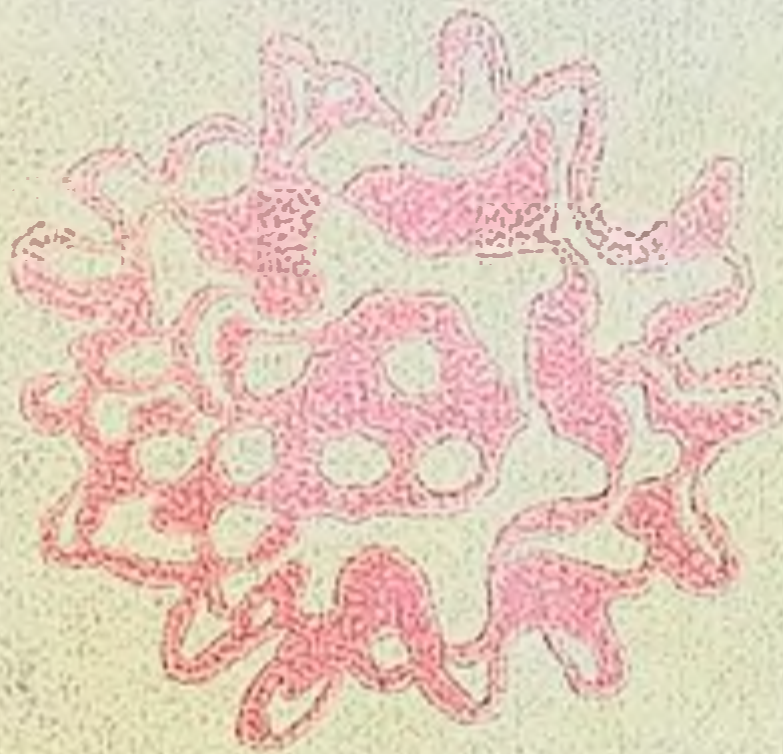


618.15

Б 792

БОЛЕЗНИ СИСТЕМЫ КРОВИ

Д. В. ВОЛЫНЦЕВ, А. И. КОЗМНЕВ,
С. А. КРАМОВ, А. И. КОЗЛОВ



616.15

Б 792

БОЛЕЗНИ СИСТЕМЫ КРОВИ

Ф. Э. ФАЙНШТЕЙН, Г. И. КОЗИНЕЦ, С. М. БАХРАМОВ,
М. П. ХОХЛОВА



Б 79 **Болезни системы крови/ Ф. Э. Файнштейн, Г. И. Козинец, С. М. Бахрамов, М. П. Хохлова. — Т.: Медицина, 1980©—582с.**

Ф. Э. Файнштейн — заслуженный деятель науки РСФСР, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом клинической гематологии и гематологическим отделением; Г. И. Козинец — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом молекулярной гематологии и лейкологии, лабораторией гематоцитологии; М. П. Хохлова — доктор медицинских наук, профессор — заведующая патологоанатомическим отделением Центрального научно-исследовательского института гематологии и переливания крови; С. М. Бахрамов — кандидат медицинских наук, ст. научный сотрудник, руководитель гематологической клиники Узбекского научно-исследовательского института гематологии и переливания крови.

Общая часть руководства посвящена науке о болезнях системы крови, нормальному гемопоэзу, генетическим и иммунологическим аспектам в гематологии. В специальной части изложены современные представления, касающиеся этиологии, патогенеза, клинического течения, дифференциальной диагностики и тактики терапии гемобластозов, анемий, депрессий кроветворения и геморрагических диатезов. Освещен также ряд других заболеваний, вопросы трансфузионной терапии и трансплантации костного мозга.

Болезни системы крови детского возраста в книге не обсуждаются, поскольку они детально описаны в вышедших недавно специальных монографиях.

Руководство предназначено для широкого круга гематологов, терапевтов, онкологов, морфологов, радиологов и врачей других специальностей, а также научных сотрудников, разрабатывающих различные проблемы клинической гематологии.

В книге содержатся 98 рисунков, 52 таблицы, в конце разделов книги приведена основная литература.

54.11

Рецензенты: директор Ленинградского ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательского института гематологии и переливания крови, профессор

В. Н. ШАБАЛИН,

руководитель гематологической клиники Ленинградского ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательского института гематологии и переливания крови, профессор

К. М. АБДУЛКАДЫРОВ

ПРЕДИСЛОВИЕ

Благодаря быстрому развитию в последнее десятилетие таких наук, как молекулярная биология, фундаментальная иммунология, генетика изменились наши представления о кроветворении в норме и патологии, патогенезе многих заболеваний системы крови. Накоплены новые данные, касающиеся их клинического течения, классификации, диагностики и терапии. Эти обстоятельства побудили авторов написать настоящее руководство, обобщающее и освещающее с современных позиций различные аспекты науки о болезнях системы крови.

В книге имеются общая и специальная части. В общую часть включены главы, посвященные разработке этой важной области теоретической и практической медицины, данные о нормальном кроветворении, иммуногематологии и генетике в гематологии.

В специальной части руководства получили разностороннее освещение различные заболевания системы крови в свете, главным образом, тех новых сведений, которыми в настоящее время располагает клиника.

При этом нашло отражение настойчивое стремление авторов представить систематическое изложение данных об их этиологии и патогенезе, являющихся в настоящее время общепризнанными. Вместе с тем обращено внимание на отдельные нозологические формы, природа которых еще изучена недостаточно либо остается совершенно неясной.

В книге подробно рассматриваются вопросы диагностики и классификации. Подчеркивается, что одним из наиболее ярких событий в гематологии является дальнейшее совершенствование уже используемых в практике и разработка новых критериев, отличающихся большой информативностью и позволяющих осуществлять дифференциальную диагностику в самых сложных клинических ситуациях. При описании отдельных заболеваний конкретизированы возможности морфологических, цитохимических, кариологических, иммунологических, биохимических, рент-

генологических, радиоизотопных и других методов исследований для характеристики особенностей течения заболевания.

В руководстве большое место занимают вопросы терапии заболеваний системы крови, представленные в свете самых последних достижений, накопленных в этой области.

Изыскания новых путей лечения завершились разработкой и внедрением в клиническую практику эффективных научно обоснованных программ терапии. Теперь в клинической гематологии твердо определены возможности получения полных ремиссий и широкого использования рациональной тактики, обеспечивающей их пролонгирование.

Все это привело к продлению жизни больных с сохранением в течение длительного времени трудоспособности при многих болезнях системы крови, включая и некоторые тяжелые заболевания опухолевой природы. Успехи же, достигнутые в лечении ряда нозологических форм, столь значительны, что они, по существу, позволяют практически говорить о выздоровлении.

Обращает на себя внимание, что в общей и специальной частях книги использованы многочисленные данные, полученные в результате творческой разработки большого круга актуальных вопросов авторами этого руководства, а также другими учеными совместно с коллективами научных сотрудников возглавляемых ими отделений и лабораторий Центрального и Узбекского научно-исследовательского институтов гематологии и переливания крови.

Стремление авторов сделать изложение более конкретным и в то же время достаточно информативным потребовало ограничить литературные ссылки, обсуждение дискуссионных вопросов. Приведенная литература содержит основные источники, главным образом последних лет.

Несмотря на определенные трудности, возникшие при систематизации большого количества сведений, авторам, являющимся ведущими специалистами в области важнейшего раздела гематологии, удалось достичь достаточной полноты в освещении современного этапа развития науки о болезнях системы крови.

Книга в целом, несомненно, окажется полезной для широкого круга врачей и научных сотрудников различных специальностей и будет способствовать дальнейшим изысканиям, направленным на изучение многих, остающихся еще не ясными актуальных вопросов.

*Член-корреспондент АМН СССР, профессор
О. К. ГАВРИЛОВ*

ОБЩАЯ ЧАСТЬ

НАУКА О БОЛЕЗНЯХ СИСТЕМЫ КРОВИ — ОДИН ИЗ РАЗДЕЛОВ ГЕМАТОЛОГИИ

Гематология (от гр. *haima* — кровь, *logos* — учение) — наука о крови и кроветворных органах, их строении и функциях в норме и патологии. Она включает различные разделы: эмбриогенез, морфогенез, морфофизиологию клеточных элементов крови и кроветворных органов, а также изучение свойств плазмы и сыворотки крови; воспроизведение и изучение на животных патологических состояний и функциональных сдвигов кроветворной системы (экспериментальная гематология); изучение этиологии, патогенеза, патологической анатомии, клиники и лечения заболеваний системы крови, а также изменений со стороны кроветворения при других патологических процессах (клиническая гематология), в частности, при воздействии ионизирующей радиации (радиационная гематология); исследования антигенных свойств клеток и белков крови, роли иммунологических механизмов в патогенезе болезней системы крови (иммуногематология), а также значения генетических факторов в их развитии (гематологическая генетика). Важным разделом является клиническая трансфузиология, разрабатывающая вопросы лечебной эффективности и механизм влияния на различные функции организма парентерального введения крови, ее компонентов, препаратов, получаемых из плазмы, и кровезаменителей.

«Система крови» — понятие, объединяющее собственно кровь, органы кроветворения и кроверазрушения. Практическое значение клинической гематологии определяется местом, занимаемым болезнями системы крови в общей заболеваемости, а также диагностическим и прогностическим значением картины крови при многих болезнях (внутренних, хирургических, инфекционных и других).

В связи с доступностью крови для исследования на примере гематологических заболеваний впервые были освещены такие патологические механизмы, как аутоиммунизация, хромосомные aberrации и другие, лежащие в основе ряда процессов.

Разработка учения о заболеваниях системы крови неразрыв-

но связана с успехами в области фундаментальной иммунологии, биологии, гематологии и генетики, развивающихся на молекулярном уровне.

Отечественная клиническая гематология формировалась под влиянием передовых взглядов корифеев внутренней медицины С. П. Боткина, В. П. Образцова, А. И. Остроумова. Она с самого начала своего становления носит функциональный характер и рассматривает систему крови в тесной взаимосвязи с другими органами и системами. В этом отношении большое значение имели принципы нервизма И. М. Сеченова и И. П. Павлова и учение о роли других регуляторных механизмов. Отмеченные важные черты присущи различным отечественным гематологическим школам — ленинградской (Г. Ф. Ланг, М. Д. Тушинский, М. И. Аришкин, А. Ф. Тур и др.), московской (М. П. Кончаловский, А. Н. Крюков, Х. Х. Владос, И. А. Кассирский, А. А. Багдасаров, М. С. Дульцин, Е. А. Кост и др.), украинской (Н. Д. Стражеско, Д. Н. Яновский) и другим.

Теоретической основой гематологии является учение о кроветворении. Наиболее прогрессивной и научно обоснованной считается унитарная теория кроветворения, предложенная Л. А. Максимовым, признающая существование единой полипотентной стволовой клетки кроветворной ткани. Эта теория в последние годы убедительно подтверждена с помощью методов клонирования. Успехи в области теоретической гематологии позволили углубить представления о закономерностях нормального кроветворения и послужили основой создания современной схемы кроветворения.

Целенаправленное изучение гематологических заболеваний началось в XIX веке. Первая попытка обособления болезней системы крови в одну группу («гематозы») принадлежит I. L. Schoenlein (1829).

Одним из важных разделов клинической гематологии является учение о гемобластозах, включающих лейкозы и злокачественные лимфомы. Принципиальное значение имеет признание их опухолевой природы и раскрытие основных закономерностей опухолевой прогрессии, присущих гемобластозам. Эти данные явились обоснованием для разработки различных эффективных программ цитостатической терапии, направленных на максимально возможное уничтожение (эрадикацию) патологического клона — потомства клеток, происходящих из одной первоначально измененной клетки.

В проблеме этиологии гемобластозов, как и рака, конкурируют вирусная, химическая и радиационная теории. К разработке этой проблемы широко привлекается эпидемиологический метод исследования, изучающий роль возрастных, географических, этнографических и профессиональных факторов в развитии различных форм заболевания.

Большие возможности в изучении особенностей внутриклеточ-

ного обмена опухолевых клеток открывают цитохимические исследования. Они приобретают также определенное значение в дифференциальной диагностике различных форм лейкозов.

Значительное место занимают цитогенетические исследования, позволившие обнаружить особенности кариотипа, выявить клоновую эволюцию в динамике развития лейкозов. Открытие специфического маркера — филадельфийской хромосомы — позволило обосновать взгляд о моноклоновой природе и метастатическом характере распространения хронического миелолейкоза.

Накоплены определенные данные относительно особенностей процесса клеточной пролиферации при лейкозах с определением всех временных параметров клеточного цикла, характеристики клеточных органелл и их участия во внутриклеточном обмене опухолевых клеток.

Прогресс в области дифференциации и терапии острых лейкозов неразрывно связан с современной их классификацией, основанной на последних данных о нормальном кроветворении и особенностях внутриклеточного обмена опухолевых клеток.

Применяющиеся в настоящее время программы дифференцированной химиотерапии с учетом форм и вариантов острых лейкозов способствовали значительному увеличению количества полных клинико-гематологических ремиссий, их длительности и общей продолжительности жизни больных. Немаловажное значение имеет также использование комплекса средств, направленных на профилактику и лечение различных проявлений их патоморфоза в условиях проводимой цитостатической терапии.

Учащение случаев многолетних ремиссий при острых лейкозах, практически равнозначных выздоровлению, позволяет считать реальной задачей полного излечения этого заболевания.

Клиника обогатилась новыми данными и в области хронических лейкозов. В частности, установлено, что поражение клона В-лимфоцитов, лежащее, по-видимому, в основе патогенеза хронического лимфолейкоза, определяет дефектность гуморального иммунитета, с которым связаны частые, рецидивирующие бактериальные инфекции. Проявлением дефектности иммунитета являются также аутоиммунные конфликты, симптоматические гаммапатии, частые сочетания лимфолейкоза и рака. Выделены различные варианты этой формы гемобластоза, требующие дифференцированной терапии.

Серией исследований охарактеризованы особенности становления и развития бластного криза хронического миелолейкоза. С помощью кинетического анализа оценены количественные изменения во времени ряда гематологических показателей при этом заболевании.

На протяжении последних лет интенсивно разрабатывается также проблема парапротеинемических гемобластозов. В частности, при миеломной болезни выделены своеобразные по свое-

му течению множественно опухолевая форма и саркомоподобная трансформация процесса, сформулировано понятие легочно-альвеолярного парапротеиноза. Макроглобулинемия Вальденстрема рассматривается как системный неопластический лимфопролиферативный процесс с тенденцией к прогрессирующему течению и опухолевой трансформации. Изучен патогенез ведущих синдромов, присущих этому заболеванию. Определены критерии дифференциальной диагностики первично злокачественных и вторичных (реактивных, доброкачественных) парапротеинемий. Успешно развиваются методы иммунохимической их диагностики.

Определенное место в клинической гематологии отведено эритремии и дифференциально-диагностическим критериям между этой формой гемобластоза и группой симптоматических эритроцитозов, изучаются взаимоотношения эритремии с миелофиброзом и геморрагической тромбоцитемией.

Клиника располагает различными программами терапии хронических лимфо- и миелолейкозов, парапротеинемических гемобластозов и эритремии, применяющимися по дифференцированным показаниям. Они включают цитостатические и гемотерапевтические средства, глюкокортикоидные гормоны, лейкоферез и другие лечебные мероприятия.

Получены данные о стадийности и морфологической неоднородности злокачественных лимфом, разработаны научно обоснованные классификации их, достигнуты серьезные успехи в терапии этих форм гемобластозов, обеспечивающие значительное увеличение выживаемости больных, особенно лимфогранулематозом.

Анемии различного происхождения являются важным разделом болезней системы крови и в то же время они могут встречаться как симптом многих не гематологических заболеваний. На основании углубленного изучения обмена железа в организме обоснована патогенетическая сущность железодефицитных анемий, усовершенствованы методы их лечения и профилактики, внедрены в широкую клиническую практику новые эффективные препараты железа для внутреннего и парентерального применения. Разработано учение о сидероахрестических анемиях, развитие которых обусловлено нарушениями синтеза гема. Внедрены в широкую практику эффективные методы профилактики и лечения определенных форм анемий, патогенез которых обусловлен дефицитом витаминов группы В.

Успешно разрабатывается проблема гемолитических анемий. Обоснованы новые принципы их классификации, выделена группа наследственных гемолитических анемий, обусловленных врожденными аномалиями структуры молекулы глобина (гемоглобинопатии) и ферментов эритроцитов (энзимопатии), детализирована группа аутоиммунных гемолитических анемий по принципу серологической специфичности аутоантител, установлена связь некоторых форм гемолитических анемий с патологи-

ей мембраны эритроцитов. Предложены новые диагностические тесты и дифференцированные схемы терапии отдельных форм гемолитических анемий.

Проблема депрессий кроветворения является одной из актуальных в клинической гематологии. Экспериментальные и клинические исследования устанавливают взаимосвязь между агранулоцитозами и гипопластической (апластической) анемией. В развитии этих заболеваний установлена роль экзогенных факторов (медикаментозных, лучевых и др.), а также участие аллергических и аутоиммунных механизмов. Достигнут существенный прогресс в терапии этих форм депрессий кроветворения. В ряде исследований обоснован взгляд на гипоплазию кроветворения как на возможное предлейкозное состояние.

Значительные достижения имеются в области острой лучевой болезни. Проведенные исследования позволили охарактеризовать стадийность развития процесса, особенности клиники отдельных синдромов заболевания, разработать рациональную систему дифференцированной терапии его на различных этапах течения.

Многие вопросы, касающиеся сравнительно новой проблемы трансплантации аллогенного костного мозга, еще не решены. Однако имеющиеся данные позволяют считать оправданными дальнейшие исследования в этом направлении. Алломиелотрансплантация может оказаться эффективной при глубоких депрессиях кроветворения, в системе лечения острых лейкозов и других заболеваний.

Современные представления о свертывающей и фибринолитической системах крови значительно обогатили учение о геморрагических диатезах. Изучены различные формы кровоточивости, разработаны рациональные схемы их диагностики и терапии. Получены данные о роли в патогенезе геморрагий функциональной неполноценности тромбоцитов, изо- и аутоиммунных механизмов, дефицита плазменных факторов свертывания, поражения сосудов и диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

В терапии болезней системы крови, как и многих других заболеваний, большое место занимает гемотерапия, особенно компоненты крови и препараты плазмы, а также кровезаменители различной направленности действия, эффективность которых значительно возросла благодаря разработке научно обоснованных дифференцированных показаний к их применению.

Успешно продолжается совершенствование диспансерно-поликлинической службы, обеспечивающей реализацию необходимого обследования больных, применение рациональной тактики их лечения.

Таковы в общем виде основные проблемы, определяющие современное состояние науки о болезнях системы крови. Несомненно, в изучении их накоплены новые данные научного и практического значения, позволяющие в настоящее время рассмат-

ривать этот важный раздел гематологии в более перспективном плане.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НОРМАЛЬНОМ ГЕМОПОЭЗЕ

Локализация кроветворной ткани, количественные и качественные параметры процессов кроветворения подвергаются значительным изменениям в онтогенезе человека. Формирование кроветворной системы, имеющей важное значение для дифференцировки органов и тканей эмбриона и процессов их роста, начинается уже в конце второй недели внутриутробного развития. В этот период (мезобластический) примитивные клетки крови — первичные базофильные эритробласты — образуются в стенке желточного мешка в очагах скоплений элементов мезенхимы, так называемых кровяных островках, а также вокруг сосудов в мезенхиме тела зародыша. В последние годы на основании экспериментальных исследований, проведенных на эмбрионах птиц и мышей, получены данные о наличии среди элементов кровяных островков гемопоэтических стволовых клеток. Предполагается, что последующие очаги кроветворения в различных эмбриональных органах и тканях возникают в результате колонизации их стволовыми клетками из желточного мешка.

Начиная со второго месяца кроветворение локализуется преимущественно в печени, которая до 6 мес является основным кроветворным органом (печеночный период эмбрионального гемопоэза). Однако и в последующие месяцы антенатального периода печень, хотя и в меньшей степени, участвует в кроветворении, которое прекращается в ней только через неделю после рождения ребенка. В печени преобладает эритропоэз, наряду с которым в небольшом количестве образуются гранулоциты и мегакариоциты. С 5-го по 7-й месяц в кроветворении активно участвует селезенка, в которой в этот период осуществляется эритро-, гранулоцито-, мегакариоцитопоэз и лишь в небольшой степени лимфоцитопоэз. Продукция лимфоцитов впервые появляется на 8-й неделе в области лимфатических сплетений, далее в вилочковой железе (на 1-й неделе), в лимфатических узлах (11 нед) и селезенке (5 мес). Следует отметить, что как в антенатальном, так и в постнатальном периоде ведущее значение в формировании и функционировании лимфатических органов принадлежит вилочковой железе, развитие которой в фило- и онтогенезе предшествует образованию лимфатических узлов. Лимфопоэз заметно нарастает после 6—7 мес и далее в первые годы жизни ребенка. В первой половине внутриутробного развития очаги кроветворной ткани встречаются в оболочках головного мозга, адвентиции некоторых сосудов, строме лимфатических сплетений, брюшине.

Закладка костного мозга происходит на 2-м месяце — перво-

начально в плоских и позднее в трубчатых костях. На этом раннем этапе эндохондриальные пространства заполнены клетками мезенхимы, остеокластами и остеобластами. В дальнейшем происходит дифференциация структур костного мозга, интенсивное развитие в нем сосудов, появление кроветворных клеток.

С 5-го месяца эмбрионального развития костный мозг активно включается в кроветворение и становится основным кроветворным органом (костномозговой период).

Костный мозг представляет собой мягкую массу, которая заполняет в костях скелета все пространство между костной тканью. Различают два основных типа костного мозга: красный и желтый. Красный костный мозг представлен деятельной кроветворной тканью. Желтый — состоит из жировых клеток. Соотношение деятельного и жирового костного мозга различается в зависимости от возраста, условий среды обитания и соответственно действия различных экзогенных и эндогенных факторов. В раннем детском возрасте во всех плоских и длинных костях содержится активный красный костный мозг, который после 4 лет постепенно замещается жировыми клетками. К 25 годам диафизы трубчатых костей целиком заполнены жировыми клетками, в плоских костях они занимают около 50% площади костномозговых полостей. В последние годы жизни количество жировых клеток продолжает медленно увеличиваться. С возрастом объем и масса костного мозга изменяются. У новорожденного на его долю приходится примерно 1,4% от массы тела и масса составляет около 40 г. В связи с тем, что в этот возрастной период костный мозг состоит из деятельной кроветворной ткани масса красного и всего костного мозга совпадают. По мере роста костей и частичной резорбции костных балок увеличивается объем костномозговых полостей и соответственно массы костного мозга. У взрослого человека объем костного мозга составляет около 4,6% от массы тела. Согласно оценкам, проведенным рядом авторов, масса костного мозга мужчины (70 кг) равняется 3000 г, в том числе красного — 1500 г и желтого — 1500 г. У женщины (58 кг) масса костного мозга составляет 2600 г (1300 г красного и 1300 г желтого).

Строма костного мозга образована ретикулярной тканью (разновидность соединительной), состоит из нежной петлистой сети аргирофильных волокон и ретикулярных клеток. В ячейках стромы располагается кроветворная (миелоидная) ткань и жировые клетки. Костный мозг содержит лимфатическую ткань, которая является главным источником продукции лимфоцитов. В ткани костного мозга имеются многочисленные кровеносные сосуды и обширная система синусоидных капилляров. Между эндотелиальными клетками синусов находятся поры, через которые ткань костного мозга непосредственно контактирует с кровяным руслом. В ткани имеются в большом числе миелоидные и безмиелоидные нервные волокна.

Костный мозг окружен эндостом, выстилающим костные полости. Экспериментальные работы последних лет свидетельствуют о важном значении эндоста в процессе регенерации костного мозга. Так, в частности, получены данные о том, что эндостальные клетки могут продуцировать фактор, стимулирующий гранулоцитопоез.

Костный мозг является у человека основным местом образования клеток крови. В нем находится преобладающее число стволовых кроветворных клеток, происходит образование эритроцитов, гранулоцитов, лимфоцитов, моноцитов и тромбоцитов. Костный мозг участвует в разрушении эритроцитов, реутилизации железа, синтезе гемоглобина, является местом накопления резервных липидов.

О полноценности костного мозга судят по пунктатам, которые могут быть получены из различных участков костей с применением специально изготовленных игл. Наибольшее распространение получил метод пункции грудины, который проводится по средней линии на уровне прикрепления 3-го и 4-го реберных хрящей. Пункция по методу И. И. Арипкина грудины является простым и безопасным методом. Для получения объективной картины распределения клеток в костном мозге важно, чтобы взятие проб осуществлялось в небольших объемах (не более 2 мл клеточной суспензии из одного места). Полученный при аспирации костный мозг может быть подвергнут общему количественному определению клеток.

Структура костного мозга, включая костную ткань, изучается с помощью трепанобиопсии подвздошной кости специальной трепанационной иглой.

Исследование морфо-функциональных свойств кроветворных клеток, путей их пролиферации и дифференциации стало возможно с развитием функциональной гематологии, основывающейся на сочетанном применении классических морфологических методов с экспериментальными — культивировании клеток, изучении их обмена на молекулярном уровне. Это важно для понимания сложных механизмов регуляции кроветворения, так как костный мозг занимает одно из первых мест в организме по своим репродуктивным свойствам. В среднем у человека в день образуется 20×10^9 лимфоцитов, 200×10^9 эритроцитов, 120×10^9 гранулоцитов и 150×10^9 тромбоцитов. Если все это выразить в килограммах, исходя из объемов и удельного веса клеток, и пересчитать в среднем на семидесятилетнюю жизнь, то получаются значительные цифры продукции клеток: лимфоцитов — 275 кг, эритроцитов — 460 кг, гранулоцитов — 5400 кг, тромбоцитов — 40 кг. Все это говорит о том, что, возможно, основным фактором, регулирующим клеточный гомеостаз, является количественная концентрация клеток. В нормальных условиях по мере старения клеток они удаляются и на их место приходят другие. При нарушении системы в основном при экстремальных воздействиях

(кровотечение, гемолиз, инфекционные и другие поражения) меняется концентрация клеток, срабатывают обратные связи, в дальнейшем все зависит от динамической устойчивости системы и от силы воздействия.

В связи с этим необходимо иметь представление о морфофункциональных свойствах клеток гемопоэтической ткани.

В целом костный мозг представляет собой гетерогенную популяцию, гетерогенность которой обусловлена разным составом клеток внутри одного вида, стоящих на разных этапах дифференциации, несинхронным нахождением клеток в фазах митотического цикла.

Общая схема митотического цикла представлена на рис. 1.

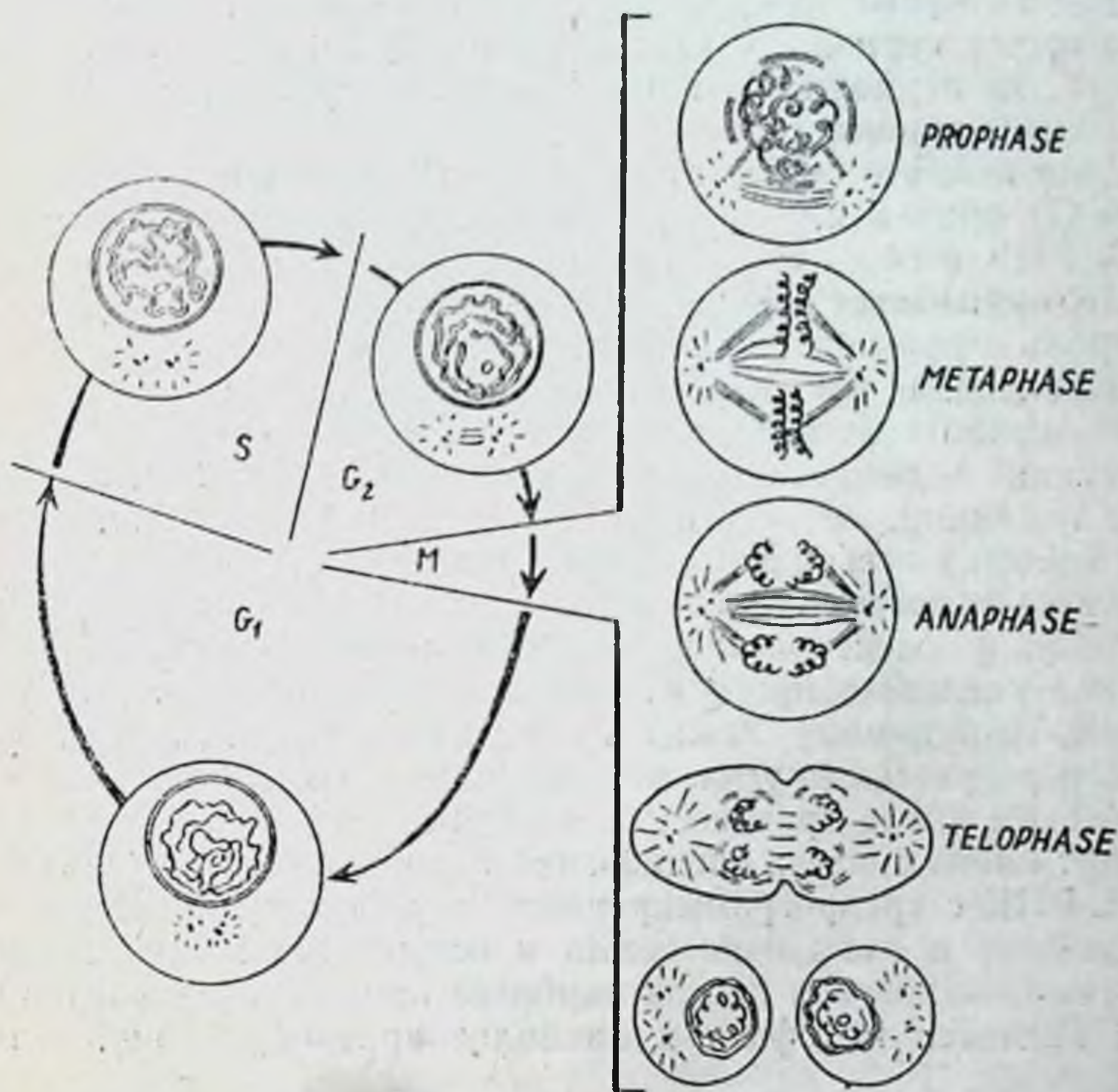


Рис. 1. Митотический цикл.

Известно, что в гемопоэтических клетках не происходит беспрерывной смены митозов, а между митозами существует подготовительная фаза, названная интерфазой.

При изучении непрерывно и с постоянной скоростью делящихся клеток было обнаружено, что сразу же после завершения митотического разделения содержание ДНК в дочерних клетках остается постоянным на уровне 2n. Это соответствует пресинте-

тическому периоду митотического цикла G_1 , продолжительность которого варьирует в широких пределах.

Некоторые исследователи выделяют внутри этого периода еще одну фазу G_0 , соответствующую тому моменту, когда клетка закончила митоз, но в следующий митотический цикл еще не вступила. Однако имеются возражения против выделения фазы G_0 , так как она достаточно четко биохимически не обоснована. После окончания периода G_1 клетка вступает в фазу синтеза ДНК ($4n$). Продолжительность S-периода большинство исследователей считают относительно стабильной величиной.

Между окончанием редупликации ДНК и наступлением собственно митоза различают еще премитотический период G_2 , в течение которого содержание ДНК сохраняется на уровне $4n$. Если время периода S (T_s) и митоза (T_m) сравнительно стабильно, то периоды G_1 и G_2 довольно переменны по своим временным параметрам.

Доказано, что синтез протеинов и РНК осуществляется в периоде G_1 , причем имеется определенная зависимость между синтезом РНК в периоде G_1 и началом синтеза ДНК. Синтез РНК и ДНК вызывается специальными механизмами, в которых главную роль играют специфические ферменты.

Определение клеточных циклов стало возможным благодаря использованию метода авторадиографии и получению меченых соединений — биологических предшественников ДНК, прежде всего тимидина, меченного по H^3 или по C^{14} (способного проникать в клетку только в течение S-периода).

Митоз является наиболее древним способом клеточного размножения и обеспечивает наиболее логичное равномерное распределение наследственного материала. В основе пусковых механизмов, по-видимому, лежит последовательная активация одних генов и репрессия других, что приводит к возникновению в митотическом цикле критических периодов, во время которых происходит смена синтеза специфических макромолекул (синтез новых и-РНК с «репрограммированием» рибосом), определяющих дальнейшее прохождение цикла и вступление клеток в митоз. Для гемопоэтических клеток наиболее продолжительной по времени является метафаза и наиболее кратковременной — телофаза.

Пролиферирующие клетки можно разделить на три категории: идущие через весь цикл G_1 —S— G_2 —M и две категории нециркулирующих — это клетки с блоком в G_1 и с блоком в G_2 , которые способны входить в цикл только при специфической стимуляции.

Процессы пролиферации и дифференциации клеток костного мозга сопряжены не только с изменениями метаболизма ДНК. Известно, что изменения функционального состояния ДНК приводят к существенным сдвигам обмена РНК и внутриклеточных белков. Однако изучение метаболизма РНК в клетках костного

мозга связано с трудностями не только наличия различных типов РНК в клетке, но и исключительно быстрым темпом их обмена.

Наиболее простым и точным способом суждения о пролиферативной активности клеток костного мозга является определение индекса меченых клеток (ИМ). Индекс метки отражает пролиферативную активность клеток, находящихся в стадии синтеза ДНК.

Для исследования митотической активности клеток применяется ряд методов. Одним из первых было изучение митотического индекса. Митотический индекс представляет собой отношение числа клеток, проходящих митоз в любой отрезок времени, к общему количеству клеток, имеющихся в популяции. Митотический индекс выражается в промилле (‰).

По данным различных авторов, митотический индекс клеток костного мозга в норме следующий: от 1,0—6,0‰ до 7,6—13,1‰. Лейкоэритробластическое соотношение, определяющее относительное количество ядерных клеток миелоидного и эритроидного ряда, у здоровых людей равняется 4 : 1. Тем не менее количество эритроидных митозов в костном мозге значительно выше, чем миелоидных. Показано, что при подсчете 700 митозов в нормальном костном мозге $69,4 \pm 5,74\%$ из них приходится на эритроидные клетки. Следовательно, эритроидный росток представляет собой наиболее интенсивно делящуюся популяцию клеток в костном мозге.

Чем моложе элементы эритро- и лейкопоэза, тем выше их митотический индекс. Так, например, митотический индекс базофильных эритробластов составляет $31,8 \pm 5,3\%$, полихроматофильных — $20,2 \pm 1,9\%$, а в оксифильных эритробластах митозов вообще не отмечается. Согласно данным ряда авторов, количество митозов в группе миелобластов костного мозга здоровых лиц равно 25,2‰, промиелоцитов — 14,9‰, миелоцитов — 10,0‰.

Для более точного суждения о пролиферативной активности клеток костного мозга необходимо определять так называемый действительный митотический индекс (ДМИ). Он вычисляется из отношения количества клеток, находящихся в митозе, к числу клеток, потенциально способных к делению, и выражается в промилле. Митотические индексы, отнесенные к одним лишь пролиферирующим клеткам, то есть действительные митотические индексы в 7—20 раз больше средних митотических индексов.

Изучение частоты митозов позволяет сделать определенные выводы о пролиферативной активности элементов костного мозга. Однако для оценки истинной пролиферативной активности клеток костного мозга подсчета митозов явно недостаточно. Величина митотического индекса определяется длительностью митоза и количеством клеток, вступающих в митоз в единицу времени. Чем короче время митоза, тем меньшее количество митотических фигур будет найдено в мазках костного мозга. В то

же время удлинение времени митоза приведет к увеличению митотического индекса и к кажущемуся усилению пролиферации.

Более достоверная информация о размножении клеток может быть получена при изучении статмокинетического индекса.

Если блокировать все митозы, то есть остановить деление клеток, число митозов за какой-либо период времени будет зависеть только от количества пролиферирующих элементов и продолжительности их интеркинеза, иными словами, может являться объективным мерилем пролиферативной активности клеток. Таким блокирующим веществом может служить колхицин, вызывающий остановку всех митозов в премефазае. Этот способ изучения пролиферативной активности называется статмокинетическим, а митотические индексы, вычисляемые при добавлении к делящимся клеткам колхицина, — статмокинетическими. Статмокинетический индекс равняется разности митотических индексов до и после добавления колхицина.

Статмокинетический индекс не зависит от митотического времени, а определяется только величиной интервала между делениями и представляет собой количество статмокинезов на 1000 клеток в данное время. В культуре костного мозга здорового человека для базофильных эритробластов он равен 200‰, для полихроматофильных — 65—70‰, для оксифильных — 0, для миелобластов — 125‰, промиелоцитов — 50‰ и миелоцитов — 25‰.

Параметры клеточного роста изменяются даже при кратковременном культивировании и полученные при этом митотические и статмокинетические индексы не могут считаться истинными константами пролиферативной активности клеток костного мозга. Однако, используя различные методы, можно говорить об относительно истинной пролиферативной активности клеток костного мозга.

В литературе имеются данные об изучении митотической активности клеток в различное время суток в эксперименте. Установлено, что в большинстве пролиферирующих тканей митотическая активность колеблется на протяжении суток. В работах, посвященных изучению суточного колебания митотической активности клеток костного мозга, авторы склоняются к выводу об отсутствии суточного ритма митозов в костном мозге человека. Однако малочисленность наблюдений, довольно большие колебания митотического индекса в разное время суток и отсутствие статистической обработки материала делают вывод малоубедительным.

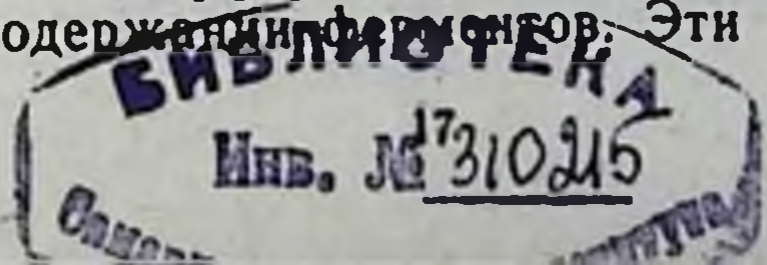
С другой стороны, при одновременном использовании двух методов определения пролиферативной активности клеток костного мозга (митотического индекса и процента клеток, синтезирующих ДНК при инкубации клеток *in vitro*) установлено, что в 5 из 6 случаев наблюдалось изменение числа митозов. Низшее в 6 ч (7,6‰), постепенно повышавшееся к 12 ч (9,5‰), наиболее

высокое в 18 ч (10,5‰) и в 24 ч (13,1‰). Процент меченых клеток для миелоидного ряда учитывался только для клеток, потенциально способных к дальнейшему делению — миелобластов, промиелоцитов, миелоцитов. Более низкий процент для всех клеток найден в полночь: в 6 ч — 28,9‰; в 12 ч — 21,9‰; в 18 ч — 20,4‰; в 24 ч — 15,5‰.

Гуморальные, нервно-рефлекторные и факторы микроокружения, видимо, имеют однотипные механизмы регуляции пролиферации, которые выражаются в каком-то общем молекулярном управлении делением клеток и их дифференциацией. За последнее время в этом плане большое внимание уделяется роли циклических пуриновых нуклеотидов, в частности аденозин-5'-фосфорной кислоты (АМФ) и гуанозин-5'-фосфорной кислоты (ГМФ), которые обладают свойством проникать через клеточную мембрану.

Во время дифференцировки происходят сложные процессы изменения структуры, а, следовательно, и функции клеток, обусловленные прежде всего изменениями внутриклеточного химического состава. Цитодифференцировка не всегда приводит к переходу от простого к сложному. Например, в эритроцитах человека не только отсутствует ядро, но и нет таких цитоплазматических органелл, как митохондрии, то есть эти клетки значительно проще своих предшественников. Поэтому цитодифференцировку скорее надо рассматривать как процесс, обуславливающий выполнение специализированной клеточной функции. При этом важным является то, что в то время, как структура и метаболизм клеток меняются при дифференцировке, гены клеток остаются неизменными на протяжении развития организма.

В клеточном цикле интерфазное ядро подвергается изменению. Ядрышко, ядерная мембрана и плотные глыбки, видимые в световой микроскоп, обнаруживаются также и при электронной микроскопии. Та часть хроматина, которая поглощает электронноплотный краситель, больше всего соответствует гетерохроматину, а поглощающая относительно мало красителя — эухроматину. Предполагается, что гетерохроматин не активен при транскрипции, то есть ДНК этих участков хромосом не служит матрицей при синтезе РНК. Существует определенная взаимосвязь между увеличением включения красителя и уменьшением активности ДНК в процессе транскрипции. Так, например, при дифференциации эритроидных клеток, из которых в конечном итоге образуются эритроциты, происходят значительные изменения структуры ядра. Базофильные эритробласты содержат диффузный хроматин и хорошо видимое ядро, по мере уменьшения транскрипционной активности хроматин конденсируется, образуя большие интенсивно окрашиваемые области, и к тому времени, когда ядра выталкиваются, хроматин конденсируется полностью. Дифференцировка клеток сопровождается изменениями в содержании ферментов. Эти изменения связаны



с особенностями метаболизма, характерными для клеток разных типов, образующихся в результате дифференцировки.

Все гемопоэтические клетки по функциональным и морфологическим свойствам подразделяются на следующие классы.

I. Класс родоначальных клеток, особенностью которого является, как уже отмечалось, поддержание постоянного уровня себе подобных и дифференциация клеток в сторону различных ростков кроветворения. Различают плюрипотентные и детерминированные родоначальные клетки. На первый тип клеток оказывают влияние факторы, обеспечивающие нормальную регуляцию (опосредованно нервная система и гуморальные факторы, такие как эритропоэтин, лейкопоэтин, тромбопоэтин). Второй тип клеток — детерминированные родоначальные клетки, получившие стимул для дифференцировки в сторону определенного ростка кроветворения.

Морфологически родоначальные клетки человека идентифицировать пока еще не представляется возможным.

В этом плане исследования родоначальных (стволовых) клеток гемопоэза ведутся в нескольких направлениях.

Одно из них заключается в интенсивном изучении функциональных свойств этих клеток, выяснении механизмов, обеспечивающих их пролиферацию. Для этого используются различные системы культивирования клеток *in vivo* и *in vitro*. Одновременно с этим продолжаются попытки выделения клеточных фракций с повышенным содержанием стволовых клеток. На современном этапе имеется выраженная тенденция объединить эти два направления с тем, чтобы получить полную морфофизиологическую характеристику родоначальных клеток, что является одной из труднейших задач современной гематологии. Сложность морфологической идентификации родоначальных клеток заключается не только в том, что этих клеток в количественном выражении очень мало (0,01—0,3%), но и в том, что популяция родоначальных клеток гетерогенна. Эта гетерогенность обусловлена наличием двух классов клеток (плюрипотентные и детерминированные), динамизмом перехода клетки из одного класса в другой, а также нахождением клеток в функционально противоположных состояниях: в G_0 , или вошедших в цикл.

Более того, клетки, вступившие в цикл, проявляют общие морфофункциональные свойства. Так, например, первая реакция клеток, отвечающих на воздействие эритропоэтина, заключается в стимуляции синтеза ядерной РНК, затем в образовании белков (неспецифических), увеличении синтеза ДНК и митозе. Подобная картина наблюдается при воздействии ФГА на лимфоциты в краткосрочных культурах. Иначе говоря, для клеток, вступивших в цикл, независимо от их принадлежности к тому или иному ростку кроветворения, характерным является интенсивный синтез РНК и протеинов, что морфологически выражается в увеличении клеточных размеров и интенсивности базофилии

цитоплазмы, увеличении нуклеолярного аппарата, изменении хроматина ядра и включении в него тимидина-Н³.

Таким образом, речь может идти только о попытках морфологической идентификации родоначальных клеток, находящихся в состоянии покоя.

Рядом авторов высказывались предположения о размерах, форме и структуре родоначальной клетки. Так, ее характеризовали как моноцитондную клетку с диаметром 8—10 мкм, с центрально расположенным ядром и множественными инвагинациями. Описывали клетки диаметром 14—17 мкм, с интенсивно базофильной цитоплазмой и некомпактным ядром и клетки диаметром 8—11 мкм, с большим центрально расположенным ядром и неправильными контурами, с равномерным распределением митохондрий в цитоплазме.

Важно отметить, что все время предпринимаются попытки провести морфологическую дифференциацию родоначальных клеток от лимфоцитов, делая при этом акцент на описании ядрышек в родоначальных клетках. Морфология лимфоцитов как клеток, находящихся в филогенетически обусловленном длительном своеобразном анабиозе и способных к пролиферации при соответствующем импульсе, очень близка родоначальным клеткам, если не является их зеркальным отражением.

Выход клеток в цикл обусловлен в основном тремя причинами: сигналом, который на них воздействует, состоянием клеточной поверхности и внутренним ответом. В качестве сигнала могут действовать микроокружение, свободные молекулы различных размеров (гормоны, белки и т. п.) и соседние клетки. Наружная клеточная мембрана, обладая необходимым устройством для принятия сигнала (рецепторы), передает его внутрь клетки с возможной трансформацией и доведением до нужных органелл. Это приводит клетку, находящуюся в состоянии G₀, к целой серии координированных метаболических изменений, заканчивающихся переходом в G₁ и в последующие фазы.

Все сказанное позволяет представить родоначальную (стволовую) клетку как лимфоцитоподобную с диаметром 7—12 мкм, с округлым ядром, несколько разреженным хроматином, с одним — двумя ядрышками, узким ободком цитоплазмы, с немногочисленными митохондриями, с единичными везикулами (структуры эндоплазматической сети) и довольно значительным количеством рибосом.

Дальнейшие углубленные исследования в области морфокинетической характеристики гемопоэтических клеток неразрывно связаны с использованием существующих современных (см. схему) и разработкой новых методических приемов, позволяющих получить более точные сведения о морфологических особенностях и кинетических параметрах клеток гемопоза. Это наиболее возможно при разного рода воздействиях, нарушающих стационарное состояние гемопоэтической системы.

