О. и др. Атипизм в групповой системе АВО, как признак предлейкемического состояния.— В кн.: Предлейкозные состояния и некоторые вопросы эпидемиологии лейкозов. Тбилиси, 1982, с. 27—28.
- Дворецкий Л. И. К вопросу о так называемых предлейкозах.— Пробл. гематол., 1978, № 8, с. 41—45.
- Дегтярева М. М. О взаимоотношениях предлейкозного дизэритропоэза и эритромиелоза.— Тер. арх., 1980, № 9, с. 23—27.
- Дульцина С. М., Омарова Р. А., Дягилева О. А., Шишина Р. Н. Морфоцитохимические особенности гемопоэтических клеток в фазе предлейкоза.— Материалы симпозиума «Предлейкозные состояния и некоторые вопросы эпидемиологии лейкозов». Тбилиси, 1982, с. 31—33.
- Зедгендзе А. Г., Абдушамшиев Р. Г., Джанишия М. Д. Цитогенетическое изучение гипопластических и рефрактерных анемий и некоторые аспекты их лейкозной трансфузиологии.— I Всесоюзный съезд гепатологов и трансфермологов. М., 1979, с. 103—104.
- Козинец Г. И., Дульцина С. М., Турбина Н. С., Дягилева О. А. Исследование фетального гемоглобина при острых лейкозах.— В кн.: Лабораторная диагностика. М., 1979, с. 75—77.
- Козинец Г. И., Быкова И. А. Эффективный и неэффективный эритропоэз и его клиническое значение.— Сов. мед., 1980, № 11, с. 76—80.
- Лорие Ю. И., Поддубная Н. В., Мансуров А. Н. «Малопроецтная» форма острого лейкоза.— В кн.: Новое в гематологии/Под ред. А. И. Воробьева, Ю. И. Лорие. М., 1974, с. 68—79.
- Маркова А. В., Искулов Ф. С. Изучение лейкограммы крови больных вирусным гепатитом методом лейкоконцентрации.— Материалы 2-й республиканской конференции по оздоровлению внешней среды и проблемы снижения инфекц. заболеваний. Душанбе, 1972, ч. 2, с. 33—35.
- Омарова Р. А., Турбина Н. С., Альперович В. В., Козинец Г. И. Значение изучения лейкоконцентратов в диагностике предлейкоза.— В кн.: Актуальные вопросы клинической онкологии. М., 1982, с. 178—179.
- Предлейкозные состояния и некоторые вопросы эпидемиологии лейкозов: Материал симпозиума, 4—3 июля.— Тбилиси, 1982.—173 с.
- Рязова Л. Ю., Соловей Д. Я., Грант Х. Я. и др. Клинико-лабораторная характеристика 26 больных «предлейкозом».— В кн.: Предлейкозные состояния и некоторые вопросы эпидемиологии лейкозов. Тбилиси, 1982, с. 73—75.
- Турбина Н. С., Файнштейн Ф. Э., Козинец Г. И. и др. Нарушения гемопоэза, предшествующие бластозу костного мозга.— Гематол. и трансфузол., 1984, № 10, с. 8—12.
- Турбина Н. С., Ярустовская Л. Э., Кишева Л. П. Морфологические признаки дизэритропоэза у здоровых людей.— Лаб. дело, 1980, № 10, с. 606—608.

Файнштейн Ф. Э., Турбина Н. С., Розанова Н. С. и др. Гипопластическая анемия — предстадия лейкоза? — Пробл. гематол., 1974, № 12, с. 3—9.

Файнштейн Ф. Э., Токарев Ю. Н., Турбина Н. С. Предлейкоз и миелодиспластические синдромы (дискуссионные вопросы). — Гематол. и трансфузиол., 1984, № 10, с. 3—7.