СХЕМА СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ НОРМАЛЬНОГО КРОВЕТВОРЕНИЯ

Организменный и системный уровни	Органный уровень	Клеточный уровень	Субклеточный уровень	Молекулярный уровень
влияние нервной системы	гистологический метод	микроскопический метод	электронная микроскопия	биохимические и биофизические методы
влияние гуморальных факторов (эритро-, лейко-, лимфо-, тром- бопоэтина)	гистохимический метод культура тканей	цитохимический метод культура клеток	ультрацитохимия изотопный метод (электронная автора- диография)	
общепринятые качественные и количественные исследования гемопозитических клеток	изотопный метод	изотопный метод (авторадиография)	биохимические и био- физические методы	
изотопный метод				

В работах последнего времени предлагаются различные термины для обозначения клеток, образующихся при дифференциации родоначальной клетки гемопоэза, — коммитированные, детерминированные, вторичные родоначальные клетки, клетки-предшественники. Появилась также тенденция родоначальным клеткам давать названия, отражающие их функциональные способности: экзоколониобразующие и аутоколониобразующие, эритропоэтиноотвечающие, агароколониобразующие клетки и т. д. Сейчас ни у кого не вызывает сомнения, что существует плюрипотентная родоначальная клетка, на которую действительно оказывают влияние различного рода индукторы типа эритропоэтинов и др., под действием которых образуются детерминированные клетки, дающие начало эритропоэзу, лейкопоэзу, тромбоцитопоэзу.

Безусловно, определенное влияние на родоначальные клетки оказывает микроокружение. Оно осуществляется, по-видимому, через межклеточные отношения и элементы стромы. Хотя родоначальные клетки и поступают в кровяное русло, однако их способность к пролиферации не проявляется в любом органе или тканях, поскольку в них отсутствует специфическое микроокружение. В то же время эти клетки, обладая выраженной тропностью к костному мозгу, под влиянием его микроокружения выполняют свою функцию — пролиферируют.

Так, например, различные участки селезенки мышей по-разному воздействуют на родоначальные клетки. Примером тому служат облученные полицитемические мыши, у которых, хотя и в небольших количествах, развиваются эритроидные колонии, но гранулоцитарных колоний не наблюдается. Можно полагать, что в данном случае на родоначальные клетки воздействует «эритроидное микроокружение» и поэтому не развиваются гранулоцитарные колонии.

Колонии в костном мозге подобны колониям в селезенке, отличаясь от них только частотой распределения по морфологической характеристике. Так, отношение эритроидных к гранулоцитарным колониям независимо от эндо- или экзогенного происхождения значительно различается, составляя в селезенке 3,5 : 1, в костном мозге — 0,7 : 1. Преобладание гранулоцитарных колоний в костном мозге говорит в пользу того, что имеющееся в нем микроокружение оказывает влияние на родоначальные клетки, способствуя развитию преимущественно гранулопоэза.

При сравнительной морфологической оценке первых кандидатов в родоначальные клетки — колониобразующих клеток, полученных от людей, обезьян и мышей, с максимальной концентрацией этих клеток в определенных фракциях альбуминового градиента установлено, что электронная микроскопия не выявила принципиальных морфологических различий среди этих клеток. Это были клетки округлой формы, диаметром 8—10 мкм, с несколько зубчатым ядром, в котором, как правило, было одно

или два ядрышка. Хроматин ядра был нежнодисперсным, за исключением небольших участков по краям ядра. Цитоплазма располагалась узким ободком и, что особенно важно, в ней отсутствовал комплекс Гольджи, эндоплазматический ретикулум, многопузырчатые тельца, лизосомы, а также рибосомы, собранные в розетки; наблюдалось несколько небольших митохондрий. Здесь же встречались клетки, подобные лимфоцитам, размером 5—6 мкм. Большую часть их ядра занимал агрегированный гранулярный хроматин, ядрышки были не видны. Цитоплазма содержала плотные тельца, множество пузырьков, комплекс Гольджи, рибосомы, собранные в розетки, большие митохондрии.

В костном мозге взрослого человека удается наблюдать цитохимически инертные клетки, которые по прежним классификациям относили к гемоцитобластам. Вполне возможно, что это транзиторные формы родоначальных клеток. Сравнительная характеристика клеток — кандидатов в родоначальные — представлена в табл. 1.

Исследования, проведенные в последние годы с использованием меченых предшественников, не подтверждают роль ретикулярной клетки как родоначальной (стволовой) в кроветворении. Однако следует подчеркнуть ее значение как специфической оптимальной клетки в микроокружении гемопоэтических клеток. Об этом свидетельствует участие ретикулярных клеток костного мозга в метаболизме железа. Ретикулярные клетки (макрофаги) фагоцитируют и подвергают внутриклеточному перевариванию отжившие свой срок эритроциты. При этом геминное железо, превращаясь в молекулы ферритина, поступает вновь в эритроидные клетки для реутилизации, которая происходит за счет трансферрина плазмы.

С помощью электронной микроскопии было показано наличие в костном мозге эритробластических островков, состоящих из одной или двух ретикулярных клеток и расположенных вокруг них эритро- и нормобластов. Молодые эритроидные клетки могут поглощать железо путем микропиноцитоза (рофеоцитоза) молекул ферритина, как поступающих из ретикулярных клеток, так и образующихся из железа сыворотки на клеточной поверхности эритроидных клеток.

Морфологическая характеристика ретикулярных клеток достаточно хорошо известна. Что же касается цитохимических критериев, отличающих их от кроветворных клеток, то они пока еще ограничены. Между тем, можно все же указать на некоторые специфические цитохимические реакции, имеющие значение для их идентификации. Так, в ретикулярных клетках, в отличие от моноцитов, при воздействии фтористого натрия отсутствует эффект ингибирования эстераз.

Терминологические обозначения недифференцированных клеток (гемогистиобласт, гемоцитобласт) потеряли свое значение. Морфологическое описание гемогистиобластов и гемоцитоблас-

Сравнительная морфологическая характеристика возможных кандидатов в стволовую клетку

Органеллы	К а н д и д а т ы в с т в о л о в у ю к л е т к у				Малый лимфоцит
	Уап Веким, Dicke (1971, 1972)	Rubinstein, Trobaugh (1973)	I ТИП	II ТИП	
Размер (мкм)	7—12	около 8	8—9	8—10	<8
Форма { клетки ядра	круглая, неправильная круглая с выемкой узкая одно или два (больше) шеждисперсий, с уплотнением вдоль ядерной мембраны	круглая или овальная узкая	с фестончатым краем передко контурируются тошкое строение	круглая	круглая, с глубокими зубцами одно (кольцевидное) компактный
Цитоплазма Ядрышко	мало	мало (округлые, равномерно распределены)	мало (округлые, равномерно распределены) в большом количестве	мало (округлые, малые)	единичные (округлые, овальные) немногочисленные
Хроматин	в большом количестве	имеются	в большом количестве	в большом количестве	немногочисленные
Митохондрии	мало или отсутствуют	имеются (ясной природы)	отсутствует слабо развит	отсутствует слабо развит	слабо развит слабо развит
Рибосомы	отсутствует не обнаруживается	имеются	отсутствует слабо развит	отсутствует слабо развит	слабо развит слабо развит
Полисомы	отсутствует	имеются	отсутствует слабо развит	отсутствует слабо развит	слабо развит слабо развит
Комплекс Гольджи Эндоплазматический ретикулум Пузырьки	отсутствует	имеются (ясной природы)	отсутствует слабо развит	отсутствует слабо развит	слабо развит слабо развит

тов всегда носило несколько условный характер и вызывало много споров. Вместе с тем, в костном мозге встречается небольшое количество клеток (доли процента), которые нельзя отнести к какому-либо типу ранних клеточных предшественников — возможно это транзиторные формы родоначальных клеток, вошедших в цикл. В связи с этим в настоящее время целесообразно при подсчете миелограмм эти клетки относить к недифференцированным бластным формам.

II. Класс пролиферирующих клеток характеризуется определенными морфологическими особенностями, идентифицируемыми как миелобласты, промиелоциты, миелоциты, монобласты, лимфобласты, проэритробласты, эритробласты, мегакариобласты, проплазмоциты.

Сравнительная оценка пролиферативной активности клеток костного мозга здоровых людей показала следующее: митотический индекс $7,7 \pm 0,5\%$, действительный митотический индекс $26,6 \pm 1,8\%$, статмокинетический индекс $215,2 \pm 27,4\%$.

Следует отметить, что в небольшом количестве ($0,39 \pm 0,047\%$) встречались клетки, которые по своим морфологическим характеристикам не укладывались ни в одну из известных групп клеток, среди них были крупные клетки (20—35 мкм) круглой или полигональной формы, ядро круглое или неправильное, расположено эксцентрично, структура ядра губчатая, в ядре имеются 2—3 ядрышка, цитоплазма широкая, неправильной формы, слабо базофильная; клетки величиной 15—20 мкм овальной формы с центрально расположенным ядром, которое занимает большую часть клетки, круглое, овальное или почковидное. Ядро имеет нежную сетчатозернистую структуру, в ядре несколько нуклеолей, цитоплазма базофильная; лимфоцитоподобные клетки; клетки с моноцитонидным ядром, с грубым хроматином, мелкими ядрышками, цитоплазма базофильная.

Большая часть этих клеток метилась тимидином-Н³. Они были объединены под общим названием — морфологически нераспознаваемые пролиферирующие клетки.

Пролиферативная активность клеток костного мозга уменьшается по мере созревания гемопоэтических клеток как в миелоидном, так и в эритробластическом ряду. Так, наибольшее значение индекса метки в миелоидном ряду было у миелобластов ($61,2 \pm 7,5\%$), затем у промиелоцитов ($30,4 \pm 2,1\%$) и наименьшее у миелоцитов ($23,6 \pm 1,4\%$); в эритробластическом ряду — наибольшее у проэритробластов ($79,2 \pm 6,6\%$), затем у базофильных эритробластов ($56,7 \pm 4,5\%$) и наименьшее — у полихроматофильных эритробластов ($28,7 \pm 3,6\%$).

При сравнении индекса метки для класса пролиферирующих клеток миелоидного и красного ряда процент клеток, включающих тимидин-Н³, в красном ряду больше, чем в миелоидном ($35,1\% \pm 2,5$; $28,6\% \pm 1,9$ соответственно, при статистической обработке получены достоверные различия $p < 0,05$), и это несмот-

ря на то, что лейкоэритробластическое соотношение, определяющее относительное количество ядерных клеток миелоидного и эритроидного ряда, у здоровых людей равнялось 3,9 : 1,0, следовательно, эритроидный росток представляет собой наиболее интенсивно делящуюся популяцию в костном мозге.

Исключительно важен вопрос пусковых механизмов, оказывающих влияние на клетку и заставляющих ее «принимать» решение — вступать ли в интерфазу или дифференцироваться. Большинство авторов считает, что управление этими процессами осуществляется по типу реакций обратных связей. Выход клетки из конкретной, данной клеточной популяции дает стимул к активации пролиферативных процессов на вышестоящих этапах, что приводит к быстрому восстановлению. Это же, видимо, определяет и «решение» о дифференцировке.

Время созревания гранулоцитов, по данным различных авторов, колеблется от 60 до 204 ч, при этом на стадию миелобласта приходится 9—32 ч, промиелоцита — 24—78 ч, миелоцита — 37—126 ч, метамиелоцита — 89—108 ч, палочкоядерного — 24—96 ч, сегментоядерного — 12—120 ч. Считается, что на пути от родоначальной клетки до метамиелоцита клетка может произвести четыре деления.

Генерационное время проэритробластов равно 2,4 ч, базофильных эритробластов — 11,3, полихроматофильных — 24 ч. В среднем время созревания клеток красного ростка в костном мозге — 42—60 ч. При этом половина клеток в процессе своего развития проходит три деления, тогда как другая половина — два.

Интенсивное накопление гемоглобина начинается со стадии базофильного эритробласта. С утратой ядра синтез гемоглобина резко возрастает в ретикулоцитах костного мозга. Гемоглобин накапливается в основном в фазе G_1 и в начале S-фазы синтеза ДНК. В середине и в конце S-фазы и G_2 количество гемоглобина не меняется или уменьшается за счет синтеза новых негемоглобиновых белков. Когда концентрация гемоглобина в цитоплазме достигает 20% (так называемая критическая концентрация гемоглобина), синтез ДНК прекращается и клетка готова к делению.

Образование тромбоцитов и их отщепление от мегакариоцитов зависит от степени полиплоидизации ядра. Фаза полиплоидизации ядра может останавливаться на уровне 8n, 16n или 32n. Освобождение пластинок происходит в непролиферирующих клетках с уровнем полиплоидизации 8n; 16n и 32n, но преимущественно с уровнем 16n. Процесс преобразования мегакариобласта в мегакариоцит длится около 25 ч. Время созревания мегакариоцитов у людей 5 дней. А весь жизненный цикл мегакариоцитов исчисляется 10 днями.

Класс созревающих клеток составляют клетки, еще полностью не дифференцированные, но потерявшие способность к про-

лифсации (метамиелоцит, нормобласт, ретикулоциты, лимфоциты).

Класс зрелых, специфически функционирующих клеток — это законченные дифференцированные формы, выполняющие присущие только им функции, как-то: участие в клеточном иммунитете, перенос кислорода, фагоцитоз и т. д.

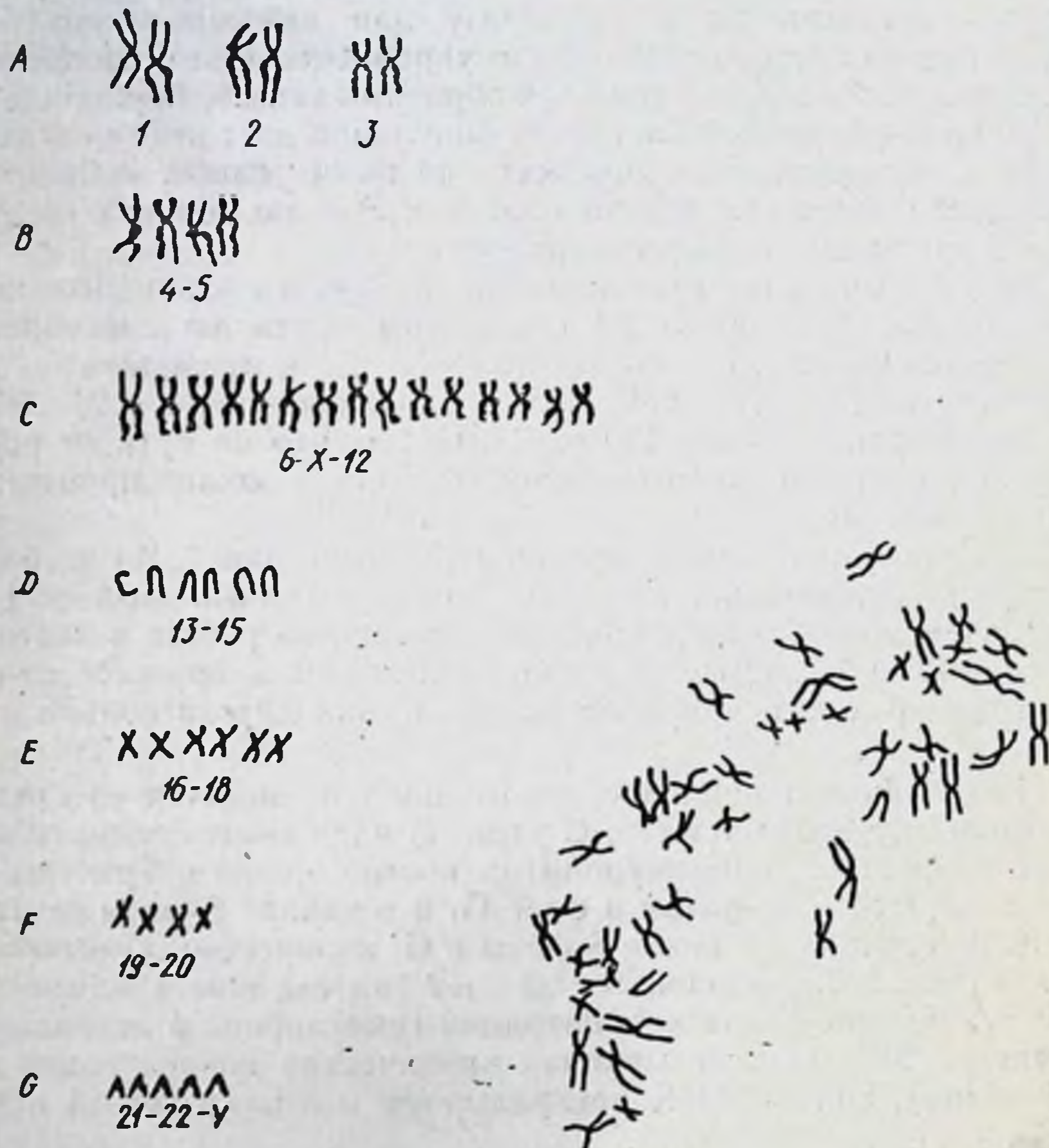


Рис. 2. Карнотип клетки костного мозга здорового мужчины.

Существуют строго определенные временные параметры созревания и перехода клеток из одного класса в другой. Параметры эти могут изменяться под действием только экстремальных факторов, таких как инфекции, облучения, массивные кровопотери и т. д.

Морфофункциональные характеристики гемопозитических клеток вышеназванных классов в зависимости от их локализации в костном мозге или периферической крови подробно изложены в соответствующих руководствах.

Большое значение для функциональной характеристики клеток костного мозга имеет состояние клеточных мембран. Так, в частности, для незрелых гранулоцитов свойственна выраженная чувствительность к воздействию нейромидазы, большой отрицательный заряд, высокая степень клеточной устойчивости (измеренная эластометром), низкая адгезивная способность с небольшой степенью распластывания и низкая фагоцитарная активность.

Следует отметить, что у здоровых людей (рис. 2, 3) модальное число хромосом равно 46. На большом материале показано,

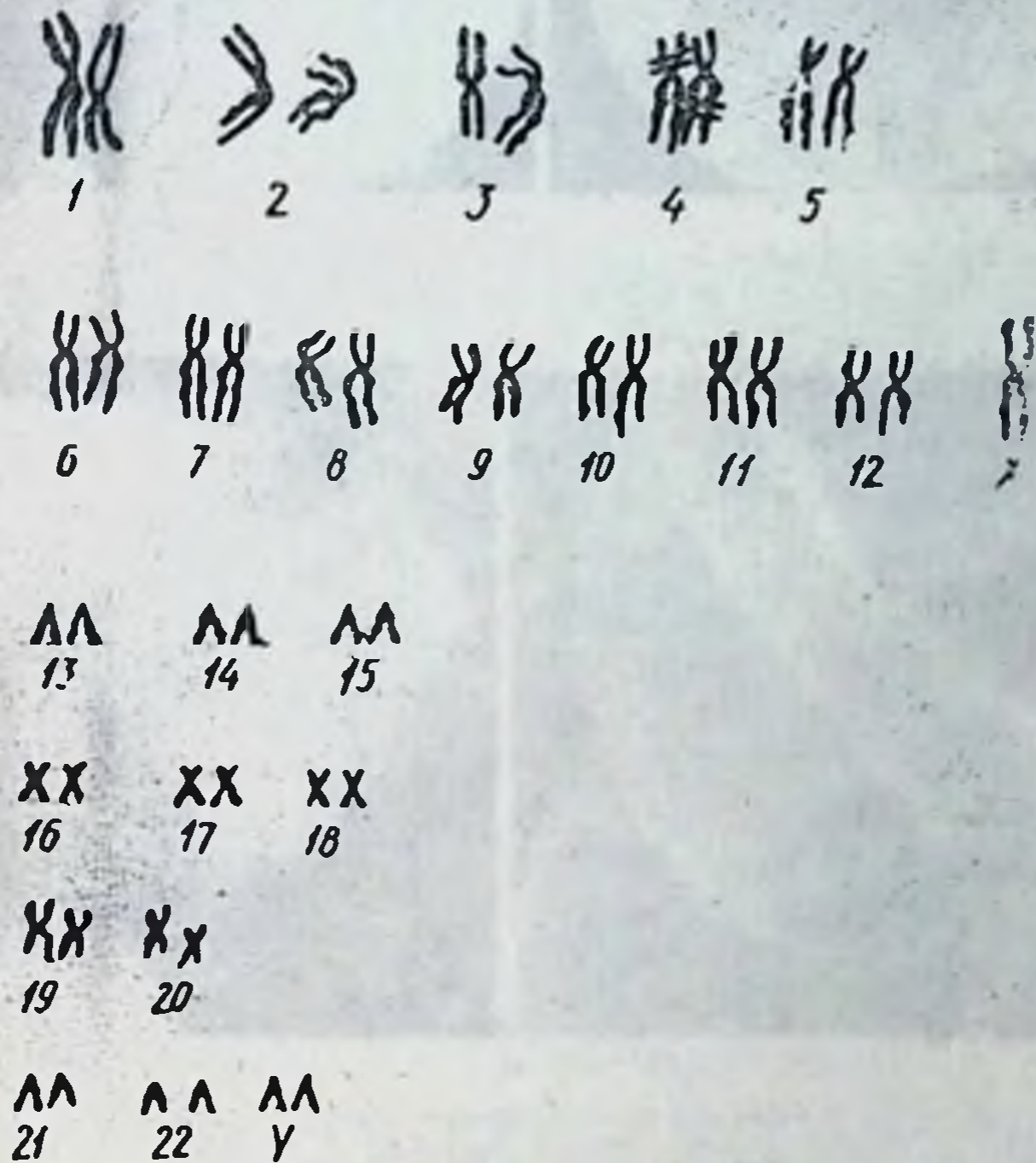
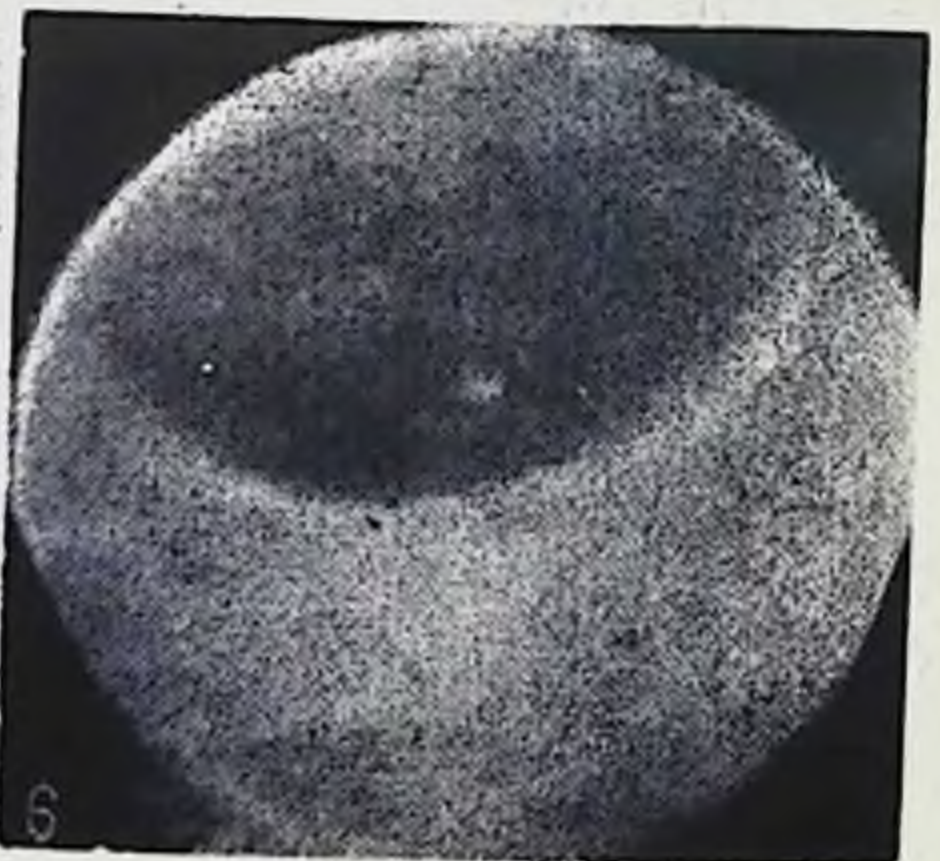
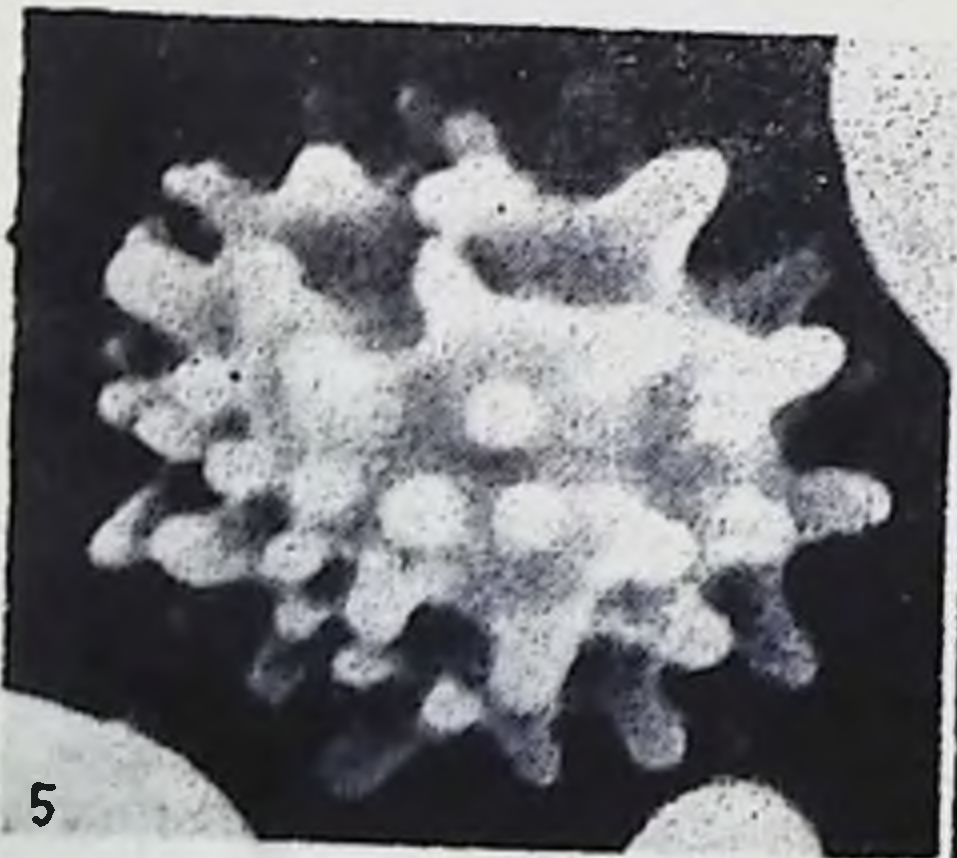
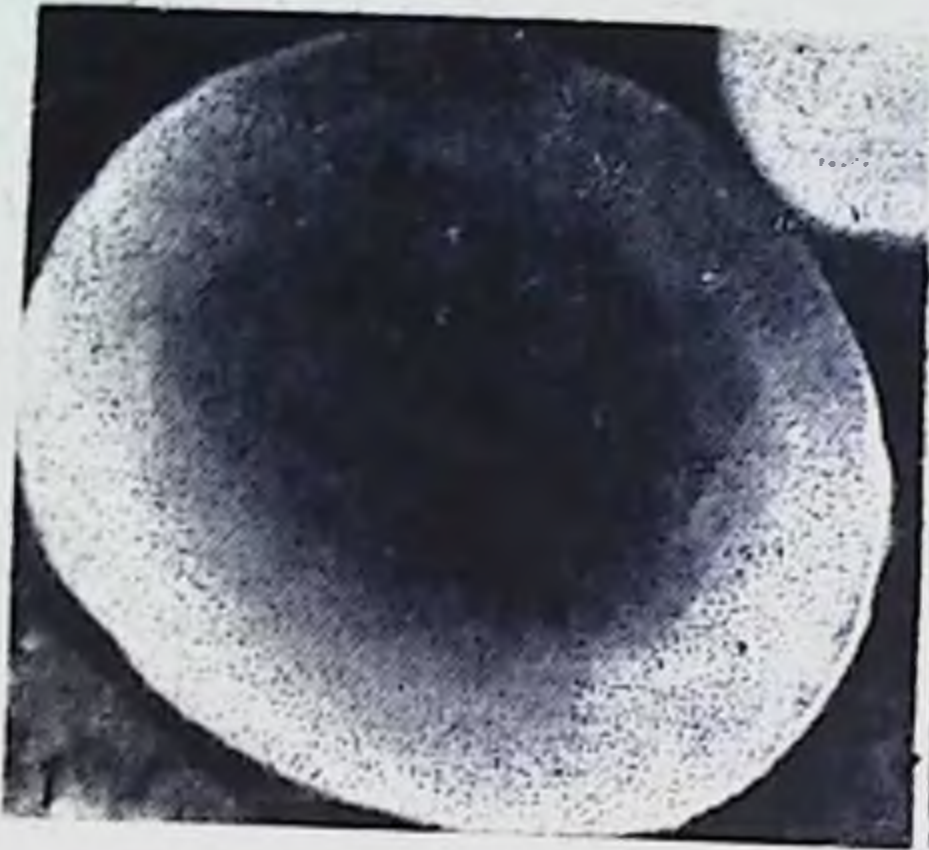


Рис. 3. Хромосомный набор клетки костного мозга здорового мужчины.

что 97,8% метафаз содержат 46 хромосом. В 2,2% клеток отмечается отклонение от модального числа хромосом: 1,4% приходится на гиподиплоидные клетки и 0,8% на полиплоидные. Гипердиплоидные, как правило, не обнаруживаются. Карниотипирование гиподиплоидных клеток показало, что хромосомы отсутствуют в различных группах. Можно думать, что гиподиплоидия является следствием утери хромосом при приготовлении препаратов. Иногда представляется необходимым провести определение половой принадлежности индивидуума без хромосомного анализа, имея при этом в качестве материала лишь периферическую кровь. Тогда это можно осуществить двумя методами:



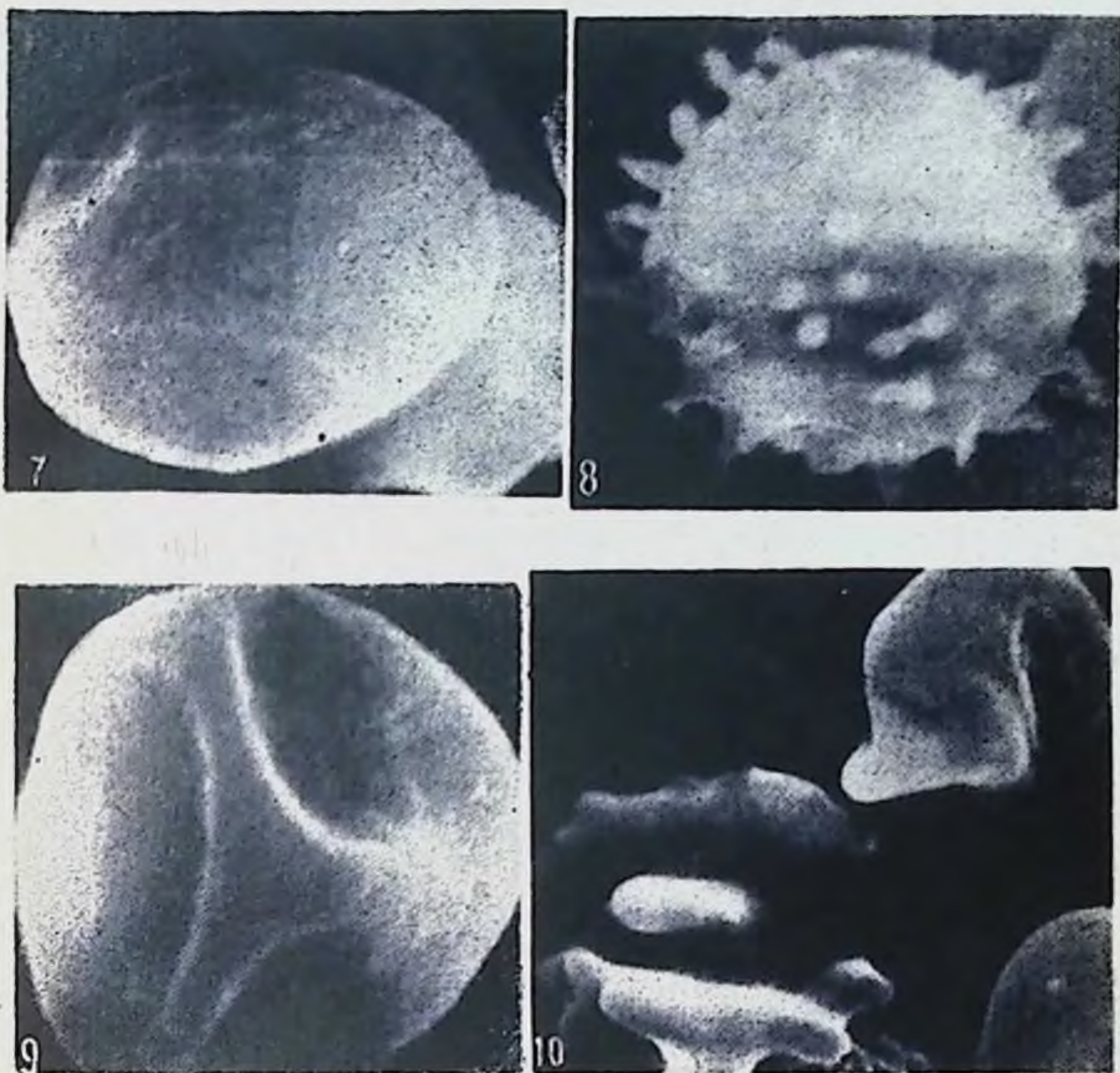


Рис. 4. Классификация эритроцитов периферической крови здоровых людей (растровая электронная микроскопия):

1 — дискоцит; 2 — дискоцит с одним выростом; 3 — дискоцит с гребнем; 4 — дискоцит с множественными выростами; 5 — эритроцит в виде тутовой ягоды; 6 — куполообразный эритроцит; 7 — сферический эритроцит (гладкий); 8 — сферический эритроцит (с выростами); 9 — эритроцит в виде спущенного мяча; 10 — дегенеративно измененные эритроциты.

подсчетом «барабанных палочек» в ядрах сегментоядерных нейтрофилов женщин и определением флуоресцирующих Ф-телец в ядрах нейтрофилов мужчин.

Периферическая кровь. К форменным элементам периферической крови относятся эритроциты, тромбоциты, гранулоциты (полинуклеары), лимфоциты, плазматические клетки и моноциты (мононуклеары), а также единичные так называемые ДНКсинтезирующие клетки.

Эритроцит под электронным микроскопом имеет однообразное строение. Содержимое его состоит из нежной грануляции (диаметр гранул 4—5 нм), которая идентифицируется с гемогло-

бином. Наружная мембрана эритроцита выражена слабо в виде плотной полоски на периферии клетки толщиной около 20 нм. Высказывается предположение, что наружная мембрана эритроцита представляет собой непрерывный волокнистый слой с налегающими на него пластинками. При этом волокнистые структуры состоят из белков, а пластинки — из липидов. Пространства между ними равнозначны порам в их морфологическом понимании. На более ранних стадиях развития эритроцитов (ретикулоциты) в цитоплазме можно обнаружить остатки структур эндоплазматической сети и митохондрии.

В поздних стадиях развития эритроцита и в нормальной периферической крови обнаруживаются клетки в состоянии начинающегося гемолиза. Единичные клетки можно встретить с проявлениями полного гемолиза. В таких эритроцитах наблюдается появление разреженной структуры полостей и некоторое утолщение наружной мембраны клетки. Заряд поверхности мембран клеток, содержащих гемоглобин, возрастает в процессе их созревания до ретикулоцита. Установлено, что в крови здоровых людей большинство эритроцитов представляет собой диски с гладкой поверхностью диаметром 6,5—8 мкм. Диаметр центральной впадины эритроцита обычно составляет 35—55% от целого диаметра клетки. Имеется несколько классификаций эритроцитов по их поверхностной архитектонике. Общим для всех классификаций является то, что более 90% клеток имеет форму диска.

На рис. 4 приведена наша классификация, в которой эритроциты в зависимости от их поверхностной архитектоники делятся на следующие типы:

дискоциты	85,05%	куполообразные эритроциты	1,25%
дискоциты с одним выростом	3,5%	сферические гладкие эритроциты	,09%
дискоциты с гребнем	5,68%	сферические эритроциты с выростами	0,09%
дискоциты с множественными выростами	3,48%	эритроциты в виде спущенного мяча	0,58%
эритроциты в виде тутовой ягоды	0,36%	дегенеративно измененные эритроциты	0,19%

Преобразование микроэластометрических свойств эритроцитов до и после трансформации дискоцита может быть вызвано различными агентами. Появление выростов на поверхности клетки приводит к уменьшению эластичности мембраны, что, возможно, обусловлено противоположными силами, образующимися в процессе деформации. Деформация усиливается только в клетках с уменьшением содержания АТФ. Видимо, само по себе образование выростов значительно не влияет на продолжительность жизни эритроцитов *in vivo*.

По своему строению клеточная мембрана двояковогнутого эритроцита на всем протяжении одинакова. Впадины и выпук-

лости могут возникать и занимать различные участки мембраны. При этом давление изнутри или снаружи может быть $\pm 5\%$ и не вызывать сморщивания клетки, то есть имеется значительная мобильность в изменении клетки без накопления энергии эластичности.

Проведенные исследования говорят о том, что на форму эритроцитов влияют как внешние, так и внутренние факторы и, прежде всего, взаимосвязь между мембранами и состоянием гемоглобина (деоксигенированный, полимеризованный, денатурированный). Конечно, это не исключает действия вторичных факторов, возникающих при прохождении эритроцитов через селезенку и во время внутрисосудистой циркуляции.

Гипотетически структуру мембраны эритроцитов (рис. 5)

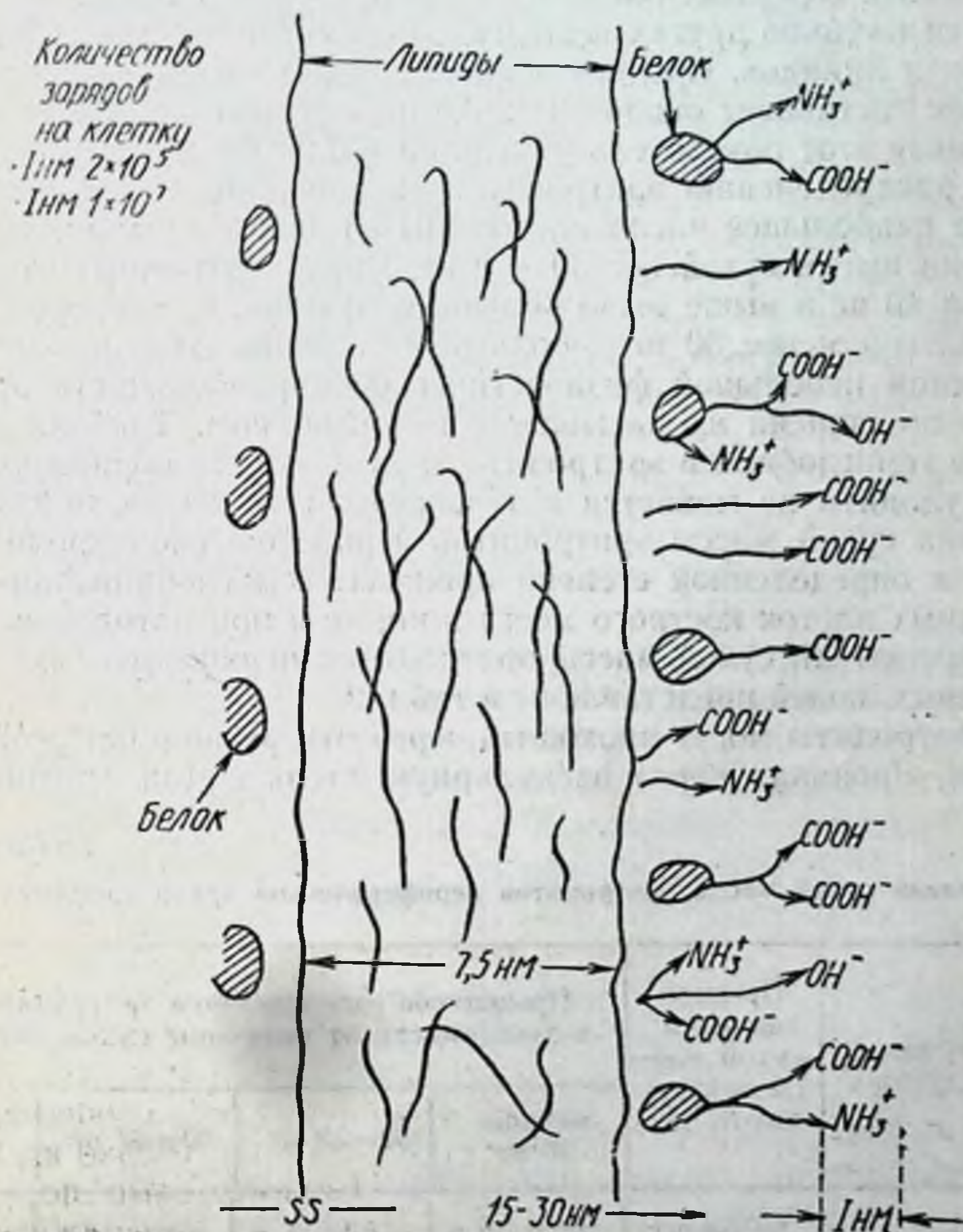


Рис. 5. Гипотетическое расположение зарядов на мембране эритроцита.

можно представить следующим образом: на наружной части расположены Р-липиды, холестерол, сиаловая кислота, антигенные олигосахариды, адсорбированные протенины. На внутренней поверхности расположены гликолитические ферменты, натрий, калий и АТФ-азы, гликопротеин, гемоглобин.

Ретикулоциты здоровых людей имеют очертания, подобные эритроцитам, то есть дискообразную форму с центральным впаиванием, реже сфероиды с гладкой поверхностью.

Зрелый эритроцит не способен к синтезу нуклеиновых кислот и гемоглобина. Объем эритроцита человека—90 мкм³, площадь—140 мкм², наибольшая толщина—2,4 мкм, минимальная—1 мкм. Средний диаметр эритроцита на высушенных препаратах—7,55 мкм с колебаниями от 7,16 до 7,98 мкм. Сухое вещество эритроцита содержит около 95% гемоглобина и только 5% приходится на долю других веществ, в том числе негемоглобиновых белков и липидов. Среднее значение сухой массы эритроцита у мужчин составляет около $36,0 \pm 0,5$ пг, статистически достоверно превышая этот показатель у женщин ($33,0 \pm 0,8$ пг). По процентному распределению эритроцитов в зависимости от их сухой массы наибольшее число клеток (61%) как у мужчин, так и у женщин имели сухой вес 30—39 пг. Число эритроцитов с сухой массой 40 пг и выше было больше у мужчин, и, наоборот, с сухой массой менее 30 пг—больше у женщин. Это является выражением небольшой физиологической вариабельности эритроцитов по степени их насыщения гемоглобином. Так как содержание гемоглобина в эритроците от момента его образования из ретикулоцита не меняется в течение всей его жизни, то различие величины сухой массы эритроцитов периферической крови отражает в определенной степени процессы гемоглобинизации эритроидных клеток костного мозга в норме и при патологии.

Показатели сухой массы эритроцитов периферической крови здоровых людей представлены в табл. 2.

Эритроциты могут проходить через отверстие размером 1,5—2 мкм, проникая через васкулярную стенку. Для эритроцитов

Таблица 2

Показатели сухой массы эритроцитов периферической крови здоровых людей

Группа исследуемых	Средние значения сухой массы эритроцитов, пг	Процентное распределение эритроцитов в зависимости от величины сухой массы			
		меньше 30 пг	30—39 пг	40—49 пг	больше 50 пг
Мужчины	$36,0 \pm 0,5$	$16,0 \pm 2,3$	$6,1 \pm 3,0$	$22,0 \pm 2,5$	$1,0 \pm 0,8$
Женщины	$33,0 \pm 0,8$ $P < 0,01$	$24,0 \pm 3,3$ $P < 0,05$	$61,0 \pm 3,8$ $P > 0,5$	$14,0 \pm 2,6$ $P < 0,05$	$1,0 \pm 0,2$ $P > 0,5$

характерен относительно низкий уровень обмена, что обеспечивает им довольно длительный период жизни — 120 дней.

Отмечено, что начиная с 60-го дня выхода их в кровяное русло нарастает снижение активности различных ферментов и прежде всего гексокиназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, фруктозо-6-фосфаткиназы и глицеринальдегид-3-фосфатдегидрогеназы. Все это приводит к нарушению гликолиза и в результате к уменьшению потенциала энергетических процессов в эритроцитах. Эти изменения внутриклеточного обмена связаны со старением клетки и приводят, в конечном итоге, к их разрушению. Ежедневно большое число эритроцитов (200 млрд) подвергается деструктивным изменениям и погибает.

Тромбоциты в крови здорового человека при световой микроскопии морфологически различаются на следующие формы.

Нормальные («зрелые») тромбоциты ($87,0 \pm 0,19\%$) — клетки круглой или овальной формы диаметром 3—4 мкм. В них видны бледно-голубая наружная (гиаломер) и центральная (грануломер) с азурофильной зернистостью зоны.

Юные «незрелые» тромбоциты ($3,20 \pm 0,13\%$) несколько больших размеров, с базофильной «цитоплазмой». Азурофильная грануляция (мелкая и средняя) располагается чаще в центре.

«Старые» тромбоциты ($4,1 \pm 0,21\%$) могут быть круглой, овальной, зубчатой формы, с узким ободком темной «цитоплазмы», с обильной грубой грануляцией, иногда наблюдаются вакуоли.

Формы раздражения ($2,50 \pm 0,1\%$) — больших размеров, вытянутые колбасовидные, хвостатые. «Цитоплазма» голубая или розовая. Азурофильная зернистость рассеяна или разбросана неравномерно.

Успехи электронной микроскопии и метода дифференциального центрифугирования позволили получить ряд новых фактов о морфологии и физиологии тромбоцитов (рис. 6).

В значительном количестве в тромбоцитах содержится бета-глюкуронидаза, кислая фосфатаза. Эти ферменты локализуются преимущественно в гранулах тромбоцитов. Кроме того, в тромбоцитах содержатся цитохромоксидаза, дегидрогеназы, полисахариды, гистидин.

При наступлении свертывания крови в тромбоцитах нередко появляются «псевдоядра» в результате слияния гранул грануломера. Способность тромбоцитов к распластыванию и образованию псевдоподий (антен) имеет большое физиологическое значение. При свертывании происходит слияние тромбоцитов и антен в общий конгломерат, являющийся основой тромба. Тромбоциты циркулируют в периферической крови от 9—11 дней, передвигаясь с током крови, все время поворачиваясь и почти не касаясь стенки сосудов.

Гранулоциты. Сегментоядерные гранулоциты — это клетки крупной формы, размером 9—15 мкм. Ядерно-цитоплазматическое отношение сдвинуто в сторону цитоплазмы, она занимает большую часть клетки. Ядро содержит обычно от 2 до 5 долек, соединенных между собой тонкими нитями. Ядерный хроматин умеренно пикнотичен, красится по Романовскому в темно-фиолетовый цвет. Цитоплазма у нейтрофильного сегментоядерного

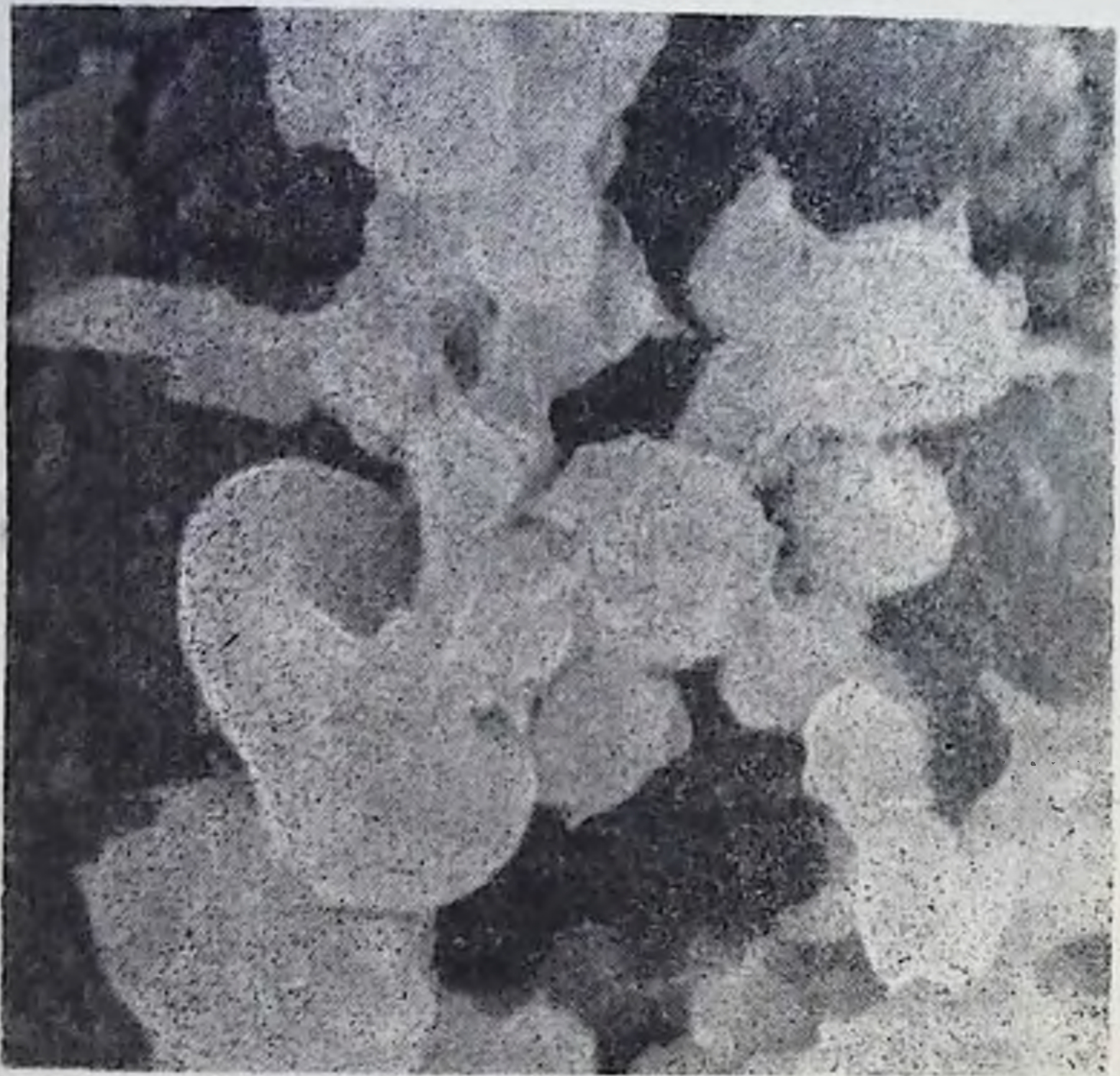


Рис. 6. Тромбоциты периферической крови здорового человека (растровая электронная микроскопия).

лейкоцита оксифильная, красится в розовый цвет, заполнена множеством пылевидных фиолетово-красноватых гранул. Гранулы различной величины, неправильной формы. Эозинофильные сегментоядерные лейкоциты обычно немного больше нейтрофильных, а базофильные — меньше.

Для зрелых гранулоцитов характерно сегментированное ядро, сегменты которого соединяются тонкими мостиками. Хроматин ядерных сегментов сконденсирован в виде глыбок, прилегающих к ядерной оболочке.

Основная особенность гранулоцитов — это наличие зернистости, которую можно подразделить на две группы: азурофильную (диаметр гранул 0,8 мкм) и специфическую (диаметр гранул 0,5 мкм). В свою очередь, специфические гранулы могут быть представлены в клетках на разных стадиях развития (незрелые, зрелые).

Колебания цитохимических показателей в нейтрофилах периферической крови здоровых людей (доноров) представлены ниже.

	<i>Полисахариды</i>	<i>Липиды</i>	<i>Пероксидаза</i>	<i>Щелочная фосфатаза</i>
Процент положительных клеток	95—100	97—100	96—100	18—70
Цитохимический коэффициент	2,32—3,00	2,40—3,00	2,46—2,95	
Условные единицы				10—80

У эозинофильных гранулоцитов в отличие от нейтрофилов ядро чаще состоит только из двух сегментов. Эозинофильные гранулоциты наряду с другими лейкоцитами принимают участие в фагоцитозе, в дезинтоксикации продуктов белковой природы и играют значительную роль в аллергических реакциях организма. Некоторые стороны физиологии эозинофилов раскрываются при однократном введении чужеродного белка или сыворотки. Увеличение числа эозинофилов отмечается не в месте инъекции, а только в регионарных лимфатических узлах. Реакция достигает максимума в течение суток и прекращается к 5—7-му дню, то есть эозинофилы появляются на самых ранних этапах иммунной реакции. Физиологический раствор такой реакции не вызывает.

Цитохимические и биохимические методы исследований позволяют выявить в эозинофильных гранулах пероксидазу, цитохромоксидазу, сукциндегидрогеназу, кислую фосфатазу, арилсульфатазу.

Исследование тонкой структуры базофилов представляет большие трудности из-за небольшого количества этих клеток в крови. Базофилы по размерам несколько меньше, чем другие гранулоциты. Ядро не имеет особенностей в своей структуре, цитоплазма отличается слабым развитием органелл. Наличие в базофильных гранулах гистамина дает основание предполагать, что базофилы наряду с эозинофилами участвуют в аллергических реакциях организма. Несомненно также участие базофильных гранулоцитов в обмене гистамина, гепарина и в реакциях гиперчувствительности немедленного и замедленного типов при некоторых заболеваниях аллергической природы.

Фагоцитарная активность нейтрофильных лейкоцитов с увеличением возраста уменьшается. Наиболее высокой фагоцитар-

ной активностью обладают нейтрофильные лейкоциты молодых людей (рис. 7).

Для гранулоцитов в целом характерны высокая лабильность клеточной поверхности, выраженные адгезивные свойства, способность к агрегации, образованию псевдоподиев и передвиже-

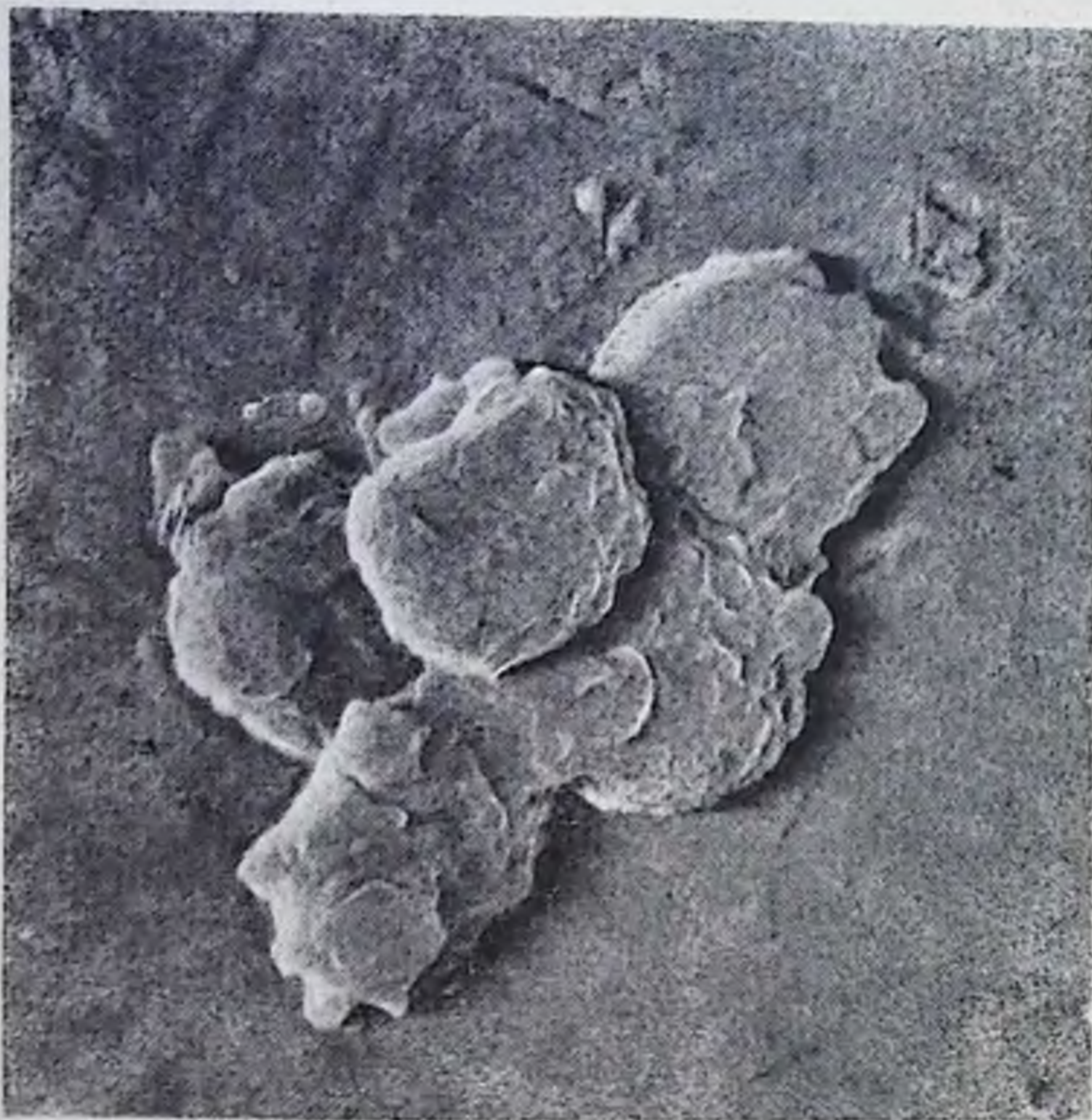


Рис. 7. Гранулоциты периферической крови здорового человека (растровая электронная микроскопия).

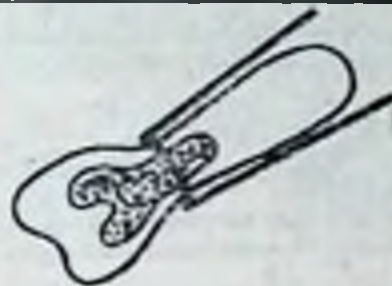
нию, активное осуществление фагоцитоза. На рис. 8 схематически представлены некоторые физические свойства гранулоцитов, а на рис. 9 дана схема прохождения гранулоцита и эритроцита через стенку сосуда.

Гранулоциты по сравнению с эритроцитами менее эластичны, передвигаясь с током крови, они все время вращаются, каждый раз касаясь стенки сосуда новой поверхностью. Чем меньше гранул имеет клетка, тем легче она проходит через стенку сосуда. Обычно требуется 20—30 с для полного проникновения нейтрофила через сосудистую стенку. Хотя продолжительность жизни гранулоцитов определяется сроком около двух недель, но в циркулирующем русле они находятся всего несколько часов,

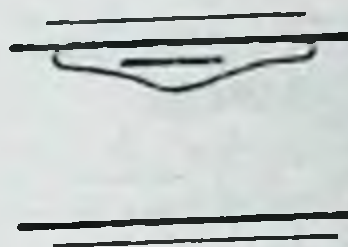
Низкая электрофоретическая подвижность



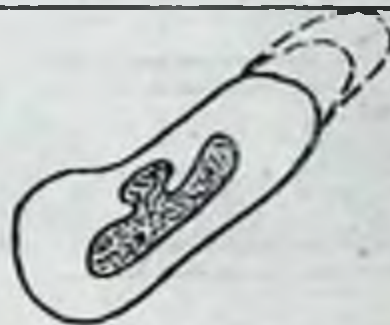
Легко деформируются



Агрегивная способность хорошо выражена



Обладают значительной подвижностью



Активно захватывают чужеродные объекты



Способны образовывать псевдоподии



Легко расплываются



Рис. 8. Морфо-функциональные свойства полиморфноядерных нейтрофилов.

продолжая свой жизненный цикл в тканях организма. Важным является концентрация гранулоцитов на площадь ткани, особенно в легких, где они первыми встречают различную микрофлору.

Скорость движения гранулоцитов различна. Хемотаксис не оказывает на нее прямого воздействия, но влияет на направление движения. Возможно у нейтрофилов есть стерноспецифиче-

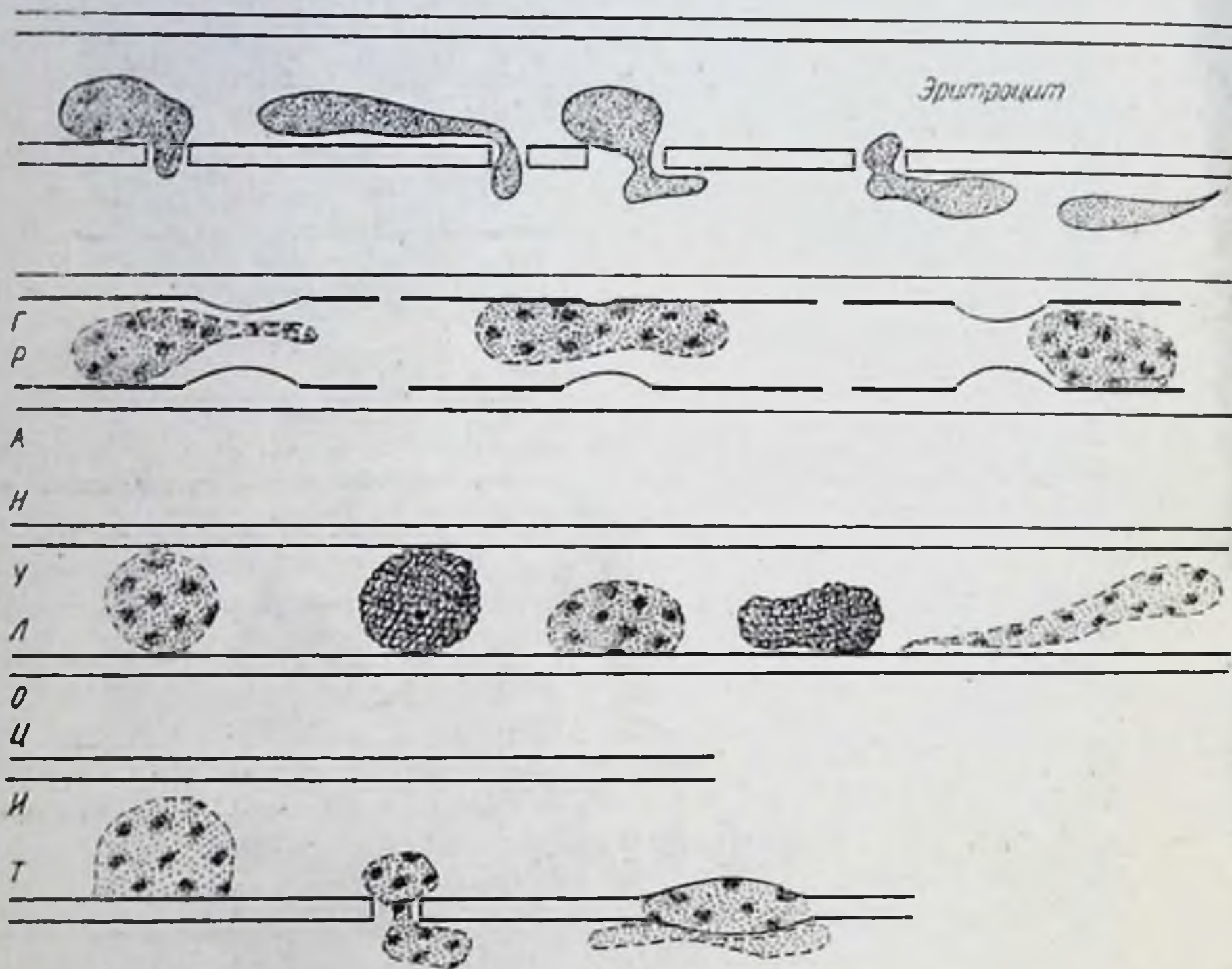


Рис. 9. Схема прохождения гранулоцита и эритроцита через стенку сосуда.

ский рецептор для хемотаксиса. С другой стороны, имеются указания на то, что клетки определяют изменение конформации без специфического связывания со стернорецептором. Не исключено, что присутствие неполярных групп на белках в окружении лейкоцитов является удобным указателем для направления движения лейкоцитов и удаления поврежденных белков. Гранулоциты являются одной из важных составных частей фагоцитарной системы организма, которая образуется двумя типами клеток — микрофагами (нейтрофилы, эозинофилы) и макрофагами (гистиоциты, моноциты, клетки микроглии, ретикулярные клетки и т. д.).

Из лейкоцитов выделен фактор, который обеспечивает в них способность к хемотаксису, не влияя на жизнеспособность лей-

коцитов. В то же время в зрелых и незрелых гранулоцитах обнаружены келоны — вещества, которые оказывают специфическое действие, подавляя синтез ДНК в клетках гранулоцитарного ряда. Видимо, келоны не действуют на коммитированные родоначальные клетки, а регулируют процессы пролиферации и, возможно, процессы дифференциации уже образовавшихся ранних предшественников лейкоцитов.

В настоящее время исследование структуры и функции мембран является одной из ведущих проблем в изучении клетки.

Как известно, мембраны выполняют оградительную (разграничительную) функцию, отделяя клетку от внешней среды. В то же время они играют роль избирательного фильтра, через который осуществляется как активный, так и пассивный транспорт веществ внутрь клетки и из нее во внешнюю среду.

Мембраны являются местом, где происходят важнейшие ферментативные процессы и осуществляется иммунная реакция. На своей поверхности мембраны клеток крови несут информацию о группах крови. На мембранах имеется поверхностный ионный заряд, который играет важную роль во многих процессах, обеспечивающих жизнедеятельность клетки. Он непосредственно связан и зависим от физико-химических превращений, происходящих на клеточной мембране.

Как правило, все клетки млекопитающих имеют отрицательный поверхностный заряд, который характеризуется определенной величиной для каждого вида клеток.

Доказано, что кроме сialовых кислот на поверхности целого ряда клеток присутствует в небольшом количестве РНК, которая образует анионные комплексы. Она обнаружена на поверхности ретикулоцитов, лимфоцитов и полиморфноядерных лейкоцитов. Мембраны клеток помимо анионных групп содержат также и основные группы. Это положительно заряженные — NH_3^+ аминогруппы, что было показано обработкой клеток формальдегидом, который, блокируя катионные группы мембраны, увеличивал на 15—21% электрофоретическую подвижность клеток.

Тромбоциты имеют на поверхностной мембране также Н-группы. Группы же — NH_2^+ принадлежат в основном к остаткам лизина и аргинина. Кроме них тромбоциты на своей поверхности содержат еще и фосфатные группы.

На поверхности лимфоцитов людей присутствуют как амино-, так и Н-группы (рис. 10), что установлено при обратимых физико-химических изменениях на живых интактных клетках.

Плазматическую мембрану рассматривают как макромолекулярный комплекс белков и фосфолипидов. Этот комплекс несет на своей наружной поверхности избыток фиксированных отрицательных зарядов и обладает свойствами ионообменника. Нарушение в электролитном составе плазмы способно оказывать на них прямое влияние. Электрофоретическая подвижность

тромбоцитов уменьшается под влиянием ионов K^+ и увеличивается под влиянием ионов Na^+ . С потерей заряда наблюдается увеличение адгезии и агрегации клеток.

Из всего вышесказанного можно сделать вывод, что на клеточной мембране существует мозаика зарядов за счет катионных и анионных групп. Полярные группы этих комплексов, обращенные во внешнюю среду, создают высокую плотность электрического заряда на поверхностной оболочке. Это определяет общий электрический заряд клетки.

Плотность электрического заряда, дзета-потенциал и электрофоретическая подвижность находятся в прямой зависимости друг от друга и обуславливаются различиями как в количественном, так и в качественном составе мембранных компонентов поверхности.

Свойство клеток нести на своей поверхности отрицательный заряд используется в гематологии при проведении аналитического и препаративного клеточного электрофореза. Первый дает количественную оценку величины поверхностного заряда, о котором судят по скорости передвижения клеток в электрополе — электрофоретическая подвижность. Второй позволяет в зависимости от заряда разделить суспензию клеток на различные фракции, что очень важно для их последующей качественной характеристики.

Для гематологии несомненный интерес представляет тот факт, что электрический поверхностный заряд и электрофоретическая подвижность клеток крови не зависят от их групповой принадлежности, резус-фактора, пола и расы людей. Среди клеток периферической крови наибольшую электрофоретическую подвижность имеют эритроциты ($1,128 \pm 0,02$ мкм/см/ $V^{-1}/сек^{-1}$), несколько меньшую лимфоциты ($1,025 \pm 0,014$ мкм/см/ $V^{-1}/сек^{-1}$). Скорость миграции нейтрофилов — $0,884 \pm 0,024$ мкм/ $V^{-1}/сек^{-1}$, тромбоцитов — $0,91 \pm 0,02$ мкм/см/ $V^{-1}/сек^{-1}$.

Изучение лейкоконцентратов, приготовленных из крови здоровых людей, позволило обнаружить в них небольшое количество незрелых клеток гранулоцитарного ряда (начиная от миелобластов и до метамиелоцитов), неидентифицируемых бластных клеток, ретикулярных клеток, мегакариоцитов или их фрагменты, фигуры митозов, так называемых «атипичных мононуклеаров» с базофильной цитоплазмой.

Некоторым исследователям в небольшом проценте случаев удалось выявить миелоциты, метамиелоциты, плазматические клетки в препаратах крови, приготовленных обычным способом.

Следует отметить, что ядродержащие клетки красного ряда обычно не встречались в лейкоконцентратах за исключением базофильных эритробластов. Можно предположить, что по мере гемоглобинизации в связи с увеличением удельного веса они оседают вместе с эритроцитами при выделении лейкоцитарной фракции и поэтому редко обнаруживаются в препаратах.

Анализ данных литературы о мегакариоцитах показывает, что если в лейкоконцентрах, приготовленных из периферической крови, присутствие их не так часто, то при исследовании образцов крови из центрально расположенных вен, в частности пульмональных, непосредственно из правого предсердия мегакариоциты выявлялись почти постоянно.

По морфологическим признакам, по содержанию и обмену нуклеиновых кислот и белков мононуклеарные клетки крови являются неоднородными. Среди этих клеток можно выделить две особые категории клеток:

— морфологически идентифицируемые клетки — это незрелые клетки гранулоцитарного и реже эритроцитарного ряда, мегакариоциты или их фрагменты, фигуры митозов;

— «атипичные» мононуклеарные клетки, способные синтезировать ДНК и состоящие, очевидно, из нескольких типов клеток, функционально неидентичных.

Далее речь пойдет только о последней группе клеток, представляющей, на наш взгляд, наибольший интерес (рис. 11).

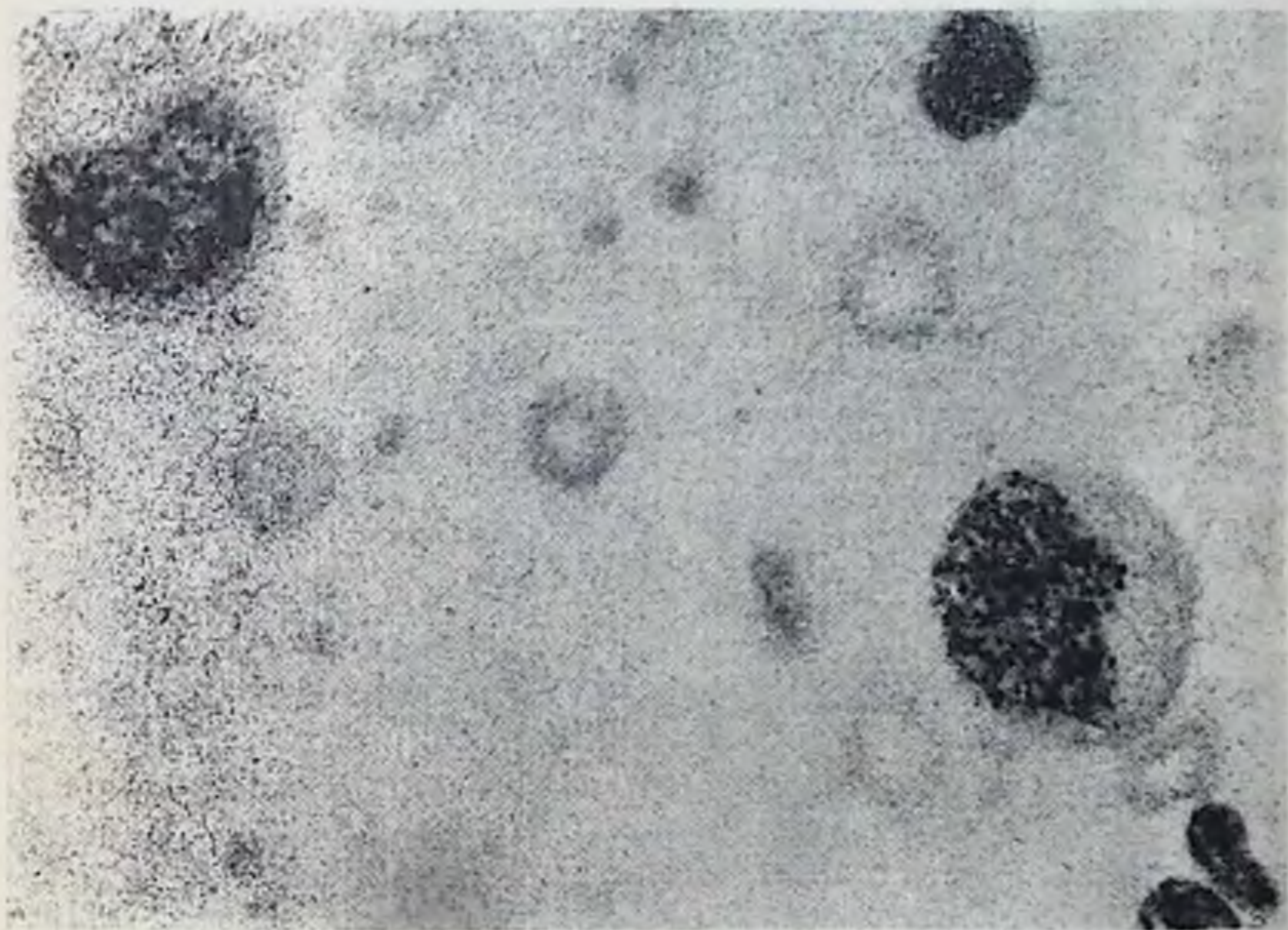


Рис. 11. ДНК-синтезирующие клетки периферической крови. Микрофото, $\times 800$.

Наличие ДНК-синтезирующих клеток в крови большинство авторов определяли с помощью изотопных методов (автордиография, радиометрия). При этом число меченых клеток выражали в абсолютных или относительных цифрах, ведя расчет в

основном на мононуклеарные клетки, в редких случаях — на все лейкоциты.

По данным различных авторов, количество ДНК-синтезирующих клеток у здоровых людей примерно одинаковое и составляет десятые доли процента, в абсолютных цифрах — до 10 клеток в 1 мм³.

При изучении морфологической структуры клеток, включающих тимидин-Н³ (т. е. находящихся в фазе синтеза ДНК), обращает на себя внимание выраженный полиморфизм, касающийся размеров клеток, формы ядра и базофилии цитоплазмы.

Размеры клеток колебались в довольно широких пределах (от 8 до 20 мкм), однако основную массу клеток составляли клетки с диаметром 13—14 мкм.

По своей морфологической структуре указанная группа клеток довольно разнообразна даже у одного и того же исследуемого.

Цитохимическое изучение этих клеток выявило их относительную индифферентность. На содержание ДНК-синтезирующих клеток в периферической крови не оказывали влияния ни половые, ни возрастные, ни групповые особенности организма.

Таким образом, наличие в циркулирующем токе крови здоровых людей клеток, способных к синтезу ДНК, можно считать явлением постоянным и рассматривать как одну из физиологически обусловленных функций организма.

Лимфопоэз. В настоящее время с несомненностью можно утверждать, что лимфоциты являются центральным звеном в специфических иммунологических реакциях как предшественники антителообразующих клеток и носители иммунологической памяти. Кроме того, лимфоциты ответственны за выработку и доставку антител при различных иммунологических ситуациях, в том числе при реакциях отторжения и местных аллергических реакциях.

Существует мнение, что в организме нормальные лимфоциты передают клеткам информацию, поддерживающую функционирование и постоянный уровень дифференцировки тканей.

Несмотря на накопленные знания об участии лимфоцитов в различных иммунологических реакциях, лимфоциты как клетки еще недостаточно изучены. Вопросы морфологической и физиологической характеристики лимфоцитов, значение их в гемопоэзе, участие в общем белковом обмене организма изучаются многими учеными. Количество лимфоидной ткани весьма велико. Оно составляет около 1% массы тела. Общая продукция лимфоцитов на 1 кг массы в час в миллионах клеток составляет: для человека 3 млн., собаки — 18 млн., кошки — 32 млн., морской свинки — 48 млн., кролика — 88 млн., крысы — 112 млн.

Циркулирующие в крови лимфоциты представляют собой небольшую фракцию клеток, возможно меньше 5%. Основная

масса клеток локализована в селезенке, лимфоузлах и других местах, где имеется лимфатическая ткань. Одной из особенностей лимфоцитов является их способность к постоянному движению из одной области организма в другую, то есть рециркулировать. До последнего времени в основу классификации лимфоцитов брались такие параметры, как размер клеток и их морфологическая характеристика. В настоящее время эти признаки не являются достаточно объективными, так как клетки могут

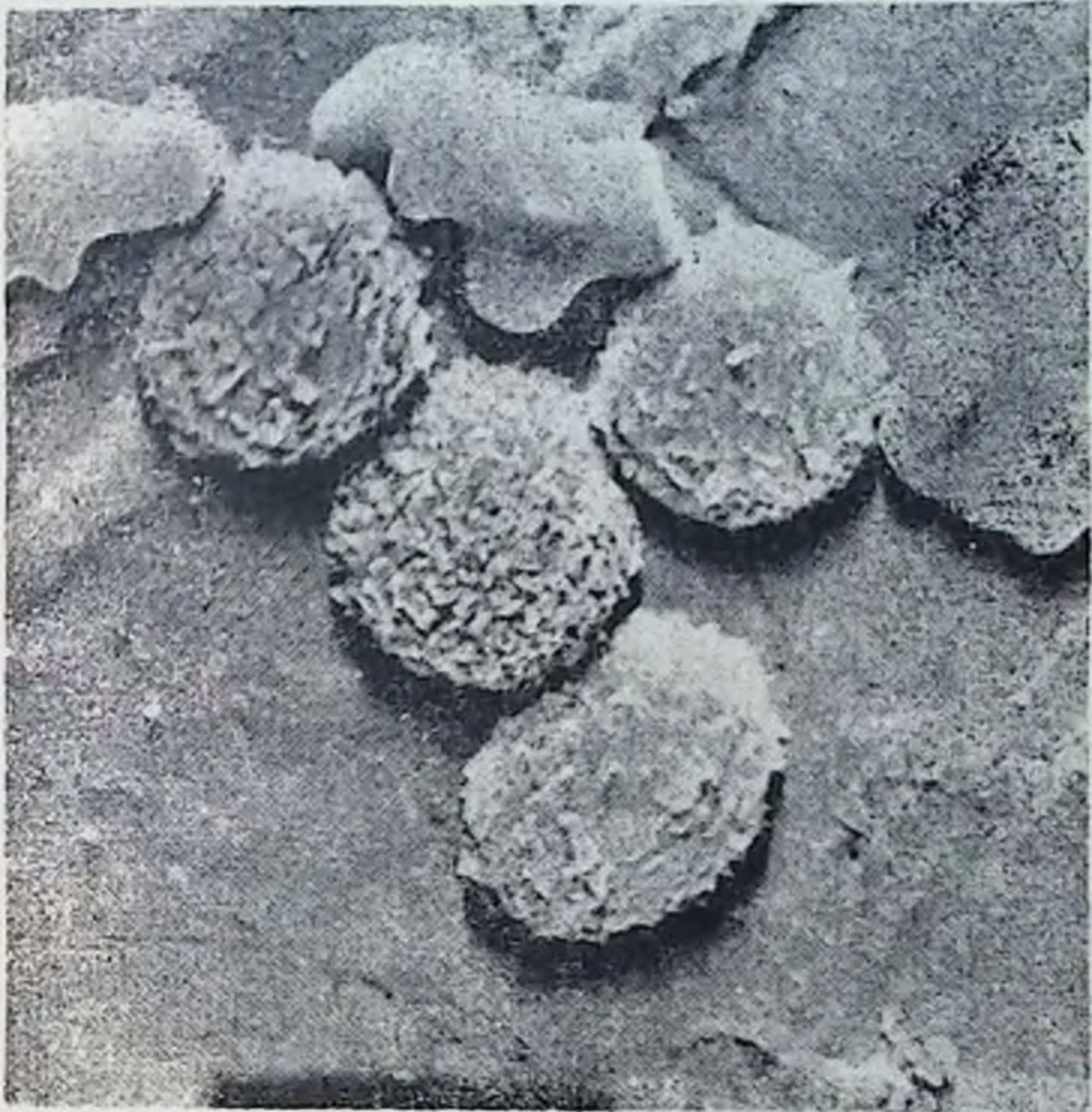


Рис. 12. Лимфоциты периферической крови здоровых людей (растровая электронная микроскопия).

находиться в различных фазах клеточного цикла. Кроме того, такой подход не отражает функциональные свойства клеток. В соответствии с иммунологическими свойствами лимфоцитов они подразделяются на два типа: тимусзависимые (Т-лимфоциты), ответственные за опосредованный иммунный ответ, и клетки, зависящие от костного мозга (В-лимфоциты), являющиеся предшественниками плазматических клеток и ответственные за эффективность гуморального иммунитета (рис. 12, 13).

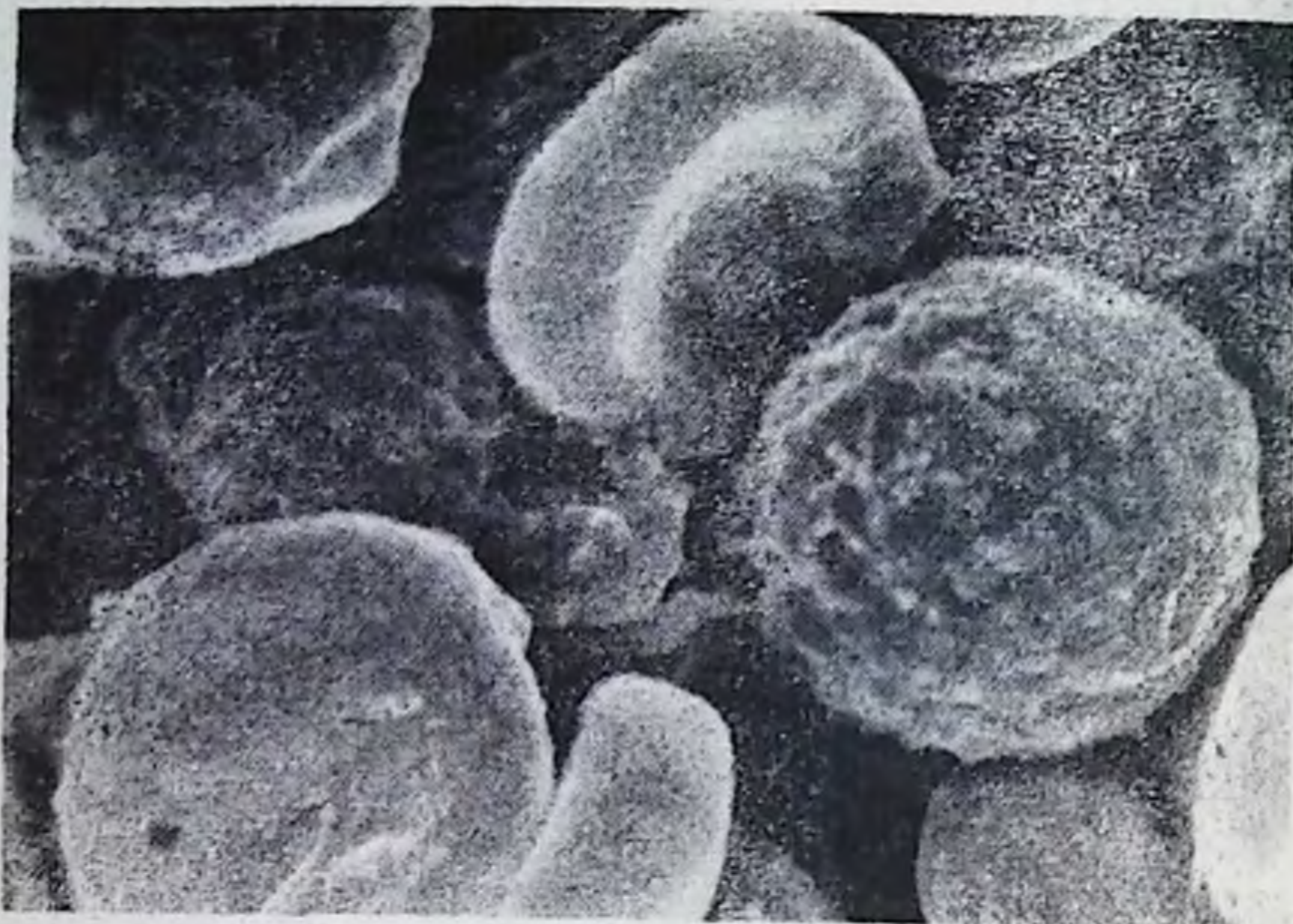


Рис. 13. Т- и В-лимфоциты периферической крови здоровых людей (растровая электронная микроскопия).

Ниже приводятся основные данные, характеризующие распределение Т- и В-лимфоцитов.

	Т-клетки	В-клетки
Периферическая кровь	60—80%	20—30%
Грудной проток	85—90%	10—15%
Лимфатические узлы	Паракортикальные области	Зародышевые центры, субкапсулярная область
Селезенка	Периартеральные области	Зародышевые центры, периферия, периартеральных областей, красная пульпа

Функциональная характеристика Т- и В-лимфоцитов приводится ниже.

	Т-клетки	В-клетки
Иммуноглобулины	0	+
Комплемент-рецепторы	0	+
Fc-рецепторы	0	+
Тета-антиген	+	0
Розеткообразование спонтанное	+	0
Наличие выраженных ворсинок по поверхности	+	++
Электрофоретическая подвижность	++	+
Кислая фосфатаза	+	—
Ответ на действие митогенов:		
фитогемагглютиниин	+	0
конканавалин А	+	0
гетерологичные лейкоциты	+	0
митоген лаконоса	+	+

Лимфоциты могут быть разделены на долго и коротко живущие. Следует отметить, что как среди Т-популяции, так и В-популяции имеются и те, и другие. Обследование хромосом у людей, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации (взрыв атомных бомб в Нагасаки и Хиросиме), показало, что продолжительность жизни лимфоцитов может составлять от 2 до 10 лет. Долго живущие лимфоциты в периферической крови находятся недолго, затем они мигрируют непосредственно через цитоплазму эндотелиальных клеток сосудистой стенки в тимусзависимые области лимфоидной ткани, где могут находиться длительное время. Предполагается, что большинство популяции В-лимфоцитов является коротко живущими клетками.

Возраст оказывает определенное влияние на лимфопоэз. В фолликулах узлов лиц 29—35 лет наблюдается повышение лимфопоэза, у лиц в возрасте 75 лет и старше количество малых лимфоцитов увеличивается по сравнению с их содержанием в узлах лиц в возрасте от 11 до 35 лет, хотя при исследовании хромосом в культуре лейкоцитов периферической крови разницы в репликации хромосом в конце периода S у лиц различного возраста не обнаружено. Однако скорость включения уриди- на-Н^3 в ядра лимфоцитов, полученных от новорожденных и лиц старше 65 лет, была достоверно ниже, чем в ядре лимфоцитов людей средней возрастной группы. Величина ядерно-ядрышковых отношений как дополнительный показатель синтетической активности лимфоцитов, также изменяется с возрастом людей.

Исследование фагоцитарной активности лимфоцитов периферической крови здоровых людей показало, что только небольшое число лимфоцитов принимает участие в фагоцитарной реакции.

Значительный объем ядра по отношению к цитоплазме определяет существенный признак лимфоцитов. Ни одна клетка в организме не имеет меньше цитоплазмы, чем лимфоцит. Вполне логично предположить, что этот тип клеток находится под непосредственным управлением своего ядра, носителя большого количества информации, готовых к использованию для нужд клетки в процессе ее преобразования.

Ядрышки выявляются в лимфоцитах при специальных методах окрашивания и содержатся практически во всех клетках.

В химическом составе лимфоцитов нуклеопротеиды являются наиболее выраженными компонентами. Ядра в лимфоцитах крови имеют нормальное диплоидное количество ДНК. Количество фосфора ДНК в лимфоцитах очень велико — оно в 3 раза больше, чем в других лейкоцитах (в расчете на сухую массу). Этот факт можно понять, если учесть отношение массы ядра ко всей клетке (рис. 14).

Цитохимическими и биохимическими исследованиями установлено, что лимфоциты содержат катепсин, нуклеазу, амилазу,

липазу, лизоцим, кислую фосфатазу, сукциндегидрогеназу, цитохромоксидазу, аргинин, гистидин, гликоген. Для лимфоцитов в определенных условиях характерен высокий обмен РНК и протеинов, что было установлено в работах, проведенных с использованием меченых аминокислот. Так, фенилаланин C^{14} включается в обмен протеинов, формиат C^{14} , аденин C^{14} и цитидин C^{14} в РНК; лейцитин S^{35} идет в основном на синтез вновь образуемых протеинов; изолейцин- H^3 , метионин- H^3 и лейцин- H^3 — в синтез протеинов; уридин- H^3 — в синтез РНК.

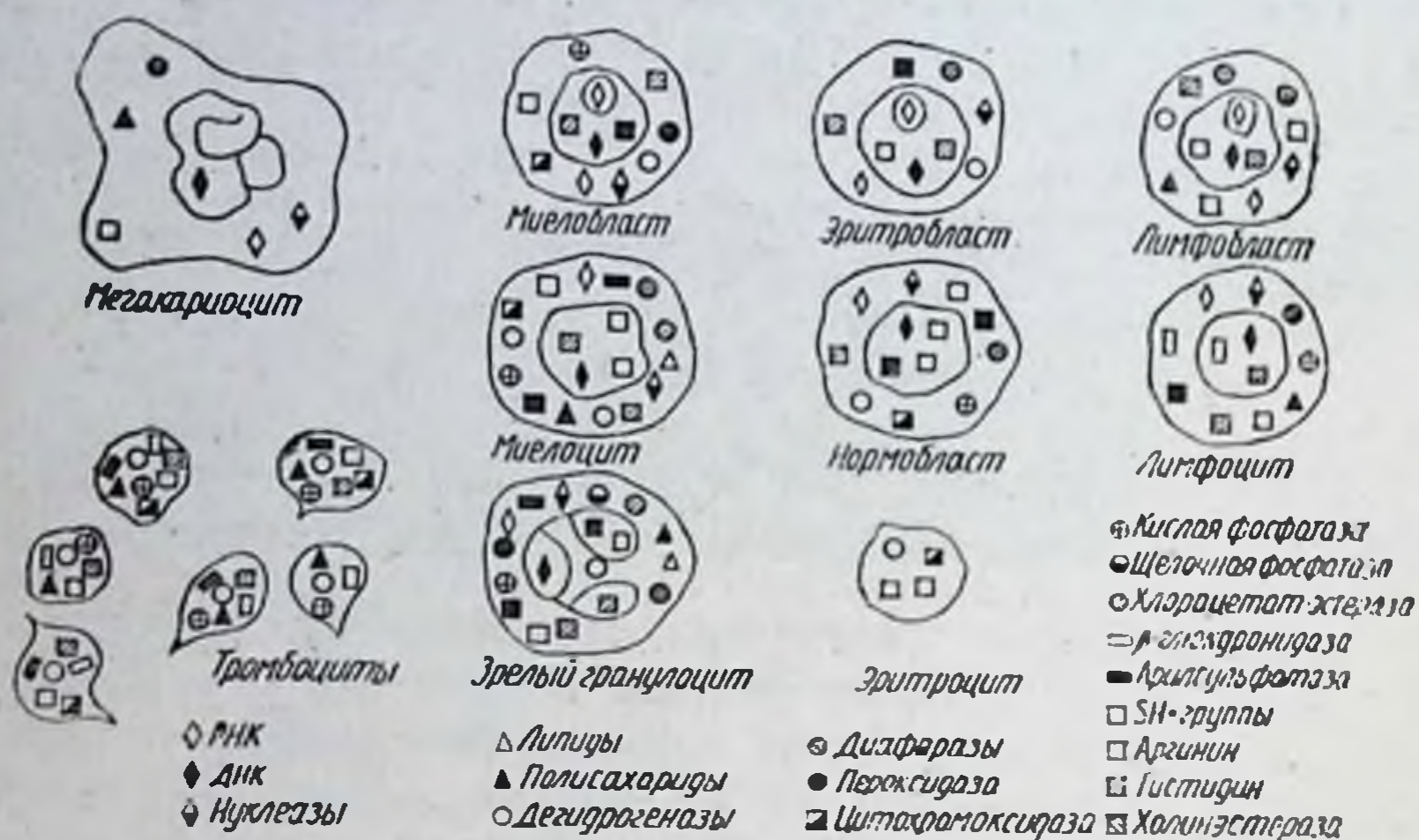


Рис. 14. Характеристика локализации химических ингредиентов в клетках.