- Appelbaum F. R., Storb R., Ramberg R. E. et al.* Allogenic Marrow Transplantation in the Treatment of Preleukemia. — *Ann. intern. Med.*, 1984, vol. 100, p. 689—693.
- Bacigalupo A., Podesta M., Mingari M. C. et al.* Generation of CFU-c (Suppressor T-cells in vitro: an experimental model for immune-mediated marrow failure). — *Blood*, 1981, vol. 57, N 3, p. 491—496.
- Bennett J. M., Catovsky D., Daniel M. T. et al.* The french-american-british (FAB) Co-operative group. — Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. — *Brit. J. Haemat.*, 1982, vol. 51, p. 189—199.
- Bernard J., Isreal V., Jacquillat M.* Oligoblastic leukemia. — *Nouv. Presse Med.*, 1975, vol. 13, p. 943—945.
- Block M., Jacobson Z. O., Bernard W. S.* Preleukemie acute humen leukemia. *J. Amer. Med. Ass.*, 1953, vol. 152, p. 1018.
- Colombat Ph., Binet Ch., Desbols I., Lamagnere J. P.* Les leucémies myéломocytaires chroniques font partie du cadre des anémies refractaires. — *Sem. Hôp. Paris*, 1985, 7 mars, p. 765—769.
- Delamore I. W., Geary C. G.* Aplastic anaemia, acute myeloblastic leukaemia and axymetholone. — *Brit. med. J.*, 1971, № 2, p. 743—745.
- Economopoulos T., Papageorgiou E., Hadjionnou J.* Refractory anaemia with excess of blasts terminating as Ph⁺negative chronic leukaemia. — *Scand. J. Haemat.*, 1984, vol. 32, p. 493—495.
- Gralnick H. R., Galton D. A. G., Catovsky D. et al.* — Classification of acute leukemia. — *Ann. intern. Med.*, 1977, vol. 87, p. 749—753.
- Jenkins D. E., Hartmann R. C.* Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria terminating in acute myeloblastic leukemia. — *Blood*, 1969, vol. 33, N 2, p. 274—282.
- Kleihauer E.* The preleukemic syndromes (Hematopoietic dysplasia) in childhood. — *Eur. J. Pediatr.*, 1980, vol. 133, p. 5—10.
- Kornberg A., Goldfarb A., Shaley O.* Pseudo-Pelger-Huet anomaly in chronic lymphocytic leukemia. — *Acta haemat.*, 1981, vol. 66, p. 127—128.
- Kruase J. R.* Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and acute non-lymphocytic leukemia. — *Cancer*, 1983, vol. 51, p. 2078—2082.
- Lewy P. I., Kansu T., Gabuzda.* Leukemia in patients with acquired idiopathic sideroblastic anemia: an evaluation of prognostic indicators. — *Amer. J. Hemat.*, 1979, vol. 6, N 4, p. 323—331.
- Li F. P., Marchetto D. J., Gordon F. W.* Acute leukemia and preleukemic in eight males in a family: an X-linked disorder? — *Amer. J. Hemat.*, 1979, N 6, p. 61—69.
- Lidbeck J.* Studies on hemopoietic dysplasia (the preleukemic syndrome). — *Acta med. scand.*, 1980, vol. 208, p. 459—462.
- Mathur D. R., Joshi K. R., Purohit R. P.* Co-existence of acute myeloid leukaemia with megaloblastic anaemic. — *J. Ass. Phys. Ind.*, 1981, vol. 29, p. 79—80.
- Moreb J., Shemesh O., Shilo S. et al.* Transient methimazole-induced Bone marrow Aplasia: in vitro evidence for a humoral mechanism of Bone marrow suppression. — *Acta haemat.*, 1983, vol. 69, p. 127—131.
- Niskanen E., Phillips S. L., Hess C. E.* Granulopoietic precursors in chronic neutropenia. — *Scand. J. Haemat.*, 1984, vol. 33, p. 405—409.
- Prindull G., Jentsch E., Hausmann H.* Fanconis anaemic, developing erythro-leukemia. — *Scand. J. Haemat.*, 1979, vol. 23, p. 59—63.
- Rheingold Y., Kaufman R., Adelson E., Lear A.* Smoldering acute leukemia. — *New Engl. J. Med.*, 1963, vol. 268, p. 812—815.
- Second International Workshop on Chromosomes in leukemia.* Chromosomes in preleukemia. — *Cancer Genetics and Cytogenetics*, 1980, vol. 2, p. 108—113.
- Shimano S., Omine M., Yashiro K. et al.* A case of paroxysmal nocturnal he-

moglobinuria terminating in erythroleukemia after 22 year's observation.—*Acta Haemat. Japonica*, 1983, vol. 46, p. 30—34.

- Sokal G., Michaut L. L., Van den Berge*. The karyotype in refractory anaemia and preleukaemia. — *Clin. Haemat.*, 1980, N 9, p. 129—139.
- Tricot G., Criel A., Verwilghen R. L.* Thrombocytopenia as presenting symptom of preleukaemia in 3 patients. — *Scand. J. Haemat.*, 1982, vol. 28, p. 243—250.
- Wering E. R., Kamps W. A., Vossen D. M. et al.* Myelodysplastic syndromes in childhood: three case reports. — *Brit. J. Haemat.*, 1985, vol. 60, p. 137—142.