Лимфоциты периферической крови здоровых людей, выделенные с помощью специальных колонок или в лейкоконцентрате, по своей ультраструктуре можно подразделить на большие, малые лимфоциты и лимфоплазмоциты.

Большие лимфоциты (12%) — клетки с диаметром больше 10 мкм, обычно с круглым ядром. Глыбчатый хроматин сконцентрирован по краю ядерной мембраны. В ядре иногда видно плотное ядрышко. В цитоплазме — одиночные рибосомы. Гранулярная эндоплазматическая сеть развита слабо. Агранулярная эндоплазматическая сеть состоит из мелких пузырьков. В цитоплазме встречаются до 12 митохондрий, чаще — 3—5. Митохондрии круглой или овальной формы, имеют хорошо выраженные большие кристы. Комплекс Гольджи состоит из небольших пузырьков. В цитоплазме больших лимфоцитов видны электронноплотные осмиофильные гранулы, окруженные однослойной мембраной.

Основную популяцию лимфоцитов периферической крови (87%) у здоровых людей составляют клетки небольших разме-

ров — малые светлые лимфоциты (менее 10 мкм). Для них характерно очень высокое ядерно-цитоплазматическое отношение. Ядро в этих клетках круглое, но часто бывает и бобовидной формы с выемкой. Органеллы сконцентрированы в основном на одном полюсе клетки, около выемки ядра. Плотный упакованный хроматин распределяется неравномерно, образуя крупные конгломераты по периферии и в центре ядра. В ядрах видно компактное ядрышко диаметром около 1 мкм. Цитоплазма в зависимости от содержания рибосом может быть светлой или темной. Элементы гранулярной эндоплазматической сети в этих клетках представлены редкими небольшими канальцами. Митохондрии с хорошо развитыми кристами. Комплекс Гольджи редуцирован и состоит из маленьких пузырьков.

Лимфоциты (1%) в периферической крови встречаются редко, это самая маленькая группа клеток. Ядерно-цитоплазматическое отношение сдвинуто в сторону увеличения ядра. Хроматин конденсирован в основном по краю ядерной мембраны. Для лимфоцитов характерно сильное развитие гранулярной эндоплазматической сети. В этих клетках можно увидеть разную степень развития эргастоплазмы. В некоторых клетках она представлена немногочисленными короткими канальцами, в других имеются многочисленные, занимающие почти всю цитоплазму, канальцы с «сидящими» на них рибосомами. В цитоплазме встречается до 12 митохондрий. Комплекс Гольджи слабо развит и состоит из мелких пузырьков.

Производными В-лимфоцитов являются плазматические клетки. Цитоплазма этих клеток переполнена эргастоплазматическими структурами в виде мешочков, канальцев. Между этими структурами находится гиалоплазма, которая содержит несколько редко расположенных митохондрий. Стенки мешочков эндоплазматической сети унизаны многочисленными рибосомами, что обуславливает базофилию этих клеток. Около ядра имеется светлая зона, в которой обнаруживается клеточный центр и хорошо развитый аппарат Гольджи. В эксцентрически расположенном ядре хроматин распределяется в виде плотных зон.

Таким образом, морфологически лимфоциты отличаются по степени развития органелл. По субмикроскопической организации, набору органелл лимфоциты из всех клеток периферической крови наиболее близки к молодым гемопоэтическим клеткам (наличие ядрышек и способность к пролиферации).

Лимфоциты, циркулирующие в периферической крови здоровых людей, находятся в глубокой интерфазе — состоянии своеобразного физиологического анабиоза. Это состояние является проявлением одной из защитных реакций организма, поскольку позволяет клеткам длительное время циркулировать в крови, сохраняя иммунологическую информацию. В свою очередь, боль-

шой спектр антигенов и их воздействие на лимфоциты представляют собой основной фактор, обуславливающий функциональную разнокачественность лимфоцитов.

Важным по своему теоретическому и практическому значению является вопрос — к какому же классу клеток можно отнести лимфоциты: к родоначальным, пролиферирующим или дифференцированным формам? Часть лимфоцитов под действием ФГА или специфических антигенов *in vitro* трансформируется в типичные по своей структуре бластные клетки. При этом наблюдаются выраженные процессы синтеза сначала РНК и протеинов, а затем ДНК. Это позволяет отнести лимфоциты к пролиферирующему классу клеток. С другой стороны, проводя сравнение с дифференцированными клеточными формами, например, с нейтрофилами (основная функция которых — фагоцитоз), видим, что лимфоциты имеют свою специфику — хранение иммунологической памяти, доказательством которой является получение вторичного иммунного ответа *in vitro*. Другими словами, лимфоциты в данном случае представляют собой дифференцированные клеточные формы. В последнее время получены длительные культуры лимфоцитов, то есть лимфоциты поддерживают популяцию себе подобных клеток, а следовательно, являются родоначальными клетками. Таким образом, можно сделать вывод, что лимфоциты представляют собой особую группу клеток в системе кроветворения человека. Они обладают свойствами клеток костного мозга и периферической крови, то есть лимфоциты могут быть представлены родоначальными, пролиферирующими и дифференцированными клеточными формами. Конечно, нельзя утверждать, что это все характерно для всех лимфоцитов, как и в каждой популяции клеток, есть клетки, заканчивающие жизненный цикл, неспособные к активным проявлениям свойственных им функций.

Современную схему кроветворения нормального взрослого человека можно представить следующим образом (рис. 15). В ней отражены такие основные моменты:

- существование единой плюрипотентной родоначальной (стволовой) клетки;
- признание гемопоэза как постоянно обновляющейся клеточной системы;
- наличие различных по морфофункциональным свойствам классов кроветворных клеток;
- пребывание гемопоэтических элементов вне или в разных формах клеточного цикла.

В таблицах 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 приводятся данные, характеризующие количественные параметры содержания клеточных элементов в периферической крови и органах гемопоэза.

Таблица 3

Клеточный состав крови мужчин и женщин (по Л. Э. Ярустовской, 1976)

Показатели	Разброс данных в пределах		
	$M \pm m$	$M \pm 1,5\sigma$	$M \pm 2\sigma$
Гемоглобин, г%	$14,7 \pm 0,03$ $13,1 \pm 0,03$	$12,6 \pm 16,8$ $11,6 - 14,0$	$11,9 - 17,5$ $11,1 - 15,1$
Эритроциты в 1 мкл	$4,7 \pm 0,01$ $4,3 \pm 0,01$	$4,1 \pm 5,3$ $3,9 \pm 4,8$	$3,9 \quad 5,5$ $3,7 - 4,9$
Цветовой показатель	$0,93 \pm 0,001$ $0,90 \pm 0,001$	$0,85 \pm 1,00$ $0,84 \pm 0,96$	$0,83 - 1,03$ $0,82 - 0,98$
Ретикулоциты, ‰	$4,0 \pm 0,1$ $5,4 \pm 0,1$	$0,1 \quad 7,9$ $1,5 - 9,8$	$0,0 - 9,2$ $0,2 - 10,6$
СОЭ, мм/ч	$4,0 \pm 0,1$ $7,0 \pm 0,1$	$1,0 - 7,4$ $1,0 - 13,0$	$1,0 - 8,4$ $1,0 - 15,0$
Тромбоциты, тыс. в 1 мкл	$228,0 \pm 1,9$ $230,0 \pm 1,4$	$168,0 - 288,0$ $170,0 - 302,0$	$148,0 - 308,0$ $148,0 - 324,0$
Лейкоциты, тыс. в 1 мкл	$6,4 \pm 0,02$ $6,2 \pm 0,04$	$4,4 - 8,4$ $4,4 - 8,00$	$3,8 - 9,0$ $3,8 \quad 8,6$
Палочкоядерные, %	$2,5 \pm 0,04$	$0 - 5,8$	$0 - 6,9$
Сегментоядерные, %	$59,5 \pm 0,2$	$46,7 - 72,3$	$42,5 - 76,5$
Эозинофилы, %	$2,5 \pm 0,04$	$0 - 5,2$	$0 - 6,1$
Базофилы, %	$0,5 \pm 0,01$	$0 - 1,25$	$0 - 1,5$
Лимфоциты, %	$28,0 \pm 0,1$	$19,0 - 37,0$	$16,0 - 40,0$
Моноциты, %	$7,0 \pm 0,1$	$3,2 - 10,8$	$2,0 - 12,0$

Примечание: В числителе — показатели мужчин, в знаменателе — женщины.

Таблица 4

Миелограмма мужчины (грудина) (по Л. Э. Ярустовской, 1976)

Показатели	$M \pm m$	$M \pm 1\sigma$
Ретикулярные клетки стромы	$0,3 \pm 0,02$	$0,1 - 0,5$
Ретикулярные клетки свободно лежащие	$0,1 \pm 0,01$	$0 - 0,2$
Недифференцированные бласты	$1,4 \pm 0,08$	$0,6 - 2,2$
Миелобласты	$0,1 \pm 0,01$	$0 - 0,2$
Промиелоциты	$1,8 \pm 0,12$	$0,6 - 3,0$
Миелоциты: нейтрофильные	$12,3 \pm 0,46$	$7,7 - 16,9$
эозинофильные	$1,3 \pm 0,09$	$0,4 - 2,2$
Метамиелоциты: нейтрофильные	$15,0 \pm 0,36$	$11,4 - 18,6$
эозинофильные	$0,2 \pm 0,02$	$0 - 0,4$

Показатели	$M \pm m$	$M \pm 1\sigma$
Палочкоядерные: нейтрофилы	$17,0 \pm 0,49$	12,1—21,9
эозинофилы	$0,4 \pm 0,03$	0,1—0,7
Сегментоядерные: нейтрофилы	$19,0 \pm 0,62$	12,8—25,2
эозинофилы	$0,6 \pm 0,05$	0,1—1,1
базофилы*	$0,2 \pm 0,03$	0—0,4
Лимфоциты	$11,0 \pm 0,45$	6,5—15,5
Моноциты	$1,4 \pm 0,13$	0,1—2,7
Проэритробласты	$0,6 \pm 0,05$	0—1,2
Эритробласты: базофильные	$2,2 \pm 0,14$	0,8—3,6
полихроматофильные	$11,0 \pm 0,34$	7,6—14,4
оксифильные	$0,6 \pm 0,05$	0,1—1,1
Нормобласты: полихроматофильные	$2,0 \pm 0,19$	0,1—3,9
оксифильные	$0,5 \pm 0,04$	0,1—0,9
Плазматические клетки	$1,0 \pm 0,08$	0,2—1,8
Миелокарициты в 1 мкл	90000 ± 4000	50000—130000

* В этот показатель входят базофилы всех генераций.

Таблица 5

Миелограмма мужчины (подвздошная кость) (по Л. Э. Ярустовской, 1976)

Показатели	$M \pm m$	Разброс данных в пределах ($M \pm \sigma$)
Ретикулярные клетки стромы	$0,2 \pm 0,01$	0,1—0,3
Ретикулярные клетки свободно лежащие	$0,1 \pm 0,01$	0—0,2
Недифференцированные бласты	$1,0 \pm 0,03$	0,7—1,3
Миелобласты	$0,2 \pm 0,01$	0,1—0,3
Промиелоциты	$1,3 \pm 0,03$	0,9—1,6
Миелоциты: нейтрофильные	$11,4 \pm 0,20$	8,9—13,9
эозинофильные	$0,7 \pm 0,02$	0,5—0,9
Метамиелоциты: нейтрофильные	$13,4 \pm 0,10$	11,2—14,6
эозинофильные	$0,2 \pm 0,01$	0,1—0,3
Палочкоядерные: нейтрофилы	$15,0 \pm 0,22$	12,0—18,0
эозинофилы	$0,1 \pm 0,01$	0,0—0,2
Сегментоядерные: нейтрофилы	$21,0 \pm 0,33$	17,9—25,1
эозинофилы	$1,0 \pm 0,05$	0,4—1,6
базофилы*	$0,3 \pm 0,03$	0—0,6
Лимфоциты	$11,4 \pm 0,25$	9,4—14,4
Моноциты	$1,2 \pm 0,06$	0,5—1,9
Проэритробласты	$1,1 \pm 0,03$	0,8—1,4
Эритробласты: базофильные	$3,0 \pm 0,10$	1,7—4,3
полихроматофильные	$12,0 \pm 0,25$	9,0—15,0
оксифильные	$0,5 \pm 0,02$	0,3—0,7
Нормобласты: полихроматофильные	$3,0 \pm 0,11$	1,6—4,4
оксифильные	$0,4 \pm 0,01$	0,3—0,5
Плазматические клетки	$0,5 \pm 0,02$	0,1—0,9
Миелокарициты в 1 мкл	112000 ± 3000	74500—119500

* В этот показатель входят базофилы всех генераций.

Таблица 6

Миелограмма женщины (грудина) (по Л. Э. Ярустовской, 1976)

Показатели	$M \pm m$	Разброс данных в пределах ($M \pm 1\sigma$)
Ретикулярные клетки стромы	$0,2 \pm 0,03$	0—0,4
Ретикулярные клетки свободно лежащие	$0,1 \pm 0,02$	0—0,2
Недифференцированные бласты	$1,3 \pm 0,09$	0,7—1,9
Миелобласты	$0,1 \pm 0,02$	0—0,2
Промиелоциты	$2,0 \pm 0,13$	1,1—2,9
Миелоциты: нейтрофильные	$12,6 \pm 0,69$	8,3—16,9
эозинофильные	$1,1 \pm 0,11$	0,4—1,8
Метамиелоциты: нейтрофильные	$14,6 \pm 0,50$	11,2—18,0
эозинофильные	$0,3 \pm 0,05$	0—0,6
Палочкоядерные: нейтрофилы	$16,0 \pm 0,63$	12,0—22,0
эозинофилы	$0,4 \pm 0,03$	0,2—0,6
Сегментоядерные: нейтрофилы	$20,4 \pm 0,99$	14,3—26,5
эозинофилы	$0,7 \pm 0,11$	0,1—1,3
базофилы*	$0,3 \pm 0,03$	0,1—0,5
Лимфоциты	$10,4 \pm 0,57$	6,9—13,9
Моноциты	$1,2 \pm 0,11$	0,5—1,9
Проэритробласты	$0,6 \pm 0,06$	0,2—1,0
Эритробласты: базофильные	$2,6 \pm 0,20$	1,3—3,9
полихроматофильные	$11,4 \pm 0,56$	7,8—15,0
оксифильные	$0,5 \pm 0,05$	0,1—0,9
Нормобласты: полихроматофильные	$1,7 \pm 0,19$	0,5—2,9
оксифильные	$0,5 \pm 0,07$	0—1,0
Плазматические клетки	$1,0 \pm 0,08$	0,5—1,5
Миелокардиоциты в 1 мкл	97400 ± 6500	56800—138000

* В этот показатель входят базофилы всех генераций.

Таблица 7

Миелограмма женщины (подвздошная кость) (по Л. Э. Ярустовской, 1976)

Показатель	$M \pm m$	Разброс данных в пределах ($M \pm 1\sigma$)
Ретикулярные клетки стромы	$0,2 \pm 0,03$	0—0,4
Ретикулярные клетки свободно лежащие	$0,1 \pm 0,02$	0—0,2
Недифференцированные бласты	$0,8 \pm 0,07$	0,3—1,3
Миелобласты	$0,2 \pm 0,02$	0,1—0,3
Промиелоциты	$1,3 \pm 0,10$	0,7—2,0
Миелоциты: нейтрофильные	$11,1 \pm 0,60$	6,9—15,1
эозинофильные	$0,7 \pm 0,10$	0,3—1,1
Метамиелоциты: нейтрофильные	$12,0 \pm 0,30$	10,0—14,0
эозинофильные	$0,2 \pm 0,03$	0—0,4
Палочкоядерные: нейтрофилы	$16,0 \pm 0,50$	13,0—19,0
эозинофилы	$0,1 \pm 0,02$	0—0,2
Сегментоядерные: нейтрофилы	$25,1 \pm 1,0$	18,9—31,1
эозинофилы	$1,0 \pm 0,09$	0,4—1,6
базофилы*	$0,2 \pm 0,01$	0,1—0,3

Показатель	$M \pm m$	Разброс данных в пределах $M \pm 1\sigma$
Лимфоциты	$12,2 \pm 0,70$	6,8—17,2
Моноциты	$1,0 - 0,10$	0,3—1,7
Проэритробласты	$1,1 - 0,16$	0,6—1,6
Эритробласты: базофильные	$2,1 - 0,20$	0,6—3,6
полихроматофильные	$10,0 - 0,40$	7,5—12,5
оксифильные	$0,6 - 0,06$	0,2—1,0
Нормобласты: полихроматофильные	$3,0 \pm 0,15$	2,0—4,0
оксифильные	$0,5 \pm 0,07$	0—1,0
Плазматические клетки	$0,5 \pm 0,04$	0,2—0,8
Миелокарициты в 1 мкл	80190 ± 6000	43900—116300

* В этот показатель входят базофилы всех генераций.

Таблица 8

Цитограмма нормального лимфатического узла
(по данным М. Г. Абрамова, 1974)

Лимфобласты	0,1—0,5%
Пролимфоциты	65—80%
Лимфоциты	20—35%
Лимфоидные ретикулярные клетки	0—0,8%
Плазматические клетки	0,2—0,6%
Макрофаги	0,1—0,5%
Тучные тканевые клетки	0—0,1%
Липофаги	0—0,1%
Нейтрофилы*	3—10%
Эозинофилы*	0—0,5%

* Являются примесью периферической крови, обусловленной аспирацией ее при пункции

Таблица 9

Цитограмма пунктата нормальной селезенки
(по данным М. Г. Абрамова, 1974)

Лимфобласты	0,1—0,2%
Лимфоциты и пролимфоциты	60—85%
Большие лимфоидные ретикулярные клетки	0—0,1%
Малые лимфоидные ретикулярные клетки (не всегда с достоверностью определяемые)	1—10%
Плазмобласты, проплазмоциты и зрелые плазматические клетки (плазмоциты)	0,1—0,8%
Макрофаги	0,1—0,2%
Липофаги	0,1%
Моноциты	1,5—2,5%
Синусоидальные клетки (клетки пульпы)	0,2—0,6%
Тучные тканевые клетки	0—0,1%
Ядросодержащие клетки эритроидного ряда	единичные
Миелоциты и метамиелоциты	0—0,1%
Нейтрофилы палочкоядерные и сегментоядерные	10—15%
Эозинофилы	0,5—2%
Базофилы	0,1—1,5%

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Альперович В. В. Цитологическая характеристика клеток периферической крови человека, способных к синтезу ДНК. Дис. канд., М., 1975.

Борзова Л. В. Электрофоретическая подвижность клеток крови в норме и при некоторых гематологических заболеваниях. Дис. канд., М., 1976.

Быкова И. А. Особенности структуры и функции нуклеолярного аппарата лимфоцитов периферической крови человека. Дис. канд., М., 1973.

Быкова И. А., Козинец Г. И., Терентьева Э. И. Некоторые особенности морфологии и функции ядрышек лимфоцитов периферической крови здоровых людей.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1976, т. 21, № 7, с. 59—60.

Быкова И. А., Нечаева Н. В., Козинец Г. И. Интерферометрическое определение сухой массы эритроцитов.— «Лабораторное дело», 1976, № 11, с. 651—652.

Гаврилов О. К. Вопросы молекулярной биологии в гематологии и трансфузиологии.— «Советская медицина», 1975, 9, с. 12—15.

Гаврилов О. К. Теория кроветворения — основа гематологии. Основные этапы истории развития теории кроветворения.— В кн.: «Нормальное кроветворение и его регуляция». М., 1976, с. 11—39.

Гольдберг Д. И., Гольдберг Е. Д., Шубин Н. Г. Гематология животных. Томск, 1973.

Дульцина С. М., Потапова С. Г., Герасимова Н. А. Цитологическая характеристика моноцитов в норме — «Проблемы гематологии и переливания крови», 1978, т. 23, № 2, с. 47—51.

Истаманова Т. С., Алмазов В. А., Канаев С. В. Функциональная гематология. М., «Медицина», 1973.

Козинец Г. И. Функционально-морфологические исследования лимфоцитов в норме и при некоторых заболеваниях системы крови. Дис. док. М., 1972.

Козинец Г. И. Клеточные основы кроветворения. — «Советская медицина», 1975, № 9, с. 59—64.

Козинец Г. И., Раппопорт Г. Л. Полиферация клеток костного мозга и периферической крови в норме и при лейкозах.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1972, т. 17, № 2, с. 55—59.

Козинец Г. И., Ряполова И. В., Шишканова З. Г., Воробьева М. Г. Морфологическая характеристика эритроцитов периферической крови здоровых людей (сканирующая электронная микроскопия).— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1977, т. 22, № 7, с. 19—21.

Файнштейн Ф. Э., Терентьева Э. И., Козинец Г. И. Некоторые аспекты нормального кроветворения.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1974, № 1, с. 3—11.

Козинец Г. И., Терентьева Э. И., Файнштейн Ф. Э., Шишканова З. Г. и др. Морфологическая и функциональная характеристика клеток костного мозга и крови.— К кн.: Нормальное кроветворение и его регуляция (под ред. акад. Н. А. Федорова). М., «Медицина», 1976, с. 98—155.

Козинец Г. И., Терентьева Э. И., Шишканова З. Г., Фетисов В. В. и др. Гипотетическая модель родоначальной клетки.— В кн.: Клетки-предшественники кроветворной ткани. М., 1977, с. 29—35.

Лецкий В. Б. Цитохимические исследования лейкоцитов. Л., 1973.

Нормальное кроветворение и его регуляция. Под ред. Н. А. Федорова. М., 1976.

Рябов С. И. Основы физиологии и патологии эритропоэза. Л., 1973.

Рябов С. И., Шостка Г. Д. Молекулярно-генетические аспекты эритропоэза. Л., 1973.

Сукнасова Т. Г. Цитологическая характеристика клеток системы эритронов в норме и при некоторых гипер- и гипопластических состояниях кроветворения. Дис. канд., М., 1977.

Талеленкова Н. Н. Цитологическая характеристика лимфоцитов в норме и при хроническом лимфолейкозе (световая и электронная микроскопия, цитохимические исследования). Дис. М., 1974.

Талеленкова Н. Н., Быкова И. А. Исследование субмикроскопического строения ядрышек в лимфоцитах периферической крови здоровых людей и больных хроническим лимфолейкозом.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1973, т. 18, № 6, с. 22—28.

Терентьева Э. И., Шишканова З. Г. Атлас структуры клеток кроветворной ткани. М., «Медицина», 1972.

Федоров Н. А. Регуляция пролиферации кроветворных клеток. М., 1977.

Федоров Н. А., Какателидзе М. Г. Эритропоэтин, М., «Медицина», 1973.

Цитологические аспекты заболеваний системы крови. Под ред. Э. И. Терентьевой и Г. И. Козинца. М., «Медицина», 1978.

Чертков И. Л. Родоначальная клетка кроветворной системы.— В кн.: Нормальное кроветворение и его регуляция. Под ред. Н. А. Федорова, М., 1976, с. 40—97.

Чертков И. Л., Воробьев А. И. Современная схема кроветворения.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1973, т. 18, № 10, с. 3—7.

Чертков И. Л., Фриденштейн А. Я. Клеточные основы нормального кроветворения. М., «Медицина», 1977.

Bessis M. Red cell shapes. An illustrated classification and its rationale. *Now. rev. frang. d'hématologie*, 1972, V. 12, N 6, pp. 721—746.

Bessis M., Weed R. J., Leflond P. F. «Red Cell Shapes». Springer—Verlag—1973.

Gordon A. S. Regulation of Hematopoiesis., 1972, V. 2, N—J.

Dicke K. A., M G. van Noord, D. W. van Bekkum. — Attempts at Morphological Identification of the Hemopoietic Stem Cell in Rodents and Primates. *Exp. Hemat.*, 1973, 1, 36—45.

Dunn C. D. R. The Differentiation of Haemopoietic Stem Cells. Series *Haematologica*, 1971, IV 4, 761. (Copenhagen).

Fliedner T. M. Kinetics und Regulations mechanismen des granulocytenumsatres. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1974, 4, 98—107.

Hayhoe F. G. G., Flemens R. G. An atlas of Haematological Cytology. Printed by Smeets-Weert, Holland Wolfe Publishing Ltd, 1969.

«Hematologie» ed. W. S. Williams, E. Beutler A. J., Erslev R. W., Rundles, N—J., 1972.

Lajtha L. G. Kinetics of the Haemopoietic Stem Cells *Haematologia*, 1971, 5 (4), 359—367.

Metcalf D., Moore M. A. S. Haemopoietic Cells North—Holland publishing company Amsterdam—London, 1971.

Paulus G. M., Kinet-Dencel C. Endoduplications megacaryocytaires et regulation du volume plaquettaire. *Now. Rev. Er. D'Hemat*, 1973, 13, 4, 494.

Rytömaa T. Role of chalone in granulopoiesis *British Journal of Haematology*, 1973, 24, 2, 141—146.

Sabolovic D., Dumont F., Sabolovic N. Electrophoretic mobility of Blood Lymphocytes in Patients with chronic Lymphoid Leukaemia. *Biomed. Express.*, 1973, 19, 5, 222—227.

Cytokinetic studies of hematopoietic cells of the bone marrow. *Acta Haem. Jap.*, 1973, 36, 641—660.

Vassar P. S., Hards J. M., Seaman G. V. T. Surface Properties of Human lymphocytes. *Biochim. Biophys. Acta*, 1973, 291, 107—115.

Jondal M., Wigzell H., Aiuti F. Human Lymphocyte Subpopulations. Classification According to Surface Markers and for Functional Characteristics. *Transplant. Rev.*, 1973, 16, 163.

ИММУНОГЕМАТОЛОГИЯ

Иммуногематология — наука об антигенных системах крови и их значении в развитии иммунологических реакций при беременностях, переливаниях крови, трансплантации аллогенных тканей, а также аутоиммунных заболеваниях.

АНТИГЕНЫ ЭРИТРОЦИТОВ

Иммунология клеток крови как наука была заложена классическими опытами И. И. Мечникова и его учеников (1899—1901), Эрлиха и Моргенрота (1899—1900), Ф. Я. Чистовича (1899) и других, показавших, что введение в организм животного эритроцитов, лейкоцитов и плазмы крови человека сопровождается образованием антител, подобно тому, как это происходит при введении бактериальных антигенов. Важной вехой явилось открытие групп крови.

Учение о группах крови за последние 30 лет выросло в большой раздел науки о биологической антигенной индивидуальности. Каждый человек имеет свою собственную, индивидуальную группу крови. Антигенные факторы крови имеют большое значение в развитии иммунных реакций при беременностях, переливании крови, трансплантации органов и тканей, а также аутоиммунных заболеваниях.

Система антигенов АВО. Антигены АВО составляют трипараллельную систему антигенов эритроцитов человека.

Система АВО открыта в 1900 г. венским исследователем К. Ландштейнером. К. Ландштейнер, в то время еще совсем молодой врач, заинтересовался вопросом, почему при соединении эритроцитов и сыворотки крови разных людей в одних случаях происходит склеивание эритроцитов, в других — нет. Эти исследования легли в основу учения о группах крови.

К. Ландштейнер пришел к заключению, что мозаичность результатов при соединении эритроцитов и сыворотки обусловлены у людей наличием трех групп крови, условно обозначенных им А, В, С. Почти одновременно с К. Ландштейнером и независимо от него чешский психиатр Я. Янский, используя реакцию агглютинации эритроцитов, пришел к заключению о существовании четырех групп крови. Я. Янскому принадлежит приоритет в открытии четвертой группы крови. Представления о группах крови основываются на наличии в эритроцитах группоспецифических антигенов (О, А, В), а в сыворотке — антител α и β . Различают четыре группы крови. Обозначение групп крови, принятое в нашей стране, буквенно-цифровое: О (I); А (II); В (III); АВ (IV).

Генетика. Группоспецифические факторы О, А, В являются генетически обусловленными. Становление антигенов А и В связывают с действием генов I^A и I^B на субстанцию Н, являющуюся одним общим предшественником.

Ген I^0 репрессирует трансформацию субстанции Н и тем самым определяет формирование антигена О. Группа крови остается неизменной на протяжении всей жизни. Колебаниям на протяжении индивидуального развития подвергается лишь количество групповых α - и β -агглютининов. Уровень естественных α - и β -антител весьма низок у новорожденных, а также у больных при ряде гематологических заболеваний, сочетающихся с иммунодефицитом и, в частности, с состоянием гипогаммаглобулинемии.

Наследование групповых субстанций А и В происходит ауто-сомно по кодоминантному типу. Отсутствие в природе изоиммунных антител против антигена О, подобных анти-А и анти-В создает видимость доминирования антигенов А и В над фактором О. Фенотипически различают четыре группы крови. Генетически имеется 6 комбинаций аллельных антигенов: ОО, АО, АА, ВО, ВВ, АВ. Это происходит в силу того, что три аллельных гена групповых субстанций I^0 , I^A , I^B , расположенные по одному на одной хромосоме, при образовании зигот могут показать гомо- и гетерозиготные варианты аллелей, во второй — ОА и АА, и третьей — ОВ и ВВ группы крови.

Гетеро- и гомозиготные варианты причисляют к одной группе крови, так как они не обладают разнокачественными свойствами.

Первая группа крови содержит только антиген О. Она, в противоположность четвертой, которая содержит антигены А и В, всегда гомозиготна. Наличие гетерозиготных особей во второй А(II) и третьей В(III) группах крови обуславливает рождение лиц с О(I) группой крови от родителей с одинаковой А(II) или с одинаковой В(III) группами крови (табл. 10).

В очень редких случаях эритроциты могут не содержать ни одного из антигенов системы АВО. Было обнаружено несколько лиц с такой особенностью антигенного строения. Рассматриваемая группа крови получила обозначение O_h . Индивидум с отмеченным фенотипом впервые был найден в г. Бомбее, почему упомянутый фактор крови и получил название Бомбей. Позднее лица с аналогичным антигенным строением крови были обнаружены на других континентах. В сыворотке лиц рассматриваемого фенотипа четко обнаруживались антитела против факторов А, В и Н.

Считают, что тип Бомбей обусловлен присутствием у лица особого гена в двойной дозе (hh) и особь, гомозиготная по этому антигену, способна репрессировать гены I^0 , I^A , I^B , ответственные за выработку антигенов системы АВО. Тип Бомбей вряд ли может быть объяснен выпадением (делецией) гена-предшественника групп крови, так как лицо с указанным редким типом крови способно к нормальной передаче групповых признаков в поколении.

Кровяные химеры представляют вариант одновременного пре-

Группы крови у родителей и их детей

Отец	Мать	Д е т и				
ОО	ОО	00				
ОА	АА		0А	АА		
ОА	ОА	00	0А	АА		
ОО	АА		0А			
ОА	ОО	00	0А			
АА	АА			АА		
ОА	ОВ	00	0А		0В	АВ
ОВ	ВВ				0В	ВВ
ОВ	ОВ	00			0В	ВВ
ОО	ВВ				0В	
ОВ	ОО	00			0В	
ВВ	ВВ					ВВ
АВ	ОО		0А		0В	
АВ	АО		0А	АА	0В	АВ
АВ	АА			АА		АВ
АВ	ОВ		0А		0В	ВВ
АВ	ВВ					ВВ
АВ	АВ			АА		ВВ

бывания в организме человека эритроцитов, принадлежащих двум фенотипам АВО, и других антигенов. Для истинного кровяного химеризма характерно наличие в организме двух генетически отличающихся клеточных популяций кроветворных клеток. Становление истинного кровяного химеризма может наблюдаться в условиях иммунологической толерантности к генетически чужеродным клеткам. В естественных условиях кровяной химеризм установлен у близнецов. Как показали исследования, у крупного рогатого скота при многоплодной беременности через плацентарные анастомозы может происходить обмен зародышевыми кроветворными клетками близнецов с развитием у них состояния иммунологической толерантности.

В искусственных условиях становление кровяного химеризма наблюдается при трансплантации аллогенного костного мозга на фоне интенсивной иммунодепрессии реципиента и у больных при переливании им больших количеств крови или эритроцитов универсального донора О(І).

Антитела против антигенов системы АВО. Антитела против антигенов А и В, как правило, представляют естественные полные изогемагглютинины с титром 1 : 16—1 : 256 и температурным оптимумом около 18° С. Их выявляют методом солевой агглютинации при комнатной температуре. Естественные групповые антитела относятся к IgM-классу иммуноглобулинов. При разногруппных беременностях, трансплантации лоскутов аллогенной ткани или ошибочном переливании несовместимой крови в орга-

низме реципиента могут образовываться иммунные антитела анти-А или анти-В. Иммунные противогрупповые антитела могут появляться после введения групповой субстанции А, получаемой из слизистой оболочки желудка свиньи, или групповой субстанции В — из слизистой оболочки желудка лошади. Иммунные противогрупповые антитела, как правило, имеют высокий титр, представляют неполные тепловые гемагглютинины, выявляемые непрямой реакцией Кумбса, ферментными и конглотинационными пробами, или тепловые гемолизины. Они относятся к IgG-классу иммуноглобулинов.

Выделительство. Группоспецифические антигены АВО представляют водорастворимые субстанции. Содержание их в жидкостях, секретах и выделениях контролируется системой генов выделительства Ss. Ген выделительства S, доминантный по отношению к гену невыделительства s, поэтому большинство лиц являются выделителями антигенов системы АВО. Ген выделительства сцеплен с фактором Левис. Все выделители являются Le^b-положительными. В свете сказанного, определенное значение приобретает наличие в плазме крови или сыворотке групповых антигенов АВО, аналогичных содержащимся в эритроцитах. Именно это обуславливает необходимость соответствия группы крови вводимой плазмы или сыворотки с таковой реципиента. В противном случае повторные трансфузии могут привести к противогрупповой сенсибилизации и развитию трансфузионных реакций.

Химическая природа групповых факторов. Групповые антигены А, В, О, а также факторы Le^a и Le^b, являются гликолипидами. Их углеводная часть представлена пятью сахарами: D-галактозой, L-фруктозой, N-ацетил-D-глюкозаминном, N-ацетил-D-галактозаминном, сиаловой кислотой, составляющими олигосахаридные цепочки.

Групповые факторы имеют сходную структуру и построены на единой основе — веществе-предшественнике. Последний включает две цепи, каждая из которых содержит по две дисахарные единицы — β-галактозил-N-ацетилглюкозамина, соединенные по типу 1 → 3 (I цепь) и 1 → 4 (II цепь).

Антигенная специфичность А, В, H, Le^a, Le^b субстанций определяется концевыми моносахаридными остатками и различиями их присоединения к предшественнику. Антиген H характеризуется присоединением L-фукозы α (1—2)-связью к остатку β-галактозы в цепях I или II вещества-предшественника. Специфичность антигена А определяется в результате присоединения N-галактозамина α (1—3)-связью к H-веществу.

Образование антигена В обеспечивается в результате присоединения D-галактозы связью α (1—3) к H-веществу. С помощью фермента N-ацетилгалактозаминтрансферазы в присутствии N-ацетилгалактозамина группа крови O(I) эритроцитов может быть трансформирована в группу крови A(II). Фермент галак-

тозилтрансфераза позволяет преобразовать O(I) группу крови эритроцитов в присутствии моносахарида D-галактозы в группу крови B(III). С помощью ряда ферментов, выделенных из *Trichomonas foetus*, *Clostridium tercium*, а также папаина и трипсина, отщепляющих остатки моносахаров, эритроциты A(II), B(III) группы крови могут быть трансформированы в O(I) группу крови. Детерминанты антигена Le^b , Le^a определяются присоединением L-фукозы $\alpha(1-4)$ -связью к N-ацетилглюкозамину вещества-предшественника.

Группы крови ABO и болезни. У жителей Центральной Европы, например, Москвы, групповые антигены, по данным М. А. Умновой (1965), встречаются со следующей частотой: O—33,5%; A—37,8%; B—20,5%; AB—8,1%. Отмечена более низкая частота антигена O у жителей Индии, Пакистана, Турции, Монголии и некоторых других стран. Напротив, этот антиген у индейцев Южной Америки, народов Севера, аборигенов Австралии и Полинезии встречался значительно чаще, чем в странах Европы.

Общая закономерность в изменении соотношения количества лиц с группой крови A(II) и B(III) состоит в уменьшении частоты антигена A и нарастании частоты антигена B по мере продвижения с запада на восток. Неравномерность распределения групп крови среди различных народов некоторые авторы объясняют влиянием ряда пандемий (чумы, оспы, и др.).

Отправной точкой указанной выше гипотезы является известная общность антигена палочки чумы с групповым фактором O, вируса оспы с групповым фактором A. Исследователи полагают, что во время прошедших пандемий лица с O(I) группой крови оказывались менее устойчивыми к чуме, а лица с A(II) группой крови — к натуральной оспе. Действительно, этнические группы с низкой частотой O(I) и A(II) приходились соответственно на те районы, где неоднократно отмечалась чума и оспа. Насчитывают несколько сот разновидностей бактерий с четко выраженными групповыми признаками, аналогичными антигенам системы ABO. То же объяснение может быть положено в основу более частого поражения лиц с O(I) группой крови вирусом гриппа A₂. Напротив, сходство группового антигена A с некоторыми штаммами пневмококков и других бактерий обуславливает большую резистентность лиц с O(I) группой крови, содержащих α - и β -антитела к пневмококковой и стрептококковой инфекциям. Литературные данные указывают на то, что лица с A(II) группой крови несколько чаще болеют раком желудка, кожи и другой локализации, а также злокачественным малокровием в сравнении с группой крови B(III), AB(IV) и O(I). Эти интересные факты пока не получили достаточно четкого научного объяснения. Имеется также некоторое увеличение заболеваемости язвой желудка и двенадцатиперстной кишки среди лиц с O(I) группой крови. Это связывают с отсутствием у

них в желудочном соке групповых субстанций А и В, обладающих защитным действием на стенку желудка при повышенной кислотности.

Что же касается гематологических лимфопролиферативных заболеваний и лейкозий, то вряд ли имеются серьезные основания для утверждения о существенном преобладании среди них какой-либо одной группы крови. Не установлено повышенного риска заболеть гематологическим заболеванием у лиц определенной группы крови АВО. Отмечено ослабление агглютинационных свойств А, В, I антигенов при остром миелобластном лейкозе. Утрачивая способность агглютинироваться сыворотками α , β , анти-I, образцы эритроцитов больных острым лейкозом приобретали способность более сильно агглютинироваться сывороткой анти-II и анти-i. Картина напоминала химеру эритроцитов A(II) или B(III) и O(I) групп крови. Отмечено также уменьшение содержания в эритроцитах групповых антигенов А, В, H у больных при мегалобластической и сидеробластической анемии, а также при приобретенном дефиците ферментов, в частности, пируваткиназы эритроцитов.

Система антигенов резус. Антигены резус насчитывают шесть основных разновидностей: $Rh_0(D)$; $rh'(C)$; $Rh''(E)$; $rh_0(d)$; $rh'(c)$; $rh''(e)$ и составляют полиаллельную систему. После антигенов АВО имеют наибольшее значение в клинической медицине.

Антигены резус, как и другие групповые признаки крови человека, наследуются от родителей и в течение жизни не изменяются. Наличие их в эритроцитах определяется тремя сцепленными локусами генов, расположенными на одной аутосомной хромосоме. Пара хромосом контролирует аллельные антигены D—d, C—c, E—e. Генотипически каждая особь содержит шесть антигенов резус. Фенотипически может обнаруживаться не только 6, но также 5, 4 и 3 антигена системы резус. Последнее зависит от количества локусов, по которому особь гомозиготна.

Фактор $Rh_0(D)$ в 1,5% встречается в слабо выраженном генетически обусловленном варианте — разновидности D'' . Частота распределения резус-фактора $Rh_0(D)$ среди представителей отдельных рас весьма неодинакова. По мере продвижения с востока на запад она существенно изменяется. У европейского населения частота резус-отрицательных лиц составляет 15%, а у монголоидных рас — около 0,5%. Подавляющее число жителей Азии является резус-положительными, поэтому среди них осложнения, связанные с несовместимостью по $Rh_0(D)$ фактору, встречаются значительно реже, чем среди европейского населения.

По данным М. А. Умновой (1976), имеется следующая частота встречаемости антигенов системы резус среди русского населения: $Rh_0(D)$ — 85,03%; $rh'(C)$ — 70,75%; $rh''(E)$ — 31,03%; $rh'(c)$ — 84,04%; $rh''(e)$ — 96,76%. Некоторые образцы крови человека не показывают положительных результатов ни с одной

сывороткой против антигенов системы резус. Эти образцы эритроцитов обозначают Rh_{null} . Эритроциты Rh_{null} напоминают тип крови Бомбей. Предполагают, что Rh_{null} -лица содержат ген Xg^0 в гомозиготной форме, который репрессирует выработку всех антигенов системы резус. Такие лица могут нормально передавать детям антигены системы резус, сами не проявляя фенотипически этих признаков. По-видимому, ген Xg^0 связан с некоторой патологией, поскольку у лиц Rh_{null} часто наблюдается сфероцитоз и некоторые другие нарушения структуры мембраны эритроцитов, обуславливающие быстрое их разрушение.

Врожденная неполноценность эритроцитов или нарушение их образования, по-видимому, чаще сочетается с отсутствием фактора $Rh_0(D)$. М. А. Умновой показано преобладание резус-отрицательных лиц среди больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией, а также гипоапластической анемией.

Антирезус антитела. Антитела против антигенов резус, как правило, иммунные. Основной причиной образования антирезус антител является изосенсибилизация.

Различают полные и неполные резус-антитела. Полные резус-антитела обладают способностью склеивать резус-положительные эритроциты в пробирке. Они не проходят через неповрежденную плаценту, относятся преимущественно к IgM-классу иммуноглобулинов, встречаются реже неполных и поэтому имеют меньшее значение в медицине.

Неполные резус-антитела характеризуются способностью агглютинировать резус-положительные эритроциты только в присутствии коллоидных растворов, после обработки эритроцитов протеолитическими ферментами или при действии на сенсибилизированные эритроциты специально приготовленной антиглобулиновой сыворотки. Они чаще встречаются, чем полные антитела. Их молекулярный вес значительно меньше, они легче проникают через плацентарный барьер и поэтому являются более агрессивными. Неполные антирезус-антитела принадлежат в основном к классу IgG иммуноглобулинов. Не все из перечисленных резус-антигенов имеют одинаковое значение в клинической практике. Наиболее важными из них являются три разновидности резус-фактора: $Rh_0(D)$, $rh'(C)$, $rh''(E)$, которые обладают наибольшей иммунной активностью. Установлено, что у резус-отрицательных лиц в результате переливания крови или повторных беременностей могут появиться изоиммунные резус-антитела.

При переливании резус-положительной крови лицам с противорезусными антителами возникают тяжелые осложнения, обусловленные внутрисосудистым гемолизом перелитых эритроцитов. Разновидность $Rh_0(D)$ резус-фактора обладает более выраженными антигенными свойствами, чем две другие. Именно с ней связано подавляющее большинство посттрансфузионных осложнений, обусловленных резус-несовместимостью. Поэтому

людей, в эритроцитах которых присутствует $Rh_0(D)$ разновидность резус-фактора, относят к резус-положительным, а людей, эритроциты которых лишены этого антигена, относят к резус-отрицательным.

Более высокие требования предъявляют к резус-отрицательным лицам, являющимся донорами крови. Их эритроциты не должны содержать ни одной из трех указанных разновидностей резус-фактора. Такой подход к оценке резус-принадлежности доноров позволяет исключить возможность сенсибилизации реципиента к любому из упомянутых трех основных антигенов резус-фактора — $Rh_0(D)$; $rh'(C)$; $rh''(E)$ — и значительно снизить возможность посттрансфузионных осложнений. В тех случаях, когда резус-принадлежность реципиента установить не удастся, ему переливают резус-отрицательную кровь.

В повседневной практике ограничиваются определением у реципиента только $Rh_0(D)$ разновидности резус-фактора. Это связано с тем, что другие разновидности — $rh'(C)$ и $rh''(E)$ — присутствуют в эритроцитах по отдельности очень редко. Фактор $rh'(C)$ содержится в 1,36% случаев, $rh''(E)$ — в 0,26% случаев и их определением поэтому пренебрегают. Перед каждым переливанием крови врач обязан не только перепроверить группу крови у больного и во флаконе, но также выполнить предусмотренные инструкциями пробы на индивидуальную совместимость по группе крови и резус-фактору. Кроме того, он должен провести подробный опрос реципиента и выяснить, производились ли ему ранее гемотрансфузии и каковы были реакции на перелитую донорскую кровь; у рожавших женщины уточнить количество беременностей и их исходы.

Резус-конфликтные беременности. Различие людей по резус-фактору лежит в основе некоторых патологических состояний при беременности. Среди большого числа известных к настоящему времени антигенов эритроцитов, которые могут обуславливать иммунологический конфликт при беременности, основное значение принадлежит резус-фактору. Механизм развития резус-конфликтной беременности представляется следующим образом. Иммуные антитела, образующиеся в организме женщины, будучи преимущественно неполными IgG-класса, проникают через плаценту в организм плода и вызывают обширный гемолиз эритроцитов новорожденного и повреждение жизненно важных органов (кровотворной ткани, печени, головного мозга). В совокупности симптоматика рассмотренного иммунологического поражения ребенка получила название гемолитической болезни новорожденных. Вследствие обширного разрушения эритроцитов наблюдается увеличение количества билирубина, выраженная анемия с выходом в кровь большого количества эритробластов, положительная прямая проба Кумбса (благодаря наличию на эритроцитах плода изоиммунных антител).

Основные лечебные мероприятия по борьбе с гемолитической болезнью новорожденных сводятся к быстрейшему выведению из организма ребенка продуктов разрушения эритроцитов и включают обменные переливания резус-отрицательной крови. За последнее время наметилось новое направление в борьбе с гемолитической болезнью новорожденных — профилактика противорезусной сенсибилизации. Речь идет о применении после родов противорезусного иммуноглобулина.

Определение резус-фактора. Резус-фактор определяют при помощи тестовых сывороток антирезус, приготовляемых из крови резус-отрицательных лиц, сенсибилизированных к резус-фактору многократными переливаниями крови или беременностями, а также из крови лиц, подвергнутых искусственной иммунизации. Различают две группы методов.

К первой группе относится метод агглютинации в солевой среде, при котором используют сыворотки, содержащие полные резус-антитела. При определении резус-фактора этим методом эритроциты в виде 2% взвеси в физиологическом растворе соединяют в маленьких пробирках (4 см×0,5) с разведенной физиологическим раствором сывороткой антирезус. Пробирки помещают на 1 ч в термостат при температуре 37°С, после чего просматривают при помощи лупы и по форме осадка эритроцитов на дне пробирки учитывают результат. При положительном результате осадок с неровными краями имеет характерный рисунок в виде отдельных нитей или зернистости. При отрицательном результате осадок эритроцитов располагается равномерным слоем и имеет вид правильно очерченного круга. Указанный метод имеет весьма ограниченное применение, так как сыворотки с полными антирезус антителами встречаются редко.

Ко второй группе причисляют методы, включающие использование сывороток антирезус с неполными антителами. Антирезус-сыворотку соединяют в пробирках или на плоскости с эритроцитами, обработанными протеолитическими ферментами: трипсином, папаином, протелином, фицином, бромелином или добавляют вещества, способствующие агглютинации эритроцитов — конглоулины (альбумин, желатину, полиглюкин, поливинилпирролидол).

Используют также пробу Кумбса. Она основана на применении в реакции специальной сыворотки, содержащей антитела против глобулинов человека. Сыворотку для пробы Кумбса готовят путем иммунизации коз, овец, кроликов и других лабораторных животных. Различают два варианта реакции: непрямая и прямая пробы Кумбса. Непрямая проба Кумбса предназначена для выявления антител, циркулирующих в кровяном русле, в основном изоиммунного характера. В присутствии антиглобулиновой сыворотки происходит агглютинация эритроцитов, сенсибилизированных иммунными неполными антителами. Прямую пробу Кумбса используют для выявления

аутоиммунных антител, фиксированных *in vivo* на эритроцитах больных приобретенной аутоиммунной гемолитической анемией и некоторыми другими аутоиммунными заболеваниями.

Дальнейшее развитие пробы Кумбса позволило использовать в этой реакции антиглобулиновую сыворотку против отдельных классов иммуноглобулинов IgG, IgM, IgA, а также против тяжелых и легких цепей. Антигены системы резус могут иметь значение также при аутоенсибилизации, обуславливая развитие аутоиммунной гемолитической анемии. В таких случаях антитела направлены против одного или нескольких антигенов и имеют специфичность: анти-е, анти-с, анти-с+Е, анти-с+D. Эти аутоиммунные антитела, как правило, неполные. Они обладают преимущественно тепловым характером действия (37°С) и относятся главным образом к IgG-классу иммуноглобулинов.

Другие системы антигенов эритроцитов. Помимо рассмотренных антигенов системы АВО и резус эритроциты человека содержат антигены ряда других систем, которые также важны, поскольку могут обуславливать ауто- и изосенсибилизацию.

Система антигенов Келл. Сложная полнאלлельная система антигенов эритроцитов включает антигены: Kk; Kp^a, Kp^b; Js^a, Js^b. Аллельные взаимоотношения антигенов до конца не выяснены. Первоначально полагали, что система Келл включает антигены K и k и составляет диаллельную систему.

Антиген Келл (K) встречается приблизительно в 10%, аллельный антиген Челлано (k) — в 99,5%, гомозиготные по фактору Келл особи KK — в 0,3% случаев. Гетерозиготные по факторам Келл, Челлано особи (Kk) встречаются в 9,5% и Келл-отрицательные особи (kk) в 90% наблюдений. Фактор Пини с двумя его разновидностями Kp^a и Kp^b встречается соответственно в 2 и 99%, Сэттер, точнее одна его разновидность Js^a, — в 19%.

Наличие образцов крови, отрицательных по антигенам Kk, Kp^a, Kp^b, Js^a, Js^b, указывает на существование еще одной или нескольких редких не открытых аллелей в системе Келл.

Наибольшее значение в практической медицине имеет фактор Келл (K). Его иммунизирующая активность довольно высока, хотя и несколько ниже антигена Rh₀(D) и может быть приравнена к активности фактора hr'. Сенсибилизация к этому фактору крови может являться причиной развития гемолитического трансфузионного осложнения или гемолитической болезни новорожденных. Антиген K может служить причиной сенсибилизации и развития аутоиммунной гемолитической анемии. Иммунные антитела анти-K относятся преимущественно к IgG-классу иммуноглобулинов, могут быть также IgM иммуноглобулинами — тогда они фиксируют комплемент. Фактор Келл не может быть выявлен с помощью ферментных проб, так как он разрушается под действием трипсина, фицина, папаина и других

протеолитических ферментов. Наиболее приемлемым методом для идентификации антигена Келл антител является непрямая проба Кумбса.

Система антигенов Даффи включает два основных фактора, обозначаемых Fy^a , Fy^b . Пара аллельных антигенов образует три фенотипа. Гомозиготные по антигену Fy^a особи с фенотипом Fy^a , Fy^a встречаются в 17% случаев. Гетерозиготные особи с фенотипом Fy^a , Fy^b встречаются в 48% случаев. Особи, гомозиготные по антигену Fy^b с фенотипом Fy^b , Fy^b встречаются приблизительно в 34% наблюдений.

Имеется точка зрения, согласно которой возможно существование в системе Даффи относительно редко встречающейся третьей аллели. Это утверждение основывается на данных обнаружения среди негров лиц, не содержащих ни одной разновидности антигена Даффи.

Различия в антигенах системы Даффи сопровождаются образованием антител при переливаниях крови, беременностях и приводят к развитию иммунологического конфликта в виде трансфузионной гемолитической реакции или конфликтной беременности. Они также могут служить причиной аутосенсibilизации. Антитела иммунного происхождения хорошо выявляются в непрямой пробе Кумбса и относятся к IgG-классу иммуноглобулинов.

Система антигенов P — полиаллельная система. Точное количество аллельных антигенов в системе P пока не установлено. Известны три антигена. Первый антиген системы — P_1 , он встречается приблизительно у 74% лиц. У остальных 26% лиц определяется антиген P_2 . Третья аллель P встречается очень редко. Суждение о ней было сделано на основании обнаружения сыворотки Tj (Джей), содержащей антитела против антигенов P_1 и P_2 . Эта сыворотка агглютинировала эритроциты почти всех доноров за исключением своих собственных и некоторых других лиц, гомозиготных по третьей аллели. Анти- P_1 антитела в $2/3$ случаях встречаются в сыворотке лиц антигенной принадлежности P_2 и представляют нормальные антитела холодного типа, реже с оптимумом температуры около 20° C. Анти- P_1 сыворотки могут быть и изоиммунными с антителами теплового характера. При соединении с эритроцитами P_1 они фиксируют комплемент и вызывают гемолиз. Выраженные анти- P_1 антитела встречаются у всех P_2 лиц с эхинококком. Последнее обусловлено высоким содержанием в жидкости эхинококкового пузыря антигена P_1 .

Фактор P_1 может обусловить гемолиз эритроцитов при переливании крови лицу с анти- P_1 антителами. Особое место в семействе анти-P антител имеют анти-Джей (Tj) антитела, обладающие выраженной способностью разрушать эритроциты, очевидно в силу того, что они направлены против основных антигенов системы P.

Анти-Р антитела принадлежат к классу IgM иммуноглобулинов. Аутоиммунные антитела Доната—Ландштейнера представляют одну из разновидностей анти-Р антител, в основном, анти P₁+P₂ специфичности.

Как правило, это двухфазные гемолизины. Реакция проходит с поглощением комплемента. Для оптимального течения реакции необходимо наличие C¹ и C₄ в первой фазе и C¹₃ во второй фазе.

Антитела Доната—Ландштейнера выявляют путем сенсибилизации эритроцитов сывороткой при 0°С в течение 30 мин и последующего при 37°С, при которой наступает гемолиз. Контрольную пробирку выдерживают только при 37°С. Первоначально антитела Доната—Ландштейнера находили при третичном периоде сифилиса. Они обуславливают клинически выраженный редкий вариант бурного разрушения эритроцитов вслед за переохлаждением. Это заболевание получило название пароксизмальной холодовой гемоглобинурии, или холодовой гемагглютининовой болезни. Разрушение эритроцитов, провоцируемое кратковременным охлаждением, обусловлено присоединением к ним холодовых антител с одновременным поглощением комплемента. Однако комплекс эритроцит+холодовое антитело является нестойким. Он легко разрушается при возвращении человека в нормальные температурные условия и антитела элюируют в плазму. Присоединившиеся компоненты комплемента остаются на эритроцитах и определяют их гибель. Разрушение эритроцитов при холодовой гемоглобинурии происходит не только в кровяном русле, но также в селезенке, печени, костном мозге и др. Механизм этого остается в значительной мере неясным. Можно думать, что процесс разрушения эритроцитов связан с воздействием на них в первую очередь В-лимфоцитов, которые располагают рецепторами к Fc-фрагменту антител и C¹₃-фактору комплемента. Очевидно, они задерживают эритроциты, нагруженные антителами или комплементом, при прохождении через мальпигиевы тельца селезенки, богатые этой популяцией лимфоцитов. Мы наблюдали образование лимфоцитами человека розеток аллогенных эритроцитов, нагруженных аутоиммунными антителами. Эритроциты получали от больных с положительной прямой пробой Кумбса. Разрушение эритроцитов, очевидно, осуществляется путем включения в этот процесс далее Т-лимфоцитов, киллеров и макрофагов.

Антигены системы I и i. Система Ii включает два антигена. Антиген I встречается в 99% эритроцитов взрослых людей. Частота встречаемости антигена i среди взрослого белого населения очень низкая. Антиген i присущ эритроцитам эмбриона человека. Только через 18 месяцев жизни новорожденный приобретает соотношение антигенов I и i, характерное для взрослого. Взрослые индивидуумы в норме содержат в основном антиген I и незначительное количество i-антигена. I-антиген се-

кретируется, его наличие показано в плазме. Анти-I и анти-i антитела представляют холодные гемагглютинины. Они встречаются в основном в виде полных и реже неполных антител. Антитела часто находятся в очень высоком титре, относятся к IgM типу иммуноглобулинов. Особенности в содержании I- и i-антигенов у новорожденных и взрослых, очевидно, могут лежать в основе развития некоторых аутоиммунных заболеваний. Анти-I антитела часто находят у больных с приобретенной гемолитической анемией. По-видимому, позднее появление у эмбриона антигена I не позволяет элиминировать клон клеток, продуцирующий анти-I антитела и создавать состояние иммунологической толерантности к этому антигену. Образование анти-I антител может наблюдаться в естественных условиях у лиц, не содержащих этот антиген. Антитела выявляют с помощью солевой агглютинации, непрямой пробы Кумбса с помощью анти-IgM глобулиновой или противоклементарной сыворотки. Анти-i антитела всегда аутоиммунной природы. Они отмечены в первую очередь у больных аутоиммунной гемолитической анемией. Этот тип антител часто может сопровождать опухолевую прогрессию при лимфомах.

Характерным представляется образование анти-i антител также при инфекционном мононуклеозе. Анти-i антитела при этом заболевании не зависят от гетероантител, выявляемых пробой Пауля—Бунселя.

Антитела против антигенов I и i обладают выраженной способностью реагировать с лимфоцитами человека, вызывая лейкоагглютинацию и оказывая цитотоксический эффект. Можно допустить, что аутоиммунные анти-I и анти-i антитела могут оказывать аутоагрессивное действие на кроветворный орган, содержащий соответствующий антиген. Некоторые гематологические заболевания характеризуются существенными отклонениями в содержании антигенов I и i. В частности, больные, страдающие большой талассемией, хорошо реагируют с сывороткой анти-i.

Повышенное количество антигена, отмеченное у лиц, страдающих большой талассемией, очевидно, связано с повышенным содержанием у них эмбрионального гемоглобина. Отмечено увеличение в эритроцитах антигена i при гипопластической анемии. Последнее, очевидно, связано с выраженной пролиферативной активностью костного мозга и как следствие этого выработкой части незрелых эритроцитов. Увеличение количества i антигена отмечено также у больных при обострении течения лейкоза и, напротив, уменьшение содержания этого антигена при наступлении ремиссии.

Системы антигенов, связанные с полом. К рассматриваемой группе относят антигены, характерной чертой которых является сцепленность с половой X-хромосомой. Пока известны две таких

системы: Xg, Xm. Фактор Xg^a открыт на эритроцитах. Антиген встречается у женщины с частотой 87,3%, у мужчин с частотой 64,4%. Ген Xg^a антигена расположен на X-хромосоме на расстоянии, примерно, 27 единиц карты от гена дефицита глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы. По другую сторону от гена дефицита фермента в 5 единиц карты расположен ген цветной слепоты (дальтонизм) и на расстоянии 12 единиц — ген гемофилии.

Антитела против фактора Xg^a обнаружены у реципиентов, которые получали повторные переливания крови. Аутоиммунные анти-Xg^a антитела неизвестны. Анти-Xg^a антитела носят характер неполных гемагглютининов. При этом в непрямой пробе Кумбса могут быть использованы антисыворотки как против IgG глобулинов, так и факторов комплемента.

Фактор Xm — плазменный. Он встречается с частотой 56,4% среди женщин и 23% среди мужчин. Значение этого фактора как аллогенного антигена в изо- и аутоенсибилизации не изучено. Идентификация антигена производится с помощью гетероиммунных сывороток в реакции Оухтерлонни.

ГРУППОВЫЕ СИСТЕМЫ ПЛАЗМЕННЫХ БЕЛКОВ

Изоантигенная дифференцировка касается не только клеток организма, но и его внеклеточных белков. Изучение антигенов плазмы было особенно успешным в последние два десятилетия. Антигенный полиморфизм плазмы крови человека обусловлен аллогенными вариантами в основном иммуноглобулинов и липопротейнов. В меньшей степени это касается гаптоглобинов (Hp), трансферринов (Tf) и некоторых других белков плазмы.

Аллогенные варианты иммуноглобулинов включают две главных системы: Gm и Ipv. Антигены Gm составляют полиаллельную систему, которая насчитывает более 20 факторов, принадлежащих нескольким локусам. Наиболее часто среди средневропейского населения встречаются антигены Gm^a, Gm^b, Gm^x (соответственно в 50; 80 и 35% случаев). Антигены обусловлены аллогенными различиями в тяжелых γ-цепях.

Основным методом выявления антигенов Gm является реакция ингибции гемагглютинации. Тестовая система упомянутой реакции включает эритроциты человека O(I) Rh⁺, нагруженные иммунными неполными чаще всего анти-резус (анти-Rh₀) антителами. Могут быть использованы также иммунные неполные антитела против других антигенов эритроцитов. В присутствии сыворотки против Gm-фактора наступает агглютинация эритроцитов, сенсибилизированных антителами, несущими этот антиген. В качестве реактива, содержащего антитела против антигенов Gm, используют сыворотку больного ревматизмом. Последо-

вательность этапов проведения реакции ингибции гемагглютинации подобна таковой в непрямой пробе Кумбса.

Основная часть исследования состоит в соединении испытуемой сыворотки с тестовой сывороткой, содержащей антитела против фактора Gm — аналога антиглобулиновой сыворотки. Утрата тестовой сывороткой способности агглютинировать sensibilizированные эритроциты свидетельствует о том, что она содержит Gm-фактор, однозначный Gm-фактору иммунной сыворотки, которой производилась сенсibilизация эритроцитов.

Антитела против Gm-факторов представляют одну из основных форм антиплазменной сенсibilизации.

Образование анти-Gm антител установлено при ревматоидном артрите в 30%, при красной волчанке — в 75%, а также при других заболеваниях с выраженным аутоиммунным процессом. Анти-Gm антитела, очевидно, возникают в результате аутосенсibilизации фрагментами денатурированного IgG иммуноглобулина. Антигаммаглобулиновые антитела могут быть также нормальными. Они обнаруживаются у 0,6% здоровых людей.

Образование анти-Gm антител обнаружено у беременных в результате иммунизации антигенами плода. Эта сенсibilизация, как правило, не сопровождается поражением плода, так как образующиеся антитела являются макроглобулинами IgM-типа, которые не проходят через неповрежденную плаценту. Только в 1% случаев анти-Gm антитела являются иммуноглобулинами IgG-типа. Последние могут проходить через плаценту и оказывать на плод неблагоприятное действие, одним из последствий которого может быть гипорегенераторное состояние костного мозга и гипогаммаглобулинемия.

Сенсibilизация к антигенам Gm установлена также у детей в результате трансплацентарного проникновения IgG иммуноглобулинов матери в плод, у которого эта система антигенов плохо сформирована, благодаря чему первые 1—2 мес постнатальной жизни ребенок показывает группу Gm, однозначную с таковой у матери.

Антиплазменные антитела могут образовываться против других тяжелых цепей иммуноглобулинов. В частности, показаны антитела против IgM иммуноглобулинов. Для их выявления используют эритроциты, обработанные C_6Cl_3 , которые нагружают сывороткой больных, страдающих болезнью Вальденстрема. Антитела против IgM иммуноглобулинов обнаружены у 2% здоровых лиц.

Изоиммунные антитела установлены в 4% случаев при повторных беременностях и в 7% при многократных гемотрансфузиях.

Еще реже (1 : 500) встречаются антитела у здоровых лиц к иммуноглобулинам IgA-типа. Установлены первые аллогенные варианты Am(1+), Am(1-) в α -полипептидных тяжелых цепях иммуноглобулинов, обуславливающие довольно частую (до 16%)

изосенсибилизацию к ним в условиях повторных переливаний крови.

Сенсибилизация может происходить также в результате беременности. Возникающие в организме матери анти-IgA антитела легко проходят через плаценту, так как являются преимущественно иммуноглобулинами IgG-типа. Сенсибилизация установлена у детей к IgA иммуноглобулинам матери. Имеется точка зрения, что анти-IgA антитела в виду выраженной противорганной специфичности могут приводить к подавлению выработки собственных иммуноглобулинов этого типа. Inv — независимая от Gm полиаллельная система антигенов иммуноглобулинов. Она обусловлена различиями легких κ (каппа) полипептидных цепей иммуноглобулинов. Различают несколько вариантов антигенов системы Inv: Inv (1), Inv (2), Inv (3). Выявление антигенов Inv осуществляют так же, как Gm-фактора — реакцией ингибции гемагглютинации. Разница состоит в том, что для определения Inv системы антигенов используют тестовую сыворотку против этих факторов. Система Inv характеризует в равной мере аллогенные варианты антител, принадлежащих к иммуноглобулинам любого типа. Белки Бенс-Джонса не содержат фактора Gm, но имеют специфичность по антигенам Inv. Имеются указания на существование аллогенных вариантов легких цепей λ . Обнаружены два таких варианта: Oz(+), Oz(-).

Аллогенные варианты β_1 -липопротеинов. Липопротеины β_1 представляют белки, осуществляющие транспорт липидов. Аллогенные варианты их обуславливают существование трех изосерологических систем плазменных белков. Количество антигенов, их генные частоты и аллельные взаимоотношения остаются невыясненными. Принятое обозначение этих антигенов: Ag(a+), Ag(a-); Lp(a+); Lp(a-); Ld(a+); Ld(a-). Выявление антигенов Ag, Lp, Ld осуществляют с помощью реакции преципитации в геле по Оухтерлони. Антигеном служит исследуемая сыворотка, в качестве тестового реактива выступает аллогенная или гетерологичная сыворотка с иммунными антителами.

Аллогенные варианты Ag и Ld β_1 -липопротеинов обладают выраженной изоантигенностью. Они могут являться причиной образования антител при повторных переливаниях крови и плазмы и служить причиной негемолитических трансфузионных реакций, преимущественно аллергического типа. Указанные системы антигенов могут служить причиной развития сенсибилизации при повторных беременностях. Аутоенсибилизация к β_1 -липопротеинам не установлена. Большое значение имеет сенсибилизация к плазменным белкам, которые обуславливают свертывание крови. По-видимому, эта форма иммунитета может лежать в основе некоторых нарушений гемостаза. Соединение аутоантител с факторами свертывания крови, очевидно, приводит к дефициту отдельных ее компонентов и кровоточивости.

АНТИГЕНЫ ЛЕЙКОЦИТОВ И ТРОМБОЦИТОВ

Исследования последних лет показали, что лейкоциты и тромбоциты дифференцированы в антигенном отношении и имеют свои внутривидовые отличия.

Интерес к изучению антигенного строения лейкоцитов был подготовлен рядом исследований. Было показано, что введение кролику до гомотрансплантации лейкоцитов донора сопровождается иммунизацией организма реципиента с последующим быстрым отторжением пересаженной ткани. То же самое позднее было установлено в отношении тромбоцитов. Аналогичные результаты получены в клинических условиях. Исследователи отмечают, что введение реципиенту до гомотрансплантации лейкоцитов, выделенных из крови донора кожи, сопровождалось развитием трансплантационного иммунитета и ускорением гибели пересаженной ткани. Общность антигенов лейкоцитов с тканевыми трансплантационными антигенами с наглядностью продемонстрирована опытами индукции иммунологической толерантности. Лейкоциты, введенные мышам в эмбриональном периоде, вызывали у животных формирование состояния иммунологической толерантности к пересаженным аллогенным лоскутам кожи.

К настоящему времени насчитывается около 70 антигенов гистосовместимости, которые могут быть отнесены к одной из трех условно выделенных категорий: антигены главного локуса, или общие антигены гистосовместимости, антигены полиморфно-ядерных лейкоцитов, антигены лимфоцитов.

Антигены HLA. Антигены главного локуса HLA являются наиболее обширной и сложной из всех известных систем. Характерной чертой HLA-антигенов является наличие их в лимфоцитах, полиморфноядерных лейкоцитах, моноцитах, тромбоцитах, а также клетках печени, почек, легких, костного мозга, плаценты и других органов и тканей индивидуума. HLA-антигены представляют полиаллельную систему, детерминированную генами, расположенными на C₆ хромосоме. Система HLA включает четыре локуса (A, B, C, D), каждый из которых объединяет аллельные антигены, занимающие симметричное положение на парной хромосоме. Локусы A и B являются наиболее изученными. В соответствии с номенклатурой ВОЗ 1977 г., к первому локусу относятся антигены: HLA-A1, HLA-A2, HLA-A3, HLA-A9, HLA-A10, HLA-A11, HLA-Aw19, HLA-Aw23, HLA-Aw24, HLA-A25, HLA-A26, HLA-A28, HLA-A29, HLA-Aw30, HLA-Aw-31, HLA-Aw32, HLA-Aw33, HLA-Aw34, HLA-Aw36, HLA-Aw43.

Второму локусу принадлежат антигены: HLA-B5, HLA-B7, HLA-B8, HLA-B12, HLA-B13, HLA-B14, HLA-B15, HLA-Bw16, HLA-B17, HLA-B18, HLA-Bw21, HLA-Bw22, HLA-B27, HLA-Bw35, HLA-B37, HLA-Bw38, HLA-Bw39, HLA-B40, HLA-Bw41, HLA-Bw42, HLA-Bw44, HLA-Bw45, HLA-Bw46,

HLA-Bw47, HLA-Bw48, HLA-Bw49, HLA-Bw50, HLA-Bw51, HLA-Bw52, HLA-Bw53, HLA-Bw54.

Антигены третьего и четвертого локусов (С и D) менее изучены. Предположительно к третьему локусу (HLA-C) относятся: HLA-Cw1, HLA-Cw2, HLA-Cw3, HLA-Cw4, HLA-Cw5, HLA-Cw6. К четвертому локусу (HLA-D) — антигены: HLA-Dw1, HLA-Dw2, HLA-Dw3, HLA-Dw4, HLA-Dw5, HLA-Dw6, HLA-Dw-7, HLA-Dw8, HLA-Dw9, HLA-Dw10, HLA-Dw11.

Установление факторов, относящихся к определенному локусу, являлось большим прогрессом в изучении генетики антигенов гистосовместимости. Исходя из сказанного, становится очевидным, что человеческая особь будет иметь на хромосоме по четыре гена HLA-системы, каждый из которых контролирует синтез одного антигена. Располагая диплоидным набором хромосом, теоретически каждая особь будет содержать восемь HLA-антигенов — два антигена первого и два антигена второго, два антигена третьего и два антигена четвертого локуса. Фенотипически, однако, может встретиться несколько меньше комбинаций HLA, обусловленных возможностью наличия в каждом локусе одноименных антигенов на парной хромосоме или гомозиготностью.

Подразделение HLA-антигенов на локусы позволяет предсказать возможные варианты наследования HLA-антигенов от родителей к детям, а также частоту встречаемости лиц с одинаковыми HLA-антигенами.

Генотип HLA-антигенов детей определяется гаплотипом, то есть сцепленными HLA-антигенами, контролирующимися генами, расположенными на одной хромосоме, которую они получают от каждого из родителей. У ребенка половина антигенов системы HLA будет одинаковой с антигенами его родителей. Учитывая сказанное, легко представить четыре возможных варианта наследования HLA-антигенов. Теоретически совпадение HLA-антигенов среди братьев и сестер в семье составит 25%. При двух детях одной супружеской пары братья и сестры будут иметь одинаковые HLA-антигены в каждой четвертой семье. Значительно реже будут встречаться лица одинакового HLA-фенотипа среди смешанной популяции людей. Количество возможных вариантов HLA-фенотипов обусловлено числом сочетаний антигенов гистосовместимости по 2 (для гетерозиготных особей) и по 1 (для гомозиготных особей) в каждом локусе и равно их произведению.

Количество возможных вариантов HLA-фенотипов $= \frac{n_1(n_1+1)}{2} \times \frac{n_2(n_2+1)}{2}$.

При n_1 — числе антигенов первого сублокуса, равном 20, и n_2 — числе антигенов второго сублокуса, равном 30, количество возможных вариантов HLA составит около 90 000 фенотипов. Частота, с которой будут встречаться лица, сходные по двум антигенам, зависит от двух моментов. Речь идет о гаплотипен-

тичном сходстве, обусловленном наличием двух одинаковых антигенов, расположенных на одной хромосоме, или речь идет о двух одинаковых антигенах одного локуса, расположенных на двух соседних хромосомах. Гаплоидентичное сходство зависит от числа антигенов в каждом локусе и равно их произведению. При 20 антигенах в первом и 30 антигенах во втором локусе частота встречаемости сходного гаплотипа составляет 1:600. Сходство двух лиц по двум антигенам одного локуса обусловлено количеством вариантов из антигенов этого локуса по 2 и по 1 и при 20 антигенах в первом локусе равно $\frac{20(20+1)}{2} = 210$. Лица, сходные по антигенам одного локуса, будут встречаться с частотой 1:210, то есть, примерно, в два раза чаще, чем сходные по гаплотипу.

Антигены гранулоцитов. За последнее десятилетие доказано существование антигенов, специфических для полиморфноядерных лейкоцитов. Различают 3 антигена гранулоцитов (NA1, NA2, NB1), встречающиеся соответственно в 58, 86 и 95% случаев. Антиген NA2 был открыт в 1970 г. Е. А. Зотиковым, Р. П. Манишкиной, М. Г. Канделаки, Н. И. Григорьевым.

В отличие от HLA-антигенов антигены гранулоцитов отсутствуют в фиксированных клетках печени, почек, легких. Антигены гранулоцитов, очевидно, представляют систему органоспецифических факторов, характерных для миелоидной ткани, поскольку они хорошо выражены также на клетках костного мозга, производящих форменные элементы гранулоцитарного ряда.

Семейные исследования указывают на то, что наследование антигенов гранулоцитов от родителей к детям происходит по кодоминантному типу. Наблюдения лаборатории иммуногематологии ЦНИИГПК показали, что из 7 детей, рожденных в двух семьях от смешанных браков (один родитель имел антигены NA1 и NA2, а другой родитель имел только антиген NA2), четверо было гетерозиготными. Они содержали антигены NA1 и NA2 и трое было гомозиготных и содержало только антиген NA2. Распределение гетеро- и гомозиготных детей приближалось к обычному для кодоминантных аллелей (50% : 50%). В одной семье, где родители были гомозиготными по NA2 антигену, оба ребенка содержали только антиген NA2. Гены, контролирующие систему NA—NB антигенов гранулоцитов, являются, очевидно, сцепленными с генами HLA-системы и расположены на хромосоме C₆. Братья и сестры, идентичные в четырех семьях по HLA-антигенам, в этих семьях были идентичными в отношении антигенов гранулоцитов.

Антигены лимфоцитов. К указанной категории относится тканевоспецифический антиген Ly^{D1}, обнаруженный с помощью РСК в лимфоцитах человека и встречающийся в популяции с частотой около 36%.

За последние годы появились данные, свидетельствующие о

существовании антигенов, характерных для отдельных субпопуляций лимфоцитов. В лимфоцитах мышей Т-популяции обнаружен антиген Θ . Получены данные, свидетельствующие о существовании системы антигенов Ia на лимфоцитах В-популяции мышей. Эта система контролируется генами, расположенными на C_17 -хромосоме, сопряжена с генами гистосовместимости H-2. Подобные антигены имеются на В-лимфоцитах человека (HLA-DR). В пользу этого говорят различие активности лимфотоксических антител изоиммунных сывороток человека с очищенной Т- и В-популяцией аллогенных лимфоцитов и преимущественная активность отдельных сывороток в отношении В-лимфоцитов.

К настоящему времени получены сыворотки, позволяющие идентифицировать пять антигенов В-популяции лимфоцитов человека (HLA-DRw1, HLA-DRw2, HLA-DR3, HLA-DRw4, HLA-DRw5). Представляется чрезвычайно важным, что антитела против В-популяции лимфоцитов человека ингибируют способность Т-лимфоцитов трансформироваться в бласты в смешанной культуре. Эти наблюдения позволяют предполагать сходство антигенов В-лимфоцитов с HLA-антигенами локуса D.

Особенности антигенного строения Т- и В-субпопуляций лимфоцитов, надо полагать, имеют определенное биологическое значение и являются важными для осуществления кооперативного клеточного эффекта при иммунном ответе в норме и патологии.

Антигены тромбоцитов. Тромбоциты имеют сложное антигенное строение, в большой мере сходное с лейкоцитами. Кроме АВО-антигенов, одинаковых с эритроцитами, тромбоциты содержат HLA-антигены. Имеются указания на существование на тромбоцитах органоспецифических антигенов Zw^a , Zw^b , Ko^a , Ko^b , $P1E^1$, $P1E^2$, присущих только этим форменным элементам крови.

Основным методом выявления HLA-антигенов на тромбоцитах является реакция связывания комплемента. Наличие на тромбоцитах антигенов гистосовместимости показано также исследованиями *in vivo*. Клиническими наблюдениями и экспериментами на животных установлено, что кожные аллогенные трансплантаты, пересаженные реципиенту, предварительно sensibilizированному внутрикожными повторными инъекциями тромбоцитов, погибают значительно скорее по сравнению с трансплантатами, пересаженными интактным реципиентам. Sensibilизация реципиента носила индивидуальный характер. Отторжение по типу вторичного трансплантата происходило в тех случаях, когда лоскут кожи для аллогенной трансплантации получали от того же донора, от которого использовали тромбоциты для иммунизации.

Биохимические свойства антигенов гистосовместимости. Антигены гистосовместимости представляют обширную группу весьма неоднородных веществ организма, способных при введении особи того же биологического вида вызывать у реципиента

состояние невосприимчивости к пересаженным аллогенным тканям. Антигены гистосовместимости человека (HLA) имеют большое сходство с аналогичными антигенами мышей и, в частности, антигенами локуса H-2. И те и другие локализованы в цитоплазме и клеточных мембранах. Приготовленные из них препараты при введении вызывают развитие трансплантационного иммунитета, сокращая продолжительность жизни трансплантированной аллогенной ткани, примерно, в два раза. Антигены гистосовместимости нестойки. Они утрачивают свою иммунологическую активность под действием периодата натрия, фенола, мочевины, при изменении рН ниже 4,0 и выше 10, при нагревании до 50°С и других денатурирующих белок воздействиях. Антигены устойчивы к действию ДНК-азы и РНК-азы, неденатурируются, сохраняют активность при лиофилизации.

Попытки биохимически охарактеризовать антигены гистосовместимости показали, что иммунологически активные фракции содержали около 90% белка, а остальную часть составляли углеводы. Из лимфоцитов человека удалось выделить воднорастворимую фракцию путем разрушения клеток ультразвуком и центрифугирования ее при 130 000 g с последующей фильтрацией на сефадексе G=200, способную ингибировать изоиммунные анти-HLA сыворотки. Полученная фракция имела выраженную специфичность и истощала антитела против тех антигенов, которые содержались в целых лимфоцитах.

Изучение свойств водорастворимых экстрактов, полученных из клеток человека, выращенных в культуре ткани, а также клеток селезенки мышей после ферментного переваривания папаном показало большое сходство HLA и H-2 антигенов. Антигены гистосовместимости человека и мышей имели одинаковый аминокислотный состав и подобное строение, включали сиаловую кислоту и амниосахарный компонент (глюкозамин) и относились к гликопротеинам. Специфичность молекулы антигена гистосовместимости определяется ее построением, во многом сходным с иммуноглобулином. Молекулярный вес ее находится в пределах от 11 000 до 130 000. Молекула состоит из двух фрагментов: тяжелого (33 000—34 000; 43 000—44 000) и легкого (11 000—12 000), последний тесно связан с β_2 -микроглобулином.

Частота встречаемости антигенов гистосовместимости. Важным показателем антигена гистосовместимости является частота, с которой он встречается в популяции. Частота является постоянной величиной для каждого HLA антигена и определяется частотой встречаемости гена. Частоту гена рассчитывают по формуле: $P = 1 - \sqrt{1 - p}$, где P — частота гена активной аллели, p — частота фенотипов с активной аллелью среди особей, гомо- и гетерологичных в отношении антигена, для которого вычисляют частоту гена. Изучение частоты встречаемости HLA антигенов среди доноров крови не показало суще-

ственных отличий по сравнению с лицами, проживающими в странах Западной Европы (табл. 11).

Имеются некоторые особенности в частоте HLA антигенов у лиц, принадлежащих к различным расам Востока и Африки. Полные карты распределения HLA антигенов для каждой этнической группы еще не получены. Однако отмечено увеличение

Таблица 11

Частота встречаемости HLA антигенов среди здоровых лиц-доноров крови г. Москвы

Наименование антигена	Частота встречаемости	
	антигенов (в%)	генов (в долях единицы)
I локус		
HLA-A1	23,8	0,12
HLA-A2	48,7	0,28
HLA-A3	30,3	0,16
HLA-A9	27,7	0,14
HLA-Aw25	19,4	0,10
HLA-Aw26		
HLA-A11	13,2	0,07
HLA-A28	6,8	0,03
HLA-A29	1,01	0,006
HLA-Aw30	9,4	0,028
HLA-Aw31	2,8	0,015
HLA-Aw32	5,4	0,028
II локус		
HLA-B5	17,6	0,10
HLA-B7	23,4	0,127
HLA-B8	15,8	0,08
HLA-B12	18,3	0,10
HLA-B13	9,0	0,04
HLA-B14	5,0	0,02
HLA-B18	8,6	0,04
HLA-B27	7,9	0,04
HLA-B15	16,2	0,08
HLA-Bw16	7,9	0,04
HLA-Bw17	8,6	0,04
HLA-Bw21	3,2	0,015
HLA-Bw22	5,05	0,02
HLA-Bw35	22,3	0,11
HLA-B40	13,3	0,06

среди лиц монголоидных популяций частоты антигенов HLA-A9, 11, за счет снижения HLA-A1. Среди африканцев наблюдался подъем концентрации антигена HLA-Aw30 за счет снижения частоты встречаемости антигенов HLA-A1, 2 и 11.

Среди национальностей, проживающих на территории Советского Союза, изучено распределение HLA антигенов у узбекского населения. Отмечено увеличение среди них частоты встречаемости HLA-B5, 7 антигенов (Ю. М. Зарецкая).

Различная частота встречаемости отдельных антигенов обуславливает неодинаковую частоту встречаемости гаплотипов, то есть сцепленных HLA антигенов одной хромосомой. Естественно, что наиболее часто в гаплотип будут входить антигены с наибольшей частотой встречаемости. Среди европейского населения наиболее часто отмечены гаплотипы, включающие антигены HLA-A3 и HLA-B7; HLA-A2 и HLA-B7; HLA-A1 и HLA-B8; HLA-A2 и HLA-B15; HLA-A2 и HLA-Bw35 и др.

Тканевое типирование представляет иммунологическое исследование, позволяющее определить антигены гистосовместимости. Это весьма специализированное и дорогостоящее исследование.

Антигены первых трех локусов (HLA-A; HLA-B; HLA-C) устанавливают серологическим методом при помощи изоиммунных тестовых сывороток, преимущественно цитотоксического характера.

Техника тканевого типирования в значительной мере унифицирована и осуществляется с помощью стандартного оснащения. Основным методом тканевого типирования является микролимфоцитотоксическая проба. Испытуемые лейкоциты соединяют с тестовыми реактивами и инкубируют при 37° С. В присутствии комплемента тестовые реактивы убивают лимфоциты, которые содержат соответствующие антигены. Гибель клеток оценивается по их выраженной способности поглощать трипановую синь.

Исследование производится с помощью особого оснащения на специальных планшетах с лунками, в которые закапывают взвесь лимфоцитов, и тестовые сыворотки в микроколичествах по 1 мкл* с помощью особых шприцев по 25—50 мкл. На одно исследование используют 100—150 сывороток против 30—40 антигенов гистосовместимости.

Антигены четвертого локуса устанавливают при помощи смешанной культуры лимфоцитов MLC, основанной на совместном краткосрочном культивировании лимфоцитов, принадлежащих двум различным фенотипам. В присутствии чужеродных клеток, отличающихся по локусу HLA-D, культивируемые лимфоциты путем деления превращаются в молодые бластные элементы и идентифицируются на основании морфологических признаков или по накоплению в готовящихся к делению клетках меченого H³-тимидина. Выявление лимфоцитами детерминант осуществляется с помощью однонаправленной культуры, при которой тестируемые лимфоциты обрабатывают митомицином С или лучами Рентгена, которые убивают клетки, но не повреждают их HLA-D антигены, являющиеся митогенами. Последнее время в качестве тестируемых клеток используют панель лимфоцитов, полученных от лиц из семей, где родителями являются близкие родственники (отец—дочь, двоюродный брат и сестра). Такие

* 1 мкл равен 1 : 1000000 л или 1 мм³.

лица от близкородственных браков оказываются часто гомозиготными по большинству антигенов гистосовместимости, включая локус HLA-D, и поэтому могут быть использованы в качестве стандартной шкалы для распознавания антигенов локуса HLA-D.

Типирование антигенов гранулоцитов NA-NB осуществляется макрометодом с помощью реакции лейкоагглютинации.

Значение антигенов гистосовместимости в медицине. Клинические материалы указывают на весьма важную роль антигенов гистосовместимости в трансфузиологии. Переливания крови и ее компонентов могут приводить к сенсибилизации и развитию трансфузионных реакций.

Негемолитические трансфузионные реакции. Трансфузии крови и ее компонентов больным с анти-HLA или NA-NB антителами сопровождаются повышением температуры, ознобом, одышкой, сердцебиением, стеснением в груди, слабостью, иногда кашлем, появляющимся в первые 1—2 ч после переливания несовместимых лейкоцитов и тромбоцитов. Иногда трансфузионные реакции, обусловленные HLA, NA-NB антителами, нарастают вплоть до развития коллапса. Характерной чертой таких трансфузионных реакций является отсутствие гемолиза при весьма выраженных клинических проявлениях. При этом наблюдается состояние рефрактерности к проводимой терапии компонентами крови ввиду быстрого разрушения антителами перелитых лейкоцитов и тромбоцитов.

Негемолитические трансфузионные реакции являются основной причиной, затрудняющей проведение многократных повторных переливаний крови, лейкоцитной и тромбоцитной массы, правильно подобранной по системам антигенов эритроцитов ABO, резус и других.

Сенсибилизация к антигенам гистосовместимости находится в четкой корреляции с количеством произведенных трансфузий крови или ее компонентов. Выраженное образование антител наблюдается после шестого переливания крови, после поступления в организм реципиента 1×10^9 лейкоцитов и 3×10^{10} тромбоцитов или большого количества указанных аллогенных форменных элементов крови.

При большом количестве трансфузий почти все больные оказываются сенсибилизированными к антигенам гистосовместимости (табл. 12).

Сила трансфузионной реакции в большей мере определяется количеством антител. Тяжелые трансфузионные реакции отмечены при титре антител от 1:32 и выше. Основным мероприятием, направленным на предупреждение сенсибилизации к антигенам гистосовместимости и трансфузионных реакций, является переливание крови, обедненной лейкоцитами и тромбоцитами, которые несут на всей поверхности антигены гистосовместимости. Широкое применение получали отмытые эритроциты. Иммунологически обоснованным направлением предупреждения про-

**Образование антилейкоцитарных антител при
повторных переливаниях крови**

Количество трансфузий	Общее количество обследованных больных	Число больных с антителами	Число sensibilizirovannykh больных, %
1—5	160	0	—
6—10	110	5	4,6
11—15	27	9	33
16—20	20	17	56,6
21—30	27	18	66,5
31—50	53	43	81
Более 50	25	28	92

тиволейкоцитарной сенсибилизации и развития трансфузионных реакций является осуществление компонентов терапии — переливания больших количеств лейкоцитов (10—20 млрд.) и тромбоцитов (300—500 млрд.) с учетом антигенов гистосовместимости донора и реципиента. Речь идет о применении крови и ее компонентов от доноров, типированных по HLA антигенам. Исходя из фенотипа больного, среди контингента типированных доноров или родственников отбирают для кроводачи лиц близкого с больным состава антигенов гистосовместимости и одинаковой группы крови системы ABO и резус. Осуществляют также пробу на совместимость между сывороткой больного, лейкоцитами и эритроцитами донора с целью исключения у реципиента соответствующих антител.

Известно, что различные сочетания HLA антигенов только двух локусов A и B составляют более 90 000 вариантов HLA фенотипов, и поэтому подбор донора, идентичного по всем факторам гистосовместимости, является трудной задачей.

Значительно легче подобрать донора, имеющего сходство по двум антигенам. Частота, с которой будут встречаться лица с таким антигенным составом, составит 1:400—1:600 и будет зависеть от того, принадлежат ли эти два антигена одному или двум локусам. Имея около 600 типированных доноров, можно рассчитывать на возможность в большинстве случаев выбора больному среди типированных доноров лица, однозначного по двум HLA антигенам локусов A и B.

Среди факторов гистосовместимости наибольшее значение в трансфузиологии имеют антигены с относительно высокой частотой в популяции. К числу таких антигенов в первую очередь относится из первого локуса HLA-A2, HLA-A3, HLA-A1, HLA-A9, HLA-A11, из второго локуса HLA-B5, HLA-B7, HLA-B15,

HLA-Bw35, HLA-B40 с частотой антигена в популяции от 15% и выше, а также антигены гранулоцитов NA-1, NA-2. Малая частота встречаемости многих антигенов в популяции обуславливает невысокую вероятность повторения их при гемотрансфузиях и образование к ним антител. Становится понятным, почему происходит преимущественное образование антител против антигенов, часто повторяющихся в популяции, то есть имеющих высокую генную частоту.

Немаловажное значение в компонентной терапии также может иметь подбор доноров, имеющих сходные антигены гистосовместимости. Речь идет о применении лейкоцитов и тромбоцитов, полученных от доноров, имеющих схожие с реципиентом антигены, относимые к одной перекрестно реагирующей группе. Можно с полным основанием считать, что лейкоциты и тромбоциты доноров, имеющих антигены одной перекрестно реагирующей группы, не могут быть использованы в отношении сенсibilизированного больного с HLA антителами. Вряд ли будет представляться обоснованным переливание больному с анти-HLA-A2 антителами тромбоцитов, принадлежащих донору, имеющему HLA-A28 или HLA-A9 антигены (табл. 13).

Таблица 13

Наиболее часто встречающиеся перекрестно реагирующие антигены гистосовместимости

Основная специфичность антигена	Антигены, показывающие перекрестные реакции
HLA-A1	HLA-A3, HLA-A10, HLA-A11
HLA-A2	HLA-A28, HLA-A9
HLA-A3	HLA-A1, HLA-A11
HLA-A9	HLA-Aw23, HLA-Aw24, HLA-A2, HLA-A28
HLA-A10	HLA-A25, HLA-A26, HLA-A11, HLA-Aw19
HLA-A11	HLA-A1, HLA-A3, HLA-A10
HLA-A28	HLA-A2
HLA-A29	HLA-Aw19
HLA-Aw19	HLA-A29, HLA-Aw30, HLA-Aw31, HLA-Aw32, HLA-Aw33
HLA-B5	HLA-B15, HLA-B18, HLA-Bw35.
HLA-B7	HLA-B17, HLA-Bw22, HLA-B27
HLA-B8	HLA-B14, HLA-Bw16
HLA-B12	HLA-B13, HLA-Bw21, HLA-B40
HLA-B13	HLA-B12, HLA-B40
HLA-B14	HLA-B8
HLA-B15	HLA-B5, HLA-B17, HLA-Bw22, HLA-Bw35
HLA-Bw16	HLA-Bw38, HLA-Bw39
HLA-Bw17	HLA-B5, HLA-B7, HLA-B15, HLA-Bw22
HLA-B18	HLA-B5, HLA-Bw35
HLA-Bw21	HLA-B12, HLA-Bw35
HLA-Bw22	HLA-B7, HLA-B15, HLA-Bw17, HLA-B40
HLA-B27	HLA-B7, HLA-B40
HLA-Bw35	HLA-B5, HLA-B15, HLA-B18, HLA-Bw21
HLA-B40	HLA-B7, HLA-B12, HLA-B13, HLA-Bw22, HLA-B27

Значительно возрастают шансы встретить лицо близкого фенотипа по антигенам гистосовместимости, когда в качестве доноров выступают близкие родственники больного. По нашему мнению, кровь близких родственников по антигенному составу значительно превосходит кровь лиц, не имеющих генетического родства. Чем больше антигенов гистосовместимости или других будет установлено на С₆ хромосоме, тем более обоснованным будет использование крови или ее компонентов ближайших родственников. Отец, мать или дети всегда будут иметь сходство с больным по гаплотипу, то есть сцепленным антигенам HLA, контролирующимся генами, расположенными на одной хромосоме. Братья или сестры будут иметь сходство по гаплотипу в 50% случаев, в 25% сходство будет по всем HLA антигенам в виду наличия у них двух общих хромосом.