К главе 8

- Алдаров А. Т., Торубарова Н. А.* О роли эпидемического гепатита в течение гипопластических анемий у детей. — *Педиатрия*, 1975, № 8, с. 65—68.
- Алмазов В. А., Афанасьев Б. В., Зарицкий А. Ю., Шишков А. Л.* Лейкопении. — Л., Медицина, 1981. — 240 с.
- Афанасьев Б. В.* Использование результатов клонирования клеток крови и костного мозга в двуслойной агаровой системе для дифференциального диагноза различных заболеваний системы крови. — *Тер. арх.*, 1980, № 9, с. 71—76.
- Воробьев А. И., Бриллиант М. Д.* Гипотеза о механизме угнетения нормального кроветворения при лейкозах. — *Пробл. гематол.*, 1974, № 3, с. 10—15.
- Воробьев А. И., Бриллиант М. Д.* Дифференциальная терапия хронического лимфолейкоза. — *Тер. арх.*, 1983, № 8, с. 7—15.
- Воробьев А. И., Бриллиант М. Д., Андреева Н. Е.* Патология иммунных комплексов. — *Тер. арх.*, 1979, № 9, с. 3—11.
- Дашталян Г. А.* Клиническая гематология. — Киев, Здоров'я, 1968. — 363 с.
- Кассирский И. А., Алексеев Г. А.* Клиническая гематология. — М., Медицина, 1970. — 800 с.
- Омарова Р. А., Турбина Н. С.* Изучение лейкоконцентратов периферической крови при различных гемодепрессиях. — *Лаб. дело*, 1982, № 12, с. 722—726.
- Турбина Н. С.* Гемодепрессии — предлейкоз. — В кн.: *Актуальные вопросы клинической онкологии*. — М., 1982, с. 177—178.
- Турбина Н. С., Адо М. А., Гласко Е. И. и др.* Случай сидеробластной анемии. — *Пробл. гематол.*, 1975, № 8, с. 52—53.
- Турбина Н. С., Михайлова Е. А., Сукиасова Т. Г.* Особенности эритро- и гранулоцитопоза при пароксизмальной ночной гемоглобинурии. — *Труды I Всероссийск. съезда гематол. и трансфузиол.* Л., 1980, с. 199—201.
- Bentley D. P.* Anaemia and chronic disease. — *Clin. Haemat.*, 1982, vol. 7, N 2, p. 465—479.
- Berner Y. N., Berrebi A., Green L. et al.* Erythroblastopenia in acquired immunodeficiency syndrome. — *Acta haemat.*, 1983, vol. 70, p. 273.
- Cossart Y. E., Cant B., Field A. M., Widdows D.* Parvovirus-like particles in human sera. — *Lancet*, 1975, No. 1, p. 72.
- Curran J. W., Lawrence D. N., Jaffe H., Kaplan J. E. et al.* Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) associated with transfusions. — *New Engl. J. Med.*, 1984, vol. 310, N 2, p. 69—75.
- Masera G., Mieli G., Petrone M., Porcelli P.* Transient aplastic crisis in hereditary spherocytosis. — *Acta haemat. (Basel)*, 1980, vol. 63, N 1, p. 28—31.
- Young N., Mortimer P.* Viruses and Bone Marrow Failure. — *Blood*, 1984, vol. 63, N 4, p. 729—737.

К главе 9

- Баранов А. Е., Надежина Н. М.* Профилактика инфекционных осложнений у больных с мпелодепрессиями при помощи изоляции и приема внутрь невоссымаемых антибиотиков. — *Тер. арх.*, 1978, № 7, с. 38—45.
- Буриазян А. И.* Основы радиобиологии и радиационной защиты. — М., 1977. — 48 с.

- Василенко И. Я.* Сочетанные радиологические поражения.—Вoen.-мед. журн., 1982, № 1, с. 33—36.
- Воробьев А. И.* Острая лучевая болезнь.— В кн.: Руководство по гематологии/Под ред. А. И. Воробьева, Ю. П. Лорие.— М.: Медицина, 1979, с. 309—320.
- Воробьев А. И., Бриллиант М. Д., Баранов А. Е.* и др. Два случая острой лучевой болезни тяжелой степени.— Тер. арх., 1973, № 9, с. 85—93.
- Гуськова А. К., Байсоголов Г. Д.* Лучевая болезнь человека.— М.: Медицина, 1971.—384 с.
- Иванов А. Е., Куршакова Н. И., Шиходыров В. В.* Патологическая анатомия лучевой болезни.— М., Медицина, 1981.— 304 с.
- Инструкция по лечению острой лучевой болезни/Под ред. А. И. Воробьева.— М., 1971.—31 с.
- Основные компоненты поддерживающей терапии при острой недостаточности костного мозга: Методические рекомендации.* Баранов А. Е., Дорофеева Е. М., Калюта Б. А. и др. М., 1977.— /Сост.:—61 с.
- Руководство по лечению комбинарованных радиационных поражений на этапах медицинской эвакуации/Под ред. проф. Е. А. Жербина.* — М., 1982.— 152 с.