Сенсибилизация к антигенам гистосовместимости при беременности. Существование между людьми различий в антигенах гистосовместимости обуславливает развитие иммунологически конфликтных беременностей вследствие образования в этих условиях изоиммунных антител. Это положение получило прочную фактическую основу. Многие исследователи обратили внимание на то, что трансфузионные реакции развивались при переливании крови значительно чаще у женщин, чем у мужчин. В ряде случаев женщины содержали антилейкоцитарные антитела даже тогда, когда они не имели ни одного переливания крови. Указанная склонность к трансфузионным реакциям была отмечена среди женщин, имевших несколько беременностей.

Из 434 исследованных нами сывороток 219 женщин, имевшие повторные беременности, содержали антитела против антигенов лейкоцитов. При этом сенсибилизация нарастала по мере увеличения числа беременностей. Наиболее часто антитела встречались среди женщин, имевших более четырех беременностей (табл. 14).

Количество сенсибилизированных женщин в результате 1—2 беременностей не превышало 15—17%. Оно возрастало до 50% при 4 беременностях. Антилейкоцитарные антитела, образующиеся у женщин при повторных беременностях, носили, как правило, лимфоцитотоксический характер.

В связи со сказанным, во избежание трансфузионных реакций вполне обосновано переливание крови, обедненной лейкоцитами и тромбоцитами, многократно беременным женщинам. Помимо трансфузиологических аспектов противoleyкоцитарная сенсибилизация беременных женщин имеет самостоятельное значение, оказывая определенное влияние на плод. Имеется вполне определенное мнение, что антигранулоцитарные антитела могут вызывать у плода транзиторную нейтропению. Рядом авторов были изучены сыворотки женщин, у которых новорожденные дети 3-й и 4-й беременностей в течение 2—2,5 месяца имели вы-

Таблица 14

Зависимость частоты образования антилейкоцитарных антител от количества беременностей

Количество беременностей	Число обследованных	Число лиц с противолейкоцитарными антителами	Процент сенсibilизированных женщин
1—2	47	8	17
3	111	55	47,7
4	111	61	55
5	57	33	57,9
6	44	28	61,3
7	30	19	63,3
Более 8	34	17	50

раженную нейтропению. Снижение количества нейтрофилов доходило до 100—200 клеток в 1 мм³. Сыворотки беременных женщин агглютинировали лейкоциты мужа и детей. Они не реагировали с собственными лейкоцитами. Антитела, вызывающие нейтропению, имели антигранулоцитарную специфичность. Наблюдение за детьми, рожденными от матерей с антигранулоцитарными антителами, показало, что они чаще болеют пневмониями, отитами и другими инфекционными заболеваниями.

В литературе имеется описание нескольких случаев транзиторных тромбоцитопений новорожденных. Это заболевание встречается редко (1:10 000 новорожденных) и обусловлено наличием у матери антител против тканевоспецифических антигенов тромбоцитов (P1E) или антигенов гистосовместимости (HLA).

Биологическая значимость сенсibilизации женщины в процессе беременности к антигенам гистосовместимости, очевидно, связана с двумя возможностями. Во-первых, с защитой от попадания в организм женщины чужеродных эмбриональных клеток плода с большими потенциальными возможностями к злокачественному росту. Во-вторых, с защитой матери от попадания в организм иммунокомпетентных клеток плода и развития синдрома типа трансплантат против хозяина. За последнее время имеются попытки подойти к иммунологической реакции матери против антигенов гистосовместимости плода как регуляторному гуморальному механизму, влияющему на время начала акта родоразрешения.

Большая группа исследователей указывает на то, что противолейкоцитарные антитела также могут вызывать выкидыши и преждевременные роды. Неблагоприятные исходы беременности мы наблюдали у 23 из 26 женщин с лимфоцитотоксическими антителами. В группе лиц, у которых беременность окончилась

нормальными родами, противолейкоцитарные антитела встречались значительно реже. Они были обнаружены лишь у 5 из 20 обследованных рожениц. По-видимому, неблагоприятное действие антилейкоцитарных антител представляет комплексный эффект, который в значительной степени определяется высотой лимфоцитотоксической активности, а также другими факторами, среди которых наибольшее значение имеет проницаемость плаценты. По-видимому, токсикоз беременности, инфекция и другие факторы, увеличивающие проницаемость плаценты, способствуют повреждению плода антилейкоцитарными антителами. Это обусловлено тем, что лимфоцитотоксические антитела являются иммуноглобулинами с более крупной молекулой, чем противорезусные неполные антитела, принадлежащие к классу IgG иммуноглобулинов. Лимфоцитотоксические антитела не проходят через мембрану ХМ 100 при ультрафильтрации, в то время как противорезусные антитела эта мембрана не задерживает.

На примере рассмотренного выше значения сенсibilизации к антигенам гистосовместимости в развитии патологии у новорожденного или плода нельзя исключить влияния изоиммунных противолейкоцитарных антител матери на развитие в дальнейшем гематологического заболевания у ребенка. По-видимому, нарушение плацентарного барьера может служить пусковым моментом в патогенезе иммунологически конфликтной беременности с несовместимостью между матерью и плодом по антигенам гистосовместимости.

HLA антигены и болезни. За последние годы накоплено много данных, свидетельствующих об определенной связи антигенов гистосовместимости с рядом системных заболеваний. Эта область изучения тканевых антигенов создает новые предпосылки для диагностики и прогнозирования течения болезней.

Сейчас сложилось твердое мнение, что выраженная связь антигенов гистосовместимости с заболеваниями имеет место у больных с измененной иммунологической реактивностью, сочетающейся с клиническими признаками поражения костей, слизистых и сосудистых оболочек и разрастанием соединительной ткани в местах поражения. Наиболее значимая связь имела место в отношении антигена HLA-B27. Этот антиген встречается в популяции здоровых людей с частотой около 6%. В то же время частота антигена значительно возросла у больных, страдающих болезнью Бехтерева — хроническим анкилозирующим спондилитом. Как правило, этим заболеванием болеют мужчины. Частота встречаемости антигена HLA-B27 у больных достигает 96%. Исследование больных на наличие антигена HLA-B27 может производиться с целью уточнения диагностики этого заболевания. Увеличение частоты HLA-B27 антигена до 76% отмечено также при синдроме Рейтера (Reiter's syndrome), проявляющемся в остром воспалении передней части сосудистой оболочки

глаза (увеит), мочевыводящего канала (уретрит) и синовиальных оболочек суставов (синовит). В несколько меньшей степени (до 30%) отмечено увеличение частоты встречаемости антигена HLA-B27 при юношеском (ювенильном) артрите, а также при артрите на почве псориаза. Мы установили увеличение частоты антигена HLA-B27 до 35% у больных миеломной болезнью.

Другая группа заболеваний характеризуется увеличением частоты антигена HLA-B8. К ней относятся заболевания эндокринных желез, желудочно-кишечного тракта, печени, нервной системы, кожи, преимущественно аутоиммунной природы. Среди здоровых лиц частота антигена составляет в среднем 16%. Частота встречаемости этого антигена у больных увеличена до 80% при поражении надпочечников — болезни Аддисона (Addison's disease), до 30% — при подростковом (ювенильном) сахарном диабете, до 60% — при герпетовидной форме дерматита, до 40% — при хронических формах гепатита, до 55% — при хронических формах колитов (coeliac disease), до 45% — при миастении гравис, до 50% — при иммунодефицитных состояниях. Увеличение этого антигена отмечено также при системной красной волчанке, а также бронхиальной астме у детей. Близко к указанной группе, очевидно, находятся больные с рассеянным склерозом, у которых отмечено увеличение частоты встречаемости гаплотипа, включающего антигены HLA-A3 и HLA-B7. Последний же антиген имеет определенное сходство с антигеном HLA-B8, нередко показывая с ним перекрестные реакции.

Четкой трактовки различий в распределении HLA антигенов среди здоровых и больных пока нет. По этому поводу можно высказать лишь некоторые общие соображения. Полиморфизм HLA антигенов, возможно, является результатом мутаций в геноме человека, закрепленных естественным отбором как полезный признак, скорее всего облегчающий иммунологическое распознавание лимфоидным аппаратом своего от чужого и обеспечивающий поддержание генетического гомеостаза организма. Не лишено основания предположение, что антигены гистосовместимости перекрестно реагируют с бактериальными и вирусными агентами или вирусы могут временно приобретать антигены гистосовместимости переболевших людей, то есть мимикрировать с антигенами гистосовместимости человека. Преимущественное поражение лиц определенного фенотипа системным заболеванием, возможно, происходит в силу общности тканевых HLA и вирусных детерминант. В этом случае развитие иммунитета против вирусассоциированных агентов, общих с тканевыми HLA антигенами заболевшей особи, приведет к развитию аутоиммунного заболевания.

С большими допущениями можно предположить, что HLA антигены являются результатом включения вируса в геном человеческой клетки и представляют финал своеобразной генной инженерии. Вирус в этой ситуации, маркирующий HLA принад-

лежность индивидуума, остается в организме человека до определенного момента в репрессированном состоянии. Дерепрессия его будет приводить к развитию патологического состояния. Имеется суждение, что антигены гистосовместимости выполняют своеобразную ростингибирующую функцию, направленную на предупреждение появления и развития злокачественных опухолей. В силу того, что клетки злокачественных опухолей не содержат многих HLA антигенов, антигены гистосовместимости хозяина в этой ситуации могут служить митогеном для клеток с упрощенной антигенной структурой и обуславливать их прогрессирующий рост. Принципиально другая точка зрения об ассоциациях антигенов гистосовместимости с системными заболеваниями базируется на связи некоторых из HLA антигенов с геном иммунного ответа Ig ввиду близкого их расположения на одной C₆ хромосоме. При определенных условиях, каковыми являются попадание вирусов, длительное поступление в организм продуктов деструкции тканей-аутоантигенов, может происходить возникновение аутоиммунитета и самоподдержание патологического процесса. Изучение антигенов гистосовместимости раскрывает новую область превентивной медицины, когда по фенотипу, а точнее, гаплотипу, возможно будет предсказать повышенный риск индивидуума заболеть тем или другим системным заболеванием.

ОСНОВНЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КЛЕТОЧНОЙ СИСТЕМЕ ИММУНИТЕТА

Как известно, иммунитет осуществляется лимфоидной тканью. Она разбросана по всему организму и представлена лимфатическими узлами, селезенкой, костным мозгом, тимусом. Эти лимфоидные органы находятся в определенной взаимосвязи друг с другом и представляют единую систему, осуществляющую защитную функцию организма от микробов, вирусов, чужеродных субстанций органического или животного происхождения. Иммунные механизмы выполняют также генетический контроль за клетками организма. Они элиминируют постоянно возникающие в организме мутантные клетки, несущие чужеродные антигенные признаки. Система иммунитета представлена рядом клеток. Главными из них являются тимусзависимый (Т) и тимуснезависимый костномозговой (В) лимфоцит, а также моноцитарный макрофаг. Они происходят из одной клетки-предшественника — стволовой клетки.

Современные представления об иммунном ответе базируются на участии в нем, по-видимому, четырех типов клеток (Р. В. Петров, 1977): больших мононуклеарных клеток моноцитов-макрофагов, лимфоцитов тимусного (Т) и костномозгового (В) происхождения, стволовой клетки. Каждая из этих типов клеток выполняет определенные функции, хотя это не исключает

ет их некоторой взаимоподменяемости. Макрофагальные клетки осуществляют функцию подготовки антигена, вступая в непосредственный контакт с клеточным или растворимым генетически чужеродным материалом.

Опыты по культивированию клеток лимфоидной ткани, находившихся в контакте с антигеном, показали, что удаление моноцитов-макрофагов, благодаря их склонности прилипать к стеклу, предупреждало образование антител. Добавление аутологичных или сингенных моноцитов-макрофагов восстанавливало способность к антителообразованию.

Тимусзависимая популяция лимфоцитов (Т) несет антиген-распознающую функцию. Костномозговая популяция лимфоцитов (В) обеспечивает функцию образования антител. Стволовая клетка увеличивает количество Т- или В-лимфоцитов, необходимое для реализации иммунного ответа.

В общих чертах последовательность взаимодействия лимфоидных клеток может быть представлена следующим образом. Т-лимфоциты первые знакомятся с поступающей генетически чужеродной информацией и осуществляют распознавательную функцию.

Под влиянием чужеродной генетической информации Т-лимфоциты прямо или опосредованно через их предшественников превращаются в молодые клетки (стимулированный Т-лимфоцит или антигенчувствительная клетка), дающие поколение киллеров и других клеток малых лимфоцитов, принимающих участие в осуществлении трансплантационного иммунитета и других реакций гиперчувствительности замедленного типа. В процессе превращения Т-лимфоцита в антигенчувствительную клетку принимают участие макрофагальные моноциты, осуществляя функцию подготовки и концентрации антигена. Клеточные превращения Т-лимфоцита, по-видимому, сопровождаются выработкой биологических индукторов типа лимфокинов, обладающих митогенетической активностью и включающих в иммунный процесс В-лимфоциты или при необходимости их предшественники вплоть до стволовой клетки, которые после ряда делений и дифференцировки преобразуются в плазматические клетки и продуцируют антитела. Лимфоциты В-популяции не способны отвечать образованием антител на воздействие антигена без кооперативных связей с Т-лимфоцитами. В пользу этого могут свидетельствовать многочисленные эксперименты, проведенные на тимэктомированных животных, которые были не способны к выработке антител. Синергизм Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, макрофагов-моноцитов, а также Т-хелперов — лимфоцитов-помощников, Т-супрессоров обуславливает полноценный иммунный ответ лимфоидной ткани организма.

Изучение иммунных систем организма больного может осуществляться на разных уровнях. Оценка иммунологической реактивности на уровне отдельных популяций основана на разли-

чиях Т- и В-лимфоцитов в реакциях розеткообразования, бласт-трансформации с ФГА, в смешанной культуре лимфоцитов. Одной из наиболее удобных для указанной цели оказалась реакция розеткообразования.

Реакция розеткообразования. Лимфоциты человека, как и теплокровных животных, обладают способностью в определенных условиях при контакте с эритроцитами удерживать их на своей поверхности. В результате этого возникают образования, в центре которых расположен лимфоцит, а по периферии — эритроциты. Оно напоминает под микроскопом ягоду малины. Указанная совокупность клеток получила название розетки (рис. 16). Возникновение розеток обусловлено наличием на поверхности лимфоцитов особых рецепторов.

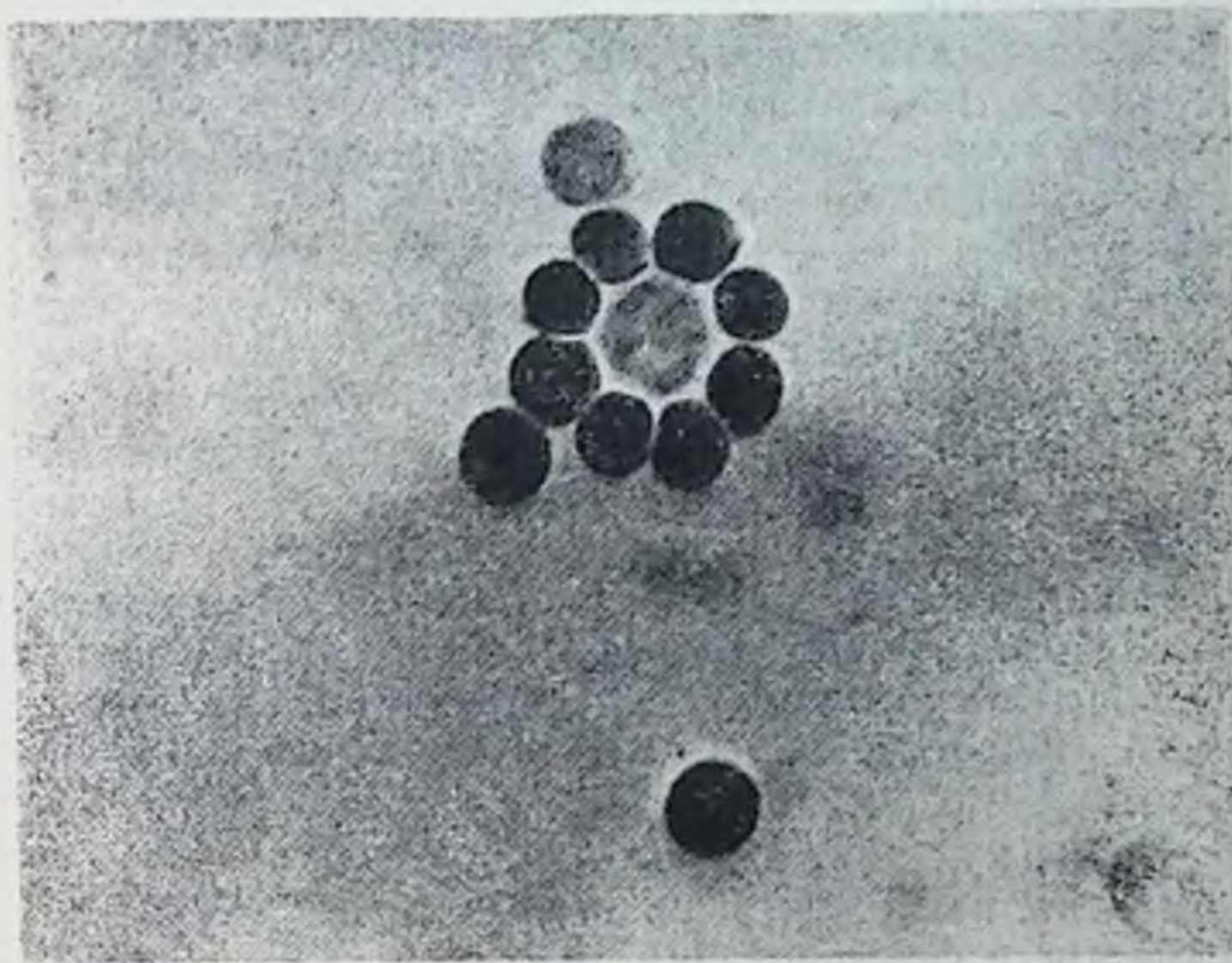


Рис. 16. Розеткообразующая клетка (лимфоцит в центре, эритроциты вокруг него).

Различают две основные формы розеткообразования.

1. Лимфоциты человека обладают способностью образовывать розетки с нативными эритроцитами барана, лошади, козы и некоторых других видов животных — спонтанные розетки. Способность к этой реакции является характерной чертой Т-популяции лимфоцитов.

2. Популяция В-лимфоцитов имеет рецепторы к Fc-фрагменту антител, C₃-компоненту комплемента и др. Они показывают розетки с эритроцитами быка или барана, нагруженными антителами преимущественно IgG типа иммуноглобулинов.

При выполнении реакции розеткообразования 1 объем взвеси лимфоцитов (1000—2000 клеток в 1 мм³) соединяют с 2 объ-

емами взвеси эритроцитов с концентрацией 70000—80000 в 1 мм³. Спонтанное розеткообразование идет лучше при добавлении 1 объема сыворотки человека АВ(IV) группы крови, адсорбированной эритроцитами барана. Пробирки центрифугируют 5 мин при 70 g и выдерживают в течение 30 мин при 4°С, после чего пипеткой осторожно перемешивают содержимое и в камере Горяева подсчитывают количество розеток. Расчеты производят по формуле:

$$X = \frac{N \cdot 100 \times K}{A \times 0,9},$$

где X — количество клеток, образовавших розетки,

N — количество розеток во всей камере,

K — поправочный коэффициент, отражающий кратность разведения лимфоцитов,

A — количество лимфоцитов в 1 мм³ взвеси,

0,9 — объем камеры Горяева.

У здоровых лиц количество лимфоцитов, показывающих спонтанное розеткообразование, составляет 40—50% от общего числа лимфоцитов в 1 мм³ крови. Количество лимфоцитов, показавших розетки с эритроцитами барана или быка, сенсibilизированными антителами и комплементом, составляют, примерно, 20—30% от общего числа лимфоцитов. Имеются указания, что суждение об отклонении количества Т- и В-лимфоцитов от нормального может быть сделано после пересчета их процентных соотношений в абсолютные количества клеток в 1 мм³.

Изучение иммунологической системы организма может быть осуществлено на уровне стимулированного (Т) лимфоцита. Основным способом оценки функциональной способности стимулированного лимфоцита является реакция ингибиции миграции макрофагов.

Ингибиция миграции макрофагов. Популяция Т-лимфоцитов, возможно, и некоторые другие клетки, принимающие участие в формировании иммунного ответа, при контакте с антигеном выделяют особые биологически активные вещества — клеточные медиаторы, существенно влияющие на развитие иммунной реакции. Они оказывают стимулирующее или тормозящее действие на отдельные звенья иммунитета. К числу стимулирующих факторов относятся следующие вещества: MF (mitogenic factor) — митогенетический фактор; BF (blastogenic factor) — бластогенный фактор; LTA (Lymphocyte transforming activity) — трансформирующая активность лимфоцитов; CF (chemotactic factor) — хемотаксисный фактор; SRF (skin reactive factor) — кожно-реактивный фактор. Эти вещества ускоряют деление клеток, усиливают положительный хемотаксис, увеличивают проницаемость клеточных мембран.

К этой же группе веществ, очевидно, относится интерферон, возникающий в культуре ткани при внесении вируса, к которому были сенсibilизированы лимфоциты.

К ингибирующим веществам относятся MIF (migration inhibitor factor)-фактор, вызывающий ингибицию миграции макрофагов; MAF (macrophage aggregation factor)-фактор, обуславливающий агрегацию лимфоцитов; CIIF (clonal inhibitory factor)-фактор, ингибирующий рост клеток в культуре ткани, IDS (inhibitory DNA sintesis)-фактор, ингибирующий синтез ДНК, PIF (proliferation inhibitory factor)-фактор, ингибирующий пролиферацию клеток, LT (lymphotoxin)-фактор, обладающий лимфоцитотоксическим действием. Эти вещества подавляют миграцию макрофагов, темп деления клеток в культуре ткани, синтез ДНК или оказывают прямое цитотоксическое действие на клетку.

Биологически активные вещества выделяются *in vitro* стимулированными лимфоцитами обычно на 1—3-е сутки их культивирования при добавлении к ним соответствующего антигена. Исключение в этом отношении представляет TF (transfer factor) — фактор переноса, который получают из клеточного содержимого при разрушении лимфоцитов. Клеточные медиаторы, или как их еще называют лимфокины, являются, очевидно, нормальными продуктами жизнедеятельности лимфоцитов. Эти вещества, как правило, имеют низкий молекулярный вес (20000—80000 дальтон) и представляют протеины или гликопротеиды. Они не диализируются и, как правило, устойчивы к 30-минутному прогреванию при 56° С*. В наибольшей степени изучен клеточный медиатор МИФ (MIF). Выработка клетками этого гуморального медиатора используется для оценки функциональной способности Т-лимфоцитов, а также состояния гиперчувствительности замедленного типа. Клетки помещают в капилляр, который ставят в специальную камеру для культуры ткани. В процессе инкубирования происходит миграция макрофагов, верообразно расходящихся по дну камеры. В присутствии антигена, к которому были сенсibilизированы лимфоциты, вырабатывается МИФ и миграция макрофагов прекращается (рис. 17, а, б). Реакция также может производиться на чашках Петри. Капилляром служит щель между ее стеклянным дном и поверхностью агара. При оценке функциональной способности лимфоцитов человека их выделяют из периферической крови и инкубируют с антигеном, чаще всего туберкулином. МИФ не обладает выраженной видовой специфичностью. Поэтому надосадочную жидкость испытывают на наличие МИФ в отношении макрофагов, полученных из перитонеальной жидкости морских свинок. С этой же целью используют совместное культивирование в течение 24 ч и большего периода при 37° С макрофагов морских свинок с лимфоцитами человека в присутствии антигена.

* Исключение составляет интерферон, который в значительной мере разрушается при указанных параметрах температурного воздействия.

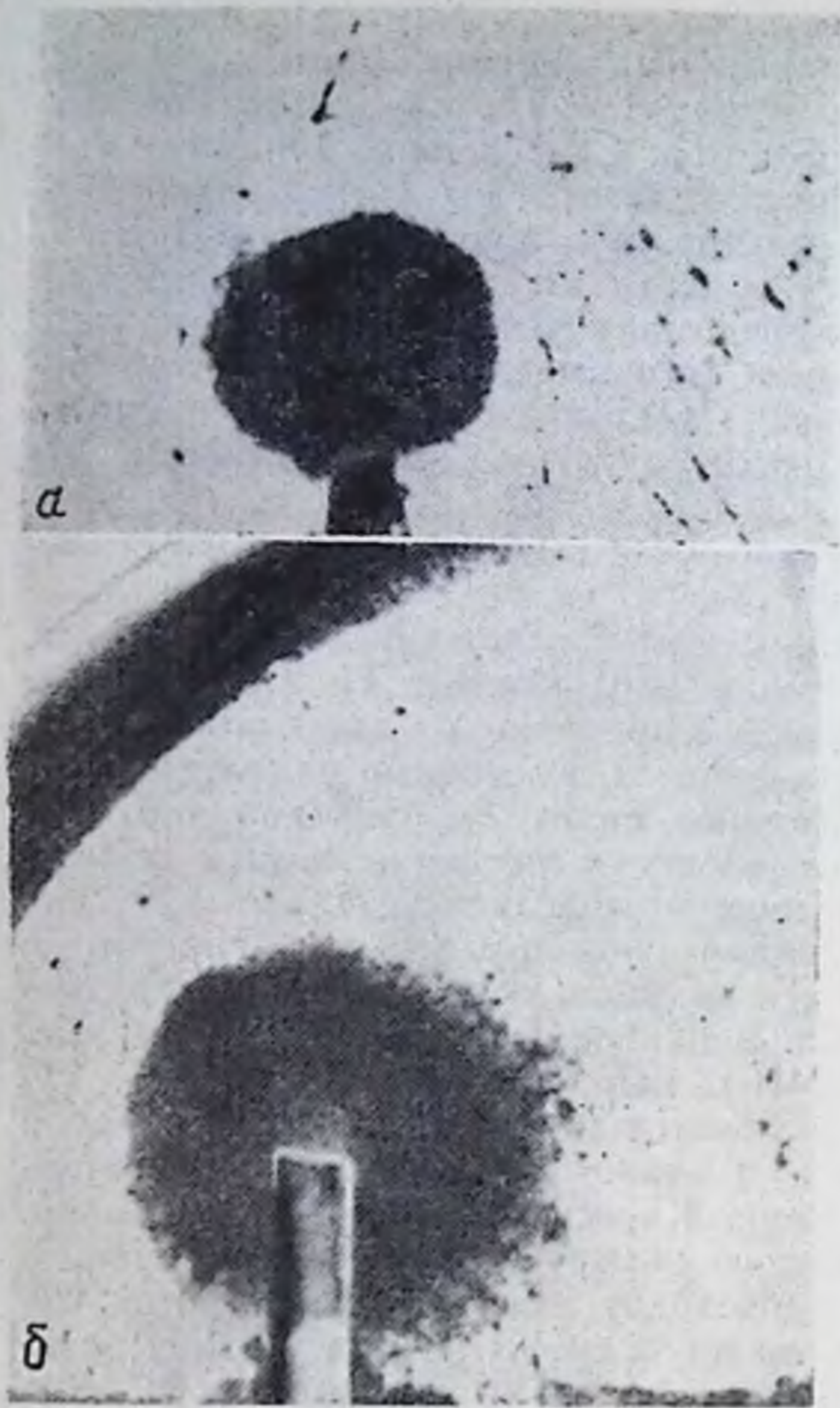


Рис. 17. Ингибиция миграции макрофагов:
 а) миграция лейкоцитов в норме (контроль); б) миграция лейкоцитов сенсibilизированного индивидуума (в присутствии антигена).

только эффекторные функции, например, при осуществлении трансплантационного иммунитета, при несовместимости матери и плода, контроле генетического гомеостаза. Очевидно, гуморальные клеточные медиаторы также принимают участие в формировании и прекращении иммунной реакции, осуществляя в случае необходимости быстрый запуск большого количества иммунокомпетентных клеток или вызывая быстрое их выключение. Выделение клеточных медиаторов и получение их в очищенном виде, очевидно, явится задачей ближайшего будущего. Клеточные медиаторы открывают большие терапевтические возможности регулирования иммунитетом больного.

Ингибицию миграции выражают в процентах. Для этого вычисляют площадь миграции макрофагов в присутствии антигена и площадь миграции макрофагов без антигена (в контроле). Расчеты производят по формуле:

$$\text{ИМ} = \frac{A}{C} \times 100,$$

где ИМ — ингибиция миграции,

A — площадь миграции в опыте (с антигеном),

C — площадь миграции в контроле (без антигена).

Миграция макрофагов считается ингибированной, если она сократилась на 20% или больше. Вместе с клетками иммунитета гуморальные клеточные медиаторы составляют динамичную систему иммунологической защиты организма. Клеточные медиаторы, очевидно, выполняют не

Можно думать, что в основе таких гематологических заболеваний, как гипо- и апластические анемии, аутоиммунные гемолитические анемии и другие, лежат расстройства гематологического гомеостаза на уровне клеточных медиаторов.

ИММУНОГЛОБУЛИНЫ

Иммунологическая реактивность антителообразующих клеток организма реализуется путем наработки определенного количества иммуноглобулинов или свободно циркулирующих антител.

Различают пять классов иммуноглобулинов: IgG (γ G), IgM (γ M), IgA (γ A), IgD (γ D), IgE (γ E). Антитела одной специфичности организма могут принадлежать к одному или нескольким классам иммуноглобулинов (рис. 18).

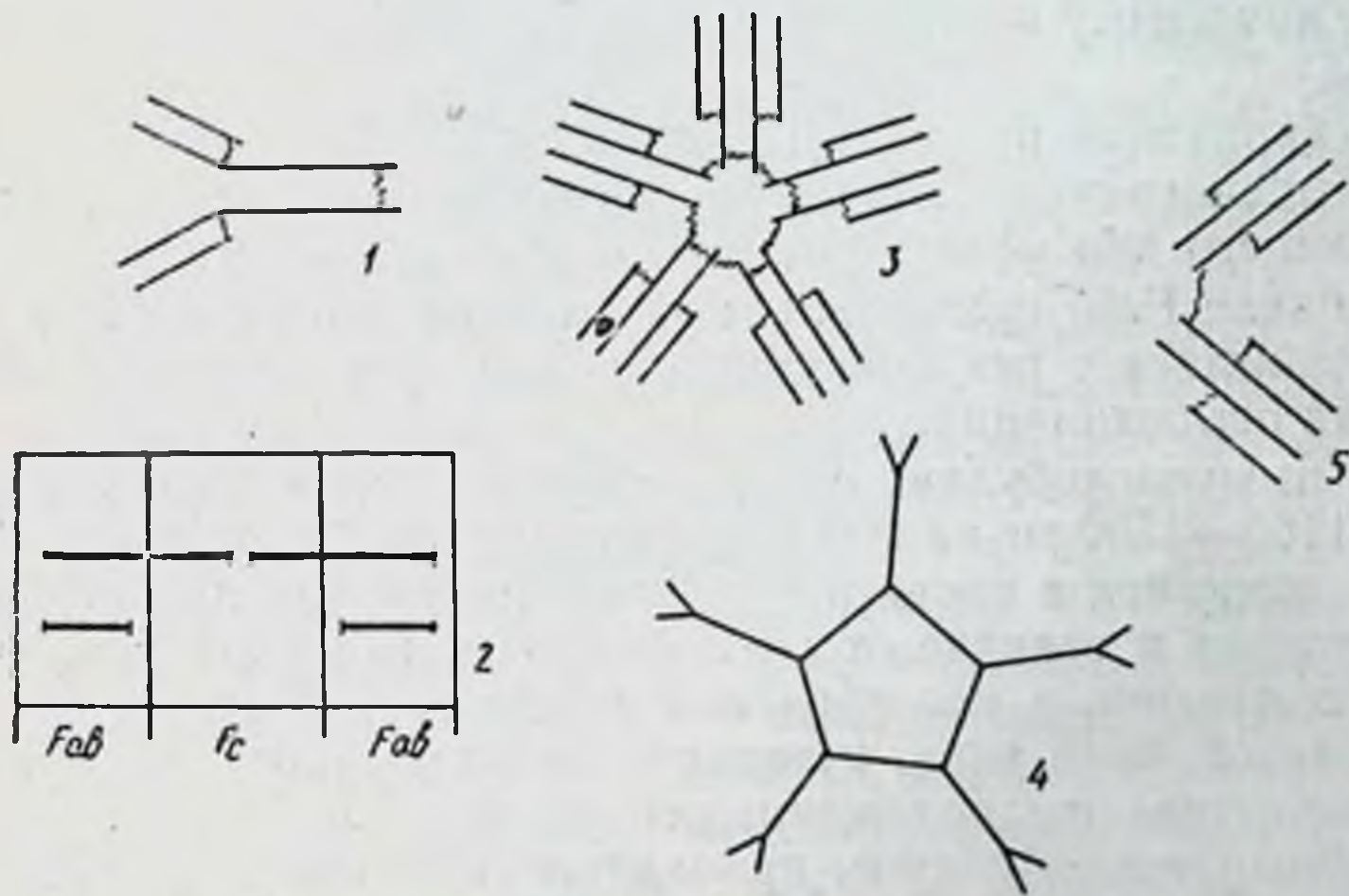


Рис. 18. Строение молекулы иммуноглобулинов:

1—молекула IgG; 2—фрагменты IgG; 3,4—молекула IgM;
5—молекула IgA;

Рассматривая в общих чертах строение молекулы антитела, необходимо указать на ее основные структурные элементы: тяжелые —H (heavy) и легкие L (light) полипептидные цепи. Легкие цепи встречаются в виде двух (κ и λ) типов. Легкие цепи обоих типов присутствуют в иммуноглобулинах всех пяти классов. Тяжелые цепи представлены в вариантах: γ , μ , α , δ , в со следующим молекулярным весом: γ —50000, μ —70000, α —65000. Существование пяти классов иммуноглобулинов обу-

словлено качественными различиями тяжелых цепей. Антитела каждого класса иммуноглобулинов содержат свойственные ему типы тяжелых цепей: IgG- γ ; IgM- μ ; IgA- α ; IgD- δ ; IgE- ϵ . Установлены аллогенные варианты в тяжелых ($\gamma^1, \gamma^2, \gamma^3, \dots$) и легких ($\kappa^1, \kappa^2, \kappa^3, \dots$) цепях. Основной функционально-структурной единицей молекулы антитела является четырехцепочечная фигурная. Так построена молекула IgG антитела. Электронномикроскопическая картина указывает на то, что она имеет Y-образную форму. Она включает две тяжелых и две легких цепи, соединенные дисульфидными мостиками. При переваривании IgG антитела папаином образуется три фрагмента: два фрагмента Fab (fragment antigen-binding) — связывающие антиген и один Fc (fragment crystallizable) — кристаллизующий фрагмент. Каждый фрагмент Fab включает одну легкую цепь и фрагмент тяжелой цепи (Fd), составляющий, примерно, половину ее длины. С фрагментом Fab связана специфичность молекулы антитела. Фрагмент Fab обладает способностью специфически реагировать с антигеном. Фрагмент Fc обуславливает присоединение компонента к комплексу антиген—антитело, а также связывание с моноцитом.

Переваривание иммуноглобулина типа IgG пепсином приводит к отщеплению от молекулы антитела фрагмента F' (ab^1)₂, включающего два фрагмента Fab, соединенных вместе.

Фрагмент Fab, приготовленный из сыворотки анти-D, способен соединяться с резус-положительными эритроцитами, не вызывая их агглютинации.

IgG иммуноглобулин содержится в плазме человека в количестве 1100—1500 мг на 100 мл, что составляет около 70% от общего содержания в крови иммуноглобулинов. Синтез IgG иммуноглобулинов в отличие от антител IgM и IgA типа начинается преимущественно в послеродовом периоде. Небольшое количество антител этого типа, очевидно, может вырабатываться плодом. Последнее предположение основывается на наличии у плода IgG иммуноглобулинов, принадлежности Gm-типа отца. Содержание нормального количества IgG-типа иммуноглобулина отмечено у двух новорожденных, матери которых страдали гипогаммаглобулинемией. IgG иммуноглобулины вырабатываются не первыми при иммунизации. Образование их происходит в устойчивой форме иммуногенеза при повторном контакте антигена с лимфоидной тканью организма. Антитела этого типа участвуют в формировании активного иммунитета и иммунологической памяти. Молекулярный вес этого типа составляет около 150000. Они имеют коэффициент седиментации 7s, легко проходят через плацентарный барьер, имеют температурный оптимум около 37° С, термостабильны. Способны при сенсibilизации ими аллогенных эритроцитов приводить к образованию розеток с лимфоцитами. К IgG-типу иммуноглобулинов относятся изоиммунные

антирезус и групповые иммунные антитела неполного характера. Изоиммунные противолейкоцитарные антитела лейкоагглютинирующего характера; аутоиммунные тепловые противоэритроцитарные антитела. Продолжительность циркуляции IgG иммуноглобулинов составляет около 1,5 мес.

Иммуноглобулин IgM представляет пентамер IgG-подобной структуры. Он содержит 10 тяжелых и 10 легких цепей. Молекулярный вес макроглобулиновых антител приближается к 1 000 000. Антитела имеют коэффициент седиментации 19s. IgM-антитела содержатся в основном в кровяном русле. Только 20% их находится в тканевых жидкостях. В плазме этот иммуноглобулин содержится в концентрации 100—200 мг/100 мл, примерно, в 10 раз меньше, чем IgG. Антитела типа IgM являются наиболее ранним ответом на антиген. Образование антител начинается в эмбриональном периоде. IgM-антитела не проходят через плаценту, поэтому все имеющиеся у плода иммуноглобулины этого типа собственного происхождения. В первые 2—3 нед после рождения концентрация IgM-иммуноглобулинов составляет 50% уровня взрослых людей. Продолжительность циркуляции антител составляет около 10 дней. Антитела обладают высокой комплементарной активностью. К IgM-классу относятся антимикробные антитела, естественные изогемагглютинины, холеровые аутоиммунные противоэритроцитарные антитела и, по-видимому, лимфоцитотоксины.

Молекула антитела IgA-класса иммуноглобулина циркулирует в крови в виде четырехцепочечного мономера, подобного IgG-типа иммуноглобулина с молекулярным весом 150 000 или полимеризуется в ди-, 8-, 12-мерные формы, соединенные дисульфидными связями. Иммуноглобулин типа IgA содержится в плазме сыворотки человека в концентрации 200—300 мг/100 мл. Более четко он представлен в слюне, молозиве и молоке, в отделяемом кишечных желез и носовой полости. Считается, что этот иммуноглобулин вырабатывается местно, а не попадает в слюну и другие секреты из крови. Иммуноглобулин IgA так же, как и иммуноглобулин IgM, в небольшом количестве образуются плодом в эмбриональном периоде. Функциональное значение антител IgA-класса иммуноглобулинов состоит в синергичном с лизоцимом и комплементом осуществлении антибактериального иммунитета.

Иммуноглобулинов IgD-типа в плазме содержится около 40 мг/100 мл. Молекула IgD-антитела мало изучена. Имеется точка зрения, что к этому классу относятся противоядерные антитела.

Иммуноглобулины IgE-класса содержатся в сыворотке здоровых лиц в очень малом количестве, не выше 0,06 мг/100 мл сыворотки, примерно, в 40 000 раз меньше, чем иммуноглобулины IgG. Этим обстоятельством обусловлены затруднения в об-

наружении реагинов. Известную перспективу открывает применение иммунохимических методов, основанных на предварительном концентрировании иммуноглобулинов на фильтре с аллергеном и использовании антител, меченных радиоактивным изотопом против IgE иммуноглобулинов. К IgE-классу иммуноглобулинов относятся антитела-реагины, вызывающие бронхиальную астму, крапивницу и другие аллергические заболевания. Считают, что антитела IgE-класса связаны с тучными клетками, и при контакте с соответствующим антигеном происходит дегрануляционное разрушение тучных клеток с освобождением vasoактивных аминов (табл. 15).

Радиальная иммунодиффузия. О состоянии гуморального иммунитета можно судить на основании определения в сыворотке количества основных классов иммуноглобулинов. Исследование выполняют с помощью специальных иммунных сывороток, полученных от кроликов, овец, свиней, лошадей и других животных, против тяжелых цепей (H) каждого класса иммуноглобулина. Указанные сыворотки добавляют к агару, на котором производят исследование. Определение количества иммуноглобулинов осуществляют с помощью метода радиальной иммунодиффузии. Принцип метода разработан Манчини с соавторами (1963—1965).

Было найдено, что при избытке антител в агаре имеются линейные отношения между концентрацией антигена в испытуемой сыворотке и размером преципитата. При этом диаметр кольца преципитата, образующегося при внесении в лунку испытуемой сыворотки, находится в определенной зависимости от количества содержащегося там антигена. На результаты исследования влияют также время и температура, при которой производится реакция. При проведении исследования 5 мкл испытуемой сыворотки (цельной или разведенной 1:10) закапывают в лунки с агаром, содержащим антитела против определенного класса иммуноглобулина. Реакцию проводят при комнатной температуре, обычно в течение 48 ч, для определения концентрации IgG и IgA иммуноглобулинов.

Определение концентрации IgM иммуноглобулинов производят в течение большего отрезка времени, примерно, 72 ч. Одновременно исследуют контрольный образец сыворотки с известным нормальным содержанием иммуноглобулинов. Диаметр колец преципитатов измеряют линейкой, учитывая при этом десятые доли миллиметра. Пересчет линейкой величины диаметра кольца преципитата производят по специальным таблицам или расчетным кривым. Количество иммуноглобулинов выражают в миллиграммах на 1 dl (децилитр или 100 мл сыворотки) или в международных единицах (IU). При этом 1 мг/мл IgG иммуноглобулина соответствует 12 IU или $\text{мг/dl IgG} \times 0,124$. 1 мг/мл IgA иммуноглобулина соответствует 70,4 IU или мг/dl

Основные параметры иммуноглобулинов

Основные параметры антител	Типы иммуноглобулинов					
	IgG(γ G)	IgM(γ M)	IgA(γ A)	IgD(γ D)	IgE(γ E)	
1	2	3	4	5	6	
Происхождение антител	В результате изосенсибилизации при переливании крови, беременности, аллотрансплантации. В результате аутоенсибилизации к антигенам системы R, мы резус, Келл, Даффи I и i и др.	Естественные изогемагглютинины. Аутоиммунные холодовые антитела против антигенов системы R, I и i	Имунные антитоксины, автотоксины плазмы тела	Имунные антитоксины терминальные	Имунные антитоксины	Имунные аллергены, анафилактические антитела
Противоэритроцитарные	Неполные гемагглютинины (антirezус и др.)	Полные гемагглютинины (групповые антитела)	Неполные, полные гемагглютинины			
Температура выявления	37°C	18°C и ниже				
Трансплацентарный переход	Проходят через плаценту	Не проходят через неповрежденную плаценту	Не проходят через неповрежденную плаценту			
Антилейкоцитарные	Лейкоагглютинирующие, лимфоцитотоксические	Цитотоксины				
Время нахождения в организме	1,5—2 месяца	10—15 дней	10—15 дней	7 дней		

Молекулярный вес	150000	900000	150000	180000	200000
Коэффициент седиментации	7	19	6,5	7	7
Концентрация в сыворотке (мг/100 мл)	1000—1500	100—200	200—300	40	0,0017—0,045
Тяжелые цепи	(2)	(10)	(2)		
Специфичность по системе Gm	Имеется	Не имеет	Не имеет		
Легкие цепи	α или λ	α или λ	α или λ	α или λ	α или λ
Тяжелые цепи	γ	μ	α	δ	ε
Специфичность по системе I _{nv} (к цепи)	Имеется	Имеется	Имеется		
Инактивация эстерам путем обработки SH компонентом при 7 рН	Не инактивирует	Инактивирует	Частичная инактивация		
Способность связывать компонент комплексом антиген—антиген	Малая	Большая	Большая		

$IgA \times 0,704$. 1 мг/мл IgM иммуноглобулина соответствует 118 IU или мг/dl $IgM \times 1,18$ (рис. 19).