К главе 10

- Логинский В. Е., Выговская Я. И., Захарчук Л. С.* Циркулирующие иммунные комплексы при иммунных гемоцитопениях.— Сов. мед., 1984, № 12, с. 12—16.
- Савченко В. Г.* Патогенез и методы диагностики идиопатической тромбоцитопенической пурпуры.— Тер. арх., 1979, № 9, с. 122—131.
- Система регуляции агрегатного состояния крови в норме и патологии/Под ред. О. К. Гаврилова.* — М.: Медицина, 1982.— 191 с.
- Хирургическое лечение заболеваний системы крови/Под ред. О. К. Гаврилова.* — М.: Медицина, 1981.—288 с.
- Abrams R. A., Aster R., Anderson T.* Intravenous gamma-globulin in refractory immune thrombocytopenic purpura: Efficacy with or without concomitant steroid therapy.— Amer. J. Hemat., 1985, vol. 18, p. 85—89.
- Agarwal M. B.* Immunosuppressive therapy for refractory autoimmune thrombocytopenia—a new effective therapeutic tool.— Indian J. med. Sci., 1981, vol. 35, N 9, p. 205—208.
- Bayer W. L., Sherman F. E., Michals R. H.* et al. Purpura in congenital and acquired rubella.— New Engl. J. Med., 1965, vol. 273, p. 1362.
- Besa E. C., Macnab M. W., Solan A. J.* et al. High-Dose intravenous IgG in the management of pregnancy in women with idiopathic thrombocytopenic purpura.— Amer. J. Hemat., 1985, vol. 18, p. 373—379.
- Cartron J. P., Nurden A. T., Beanchard D.* et al. The Tn receptors of human red cells and plateletes.— Blood Transfus. Immunohaemat., 1980, vol. 23, p. 613—628.
- Eisenstein E. M.* Congenital amegakaryocytic thrombocytopenic purpura.— Clin. pediat. (Phila), 1966, vol. 48, N 5, p. 143—147.
- Ferraris P. C., Ghio R., Mori P.* et al. T-gamma lymphocytes in a case of congenital hypoplastic anemia (Diamond-plackfan syndrome).— Haematologica, 1981, vol. 66, N 3, p. 269—278.
- Fox R. H., Davies T. W., Marsh F. P., Urich H.* Hypothermia in young man with an anterior hypothalamic lesion.— Lancet, 1970, vol. 2, p. 185—188.
- Grossi A., Vannucchi A. M., Rafanelli D., Ferrini P. R.* Transient remission of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura during septic abscess and pneumothorax.— Haematologica, 1984, vol. 69, N 5, p. 572—575.
- Joneau M., Cordonnier C., Vernant J. P., Toazet C., Sobel A.* How many plasma exchanges to cure thrombotic thrombocytopenic purpura?—Scand. J. Haematol., 1985, vol. 34, p. 157—159.
- Kelsey P. R., Schofield K. P., Geary G.* Refractory idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) treated with cyclosporine.— Brit. J. Haemat., 1985, vol. 60, p. 197—203.

- Korniaer C., Panzer S., Graninger W. et al.* Treatment of severe chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults with high-dose intravenous gammaglobulin. — *Scand. J. Haemat.*, 1985, vol. 34, p. 128—132.
- Lang J. M., Faradji A., Giron C. et al.* High-Dose intravenous IgG for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. — *Blut*, 1984, vol. 49, p. 95—99.
- Lum L. G., Tubergen D. G., Corash L., Blaese R. M.* Splenectomy in the management of the thrombocytopenia of the wiskott-aldrich syndrome. — *New Engl. J. Med.*, 1980, vol. 302, p. 893—896.
- O'Brien H., Amess J. A. L., Mollin D. L.* Recurrent thrombocytopenia, erythroid hypoplasia and sideroblastic anaemia associated with hypothermia. — *Brit. J. Haemat.*, 1982, vol. 51, p. 451—456.
- Portas M., Armengaud D., Auffeuvre J. P. et al.* Purpura thrombopenique immunologique de L'enfant: essai therapeutique par haute dose de gamma-globulines intraveineuses. — *Ann. Med. Interne*, 1985, vol. 136, N 1, p. 13—16.
- Shover D. C., Frizzera C., Spector B. D. et al.* Wiskott-Aldrich syndrome: histopathologic findings in the lymph nodes and spleens of 15 patients. — *Hum. Pathol.*, 1981, vol. 12, N 9, p. 821—831.
- Slater L. M., Katz J., Walter B., Armehtout S. A.* Aplastic anemia occurring as amegakaryocytic thrombocytopenia with and without an inhibitor of granulopoiesis. — *Amer. J. Hematol.*, 1985, vol. 18, p. 251—254.
- Yuhan I., Bayle J., Mattei J. F. et al.* Thrombopenie et aplasie radiale: deux cas avec etude ultrastructurale et fonctionnelle de la lignee megacaryocytoplaquettaire. — *Sem. Hop. (Paris)*, 1980, p. 342—345.
- Zahavi J., Gale R., Kakkar V. V.* Storage pool disease of platelets in an infant with thrombocytopenie absent radii (TAR) syndrome simulating fanconi's anaemia. — *Haemostasis*, 1981, vol. 10, p. 121—133.