Рассмотренные пробы применяют для оценки иммунологической реактивности организма, в частности, установления дефектности иммунных систем врожденного характера или развившейся

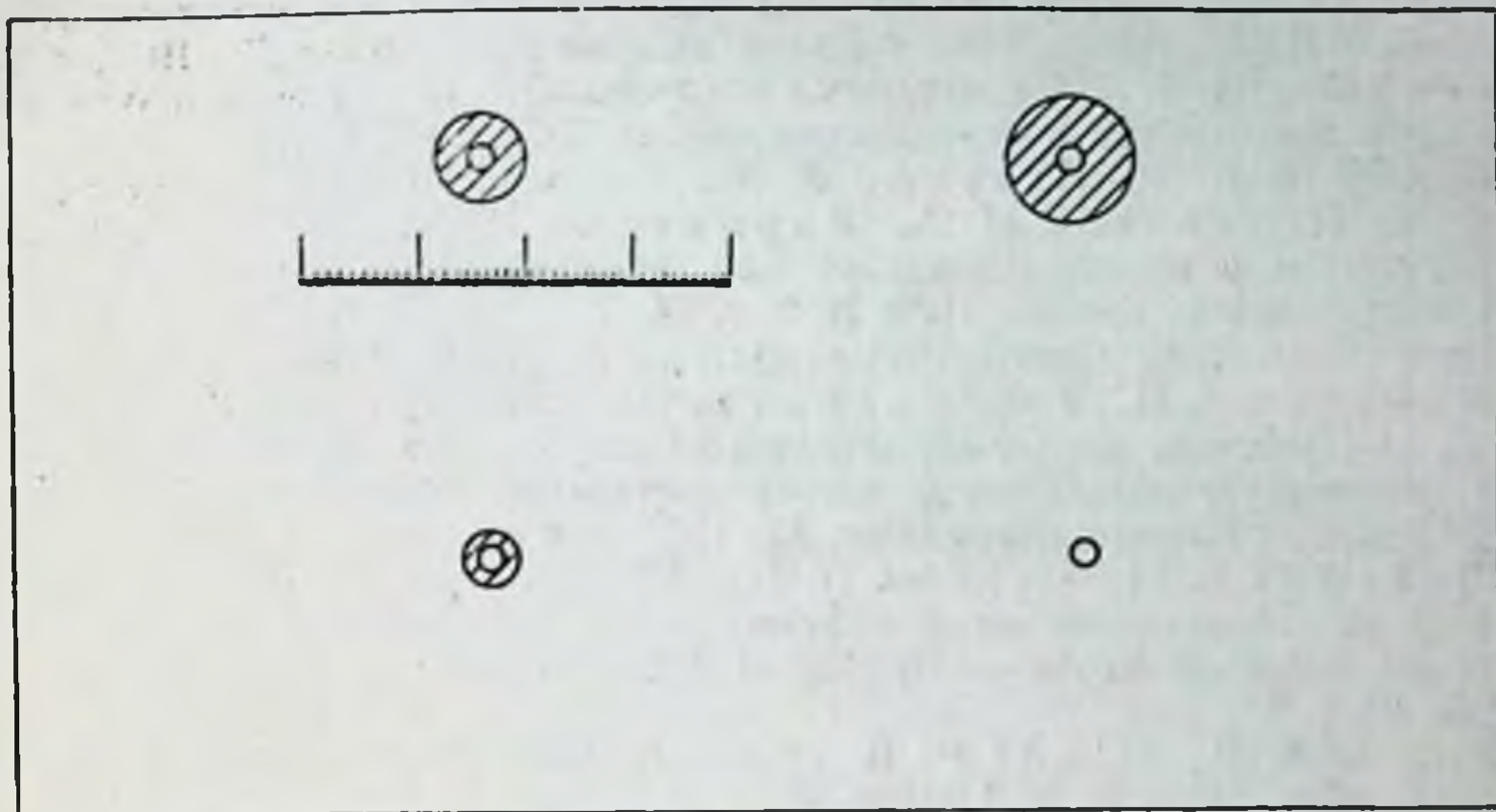


Рис. 19. Определение количества иммуноглобулинов методом иммунодиффузии.

ся в результате основного гематологического заболевания — хронического лимфолейкоза, миеломной болезни, макроглобулинемии Вальденстрема, а также на почве цитостатической лучевой или химиотерапии.

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Гурвич А. Е., Кяйвяряйнен А. И., Петров Р. В. и др. Иммуногенез и клеточная дифференцировка. М., 1978.

Дыгни В. П. Аутоиммунные заболевания в клинике внутренних болезней. Л., 1970.

Зотиков Е. А. Изосерология гомотрансплантации. М., 1969.

Зотиков Е. А., Тишинов А. Т., Мусатов В. С. Лейкоцитарные антигены человека (HLA) и болезни крови. — «Советская медицина», 1976, № 8, с. 26.

Идельсон Л. И., Дидковский Н. А., Ермильченко Г. В. Гемолитические анемии. М., 1975.

Косяков П. Н. Изоантигены и изоантитела в норме и патологии. М., 1974.

Кульберг А. Я. Иммуноглобулины как биологические регуляторы. М., 1975.

Локтов А. Ф. Изосенсибилизация к антигенам гранулоцитов при гемотрансфузиях. — В сб.: Актуальные вопросы иммуногематологии. Л., 1977, с. 29.

Лопухин Ю. М., Петров Р. В., Ковальчук Л. В. Первичные иммунодефицитные заболевания. — «Архив патологии», 1977, № 6, с. 3.

Манишкина Р. П., Крисавцева Т. К., Ясикова Н. В., Гусойнов Ч. С., Корниевская В. А., Полищук Р. В., Цыганкова С. Т., Сутыко А. Д. К вопросу о перекрестных реакциях антигенов HLA и их учете при селекции доноров при трансплантации почки. — «Проблемы гематологии и переливания крови», 1978, № 12, с. 17.

- Петров Р. В. Иммунология и иммуногенетика. М., 1976.
- Серова Л. Д., Бушмарина Т. А., Конусова В. Г. HLA изосенсибилизация и посттрансфузионные реакции негемолитического типа у гематологических больных.— В сб.: Актуальные вопросы иммуногематологии. Л., 1977, с. 19.
- Стефани Д. В., Вельтищев Ю. Е. Клиническая иммунология раннего детского возраста. М., 1977.
- Серова Л. Д. Антигены системы HLA в норме и при некоторых видах патологии.— В сб.: Актуальные вопросы иммуногематологии. Л., 1977, с. 123.
- Тананов А. Т. Лейкоцитарные антигены (HLA) человека и болезни.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1978, № 3, с. 45.
- Тананов А. Т., Кутьина Р. М., Ромашко С. Н., Красникова Н. А., Потеева И. А., Бармичева Н. М. Значение отдельных HLA антигенов в изосенсибилизации при беременности.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1979, № 2, с. 44.
- Туманов А. К. Сывороточные системы крови. М., 1968.
- Шабалин В. Н., Теодорович В. Н., Теодорович В. П., Яковлев А. Н. Действие антилимфоцитарного глобулина на лимфоидную ткань и иммунологическую реактивность экспериментальных животных. В сб.: Актуальные вопросы иммуногематологии. М., 1977, с. 65.
- Шабалин В. Н., Серова Л. Д., Абдулкадыров К. М., Алексеев Н. А. Применение антилимфоцитарного иммуноглобулина при трансплантации костного мозга.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1978, № 10, с. 8.
- Bloom S. R., Glade P. B. (ред.). In vitro methods in cell mediated immunity. Acad. Press N. Y. London, 1971.
- Dausset J. Иммуногематология (пер. с французского), М., «Медицина», 1959.
- Fudenberg H. H., Pink J. R. L., Stites D. P., Wang A. Введение в иммуногенетику (пер. с английского). М., «Мир», 1975.
- Giblett E. R. Genetic markers in human blood. Philadelphia, 1969.
- Mollison P. L. Blood Transfusion in clinical Medicine Oxford, 1979.
- Race R. R., Sanger R. Blood Groups in Man, Oxford, 1968.
- Rydowski W., Pawelski S. (ред.). Клиническая трансфузиология, (пер. с польского). Варшава, 1974.
- Серафимов-Дмитров В. (ред.). Трансфузионная гематология. София, 1974 (пер. с болгарского).

ГЕНЕТИКА В ГЕМАТОЛОГИИ

Генетические закономерности лежат в основе многих биологических явлений. Их познание и применение позволяет эффективнее осуществлять трансплантацию тканей и органов, бороться с наследственными болезнями и т. п.

Быстрые темпы развития генетики, особенно заметные за последние десятилетия, привели к дифференциации из нее ряда самостоятельных направлений: цитогенетики, биохимической и молекулярной генетики, иммуногенетики, популяционной генетики, клинической генетики и др.

Для познания закономерностей генетических явлений у человека врачу необходимо быть знакомым с основными элементами общей и медицинской генетики.

Общие понятия о наследственности. Живые организмы состоят из клеток, которым присущи все свойства живой материи. В любой клетке содержатся нуклеиновые кислоты—рибонуклеи-

новая и дезоксирибонуклеиновая (РНК и ДНК). При этом основная масса РНК локализована в цитоплазме. ДНК обнаруживается главным образом в ядре, где она сосредоточена в хромосомах.

Диплоидный набор хромосом человека представлен 22 парами неполовых хромосом (аутосом) и одной парой половых хромосом (XX или XY).

Хромосомам присуща способность передачи наследственной информации через имеющиеся в них гены. Гены представляют собой отдельные отрезки ДНК, расположены они в хромосомах линейно, в определенных локусах (locus — место). Каждому гену одной хромосомы соответствует парный ген другой хромосомы, лежащий в том же локусе. Эти гены могут быть одинаковыми (у гомозигот) или разными (у гетерозигот). Гены организма в совокупности составляют генотип (наследственную программу) индивида.

Как было отмечено в предыдущих разделах, самой универсальной формой деления клеток является митоз, при котором происходит равномерное распределение генетического материала материнской клетки между двумя дочерними. Для этого предварительно количество материнского субстрата наследственности (ДНК) увеличивается до тетраплоидного, так как после деления каждая дочерняя клетка получает с двойным (диплоидным) количеством ДНК всю наследственную информацию материнской клетки. В зрелых половых клетках имеется лишь один парный (гаплоидный) набор хромосом. Такое уменьшение числа хромосом наполовину происходит путем двух последовательных (редукционного и уравнивающего) делений созревающих половых клеток — мейоза.

Мейотическое деление сопровождается увеличением наследственной изменчивости благодаря различным наборам хромосом в дочерних клетках.

Известно, что потенциальная изменчивость комбинаций хромосом человека, возникающая в результате мейоза, может быть 2^{23} .

Существующие у человека наследственные признаки могут наследоваться по доминантному, рецессивному, аутосомному или сцепленному с половыми хромосомами типам.

Доминантные признаки проявляются в умеренной или легкой степени в гетерозиготном состоянии, бывают резко выраженными — в гомозиготном. В последнем случае носитель доминантного признака — из-за летального эффекта мутации, лишен возможности воспроизведения и патологический признак элиминируется в первом же поколении.

У лиц с наследственным заболеванием доминантного типа наследования обязательно обнаруживается патология у одного из родителей, оказываются больными половина детей (такое соотношение выявляется лишь при большом количестве детей).

Значительная часть наследственных заболеваний человека обусловлена рецессивными мутациями.

Аутосомно-рецессивный тип наследования проявляется фенотипически лишь при гомозиготном состоянии. Последнее же чаще развивается при кровнородственном браке и при браках в изолированных популяциях людей.

У лиц с наследственным заболеванием, передающимся по аутосомно-доминантному типу, можно обнаружить в потомстве 25% больных и 75% практически здоровых (хотя у половины из них имеет место гетерозиготное носительство аномального гена).

Под наследственностью, сцепленной с полом, понимается наследование признаков, обусловленное локализацией мутантного гена в X- или Y-хромосоме. Различают доминантную и рецессивную, сцепленную с полом, наследственность.

При доминантной, сцепленной с X-хромосомой, наследственности аномальный ген наследуется как мужчинами, так и женщинами. При этом мужчины становятся гемизиготными носителями, а женщины — гетерозиготными носителями патологического признака. При вступлении в брак мужчины, имеющего доминантный мутантный ген, с женщиной, свободной от аномального гена, дочери их получают мутантный ген (через X-хромосому отца), сыновья приобретают от матери X-хромосому с нормальным аллелем, а от отца Y-хромосому. Следовательно, дочери будут иметь признаки наследственной патологии, а сыновья оказываются здоровыми. От брака же гетерозиготной по доминантному признаку женщины с мужчиной, свободным от доминантного гена, у половины детей (сыновей и дочерей) обнаруживается мутантный ген.

Болезни, сцепленные с Y-хромосомой, передаются исключительно от отца к сыну, ибо дочери никогда не получают эту хромосому.

Рецессивный, сцепленный с X-хромосомой, мутантный ген у женского пола не проявляется, так как подавляется нормальным аллелем другой пары X-хромосомы. У мужчин этот мутантный ген проявляется всегда свойственным ему фенотипом (совокупностью признаков и свойств), так как у них из-за отсутствия второй пары X-хромосомы нет доминантного аллеля, который мог бы подавлять первый.

При браке мужчины, имеющего рецессивный, сцепленный с полом, мутантный ген, с женщиной, свободной от аномального гена, только дочери, получая одну X-хромосому (с мутантным геном) от отца, становятся носителями патологического признака.

Женщины, носительницы рецессивного, сцепленного с полом, гена, при браке с мужчиной, свободным от этого признака, передают мутантный ген сыновьям; часть дочерей также становятся гетерозиготными носителями аномального признака.

Вероятность встречи в браке двух носителей одинакового ре-

цессивного гена невелика, но она повышается в десятки раз, если вступают в брак родственники (например, двоюродный брат и сестра), так как они могут унаследовать одинаковый рецессивный ген от своего общего предка.

При вступлении в брак мужчины и женщины, гетерозиготных носителей рецессивного гена, у 50% их детей обнаруживают фенотипически здоровое состояние, хотя они являются гетерозиготами по патологическому признаку; 25% детей как гомозиготные носители мутантного рецессивного гена окажутся больными; 25% детей, унаследовав от родителей нормальные аллели, будут фенотипически и генотипически здоровыми.

Чаще встречаются рецессивные, сцепленные с полом, заболевания, реже — сцепленные с полом доминантные.

Любая пара хромосом содержит определенный набор генов (группа сцепления), которые наследуются совместно. Например, известны сцепления резус-фактора с эллиптоцитозом, дальтонизма с гемофилией и с дефицитом активности глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы эритроцитов. Организм имеет столько групп сцепления, сколько у него пар хромосом.

Иногда во время мейоза парные хромосомы сближаются и прикрепляются друг к другу гомологическими участками, образуя фигуры хиазмы. Это явление получило название кроссинговера (перекреста хромосом). Кроссинговер приводит к разрыву хромосом и обмену между ними гомологическими участками. В результате этого гены, локализованные в одной хромосоме, оказываются в разных хромосомах и попадают в разные гаметы, что приводит к увеличению изменчивости форм.

Перекрест хромосом может быть одинарным, двойным и множественным и в зависимости от увеличения кратности кроссинговера возрастает число рекомбинаций генов, что повышает приспособляемость вида к различным условиям среды.

Наследственная изменчивость. В природе нет двух абсолютно идентичных особей внутри любого биологического вида, что связано с наследственной изменчивостью. Различают генотипическую и фенотипическую изменчивость. Первая из них связана с изменениями в генотипе, а вторая — с реакцией генотипа на изменения внешних условий, окружающих организм. При фенотипической изменчивости один и тот же генотип может иметь различные внешние проявления, что зависит от влияния экологических и других факторов окружающей организм среды.

В настоящее время установлено, что в основе возникновения новых видов лежит мутация — появление видоизмененных форм генов (аллелей) из исходного гена. Известно множество мутагенных факторов (гамма- и рентгеновые лучи, протоны, нейтроны, альфа- и бета-частицы, ультрафиолетовые лучи, термические факторы, алкилирующие соединения, ингибиторы азотистых оснований, антиметаболиты, окислители, восстановители, свободные радикалы и др.), способные вызвать мутационные из-

рушения в структуре нормального гена и, вследствие этого, приводящие к появлению совершенно нового гена. Гены могут иметь 2 и более аллельных форм. Однако каждая особь в своем генотипе может содержать только 2 аллеля, а каждая гамета, соответственно, лишь одну аллель. В то же время в популяции (совокупность особей одного вида, занимающих одну территорию и свободно вступающих в брак) могут присутствовать индивидуумы с множественными аллелями одной серии. В качестве примера можно указать на возможность присутствия у одного человека множества аллелей гемоглобина.

Мутации, возникающие в соматических клетках, вызывают изменения клетки, но не наследуются, тогда как мутация половых клеток передается по наследству.

В каждой популяции концентрация мутаций складывается из унаследованных и вновь возникающих в результате спонтанной мутации. Различают генные, хромосомные и геномные мутации. Генные мутации приводят к образованию двух и более аллелей. Структурные изменения хромосом идентичны с генными мутациями. Геномные мутации приводят к численным изменениям хромосом (полиплоидии).

Генетические процессы в популяциях. По закону Харди—Вейнберга, в панмиктической популяции (где браки заключаются по случайному выбору) первоначальное соотношение гомозигот и гетерозигот сохраняется неизменным во всех последующих поколениях. Следовательно, данный закон утверждает существующее равновесие генных концентраций в панмиктических популяциях.

Изменение генофонда и генетической структуры популяций происходит под влиянием мутаций, отбора, миграций и различного рода изоляций. При этом мутация и иммиграция генов вызывают первичные изменения генетической структуры популяций, а другие факторы (инбридинг, эмиграция генов и т. п.) — изменения соотношений различных генотипов в популяции.

Под влиянием множества мутагенных факторов в популяциях человека накапливаются вредные и летальные гены, т. е. формируется генетический груз. В популяциях, отягощенных генетическим грузом вредных мутаций, наблюдается возникновение наследственной патологии, то есть мутационный процесс ведет к внутрипопуляционной наследственной изменчивости.

Действенное влияние на изменение генетической структуры популяций оказывает отбор. Под воздействием внешней среды генетическая структура популяций изменяется таким образом, что в них возникают и сохраняются наиболее приспособленные фенотипы — гетерозиготные формы наследственной патологии, а летальные мутации, проявляющиеся в гомозиготной форме заболевания, постоянно элиминируются из популяции.

Миграции населения из одного района земного шара в другой приводят к смешению отдельных групп населения, переме-

щению (дрейфу) генов в популяции. За счет дрейфа генов, называемого также генетико-автоматическими процессами, в популяциях происходят случайные колебания частоты генов, возрастает генетическое разнообразие.

Генное равновесие популяций человека может нарушиться кровнородственными браками (инбридингом). Известно, что различные традиции, религиозные запреты, географические условия жизни могут привести к разной степени обособленности популяций, с превращением их в демы и изоляты.

Демами называют однородные малые популяции с численностью от 1500 до 4000 человек, изолятами — с численностью не более 1500 человек.

Если в панмиктических популяциях человека кровнородственные браки (дядя — племянница, племянник — тетя, двоюродные сибсы, троюродные сибсы и т. д.) встречаются в среднем в 1%, то в малых популяциях их частота достигает весьма высоких цифр. У демов внутригрупповые браки составляют 80—90%, а у изолят — более 90%.

Для определения степени изоляции популяции используется коэффициент инбридинга (вероятность идентичных по происхождению генов в одном локусе), вычисляемый по формуле:

$$F = \left(\frac{1}{2}\right)^{n+n'+1} (1 - F_z),$$

где n' обозначает число поколений (от общего предка до родителей пробанда). При отсутствии кровнородственных связей у родителей предка пробанда F_z равняется нулю.

С генетической точки зрения большой интерес представляют популяции с высоким коэффициентом инбридинга, а таковыми, в первую очередь, являются изоляты.

Клиническая генетика. Различают наследственные болезни, связанные этиологически непосредственно с мутацией, и болезни с наследственным предрасположением, которые проявляются под влиянием внешних факторов, но при этом наследственные факторы имеют патогенетическое значение.

Одним из достижений в изучении наследственных болезней является установление их гетерогенности, что выражается в следующем: среди наследственных патологий, весьма похожих между собой фенотипически, обнаруживаются несколько форм, резко отличающихся по сути вызвавших их генетических нарушений. В основе генетической гетерогенности могут лежать аллелизм (гены могут иметь 2 и более аллельных форм) и генетические компаунды (сочетание двух разных патологических аллелей одного локуса). Разные мутантные аллели могут иметь неидентичные фенотипы.

Для определения типа наследования различных аномальных признаков используется генеалогический метод — метод родословных. Этот метод позволяет выявить признаки патологии сре-

ди близких и дальних родственников и установить наследственный характер болезни у самого пробанда. В связи с этим в родословные включаются данные, касающиеся как больных, так и здоровых членов семьи.

При составлении родословных вначале обследуется пробанд, то есть индивид с признаками наследственной патологии, выявленный первым. Вслед за пробандом обследуются родители и сибсы (братья и сестры). В дальнейшем родословные расширяются за счет других родственников, охваченных клинико-генеало-

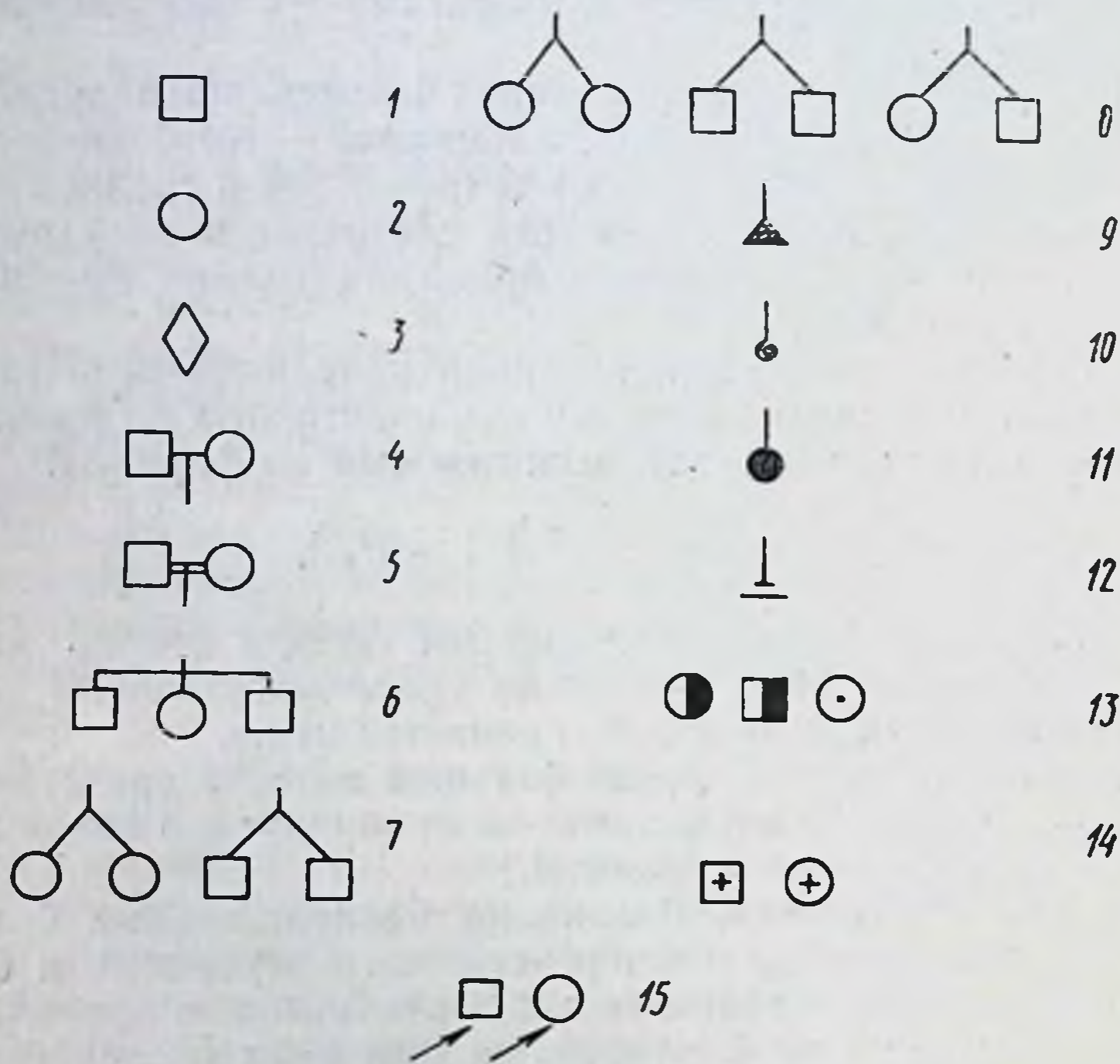


Рис. 20. Символы, используемые при составлении родословной:

1—лицо мужского пола; 2—лицо женского пола; 3—пол неизвестен; 4—брак; 5—родственный брак; 6—сибсы; 7—монозиготные близнецы; 8—дизиготные близнецы; 9—выкидыш; 10—аборт; 11—мертворожденный; 12—бездетный брак; 13—гетерозиготы; 14—умершие; 15—пробанд.

гическим изучением. В ходе составления родословной ведется запись с указанием объективных и лабораторных данных и степени родства каждого обследованного. При графическом представлении родословной используются стандартные символы (рис. 20), число поколений по вертикали обозначается римскими цифрами сверху вниз, лица одного поколения по горизонтали — арабскими цифрами слева направо.

Для примера приводим родословную семьи, отягощенной гемофилией (рис. 21). На основании родословной осуществляется генеалогический анализ, направленный на установление наследственной природы патологии. При обнаружении у нескольких членов семьи и родственников проявлений одинаковой патологии удается утвердить наследственный характер последней.

При оценке результатов генеалогических исследований необходимо обращать внимание на степень родственности родителей больного. Известно, что брат и сестра из всего числа их генов имеют $\frac{1}{2}$ общих генов, двоюродные брат и сестра — $\frac{1}{8}$, а троюродные — $\frac{1}{32}$ общих генов. Это, при широком распространении

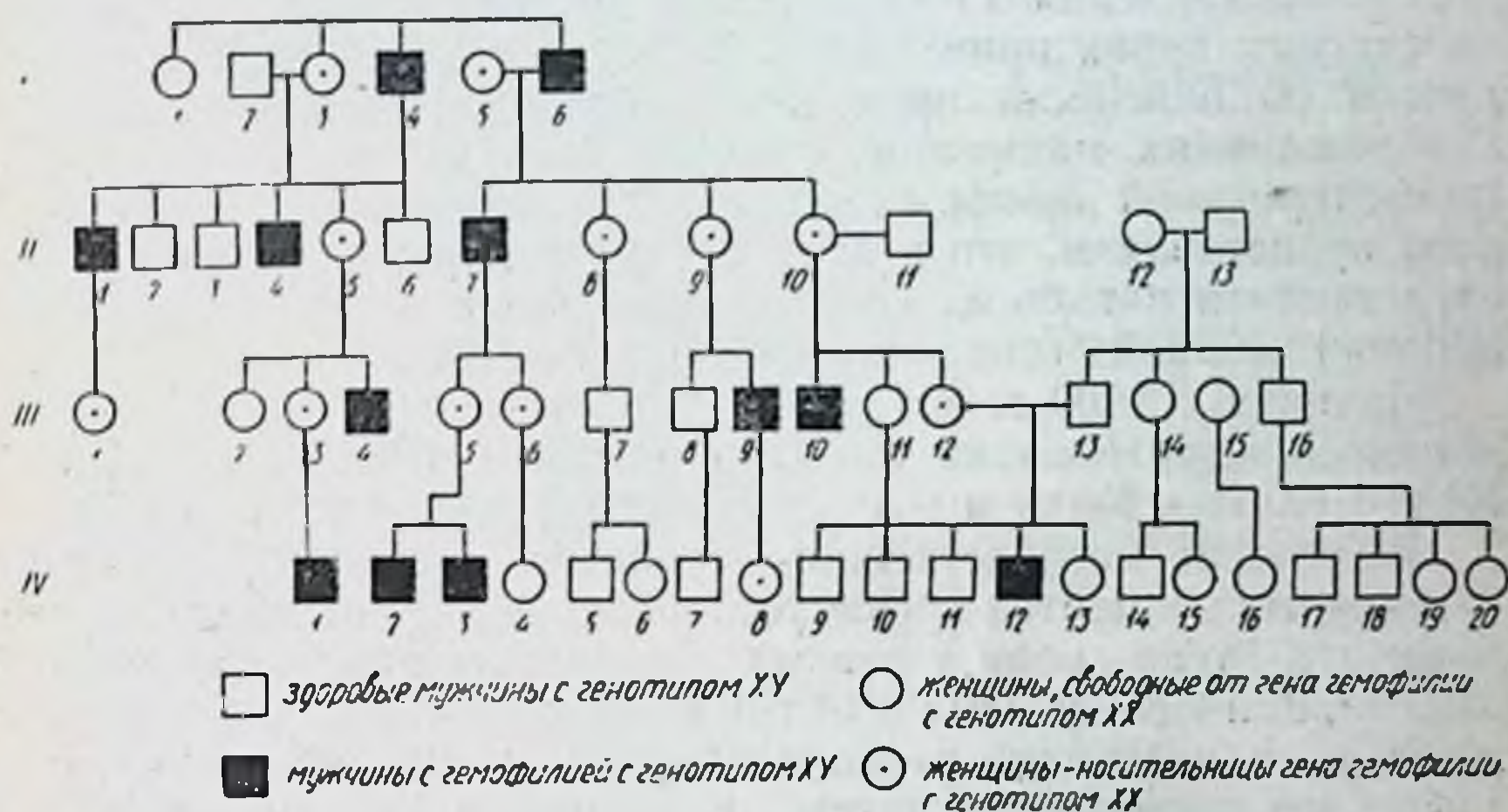


Рис. 21. Родословная семьи, отягощенной гемофилией (по данным Института медицинской генетики АМН СССР, 1974).

в популяциях рецессивного мутантного гена, увеличивает риск проявления наследственного заболевания в потомстве лиц, заключивших родственные браки. Родословные пробандов первично выявленных больных должны включать сведения о больных и здоровых членах семей из не менее чем 3—4 поколений по обоим родительским линиям.

Медико-генетическое консультирование представляет собой раздел лечебно-профилактической медицины. Оно призвано осуществлять выявление, учет, лечение и профилактику наследственных болезней человека. В медико-генетическую консультацию обращаются больные с наследственными заболеваниями, их родители и родственники за советом по поводу своего здоровья либо для уточнения степени вероятности появления у них больного потомства. При этом врач-генетик, производящий медико-генетическое консультирование, только после установления точ-

ного диагноза заболевания, выяснения его наследственного происхождения и определения типа наследственной передачи дает соответствующие справки о прогнозе заболевания в потомстве и объясняет степень опасности унаследования патологического признака.

В задачу медико-генетического консультирования входит также ознакомление широкого круга практических врачей с наследственными заболеваниями разного профиля и методами их выявления.

Значение генетики в гематологии. Генетика находит свое воплощение наряду с другими клиническими дисциплинами и в гематологии.

Ранние сведения о генетического происхождения заболеваний системы крови приведены в Талмуде, где, например, упоминается об опасности проведения обрезания крайней плоти у новорожденных мальчиков, старшие братья которых или дяди по материнской линии страдают кровотечениями. Мы теперь ясно представляем, что в данном случае характеризовалась наследственная патология крови — гемофилия, особенности наследования которой были описаны в начале XIX в.

Начиная с 1900 г. поэтапно были открыты антигены, содержащиеся в эритроцитах человека (системы АВО, резус, Даффи, Келл-Челлано, Кидд и многие другие) и лейкоцитах (HLA).

Выяснение наследственного характера передачи антигенов форменных элементов крови, установление неравномерной встречаемости групп крови у разных народов, наличие определенной корреляции между АВО и отдельными болезнями вызвали у генетиков, клиницистов разного профиля и судебно-медицинских экспертов повышенный интерес к антигенам эритроцитов и лейкоцитов. Так АВО и HLA системы начали использоваться в клинике и популяционной генетике (как генетические маркеры), появились серьезные попытки обнаружить корреляцию между HLA и болезнями; исследование АВО-системы у отца, матери и ребенка получило применение для решения спорного отцовства. О роли наследственности в развитии патологии крови можно было ясно судить на примере гемолитической желтухи новорожденных, обусловливаемой антигенной несовместимостью крови матери и плода. Стало известно, что брак резус-положительного мужчины с резус-отрицательной женщиной может привести к гемолитической болезни новорожденного.

В гематологии все чаще используется клинико-генеалогический метод, особое внимание уделяется внедрению современных методов пренатальной диагностики наследственных болезней системы крови (гемоглобинопатий и др.).

За последние десятилетия интенсивно были разработаны молекулярно-генетические, биохимические аспекты, популяционная география гемоглобинопатий, ферментопатий эритроцитов, что позволило установить генетическую гетерогенность, описать на-

ряду с клиническими биохимические, иммунологические и другие фенотипические признаки, накопить данные о распространении этих заболеваний. Значительный объем работы проведен и по выяснению роли наследственности при геморрагических диатезах и других болезнях системы крови.

В настоящее время известно значительное число гематологических заболеваний наследственной природы, основные формы которых представлены в табл. 16.

Таблица 16

Основные наследственные болезни системы крови

Название болезни	Тип наследования
Наследственная патология эритропоэза	
Микросфероцитоз	Аутосомно-доминантный
Эллиптоцитоз	Аутосомно-доминантный
Стоматоцитоз	Аутосомно-доминантный
Гемоглобинопатии	Аутосомно-кодминантный и аутосомно-доминантный
Гемолитическая анемия, связанная с недостаточностью глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы эритроцитов	Сцепленный с X-хромосомой
Недостаточность пируваткиназы	Аутосомно-рецессивный
Недостаточность 6-фосфоглюконат дегидрогеназы	Аутосомно-рецессивный
Гемолитическая анемия, связанная с недостаточностью глутатионсинтетазы эритроцитов	Аутосомно-рецессивный
Гемолитическая анемия, связанная с недостаточностью глутатионредуктазы эритроцитов	Аутосомно-доминантный (?)
Гемолитическая анемия, связанная с недостаточностью глутатионпероксидазы эритроцитов	Аутосомно-доминантный (?)
Гемолитическая анемия, связанная с недостаточностью аденозинтрифосфатазы эритроцитов	Аутосомно-доминантный (?)
Гемолитическая анемия, связанная с недостаточностью аденилаткиназы эритроцитов	Аутосомно-доминантный
Метгемоглобинемия, связанная с недостаточностью метгемоглобинредуктазы	Аутосомно-рецессивный
Метгемоглобинемия, связанная с аномальным гемоглобином (M)	Аутосомно-доминантный
Эритропоэтическая порфирия	Аутосомно-рецессивный

Наследственная патология гранулоцитопоэза

Аномалии сегментации ядер лейкоцитов (Пельгеровская аномалия)	Аутосомно-доминантный
Постоянная наследственная нейтропения (синдром Костмана)	Аутосомный (рецессивный или доминантный)
Доброкачественная наследственная нейтропения	Аутосомно-доминантный
Периодические наследственные нейтропении	Аутосомный (рецессивный или доминантный)

Название болезни	Тип наследования
Наследственные формы геморрагических диатезов	
Афибриногенемия (I)	Аутосомно-рецессивный
Гипофибриногенемия (I)	
Дисфибриногенемия (I)	Аутосомный (рецессивный или доминантный)
Гипопротромбинемия (II)	
Гипоконвертинемия (VII)	Аутосомно-доминантный
Гемофилия А (VIII)	Аутосомно-рецессивный
Гемофилия В (болезнь Кристмаса) (IX)	Аутосомно-рецессивный Сцепленный с X-хромосомой рецессивный
Болезнь Виллебранда (VIII)	Сцепленный с X-хромосомой рецессивный
Недостаточность фактора Стюарта (X)	Аутосомно-доминантный
Недостаточность предшественника тромбопластина (XI)	Аутосомно-рецессивный
Признак Хагемана (XII)	Аутосомно-рецессивный
Недостаточность фибрин стабилизирующего фактора (XIII)	Аутосомно-рецессивный
Наследственная телеангиэктазия (болезнь Рандю—Ослера)	Аутосомно-доминантный
Наследственная тромбоастения (синдром Гланцманна)	Аутосомно-рецессивный

Примечание. Римскими цифрами указаны факторы свертываемости.

Характеристика отдельных заболеваний, включенных в табл. 16, приводится в соответствующих разделах книги. Уместно лишь заметить, что если при одних формах болезней системы крови (гемофилия, гемоглобинопатии и др.) особенности наследования и другие генетические параметры исследованы детально, то при ряде заболеваний (наследственный микросфероцитоз, эллиптоцитоз и др.) они изучены недостаточно:

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Алексеев Г. А., Токарев Ю. Н. Гемоглобинопатии. М., 1969.
 Бадалян Л. О. Лекции по клинической генетике. М., 1974.
 Бочков Н. П. Генетика человека. М., 1978.
 Важнейшие гемоглобинопатии. (Под ред. О. К. Гаврилова, Ю. Н. Токарева). М., 1979.
 Генеалогический метод исследования. (Методические рекомендации). М., 1974.
 Давиденкова Е. Ф., Либерман И. С. Клиническая генетика. Л., 1975.
 Дубинин Н. П. Общая генетика. М., 1976.
 Кассирский И. А., Воробьев А. И., Идельсон Л. И., Гурбанов В. П., Баранов А. Е., Пяткин Е. К. Генетика в гематологии. Л., 1967.

Наследственные нарушения свертывания крови. Доклады научной группы ВОЗ. Женева, 1975.

Прогресс в медицинской генетике. (Под ред. чл.-корр. АМН СССР Н. П. Бочкова). М., 1978.

Справочник по клинической генетике. (Под ред. Л. О. Бадаляна). М., 1971.

Физиологическая генетика. (Под ред. М. Е. Лобашева и С. Г. Инге-Вечтомова). Л., 1976.

Шабалов Н. П. Наследственные тромбоцитопатии.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1976, № 7, с. 40—49.

Эфронсон В. П. Введение в медицинскую генетику. М., 1968.

Генетический контроль иммунного ответа. (Под ред. Х. Макдевитта, М., Лэнди). Пер. с англ. М., 1977.

Мюнтцинг А. Генетика. (Под ред. В. Н. Столетова). Пер. с англ. М., «Мир», 1967.

Стент Г. Молекулярная генетика. (Под ред. С. И. Алиханяна). Пер. с англ. М., 1974.

СПЕЦИАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ГЕМОБЛАСТОЗЫ

Среди заболеваний системы крови важное место занимают новообразования, возникающие из клеток кроветворной ткани. В Международной классификации болезней и основанной на ней советской статистической классификации они выделены под названием «Новообразования лимфатической и кроветворной ткани» (рубрики 200—209). В литературе для их обозначения используют также термин «гемобласты» (от греческих слов *haima* — кровь, *blastos* — росток, зародыш).

Гемобласты в зависимости от характера локализации патологического процесса подразделяют на две большие группы: системные поражения (лейкозы), регионарные поражения (опухоли).

Наименование второй группы остается спорным, и для ее обозначения применяют различные термины, как то: «лимфомы», «злокачественные лимфомы», «гематосаркомы», «лимфоретикулярные опухоли», «другие гемобласты», «ретикулобластоматозы» и др. Вышеуказанные две группы рассматриваются как родственные заболевания по существу патологического процесса, в основе которого лежит опухолевая трансформация нормальных кроветворных клеток. Это обуславливает наличие общих закономерностей в развитии болезни. Так, всем формам гемобластозов в той или иной степени свойственны признаки опухолевой прогрессии. При регионарных поражениях, характеризующихся первоначально наличием локальной опухоли, прогрессирование процесса закономерно сопровождается его генерализацией, нередко с системным вовлечением кроветворных органов. При этом может иметь место поражение костного мозга и появление патологических клеток в периферической крови (лейкемизация).

При системных формах гемобластозов с первичным обязательным поражением костного мозга (лейкозы) возможно возникновение локальных узловатых разрастаний с выраженным деструктивным ростом. Отражением опухолевой прогрессии яв-

ляются также нарастающие в течение болезни изменения биохимических характеристик клеток, кариотипа, свидетельствующие о появлении новых более злокачественных опухолевых клонов.

Разработка различных аспектов проблемы гемобластозов тесно смыкается с изучением нормального кроветворения, выяснением молекулярных и гуморальных механизмов дифференцировки кроветворных элементов, а также их опухолевой трансформации. В результате накопленных в последние годы новых данных, подробно освещенных выше в специальной главе, кардинально изменились представления о родоначальных клетках гемопоэза, что послужило основанием для создания схемы нормального кроветворения, принципиально отличной от предыдущих. Существенно расширились также сведения о происхождении, функциональной и морфологической характеристике лимфоцитов, их взаимодействии с клетками системы фагоцитирующих мононуклеаров в ходе иммунологических реакций.

Прогресс научных знаний и использование новых методов исследований позволит выделить и описать новые формы гемобластозов. В связи с этим возникла настоятельная необходимость пересмотра классификации и номенклатуры этих заболеваний системы крови, критериев отдельных нозологических форм и вариантов. В последние годы предложены новые классификационные схемы гемобластозов, которые базируются преимущественно на морфофункциональных свойствах опухолевых клеток.

ОБЩЕЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

В настоящее время наиболее доказанной и общепризнанной является опухолевая природа лейкозов и других гемобластозов (лимфом). В пользу такого представления свидетельствует наличие общих закономерностей, объединяющих лейкозы и опухоли. Это — нарушение способности клеток к дифференцировке, вплоть до полного ее торможения; морфологический и метаболический атипизм клеток; наличие общих факторов, способствующих развитию опухолей и лейкозов; воспроизведение в эксперименте наряду с лейкозами различных форм опухолей и другие признаки. В то же время лейкозам и лимфомам присущи определенные особенности морфологических, биохимических, иммунологических и клинических проявлений заболевания, обусловленные своеобразием функциональных свойств и локализации кроветворной ткани.

Прежнее представление об аутохтонном (повсеместном, одновременном) развитии лейкозов в настоящее время подвергнуто пересмотру. Несмотря на то, что лейкозы диагностируются в фазе распространенного процесса, накоплены существенные новые факты, указывающие на развитие заболевания из одного клона

клеток с последующим метастатическим характером распространения.

Одним из доказательств клоновой природы лейкозов является продукция гомогенного иммуноглобулина при миеломной болезни и макроглобулинемии Вальденстрема. Гомогенность протеина подтверждается наличием в его молекуле только одной легкой цепи — каппа или лямбда. Присутствие двух гомогенных протеинов может указывать на существование двух различных опухолевых клонов.

Клоновая природа хронического лимфолейкоза была продемонстрирована благодаря выявлению поверхностных мембранных маркеров на преобладающей части лимфоцитов крови, костного мозга и лимфоузлов, несущих иммуноглобулины, C_3 - и F_c -рецепторы. Обнаружение в ряде случаев гомогенного иммуноглобулина с легкими цепями (каппа или лямбда) также подтверждает клоновую природу заболевания.

Изучение хромосомных изменений и клеточных ферментов при хроническом миелолейкозе с убедительностью подтвердило его клоновую природу. Хромосомный анализ при хроническом миелолейкозе выявил в 80—90% случаев аномальную филадельфийскую хромосому во всех миелоидных клетках, включая гранулоцитарный, эритробластический и мегакариоцитарный ростки. В лимфоцитах этот специфический маркер хронического миелолейкоза не встречается. Имеется сообщение о наличии у одного больного хроническим миелолейкозом с хромосомным мозаицизмом XV и XXV филадельфийской хромосомы только в костномозговых XV клетках; линия клеток XXV не содержала аномальной хромосомы. Эти факты являются неоспоримым доказательством происхождения хронического миелолейкоза из одного патологического клона. У гетерозигот по изоэнзиму А и В 6-фосфоглюконат дегидрогеназы обнаруживается равное количество клеток с А- и В-изоэнзимом в их нормальных тканях. У таких гетерозигот, заболевших хроническим миелолейкозом, в лейкозных миелоидных клетках обнаруживается или А-, или В-изоэнзим, в то время как в нормальных тканях сохраняется равное соотношение клеток, содержащих В- и А-изоэнзимы. Эти данные подтверждают, что хронический миелолейкоз начинается из одной клетки, в которой генетическое выражение одного изоэнзима репрессировано или уменьшено.

Несмотря на многочисленные исследования в области этиологии лейкозов и лимфом, причины и механизмы их развития у человека во многом остаются еще неясными.

К возможным этиологическим факторам, вызывающим эти заболевания, относят ионизирующее излучение, ряд экзогенных химических веществ, вирусы. Определенное значение в развитии лейкозов и лимфом придается генетическим факторам, наследственной и приобретенной иммунной недостаточности, действию эндогенных бластомогенных метаболитов триптофана.

Связь возникновения (учащения) лейкозов с воздействием ионизирующего излучения отчетливо прослежена на трагических последствиях атомной бомбардировки Хиросимы и Нагасаки. Убедительные доказательства получены и в результате многолетних наблюдений за больными, лечеными большими дозами лучей Рентгена, радия, иттрия по поводу различных заболеваний (анкилозирующий спондилоартрит, злокачественные новообразования и др.). Увеличение частоты лейкозов и лимфом зарегистрировано среди детей, получивших облучение вилочковой железы в раннем детском возрасте, а также облученных пренатально в связи с абдоминальным облучением матерей во время беременности с диагностической целью. Ионизирующая радиация вызывает в основном острые лейкозы и хронический миелолейкоз. Значительно реже отмечено развитие лимфом. Последние, по данным, полученным в Хиросиме и Нагасаки, зарегистрированы у лиц, облученных только большими дозами. Не прослежена связь между облучением и возникновением хронического лимфолейкоза. Анализ последствий атомной бомбардировки в Японии показал, что возрастание частоты заболеваний лейкозами прямо пропорционально расстоянию от эпицентра взрыва, то есть дозе облучения. Наиболее значительное учащение лейкозов отмечено среди жителей Хиросимы, облученных дозой больше 200 рад. Минимальная доза, при которой зарегистрирован лейкозогенный эффект, составила 10—20 рад. Пик заболеваемости лейкозами имел место в сроки через 6—10 лет после атомного взрыва, однако даже через 20 лет частота заболеваний оставалась выше, чем в Японии в целом, особенно среди лиц, находившихся к эпицентру взрыва ближе 2 км. При изучении динамики заболеваемости только к концу 60-х годов отмечено отсутствие статистически достоверных различий среди облученного населения и жителей других городов Японии. Средний латентный период, по последним данным, составил 13,7 года. В то же время отмечено, что продолжительность латентного периода значительно колебалась, причем не было выявлено прямой ее зависимости от расстояния к эпицентру взрыва. На основании этого указывается, что внешнее облучение не является единственным определяющим фактором в развитии лейкоза.

Вопрос о роли малых доз радиации пока остается открытым. Эпидемиологические исследования, проведенные в этой области, дали неоднородные результаты. В то же время они с достаточной определенностью свидетельствуют в пользу того, что дозы излучений, применяемые в медицине с диагностической целью, не являются ведущим фактором в частоте возникновения лейкозов среди людей.

Накоплены данные, указывающие на возможное лейкозогенное действие некоторых химических веществ, а также лекарственных цитостатических препаратов. Наиболее отчетливо доказано некоторое увеличение риска заболевания лейкозами среди

людей, имеющих длительный профессиональный контакт с бензолом, летучими органическими растворителями (шоферы, работники обувной, кожевенной промышленности и т. д.). Опубликован ряд сообщений о возникновении лейкозов в связи с приемом фенилбутазона (бутадиона), хлорамфеникола (левомицетина), гитандоина и других лекарственных средств. Как и при воздействии радиации, развитию лейкозов под влиянием химических веществ также обычно предшествует фаза угнетения кроветворения. Примечательно, что, как и при действии ионизирующего излучения, наиболее часто возникают острые лейкозы. В последнее десятилетие многими авторами отмечено заметное учащение случаев острого миелобластного лейкоза у больных множественной миеломой, макроглобулинемией Вальденстрема, хроническим лимфолейкозом, леченных такими цитостатическими препаратами, как мелфалан, миелосан, лейкеран, азатиоприн, циклофосфан.