К главе 11

- Альперин П. М., Митереv Ю. Г.* К вопросу о классификации железodefицитных анемий. — *Гематол. и трансфузиол.*, 1983, № 9, с. 11—14.
- Воронина Л. Н., Митереv Ю. Г., Токарев Ю. Н., Колодей С. В.* Распространенность железodefицитной анемии в некоторых районах Таджикской ССР. — *Пробл. гематол.*, 1979, № 5, с. 8—10.
- Идельсон Л. И.* Гипохромные анемии. — М.: Медицина, 1981. — 190 с.
- Козинец Г. П., Быкова П. А., Ряполова И. В., Еременко Л. Л.* Морфофункциональные особенности эритроцитов периферической крови больных железodefицитной анемией. — *Гематол. и трансфузиол.*, 1984, № 6, с. 19—20.
- Лосева М. И., Шпагина Л. А.* Сравнительная оценка эффективности действия препаратов железа при железodefицитных анемиях. — *Гематол. и трансфузиол.*, 1984, № 6, с. 10—13.
- Митереv Ю. Г., Альперин П. М.* Железodefицитные анемии (достижения и проблемы). — *Гематол. и трансфузиол.*, 1983, № 6, с. 3—8.
- Суханов Ю. С.* Значение эндогенных факторов в генезе железodefицитных анемий у детей. — *Педиатрия*, 1980, № 7, с. 51—53.
- Fitzsimons E., Jacobs A.* Iron-deficiency anaemia. — *Med. interna*, 1983, vol. 25, p. 1150—1155.
- Tandon N. H., Govindani N. F.* An approach to the diagnosis of anaemia. — *Indian Practit. J.*, 1984, vol. 37, p. 27—35.

К главе 12

- Альпидовский В. К.* Макроцитоз эритроцитов и мегалобластная анемия при хроническом алкоголизме: Обзор. — *Гематол. и трансфузиол.*, 1983, т. 28, № 9, с. 45—50.
- Гончаров А. Ф., Карчевская Т. А.* Пернициозоподобная анемия с тяжелым течением, вызванная дифиллоботриозом. — *Восп.-мед. журн.*, 1983, № 3, с. 68.

- Мухамедиева С. М.* Течение мегалобластных анемий у детей. — *Здравоохранение Таджикистана*, 1982, № 5, с. 54—57.
- Островский А. Б.* Иммунопатология хронического гастрита при В₁₂-дефицитной анемии. — *Тер. арх.*, 1984, т. 56, № 10, с. 49—52.
- Hoffbrand A. V.* Pernicious anaemia. — *Scot. med. J.*, 1983, vol. 23, N 8, p. 218—227.
- Kätkä K.* Immune functions in pernicious anaemia before and during treatment with vitamin В₁₂. — *Scand. J. Haemat.*, 1984, vol. 32, p. 76—82.
- Kätkä K., Seger R. H., Matsunaga T.* et al. Granulocyte function in untreated pernicious anaemia. — *Brit. J. Haemat.*, 1983, vol. 53, N 1, p. 23—30.
- Murasami H., Umegae S., Omine M.* et al. Ultrastructural abnormalities of bone marrow megaloblasts in pernicious anaemia. — *J. Clin. Electr. Microscop.*, 1982, vol. 15, N 5/6, p. 610—611.
- Young K. M.* A Historical review of pernicious anaemia. — *Canad. J. Med. Technol.*, 1980, vol. 42, N 3, p. 100—107.

К главе 13

- Барта И.* Селезенка. — *Будапешт, Изд-во АН Венгрии*, 1976. — 264 с.
- Aster R. H.* Pooling of platelets in the spleen; role in pathogenesis of "hypersplenic" thrombocytopenia. — *J. clin. Invest.*, 1966, vol. 43, p. 645—657.
- Barnhart M. D., Lusher J. M.* The human spleen as revealed by scanning electron microscopy. — *Amer. J. Hemat.*, 1976, N 1, p. 243—264.
- Bowman H. S., Oski F. A.* Splenic macrophage interaction with red cells in pyruvate kinase deficiency and hereditary spherocytosis. — *Vox Sanguinis*, 1980, vol. 19, p. 168—175.
- Crosby W. H.* Normal functions of the spleen relative to red blood cells: a review. — *Blood*, 1959, vol. 14, p. 399—408.
- Eichner E. R., Whitfield C. L.* Splenomegaly: an algorithmic approach to diagnosis. — *J. Amer. Med. Ass.*, 1981, vol. 246, p. 2858—2861.
- Harris I. M., McAlister Y., Pranker T. A. J.* Splenomegaly and the circulating red cell. — *Brit. J. Haemat.*, 1958, N 4, p. 97—102.
- Penny R., Rozenberg M. C., Firkin B. G.* The splenic platelet pool. — *Blood*, 1966, vol. 27, p. 1—16.
- Robertson D. A. F., Simpson F. G., Losowsky M. S.* Blood viscosity after splenectomy. — *Brit. med. J.*, 1981, vol. 283, p. 573—575.
- Wiseman B. K., Doan C. A.* Primary splenic neutropenia. — *Ann. intern. Med.*, 1942, vol. 16, p. 1097—1103.

К главе 14

- Абдулкадыров К. М., Шабалин В. И.* Трансплантация костного мозга. — *Л.: Медицина*, 1976. — 143 с.
- Баранов А. Е., Гуськова А. К., Калюга Б. А., Надеждина И. М.* и др. Трансплантация костного мозга, подобранныго по HLA и MLC-антигенам, большой апластической анемией. — *Пробл. гематол.*, 1975, № 12, с. 28—32.
- Баранов А. Е., Данилова Н. Б., Хрущев В. Г.* и др. Лечение большого острого лейкозом циклофосфаном в больших дозах, тотальным облучением и пересадкой сингенного костного мозга. — *Мед. радиол.*, 1982, № 11, с. 25—32.
- Беляков В. А., Любимова Л. С., Мартынова В. А.* и др. Инфекции у реципиентов костного мозга в условиях иммунодепрессивной подготовки. — *Пробл. гематол.*, 1982, № 5, с. 9—11.
- Воробьев А. И., Бриллиант М. Д., Баранов А. Е., Вялова Н. А.* и др. Два случая острой лучевой болезни тяжелой степени. — *Тер. арх.*, 1973, № 9, с. 85—93.
- Гаврилов О. К., Файнштейн Ф. Э., Сукьян Г. В., Любимова Л. С.* и др. Гистосовместимые миелотрансплантации с предварительной иммунодепрессией циклофосфаном и ТОТ при острых лейкозах. — *Пробл. гематол.*, 1981, № 4, с. 7—12.

- Гаврилов О. К., Файнштейн Ф. Э., Любимова Л. С. и др. Изучение лечебной эффективности трансплантаций гистосовместимого костного мозга в условиях предварительной иммунодепрессии реципиента. — В кн.: Центральный VIII гематологии и переливания крови. Научная сессия 53. Материалы. М., 1981, с. 46—48.
- Зарецкая Ю. М., Алексеев Л. П., Львицына Г. М., Шкурко В. М. Иммунологические аспекты аллотрансплантаций. — М.: Медицина, 1974. — 232 с.
- Зотиков Е. А. Антигенные системы человека и гомеостаз. — М.: Наука, 1982. — 236 с.
- Игнашова Л. П., Федотенков А. Г., Данилова Л. А. Спillage реакции трансплантат против хозяина при трансплантации криоконсервированной аллогенной кроветворной ткани. — Пробл. гематол., 1982, № 10, с. 34—38.
- Любимова Л. С., Менделеева Л. П., Файнштейн Ф. Э. Факторы, ассоциирующие с приживлением алломелотрансплантата. — Гематол. и трансфузиол., 1984, № 8, с. 8—11.
- Любимова Л. С., Умбеткулова Е. К., Менделеева Л. П., Порешина Л. П. Циклофосфан как средство иммунодепрессии при гистосовместимых алломелотрансплантациях. — 1-й Украинск. съезд гематологов и трансфузиологов: Тез. докл. — Киев, 1980, с. 153—154.
- Любимова Л. С., Беляков В. А., Мартынова В. А. и др. Естественный иммунитет у реципиентов алломелотрансплантата при использовании интенсивных режимов иммунодепрессии. — В кн.: Распознавание и меры борьбы с лейкозами человека и животных. М., 1982, с. 104—105.
- Любимова Л. С., Менделеева Л. П., Белякова В. А. и др. О противолейкозном действии интенсивных программ химио-радиолодготовки при гистосовместимой алломелотрансплантации. — В кн.: Актуальные вопросы клинической онкологии. М., 1982, с. 197—198.
- Порешина Л. П., Любимова Л. С., Танапов А. Т. и др. Определение приживляемости донорских миелокарицитов после гистосовместимых алломелотрансплантаций в условиях миелодепрессии. — Пробл. гематол., 1980, № 7, с. 28—31.
- Файнштейн Ф. Э. Трансплантация костного мозга. Справочник по переливанию крови и кровезаменителей/Под ред. О. К. Гаврилова. — М., 1982, с. 150—154.
- Файнштейн Ф. Э., Любимова Л. С. Трансплантация костного мозга: проблемы и гипотезы. — Пробл. гематол., 1984, № 4, с. 3—9.
- Федотенков А. Г., Игнашова Л. П., Данилова Л. А. Ослабление ингибирующей активности лимфоцитов против пеницильных стволовых клеток под влиянием глицерина. — Пат. физиол. и экспер. тер., 1982, № 3, с. 3—6.
- Федотенков А. Г., Шишкина М. Д., Данилова Л. А. и др. Длительность сохранения клеток размороженного костного мозга в биологически полноценном состоянии. — Пробл. гематол., 1979, № 10, с. 39—43.
- Шабалин В. Н., Абдулкадыров К. М., Серова Л. Д. Клинико-иммунологические признаки, профилактика и лечение вторичной болезни. — Сов. мед., 1980, № 5, с. 51.
- Шабалин В. Н., Серова Л. Д., Абдулкадыров К. М., Алексеев Н. П. Применение антилимфоцитарного глобулина при трансплантации костного мозга. — Пробл. гематол., 1978, № 10, с. 8—13.
- Шевелев А. С. Реакция «трансплантат против хозяина» и трансплантационная болезнь. М.: Медицина, 1976. — 215 с.
- Appelbaum F., Clift R. A., Buckner C. et al. Allogeneic marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia after first relapse. — Blood, 1984, vol. 61, № 5, p. 949—953.
- Mejers J., Atkinson K. Infection of bone marrow transplantation. — Clin. Haemat., 1983, vol. 12, N 3, p. 791—811.
- Storb R., Santos G. Application of bone marrow transplantation in leukaemia and aplastic anaemia. — Clin. Haemat., 1983, vol. 12, N 3, p. 721—737.
- Storb R., Prentice R., Thomas E. D., Appelbaum F. et al. Factors associated

- with graft rejection after HLA-identical marrow transplantation for aplastic anaemia. — Brit. J. Haemat., 1983, vol. 5, p. 573—585.
- Thomas E. D. Bone marrow transplantation. — In: International Congress ISH—ISBT: Abstract. Budapest, 1982.

К главе 15

- Абдулкадыров К. М., Щербакова Е. Г., Ганапиев А. А. Гемокомпонентная и инфузионно-дезинтоксикационная терапия больных с заболеваниями системы крови. — Гематол. и трансфузиол., 1984, № 9, с. 3.
- Аграненко В. А., Федорова Л. И. Замороженная кровь и ее клиническое применение. — М.: Медицина, 1983. — 96 с.
- Баранов А. Е., Калюта Б. А., Калинин Н. Н. и др. Опыт лечения инфекционных осложнений и кровоточивости инфузными лейкоцитарной и тромбоцитарной массы, полученных при помощи сепаратора клеток крови. — Тер. арх., 1976, № 8, с. 44—53.
- Воробьев А. И., Городецкий В. М. Тромбоцитная масса. Методы получения и эффективность клинического применения. — Пробл. гематол., 1980, № 10, с. 26—31.
- Гаврилов О. К. Гравитационная хирургия крови (определение понятия, предмет). — В кн.: Гравитационная хирургия крови/Под ред. О. К. Гаврилова. — М.: Медицина, 1984, с. 7—16.
- Гаврилов О. К., Скачилова Н. И., Калинин Н. И. Проблемы гравитационной хирургии. — Пробл. гематол., 1981, № 7, с. 3—6.
- Калинин Н. И., Хестер Д. П. Методы непрерывно-поточного центрифугирования. — Гематол. и трансфузиол., 1985, № 4, с. 53—55.
- Калинин Н. И., Молчанова Н. П., Петров М. М. и др. Получение и морфофункциональная оценка концентрата тромбоцитов для заместительной терапии больных с миелодепрессией. — В кн.: Трансплантация костного мозга в клинике и эксперименте. — М., 1984, с. 65—67.
- Матвиенко В. П., Бирюкова Е. И. Сравнительная характеристика реологических свойств современных трансфузионных сред. — Гематол. и трансфузиол., 1983, № 3, с. 43.
- Михайлов В. Г., Ризаева Ф. И., Иоффе А. Л. и др. Применение криоконсервированных эритроцитов в комплексной терапии больных анемиями. — Гематол. и трансфузиол., 1984, № 6, с. 13—15.
- Cuttner I., Holland I., Dreenberg L. et al. Therapeutic Leucapheresis, followed by daunorubicin and cytosine arabinoside in patients with acute myelocytic leukemia and extremely elevated white cell counts. — In: International Congress ISH—ISBT. Budapest, 1982.
- De Martis M., Episcopo P., Bertolotti G. et al. La transfusione dei granulociti. — Clin. Ter., 1981, vol. 96, N 2, p. 201—213.
- Menilove J., Aster R. H. Transfusion of platelets and plasma products. — Clin. Haemat., 1983, vol. 12, N 4, p. 239—266.
- Rajamaki A. Red cell concentrates and other blood products. — Proc. Symp. on plasma substitutes, volume replacement and hemodilution, Vammala, 1981, p. 21—25.

К главе 16

- Абакумов Е. М. Палата асептическая. — ВМЭ, 1982, т. 18, с. 671—674.
- Абакумов Е. М., Божоявленская М. П. Асептический блок гематологической помощи и принципы работы в нем. — Пробл. гематол., 1978, № 5, с. 53—55.
- Баранов А. Е., Надежина И. М. Профилактика инфекционных осложнений у больных с миелодепрессиями при помощи изоляции и приема внутрь невоскисляемых антибиотиков (к вопросу об оценке клинической эффективности). — Тер. арх., 1978, № 7, с. 38—45.

- Баранов А. Е., Петросян Л. Н., Насонова Т. А.* Влияние эптеральной стерилизации на количество микроорганизмов кала, частоту инфекционных осложнений и динамику числа нейтрофилов периферической крови у больных гемобластозами во время цитостатической терапии. — Тер. арх., 1982, № 8, с. 43—49.
- Блага М., Ванясен Я., Мерца В.* и др. Лечение больных в асептической среде. — Воек.-мед. журн., 1977, № 2, с. 81—84.
- Вашков В. И., Алексеева М. И., Гольц Я. В.* и др. Использование боксов с лампным потоком воздуха. — Журн. микробиол., 1976, № 2, с. 93—97.
- Голосова Т. В., Ермакова Г. Л., Маргынова В. А., Алексеева А. И.* и др. Санитарное состояние асептического блока гематологической клиники (данные микробиологического исследования). — Пробл. гематол., 1978, № 5, с. 40—44.
- Коробченко Э. А., Бриллиант М. Д., Шахматов В. И., Воробьев А. И.* Организация асептических палат для больных агранулоцитозом. — Пробл. гематол., 1971, № 2, с. 58—61.
- Файнштейн Ф. Э., Абакумов Е. М., Ковалева Л. Г., Исаев В. Г.* Лечение больных острыми лейкозами в асептических условиях. — Пробл. гематол., 1978, № 5, с. 31—35.
- Asasa J.* Les chambres steriles en hematologie haetement specialisee. — Nouv. franc. Hemat., 1982, vol. 24, N 1, p. 41—42.
- Jates J. W., Holland J. F.* A controlend study of isolation and endogenous microbial suppression in acute myelocytic leukemia patients. — Cancer, 1973, vol. 32, N 6, p. 1490—1498.

Depressions of hemopoiesis O. K. GAVRILOV et al. M.: Meditsina, 1987, 256 p., ill.

Readership: hematologists

The book: covers up-to-date notions on hemopoiesis, problems of classification and terminology of different forms of hemodepressions. Presents data on etiology, pathogenesis, clinical course, differential diagnosis and treatment plans in hypoplastic anemias, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, and hemodepressions preceding the development of the leukemic process and concomitant diseases. Presents problems of hypersplenism, radiation sickness, bone marrow transplantation, component therapy treatment plans in anemia, granulocyto- and thrombocytopenia.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Глава 1. Основы кроветворения в историческом и физиологическом аспектах. <i>О. К. Гаврилов</i>	5
Глава 2. Вопросы терминологии и классификации гемодепрессий. <i>Н. С. Турбина</i>	19
Глава 3. Гипопластические анемии. <i>Ф. Э. Файнштейн, Н. С. Турбина</i>	29
Статистические данные	29
Этиология	33
Патогенез	35
Клиника	58
Дифференциальная диагностика	71
Лечение	79
Влияние беременности на течение гипопластической анемии	87
Прогнозирование течения	92
Клинико-гематологическая компенсация	96
Глава 4. Пароксизмальная почная гемоглобинурия. <i>Н. С. Турбина</i>	105
Этиология и патогенез	106
Клиника	108
Дифференциальная диагностика	112
Лечение	113
Профилактика и прогнозирование течения ПНГ	114
Глава 5. Агранулоцитозы и гранулоцитопении. <i>Л. С. Любимова</i>	115
Приобретенные нейтропении	116
Острый агранулоцитоз	116
Хронические нейтропении	127
Врожденные нейтропении	130
Глава 6. Цитопластическая болезнь. <i>Ф. Э. Файнштейн</i>	133
Глава 7. Миелодиспластические синдромы. <i>Н. С. Турбина</i>	138
Глава 8. Гипоплазия костного мозга и цитопении при негематологических заболеваниях. <i>Н. С. Турбина</i>	152
Глава 9. Лучевая болезнь. <i>О. К. Гаврилов, Ф. Э. Файнштейн</i>	165
Глава 10. Тромбоцитопении. <i>О. К. Гаврилов, Н. С. Турбина</i>	181
Глава 11. Железодефицитные анемии. <i>Ф. Э. Файнштейн, Н. С. Турбина</i>	191
Глава 12. Мегалобластные анемии. <i>Ф. Э. Файнштейн</i>	201
Глава 13. Гиперспленизм. <i>Н. С. Турбина</i>	208
Глава 14. Трансплантация костного мозга. <i>О. К. Гаврилов, Ф. Э. Файнштейн</i>	213
Глава 15. Гравитационная хирургия крови и трансфузионно-инфузионная терапия при гемодепрессиях. <i>О. К. Гаврилов, Ф. Э. Файнштейн</i>	222
Глава 16. Асептический блок. <i>Ф. Э. Файнштейн</i>	232
Список литературы	236

Монография

Олег Константинович Гаврилов
Филя Эльевич Файнштейн
Нина Сергеевна Турбина

ДЕПРЕССИИ КРОВЕТВОРЕНИЯ

Зав. редакцией *А. Р. Апаньева*
Редактор *Э. Г. Брагина*
Редактор издательства *О. П. Зубарева*
Художественный редактор *В. Ф. Киселев*
Оформление художника *Г. Л. Чижевского*
Технический редактор *С. П. Тацеева*
Корректор *Т. Ф. Пащикова*

ИБ № 3206

Сдано в набор 26.05.86. Подписано к печати
30.10.86. Т-01492. Формат бумаги 60×90^{1/16}.
Бумага тип. № 1. Гарн. обыкновенная. Печать
высокая. Усл. печ. л. 16,00. Усл. кр.-отт. 16,00.
Уч.-изд. л. 18,56. Тираж 9000 экз. Заказ 316.
Цена 1 р. 70 к.

Ордена Трудового Красного Знамени издатель-
ство «Медицина», 101000, Москва, Петроввериг-
ский пер., 6/8

Московская типография № 11 Союзполиграф-
прома при Государственном комитете СССР по
делам издательств, полиграфии и книжной
торговли. Москва, 113105, Матвеевская, 1.

NEELANDA 1987