Вопрос о механизмах лейкозогенного действия ионизирующего излучения и химических веществ до настоящего времени остается спорным. Сторонники этиологической роли этих факторов связывают возникновение лейкозов с их непосредственным мутагенным действием на кроветворные клетки. В отличие от этого ряд исследователей, основываясь на данных экспериментальной лейкозологии и придерживаясь вирусной гипотезы этиологии гемобластозов человека, считают, что механизм лейкозогенного действия радиации и химических веществ состоит в активации латентных лейкозогенных вирусов (вируса).

К настоящему времени с несомненностью доказано вирусное происхождение лейкозов и лимфом у многих видов животных — птиц, мышей, крыс, хомяков, кошек, крупного рогатого скота, обезьян, в том числе приматов. В последние годы установлено, что наряду с РНК-содержащими вирусами некоторые формы гемобластозов вызываются ДНК-содержащими вирусами, которые относятся к герпес-вирусам. В большинстве случаев вирусы в латентной форме передаются вертикально, однако наряду с этим установлена и возможность их горизонтального распространения.

Лейкозогенные вирусы выделены, детально охарактеризованы их морфологические, биологические, антигенные свойства как *in vitro*, так и *in vivo*. Лейкозогенные вирусы вызывают у животных различные формы гемобластозов, весьма сходные с описанными у человека. Развитие у животных лейкозов и лимфом связано с активацией латентных вирусов как внешними, так и внутренними факторами. Показано, что чувствительность организма к вирусу зависит от иммунологического статуса, генетических, гормональных факторов, обменных нарушений.

Исследования последних лет значительно расширили представления о механизме трансформации клеток РНК-содержащими лейкозогенными вирусами. Длительное время представля-

лось неясным, каким образом вирус, генетическим материалом которого является РНК, способен к поддержанию в популяции делящихся клеток. Для объяснения действия РНК-вируса Н. М. Темин была предложена теория, согласно которой вирусная РНК способна синтезировать провирусную ДНК. Эта ДНК — копия РНК-генома вируса — интегрируется в геном клетки и обеспечивает передачу генетической информации, включая возможность продуцировать вирус.

Подтверждением данной теории являлось открытие в вирусных частицах фермента, ответственного за превращение вирусного генома в провирусную ДНК. Вирионная РНК — зависимая ДНК — полимеразы (обратная транскриптаза, ревертаза) была обнаружена во всех опухолеродных РНК-вирусах. В то же время в последние десятилетия получены свидетельства того, что генетическая информация вирусов типа С содержится в нормальных клетках многих позвоночных, однако не проявляется в обычных условиях. Это послужило основанием для разработки представления об эндогенных вирусах и создания ряда гипотез вирусного онкогена, развивающихся, по существу, положения вирусно-генетической теории Л. А. Зильбера (гипотеза онкогена Хьюбера и Тодаро, гипотезы провируса и протовируса, выдвинутые Н. М. Темин). Современные исследования в области онкогенных (лейкозогенных) вирусов, осуществляемые на молекулярном уровне, сосредоточены на идентификации и характеристике закодированных в геноме вирусов веществ, ответственных за трансформацию клетки.

Предпринимаются большие усилия для доказательства вирусной этиологии лейкозов и лимфом человека. Получены существенные косвенные данные в пользу того, что вирус Эбштейна — Барра (ВЭБ) — возбудитель инфекционного мононуклеоза — является этиологическим агентом злокачественной лимфомы Беркитта. В пользу этого свидетельствует способность ВЭБ вызывать трансформацию лимфоидных клеток *in vitro*, закономерное выявление у больных лимфомой Беркитта антител против ВЭБ в высоком титре, обнаружение в клетках лимфомы антигена ВЭБ, а при культивировании и вирионов. Отечественными учеными и несколькими исследовательскими группами в других странах из крови больных различными формами гемобластозов людей выделен вирус типа С, по своим характеристикам сходный с некоторыми онкогенными вирусами обезьян. Методом молекулярной гибридизации установлено, что лейкозные клетки человека содержат РНК, гомологичную РНК лейкозных вирусов некоторых животных. В целях получения прямых доказательств вирусной этиологии гемобластозов человека усилия сосредоточены на приготовлении больших количеств выделенных ДНК- и РНК-содержащих вирусов — кандидатов в этиологические агенты, изыскании подходящих моделей и определении их онкогенных потенций.

Обширные данные, накопленные экспериментальной лейкозо-логией, а также в процессе клинических наблюдений и эпидеми-ологических исследований, с очевидностью свидетельствуют о том, что важная роль в реализации действия тех или иных внешних лейкозогенных агентов (физических, химических, биологиче-ских) принадлежит разнообразным эндогенным факторам.

В итоге многолетних исследований коллектива отечественных ученых представлены убедительные доказательства возможно-сти образования и накопления в организме в результате извра-щенного обмена ароматических аминокислот эндогенных лейко-зогенных веществ — метаболитов триптофана и тирозина. Уста-новлено, что у больных лейкозами имеют место глубокие нарушения обмена некоторых ароматических аминокислот, со-провождающиеся повышенной экскрецией с мочой промежуточ-ных метаболитов. В эксперименте показана высокая бластомо-генная (лейкозогенная) активность ряда метаболитов триптофа-на и тирозина, их способность индуцировать хромосомные мутации, оказывать иммунодепрессивное действие. Предостав-лены данные, указывающие на возможность накопления таких веществ при длительном нарушении обмена триптофана в орга-низме, что может иметь место у пожилых людей, при пицевых авитаминозах, дисбалансе стероидных гормонов различного происхождения, наследственных нарушениях обмена трипто-фана.

Сведения о роли генетических факторов в развитии лейкозов основываются на изучении так называемых семейных лейкозов, исследовании частоты заболеваний среди родственников, ана-лизе частоты этих заболеваний среди близнецов, среди лиц с наследственными заболеваниями, характеризующимися разно-образными хромосомными аномалиями. Установлено, что случаи семейных лейкозов встречаются довольно редко. Поэтому мате-риалы литературы по данному вопросу базируются на обобще-нии сообщений об отдельных семьях, в которых имелись случаи заболевания членов семьи. Заболевание чаще зарегистрировано в одном поколении (около 60% всех наблюдений), как правило, у родных братьев и сестер, что не исключает возможности его развития под влиянием действия общих для заболевших факто-ров внешней среды. Примерно в 40% наблюдений семейного лейкоза заболевание возникло в двух—трех поколениях. По срав-нению с контрольной группой здоровых лиц отмечено только небольшое повышение риска заболевания гемобластомами среди родственников заболевших. По сравнению с другими нозологи-ческими формами несколько чаще наблюдался хронический лим-фолейкоз. Исходя из этого, некоторые авторы полагают, что в развитии хронического лимфолейкоза генетические факторы играют существенную роль. В мировой литературе описаны от-дельные семьи с высоким совпадением случаев заболевания различными формами лейкозов и лимфом (4—5 членов семьи).

В целом, согласно современным воззрениям, гемобластозы человека не представляют собой наследственные заболевания в обычном их понимании. Однако у некоторых людей имеется наследственная предрасположенность к этим заболеваниям, в реализации которой, видимо, ведущее значение принадлежит воздействию других факторов.

Более отчетливо значение генетических факторов в возникновении лейкозов у близнецов, особенно монозиготных. Представлены веские доказательства возрастания риска заболевания лейкозами при врожденных хромосомных аномалиях (болезнь Дауна, синдромы Блюма, Фанкони, Клайнфелтера и других). Установлено, что у лиц с первичной иммунологической недостаточностью частота злокачественных новообразований и гемобластозов выше, чем у людей с сохранным иммунитетом. Приобретенная дефектность иммунитета в результате иммунодепрессантной или лучевой терапии также является благоприятным фоном для их развития.

Сам лейкозный процесс оказывает влияние на иммунологическую реактивность организма. Нарушения иммунной защиты проявляются пониженной сопротивляемостью к инфекциям. Одной из причин склонности к инфекционным осложнениям у больных острым лейкозом служит гранулоцитопения, нарушение поглотительной и переваривающей способности фагоцитов. Антителообразование, как правило, не нарушено. Полихимиотерапия, подавляя клетки-предшественники гранулопоэза, также способствует развитию агранулоцитоза, снижению способности к антителообразованию. Содержание иммуноглобулинов различных классов при остром лейкозе обычно нормально. После химиотерапии и в процессе поддерживающего лечения, а также в терминальной фазе концентрация иммуноглобулинов снижается.

При хроническом лимфолейкозе наблюдается снижение содержания иммуноглобулинов одного, двух или всех классов, вплоть до полного отсутствия отдельных иммуноглобулинов.

Выявление специфических лейкозных антигенов в лейкозных клетках легло в основу различных видов иммунотерапии лейкозов, преимуществом которой является специфичность метода, избирательная направленность на лейкозные клетки — носители антигена и способность стимулировать собственные защитные силы организма.

Таким образом, развитие лейкоза является сложным процессом, обусловленным сочетанным действием многообразных внешних и внутренних факторов.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

В задачи данной области исследований входит выяснение закономерностей распространения гемобластозов (лейкозов и лимфом) среди населения и влияния различных факторов внешней

среды, а также эндогенных факторов на частоту их возникновения. Изучение этих вопросов имеет важное значение для выделения групп населения, подверженных повышенному риску заболевания, и разработки мероприятий по снижению частоты этих болезней и предупреждению их развития.

Сведения о размерах распространения гемобластозов основаны на данных официальной статистики, а также углубленных исследованиях, предусматривающих получение данных в отношении частных форм заболевания. Длительное время основным источником сведений являлись материалы смертности, которые официально регистрируются среди всего населения, причем в ряде стран уже на протяжении нескольких десятилетий. Учитывая, что гемобластозы относятся к заболеваниям с высокой летальностью, показатели смертности расценивались как эквивалент заболеваемости ими. В то же время наличие среди гемобластозов (как лейкозов, так и лимфом) нозологических форм с длительным многолетним течением, удлинение жизни части больных в последние годы под влиянием новых методов лечения лежит в основе некоторого расхождения между показателями смертности и заболеваемости, которое при некоторых формах является особенно очевидным. В связи с этим все большее значение придается изучению заболеваемости, отражающей число новых заболеваний среди населения в определенный период времени (обычно учитывают число заболевших в течение года).

Лейкозы и лимфомы зарегистрированы в различных странах мира, на всех пяти континентах земного шара. В развитых странах с хорошо налаженной регистрацией смертности эта группа составляет около 1% всех причин смерти населения. Настораживающим фактом является то, что, согласно имеющимся данным (США), гемобластозы наряду с инфекциями в последние годы являются одной из основных причин смерти детей до 15 лет.

По официальным сведениям различных стран, гемобластозы составляют около 6—10% в общей структуре смертности от злокачественных новообразований. В СССР на их долю приходится 6% всех смертей от опухолей (у мужчин — 6%, у женщин — 5,5%). Привлекает к себе внимание высокий удельный вес этой группы в структуре смертности от злокачественных новообразований в детском и юношеском возрасте (около 50%). По уровням заболеваемости гемобластозы стоят в СССР, а также в других государствах, на 6—7 месте среди различных локализаций опухолей. В большинстве стран соотношение лейкозов и лимфом либо близко 1:1, либо имеет место некоторое преобладание лейкозов. Только в отдельных государствах группа лимфом несколько превышает группу лейкозов (Великобритания, Норвегия, США). Следует учитывать, что уровни заболеваемости частными формами лейкозов и лимфом характеризуются определенным своеобразием возрастного распределения, отличаются среди мужчин и женщин, городского и сельского населе-

ния, различных национальных групп. В связи с этим различия в соотношении лейкозов и лимфом между странами в определенной мере объясняются разницей в возрастно-половой структуре населения, национального состава, доли городской и сельской популяции. Возможно также влияние некоторых расхождений в критериях диагностики и подходах к классификации случаев.

Сравнительные географические исследования выявили ряд особенностей в распространении лейкозов и лимфом, послуживших стимулом для разработки новых концепций причин развития этих заболеваний.

Установлено, что частота лейкозов в различных районах земного шара является неоднородной, о чем наиболее наглядно свидетельствует сопоставление стандартизованных показателей, устраняющих разницу в возрастном и половом составе населения сравниваемых территорий. Эти различия выявлены не только между странами, отличающимися по уровню медицинского обслуживания, но и между государствами с развитой службой здравоохранения, располагающими известными гематологическими школами. Лейкозы наиболее часто регистрируются среди населения Северной и Северо-Западной Европы (Норвегия, Швеция, Финляндия, Дания), в Канаде, США, Израиле. В этих странах стандартизованные показатели заболеваемости мужского населения находятся в границах 7,0—10,7 случаев на 100 000 чел., женского — 5,0—7,0 случаев. Средние уровни зарегистрированы в большинстве стран Европы, низкие — в странах Южной Америки, Восточной Азии, в том числе в Японии, имеющей хорошо развитую службу здравоохранения.

По данным Министерства здравоохранения СССР, заболеваемость гемобластозами в целом составляла в 1967 г. — 6,6, 1968 г. — 7,0, 1969 г. — 7,1, 1970 г. — 7,3, 1972 г. — 7,9, 1973 г. — 8,2 случая на 100 000 населения. В большинстве союзных республик гемобластозы стоят на 6—7 месте среди злокачественных новообразований, что близко к данным других стран. В 1972—1973 гг. нестандартизованные показатели заболеваемости мужского населения равнялись 9,0, женского — 7,2 случая, а стандартизованные соответственно 9,8 и 6,3 случая. Стандартизованные показатели смертности от лейкозов составили в 1970 г. у мужчин 4,4 случая, у женщин 2,9 случая. (Сборник «Злокачественные новообразования», М., 1974; Г. Ф. Церковный с соавт., 1975).

Результаты кооперированных научных исследований, выполненных под руководством Центрального НИИ гематологии и переливания крови, показывают, что среди гемобластозов первое место по числу заболевших занимает острый лейкоз, на долю которого приходится около 30% всех случаев заболеваний. Удельный вес лимфогранулематоза, хронического лимфолейкоза, лимфо- и ретикулосаркомы почти одинаков. Доля хроничес-

кого миелолейкоза почти вдвое меньше, чем каждой из предыдущих форм. Невысокий удельный вес имеют такие формы, как множественная миелома, хронический моноцитарный лейкоз, эритремия (табл. 17).

Таблица 17

Структура и среднегодовые показатели заболеваемости гемобластозами в СССР (по данным выборочных исследований 1968—1974 гг., все население, оба пола) (М. П. Хохлова и соавт., 1978)

Нозологические формы	Процент от общего числа заболевших	Нестандартизованные среднегодовые показатели заболеваемости на 100 000 населения	Расчетное число заболевших в год (в расчете на численность населения СССР по переписи 1970 г.)
Гемобластозы	100	10,7	25787
Лейкозы	61,5	6,6	15906
В том числе:			
острый лейкоз	29,1	3,1	7471
хронический лимфолейкоз	15,9	1,7	4097
хронический миелолейкоз	8,9	1,0	2410
эритремия	4,0	0,4	964
хронический моноцитарный лейкоз	3,6	0,4	964
Лимфомы	37,0	3,9	9399
в том числе:			
лимфогранулематоз	16,8	1,8	4338
лимфо- и ретикулосаркома	14,9	1,6	3856
множественная миелома	5,3	0,5	1205
Другие и неуточненные формы	1,5	0,2	482

Географические различия в распространении острых лейкозов и хронического миелолейкоза невелики. Опубликованные данные смертности от частных нозологических форм по различным странам свидетельствуют, что максимальные показатели смертности от острых лейкозов превышают минимальные всего в 2 раза, от хронического миелолейкоза — в 5 раз. Как видно из данных табл. 18, размах стандартизованных показателей заболеваемости этими формами лейкозов на территории СССР также является сравнительно небольшим. Значительным своеобразием характеризуется распространение хронического лимфолейкоза. Данная форма довольно часто встречается среди населения европейских стран, Канады, США, где на ее долю приходится, по данным различных авторов, от 15 до 40% всех случаев лейкозов. В отличие от этого хронический лимфолейкоз очень редко наблюдается в странах Юго-Восточной и Восточной Азии, в отношении которых имеются сведения о частоте лейкозов (Индия,

Среднегодовые стандартизованные показатели заболеваемости частными формами гемобластозов
(по данным выборочных исследований за 1972—1974 гг.)
(М. П. Хохлова с соавт., 1978)

Территория исследования	Все гемобластозы	Острый лейкоз	Хронический лимфолейкоз	Хронический миелолейкоз	Лимфограулематоз	Лимфо- и ретикуло-саркома	Множественная миелома
Эстонская ССР	14,3	3,5	3,6	0,6	2,0	2,3	1,0
Латвийская ССР	13,6	3,8	3,0	0,9	2,2	1,3	0,8
Литовская ССР	16,2	4,0	4,0	2,2	2,4	1,2	1,1
Белорусская ССР	12,6	4,0	2,7	1,1	2,0	1,7	0,8
Украинская ССР:							
Ивано-Франковская область	12,0	3,3	1,5	1,2	2,9	1,9	0,8
Херсонская область	10,1	1,8	2,4	1,5	0,9	1,8	0,3
Молдавская ССР	11,1	3,4	1,2	0,6	1,4	3,5	0,7
Грузинская ССР	10,3	3,1	0,8	0,8	2,1	1,5	0,7
Армянская ССР	11,2	4,0	1,6	1,2	2,5	1,1	0,3
Узбекская ССР:							
Самаркандская область	7,4	2,0	0,4	0,9	0,9	2,8	0,3
Ташкентская область*	8,1	2,1	0,9	1,1	1,2	1,4	0,4
Киргизская ССР	9,7	2,7	0,9	1,3	1,4	2,2	0,7
Ленинградская область	9,0	2,5	1,1	0,8	2,4	1,1	0,6
Московская область	11,7	2,9	2,2	0,8	1,8	1,5	0,4
Кировская »	10,5	3,1	1,6	0,7	1,7	1,7	0,7
Куйбышевская »	13,6	4,3	1,8	1,1	2,3	2,1	0,9
Башкирская АССР	11,5	4,1	1,6	0,8	2,6	1,7	0,5
Новосибирская область*	12,0	3,4	2,4	1,0	2,0	1,5	0,8
Омская »	15,8	2,7	2,4	1,2	3,1	3,2	0,9
Иркутская »	13,2	3,0	2,4	1,0	2,3	2,3	0,9
Сахалинская »	13,5	3,0	2,7	1,0	2,4	2,8	0,9

* Данные за 1968—1971 гг.

Филиппины, Сингапур, Япония). Наиболее доказательны в этом отношении данные по Японии, которая относится к числу развитых стран и имеет возрастной состав населения, близкий к европейским странам. Так, смертность от хронического лимфолейкоза в Японии в 39,3 раза меньше, чем в США, и в 91,8 — чем в Швеции. Проведенные в последние годы в Японии углубленные исследования, основанные на комплексном использовании различных источников информации о заболевших и предусматривающие уточнение диагноза по цито- и гистологическим данным, подтвердили редкость лимфоцитарных форм лейкозов, особенно хронического лимфолейкоза. Результаты углубленного изучения заболеваемости частными формами гемобластозов на ряде территорий СССР также свидетельствуют о постепенном снижении

частоты хронического лимфолейкоза в направлении с северо-запада на юго-восток. Так, наиболее высокие показатели заболеваемости этой формой хронического лейкоза зарегистрированы на территории республик Прибалтики, а низкие — республик Средней Азии. Максимальный стандартизованный показатель превышает минимальный в 10 раз. Разработка материалов в Киргизской ССР, Самаркандской и Ташкентской областях Узбекской ССР показала, что уровни заболеваемости хроническим лимфолейкозом среди киргизского и узбекского населения статистически достоверно ниже, чем среди русского, постоянно проживающего на этих территориях. Имеются сведения, что хронический лимфолейкоз редко наблюдается у японцев и китайцев, живущих в других странах (США). Отмечен высокий удельный вес хронического лимфолейкоза среди евреев. Столь существенная разница в частоте данной формы лейкоза среди различных национально-этнических групп населения свидетельствует в пользу того, что генетическим факторам принадлежит определенное значение в его развитии. На это указывает и анализ семейных лейкозов, среди которых преобладает хронический лимфолейкоз.

Географическое распространение злокачественных лимфом также характеризуется определенными особенностями, которые, однако, отличаются от лейкозов. Особое внимание в этом аспекте привлекает к себе злокачественная лимфома Беркитта, встречающаяся преимущественно в Экваториальной Африке среди африканского населения детского и юношеского возраста. Вторая эндемическая зона лимфомы Беркитта выявлена в Новой Гвинее. За пределами этих территорий, в других странах, в том числе в СССР, зарегистрированы только отдельные случаи лимфомы Беркитта. Отчетливая зональность географического распространения данной формы злокачественной лимфомы, причем в районах со своеобразными климатическими условиями, послужила основанием для предположения о ее вирусной этиологии, что в значительной мере подкрепляется данными вирусологических исследований последних лет. Примечательно, что в эндемической зоне лимфомы Беркитта у африканских детей редко возникает лимфобластный лейкоз. При сопоставлении заболеваемости злокачественными новообразованиями детей Уганды и Норвегии установлено, что хотя частота заболеваний опухолями в целом сходна между собой, соотношение лейкозов и лимфом весьма различается (соответственно 1 : 10 и 3 : 1).

В отличие от хронического лимфолейкоза, в странах Восточной Азии (Япония), субтропической зоне Африки (Нигерия) часто встречается лимфосаркома и ретикулосаркома. Установлено, что и на территории Советского Союза среди населения республик Средней Азии при низкой частоте хронического лимфолейкоза уровни заболеваемости лимфо- и ретикулосаркомой не отличаются от других районов страны.

Другим примером зональности лимфом является редкая болезнь альфа-тяжелых цепей, случаи заболевания которой описаны преимущественно у жителей бассейна Средиземного моря.

Сравнительно небольшим является диапазон показателей заболеваемости лимфогранулематозом, однако и в отношении этой формы выявлены некоторые особенности распространения. Так, в Латинской Америке по сравнению с другими территориями лимфогранулематоз довольно часто встречается среди детей, причем его возрастное распределение и гистологический тип отличаются от наблюдаемых в европейских странах.

Хотя информация о частоте заболеваний отдельными нозологическими формами гемобластозов в различных странах мира еще является неполной, накопленные факты уже дают основание выделить ряд основных регионарных особенностей в распространении этой группы заболеваний (табл. 19).

Таблица 19

Географическое распространение лейкозов и лимфом (по J. Bernard, 1975)

Территория	Нозологические формы*
Северная Европа Северная Америка	Острый лейкоз Хронический миелолейкоз Хронический лимфолейкоз
Бассейн Средиземного моря Экваториальная Африка Латинская Америка	Лимфогранулематоз у взрослых Злокачественная лимфома кишечника Лимфома Беркитта Отсутствие или редкие случаи лимфомы Беркитта
Восточная Азия	Лимфогранулематоз у детей Ретикулосаркома Отсутствие или редкие случаи хронического лимфолейкоза

* Указаны преобладающие формы гемобластозов.

С начала настоящего столетия отмечено постепенное возрастание показателей смертности от лейкозов, которые, как показано, не связано с имеющим место постепенным увеличением доли лиц старших возрастных групп. Так, в период 1920—1960 гг. показатели смертности от лейкозов увеличились во многих развитых странах в 4—5 раз. Данный факт рассматривается рядом исследователей как свидетельство нарастания лейкозогенных агентов в окружающей среде вследствие ее загрязнения. Более обоснованным является другое предположение, а именно, что столь выраженное возрастание показателей наряду с истинным увеличением числа случаев заболеваний объясняется и такими причинами, как совершенствование диагностики лейкозов, регистрация причин смерти, изменение структуры

смертности населения вследствие отчетливого снижения летальности от инфекционных заболеваний.

С начала 60-х годов во многих странах мира зарегистрирована склонность к стабилизации смертности от лейкозов. Остаются открытым вопрос, связана эта стабилизация (особенно очевидная в детском возрасте) с удлинением жизни больных или отражает замедление темпов роста заболеваемости. По данным кооперированных исследований, проведенных у нас в стране, на большинстве обследованных территорий в изученный период (1968—1974 гг.) уровни заболеваемости гемобластозами в целом, а также частными нозологическими формами оставались стабильными. Лишь на отдельных территориях отмечена склонность к их изменению как в направлении возрастания показателей, так и их снижения. Опубликованные в этой области немногочисленные данные по другим странам указывают, что тенденции динамики заболеваемости различными формами неоднозначны.

В связи с увеличением продолжительности жизни больных под влиянием лечения установлено постепенное увеличение численности контингентов больных лейкозами и лимфомами, состоящих на учете в лечебных учреждениях. Есть основания ожидать дальнейшего возрастания численности контингентов этих больных также в связи с тенденцией к увеличению среди населения многих развитых стран доли лиц пожилого и старческого возраста.

Эпидемиологические исследования имели существенное значение в установлении лейкозогенного действия ионизирующей радиации и принесли доказательства роли некоторых химических веществ в развитии лейкозов (см. раздел «Этиология и патогенез»). Результаты этих работ послужили основанием для резкого сокращения облучений *in utero* плода, принятого с диагностической целью в акушерской практике некоторых стран, а также облучений увеличенной вилочковой железы у детей. Именно с этим обстоятельством ряд авторов связывают стабилизацию и даже снижение показателей смертности от острых лейкозов у детей до 5 лет, зарегистрированные с начала 60-х годов в США, Японии, Норвегии.

Данные эпидемиологии свидетельствуют о том, что важную роль в частоте возникновения гемобластозов играют факторы внутренней среды организма, особенно состояние иммунологической реактивности, гормональный профиль. Доказательством этого являются прежде всего особенности возрастного распределения частных форм гемобластозов, различия в частоте заболеваний мужчин и женщин.

При острых лейкозах наиболее высокие показатели заболеваемости и смертности зарегистрированы у детей до 4 лет и у лиц старше 50 лет. Первый пик обусловлен преимущественно острым лимфобластным лейкозом. Хронический лимфолейкоз

не встречается у детей и лиц молодого возраста, его частота увеличивается среди лиц старше 40 лет и достигает наиболее высокого уровня у лиц старческого возраста. Сходное возрастное распределение имеют хронический миелолейкоз и эритремия, однако эти формы изредка наблюдаются у молодых людей, а в старческом возрасте уровни заболеваемости ими ниже, чем при хроническом лимфолейкозе.

Случаи заболевания лимфогранулематозом встречаются в различном возрасте, однако с неодинаковой частотой. В развитых странах частота заболеваний детей низкая, первый подъем показателей заболеваемости отмечен в 20—30 лет и второй — в пожилом возрасте. На основании сравнительного анализа показано, что в отличие от этого в странах с низким экономическим уровнем (Колумбия, Нигерия) характерна высокая заболеваемость лимфогранулематозом детей с преобладанием у них неблагоприятных по прогнозу гистологических типов. Высказано предположение, что существенное значение имеет иммунологическая недостаточность, возникающая у детей в связи с низким жизненным уровнем. Лимфосаркомой и ретикулосаркомой болеют люди всех возрастных групп, в том числе и дети. Однако, среди лиц пожилого возраста эти заболевания встречаются чаще. В отличие от этого злокачественная лимфома Беркитта чаще наблюдается в детском и юношеском возрастах и очень редко у лиц в возрасте старше 30 лет. Миеломная болезнь чаще встречается среди лиц пожилого и старческого возраста и как все формы гемобластозов характеризуется возрастанием показателей заболеваемости в старших возрастных группах.

При всех формах гемобластозов заболеваемость мужчин выше, чем женщин. Эти различия наиболее очевидны в молодом и старческом возрасте. Особенно велика разница в частоте заболеваний хроническим лимфолейкозом у лиц старше 60 лет. Примечательно, что вышеуказанные особенности возрастного распределения и соотношения полов сходны у населения различных территорий земного шара, что еще раз указывает на важную роль возраста и пола в частоте возникновения болезни. Заметное увеличение уровней заболеваемости гемобластозами по мере старения является одним из свидетельств важного значения иммунологической реактивности в развитии болезни. Доказательством этого служит также более высокая частота этой группы заболеваний (главным образом лимфом и лейкозов лимфоидного происхождения) при врожденных иммунодефицитных состояниях, приобретенных нарушениях иммунитета, о чем уже писалось выше. Показано, что в семьях с несколькими случаями заболевания гемобластозами иммунологические нарушения имеются и у родственников больных (снижение трансформации лимфоцитов с ФГА, нарушение содержания сывороточных иммуноглобулинов, угнетение реакции гиперчувствительности замедленного типа).

В последние годы начато изучение особенностей распределения антигенов HLA у больных лейкозами и их родственников. Основанием для разработки этого нового направления послужили экспериментальные данные, показавшие, что у мышей чувствительность к вирусу лейкоза Гросса четко коррелирует с локусами антигенов гистосовместимости системы HLA. В то же время установлено, что гены этой системы тесно связаны с генами иммунного ответа, ответственными за контроль и распознавание различных антигенных детерминант, в том числе вируса. В связи с этим определение частоты встречаемости антигенов HLA при гемобластозах приобретает исключительный интерес как в аспекте изучения этиологии этих заболеваний, так и поисков фенотипических маркеров болезни. Начатые в этом направлении исследования свидетельствуют в пользу взаимосвязи лейкоцитарных антигенов человека с гемобластозами. Уточнение этих ассоциаций, их расшифровка и определение области практического применения — задача будущих работ.

Эпидемиологические исследования гипотезы вирусной этиологии гемобластозов человека сосредоточены главным образом на выяснении возможности передачи этих заболеваний горизонтальным путем по типу инфекционных заболеваний. При анализе соотношения случаев заболевания по их территориальному расположению и времени возникновения в ряде работ получены доказательства статистически доказуемых очаговых скоплений (агрегаций) лейкозов и лимфом. Привлекает внимание факт, что параметры агрегаций, выявленные на различных территориях, близки между собой: наибольшее расстояние между местом жительства заболевших составляло 4,5 км, а срок между временем установления диагноза 1,5 года. Эти данные могут рассматриваться как одно из косвенных доказательств вирусной этиологии болезни. Представляет интерес тот факт, что наибольший территориальный параметр установлен для очаговых скоплений лимфомы Беркитта, что согласуется с предположением о возможной трансмиссии вируса кровососущими насекомыми. Дальнейшие исследования очаговых скоплений должны предусматривать проведение в этих зонах сероэпидемиологических исследований с использованием различных вирусных антигенов (кандидатов в этиологические агенты гемобластозов человека), а также изучение возможного вклада в возникновение агрегаций различных внешних и внутренних факторов. Последнее является особенно важным в свете современных представлений о существовании эндогенных вирусов. Представляет также интерес расширение географии исследований. Для изучения вирусной гипотезы лейкозов человека используются разнообразные эпидемиологические подходы, а именно: изучение частоты заболеваний гемобластозами среди некровных родственников и соседей заболевших; среди лиц, контактировавших с больными, лиц, которым проводилось переливание крови от доноров, впослед-

ствии заболевших гемобластозами, детей, родившихся от матерей, больных лейкозами, или родителей, заболевших впоследствии. Ввиду сложности организации таких исследований указанные методические подходы применены пока в отдельных работах, результаты которых не содержат четких доказательств трансмиссии вирусного агента.

Установление вирусной этиологии гемобластозов ряда млекопитающих послужило основанием для интенсивных эпидемиологических исследований связи между этими заболеваниями у человека и домашних животных. Основное внимание сосредоточено на выяснении корреляций с лейкозом крупного рогатого скота, кошек и собак, то есть животных, наиболее тесно связанных с человеком. Было показано, что вирус лейкоза кошек (ВЛК), открытый в 1964 г., способен размножаться в культуре клеток человека. Установлено, что в популяции кошек этот вирус распространяется как вертикальным, так и горизонтальным путем. Недавно представлены убедительные доказательства того, что среди крупного рогатого скота вирус бычьего лейкоза (ВБЛ) также может передаваться обоими способами. Однако в эпидемиологических исследованиях не удалось установить связи между заболеванием гемобластозами людей и вышеуказанных домашних животных. В последние годы начаты сероэпидемиологические исследования, направленные на обнаружение у людей антигенов этих вирусов (ВКЛ и ВБЛ) и антител к ним, в том числе с использованием высокочувствительного радиоиммунного теста. Обследованию подвергались сотрудники, работающие с ВКЛ в лабораториях. В отношении ВБЛ обследованы лица, контактирующие по профессии с крупным рогатым скотом, в том числе больным лейкозом. Все проведенные к настоящему времени работы дали отрицательные результаты. На основании этого высказывается предположение, что вышеуказанные лейкозные вирусы домашних животных, видимо, не инфицируют человека. Однако, согласно общему мнению, для окончательных выводов об отсутствии опасности для человека гемобластозов домашних животных необходимы дальнейшие исследования, учитывая, что многие кардинальные вопросы биологии опухолевых, в том числе лейкозных вирусов, изучены еще недостаточно.

Таким образом, данные эпидемиологических исследований, охватывающих большие популяционные группы, принесли доказательства роли ряда экзогенных и эндогенных факторов в развитии гемобластозов. Они свидетельствуют о том, что эпидемиологические характеристики частных форм отличаются определенным своеобразием. Показано, что относительный риск развития заболевания возрастает при сочетанном воздействии нескольких факторов. Поэтому задачей дальнейших работ является выделение комплексов факторов повышенного риска заболевания частными формами гемобластозов.

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Алексеев Н. А., Воронцов И. М. Лейкозы у детей, Л., 1979.
- Бергольц В. М., Кисляк Н. С., Еремеев В. С. Иммунология и иммунотерапия лейкоза. М., «Медицина», 1978, с. 404.
- Волкова М. А. Амбулаторное лечение и диспансеризация больных хроническими лейкозами, М., 1979.
- Демидова А. В., Норуджан А., Илтин Г. П. К вопросу об эффективности спленэктомии при хронических лимфопролиферативных заболеваниях.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1979, № 11, с. 32.
- Дурнов Л. А., Ермаков Е. С., Семенов К. В. Злокачественные лимфомы у детей. М., 1979.
- Кисляк Н. С., Ленская Р. М. Клетки крови у детей в норме и патологии. М., «Медицина», 1978, с. 175.
- Ковалева Л. Г. Острые лейкозы, М., 1978.
- Козинец Г. И., Файнштейн Ф. Э., Хохлова М. П., Зедгендзе И. Ш. Морфологические особенности острых лейкозов. Тбилиси, 1979, с. 211.
- Мосягина Е. Н., Владимирская Е. Б., Торубарова Н. А., Мызина Н. В. Кинетика форменных элементов крови. М., 1976.
- Современные проблемы хронического лимфолейкоза. Материалы к красной конференции терапевтов и гематологов (под редакцией В. Н. Лебедева). Сочи, 1972, с. 195.
- Яворский Л. И., Велик Л. В., Пушкарев И. А., Хелбич В., Шторх Х. Моноклоновая макроглобулинемия и лимфопролиферативные заболевания.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1979, № 12, с. 25.

ЛЕЙКОЗЫ

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕЙКОЗОВ

Классификация лейкозов, так же как и других заболеваний, по мере накопления новых данных постоянно совершенствуется. В последние годы в нее внесены существенные изменения, соответствующие возросшему уровню знаний.

Вопросы диагностики и прогнозирования лейкозов, дифференцированной терапии и оценки ее результатов, получение адекватных сведений о частоте распространения отдельных форм заболевания среди населения невозможны без наличия рациональной единой классификации.

Однако, создание такой классификации лейкозов до сих пор вызывает определенные трудности, поскольку ряд вопросов, касающихся особенностей физиологии и патологии кроветворной системы человека, недостаточно изучены. Основываясь на данных, характеризующих нормальное кроветворение, представляется, что поражение при лейкозах происходит на уровнях детерминированных родоначальных (стволовых) клеток или ранних клеточных предшественников. Возможно, что первичные плюрипотентные родоначальные клетки не поражаются или поражаются частично, иначе трудно объяснить наличие ремиссий. Все это позволяет рассматривать лейкозы как заболевание ранних клеточных предшественников гемопоэза. Теоретически можно предположить возникновение лейкоза, связанного с поражением

отдельных ростков кроветворной ткани, что подтверждается клиническими наблюдениями.

Начиная с первых классификаций, предложенных еще в конце прошлого столетия, и до настоящего времени лейкозы подразделяют на острые и хронические (рис. 22). Следует подчеркнуть, что это подразделение основывается не на различии в длительности течения заболевания, а, главным образом, на особенностях морфологической характеристики лейкозных клеток. К острым лейкозам относят формы, при которых морфологический субстрат опухолевых разрастаний и соответственно клетки, циркулирующие в периферической крови, представлены недифференцированными или малодифференцированными элементами (бластные клетки). В группу хронических лейкозов включают формы, при которых клетки, образующие лейкозные инфильт-

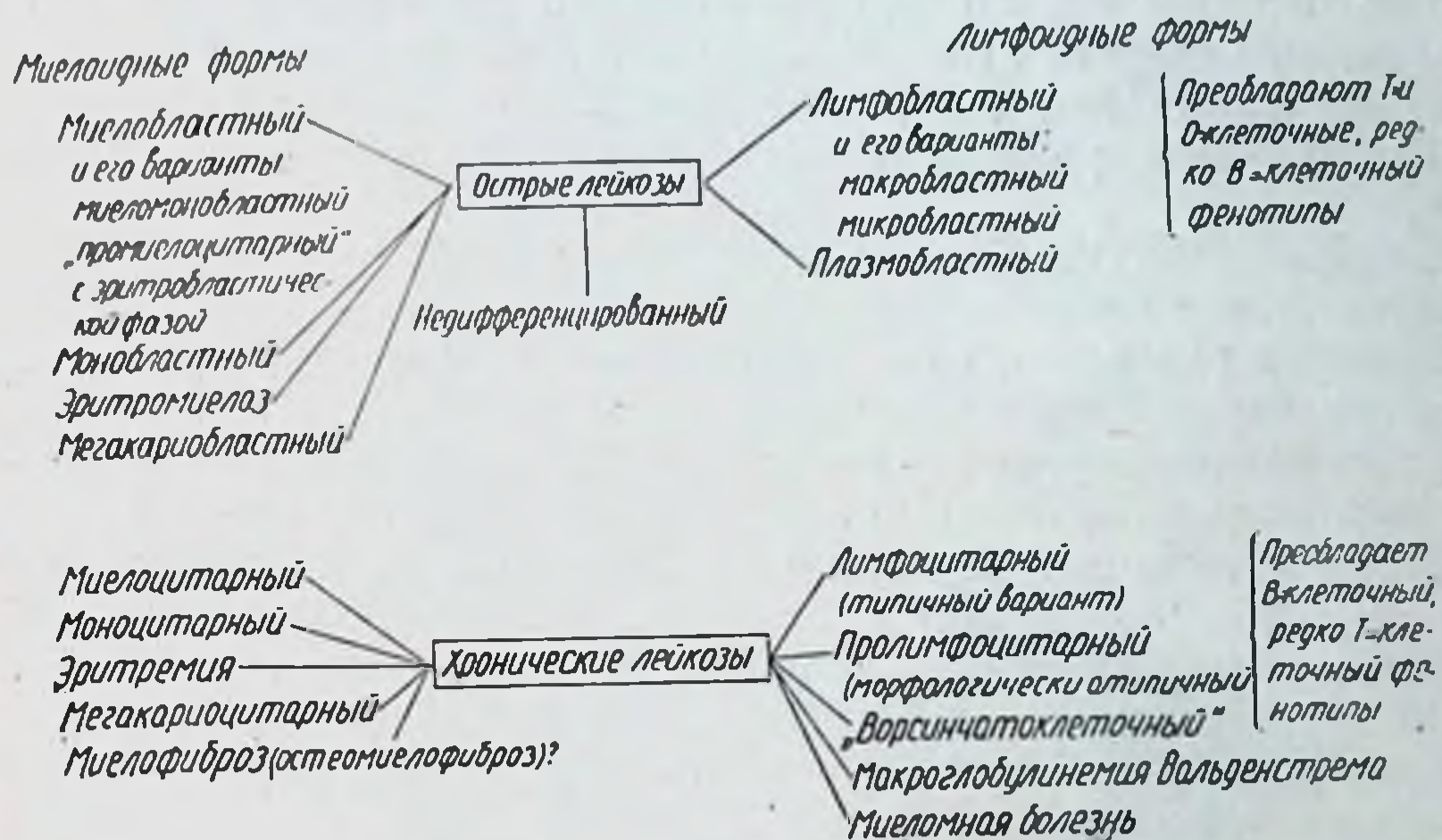


Рис. 22. Схема классификации лейкозов.

раты и выявляемые в периферической крови, морфологически сходны с кроветворными элементами, достигшими того или иного уровня дифференцировки.

Полученные в последние два десятилетия новые важные сведения о нормальном гемопоэзе, морфо-функциональных свойствах нормальных кроветворных элементов и лейкозных клеток послужили основанием для пересмотра классификации лейкозов, а также разработки более четких критериев дифференциации различных форм.

Общепризнанно, что при современном уровне знаний наиболее очерченными стабильными признаками, позволяющими проводить разграничение частных нозологических форм лейкозов уже на ранних этапах их развития, следует считать морфо-функциональные особенности лейкозных клеток, присущие отдельным формам и их вариантам.

Указанные критерии положены в основу современных классификаций лейкозов, предложенных рядом авторов, а также Международной классификации этих заболеваний, опубликованной ВОЗ в 1976 г.

Острые лейкозы, исходя из особенностей цитохимических свойств лейкозных клеток, в большинстве современных классификаций подразделяют на недифференцированный, миелобластный, промиелоцитарный, эритромиелоз, монобластный, лимфобластный, мегакариобластный. В некоторых классификациях предлагается выделять и другие формы острого лейкоза, что свидетельствует об отсутствии единой точки зрения в отношении разграничения и номенклатуры этой группы заболеваний.

Так, в литературе еще нет полной договоренности относительно миеломонобластного лейкоза. Существуют точки зрения, согласно которым его следует расценивать либо как вариант монобластного острого лейкоза, либо как самостоятельную форму. В то же время ряд авторов считают, что миеломонобластный лейкоз является разновидностью острого миелобластного лейкоза.

Следует отметить, что термин «острый промиелоцитарный лейкоз», широко используемый в литературе, в значительной мере является условным. При этом имеется в виду только внешнее сходство характерных для него бластных клеток, цитоплазма которых богата крупной зернистостью (см. рис. 22), с промиелоцитами — кроветворными клетками, находящимися уже на определенной стадии дифференциации. Хорошо известно также, что сам по себе промиелоцит обладает ограниченными пролиферативными возможностями. Видимо, учитывая цитохимические данные, так называемый острый промиелоцитарный лейкоз правильнее расценивать как одну из разновидностей острого миелобластного лейкоза.

Трудно согласиться с употребляемым некоторыми авторами термином «гистиомонобластный лейкоз». Такое обозначение подразумевает сочетанное поражение монобластов и гистиоцитов, то есть клеток, находящихся на разных стадиях дифференциации, хотя и относящихся к одному ряду. Учитывая морфо-функциональные особенности бластных клеток при данной форме, логичнее обозначать ее термином «острый монобластный лейкоз».

Имеющиеся данные позволяют утверждать, что при остром лимфобластном лейкозе, как и при миелобластном, лейкозные клетки неоднородны по своим структурным и функциональным особенностям, в частности иммунологическим характеристикам. Некоторые авторы выделяют цитологические варианты лимфобластного лейкоза в зависимости от размеров бластных клеток и отмечают некоторые различия в клинической картине и чувствительности к терапии при каждом из них.

Изучение иммунологических маркеров и ультраструктурный

анализ с помощью трансмиссионной и сканирующей электронной микроскопии в сочетании с цитохимическими исследованиями позволяет выделять О-, Т-, В-варианты острого лимфобластного лейкоза.

К настоящему времени еще не сложилось единого мнения в отношении эритромиелоза. Согласно взглядам одних авторов, он рассматривается как самостоятельная форма острого лейкоза, по мнению других — эритромиелоз представляет лишь фазу, иногда наблюдающуюся в течение острого миелобластного лейкоза.

Острый плазмобластный и острый мегакариобластный лейкозы относятся к редким формам заболевания, что само по себе еще не может служить основанием для отрицания их существования.

Некоторые авторы предлагают выделять в качестве самостоятельных форм «малоцентную» форму острого лейкоза и острый лимфобластный лейкоз детей. Если согласиться с такой точкой зрения, логично встал бы вопрос о выделении лейкозов с выраженной бластно трансформацией («многоцентной» формы), лейкозов молодого и старческого возраста и т. д. В результате нарушился бы общепризнанный единый принцип построения классификации острых лейкозов с учетом морфо-функциональных характеристик лейкозных клеток и оказалось бы, что в основу ее положены три не связанных между собой признака: цитохимические особенности бластных клеток, степень выраженности бластной трансформации и возраст больных.

Внесены некоторые коррективы и в классификацию хронических лейкозов. Накопленные данные послужили основанием для выделения среди хронических миело- и лимфолейкозов отдельных вариантов заболевания.

Так, общепризнана целесообразность выделения двух вариантов хронического миелолейкоза — с наличием и отсутствием Ph'-хромосомы.

Редкими формами хронического миелоидного лейкоза являются моноцитарный и особенно мегакариоцитарный лейкоз.

Заболевание, описываемое как эссенциальная геморрагическая тромбоцитемия и относимое к миелопролиферативным процессам, существенно отличается от лейкозов.

По сущности возникающих изменений и характеру системного пролиферативного процесса, протекающего с поражением костного мозга, весьма близка к лейкозам эритремия.

В последние годы описаны морфологические варианты хронического лимфолейкоза, многообразие клинических проявлений которого отмечалось уже давно. Наряду с наиболее частой типичной лимфоцитарной формой выделены редкие варианты — морфологически атипичный, некоторыми авторами описанный как «пролимфоцитарный» и «ворсинчатоклеточный» лейкоз. Они, как правило, представлены В-клеточным фенотипом.

Т-клеточный вариант хронического лимфолейкоза диагностируется редко. Такие злокачественные лимфопролиферативные процессы, как фунгоидный микоз и синдром Сезари, характеризуются Т-клеточной пролиферацией.

К лимфоидным формам лейкозов В-клеточного фенотипа относят также миеломную болезнь и макроглобулинемию Вальденстрема, объединяемые в некоторых классификациях в группу злокачественных иммунопролиферативных заболеваний.

Миелофиброз (остеомиелофиброз), являющийся миелопролиферативным заболеванием, характеризуется вместе с тем прогрессирующим фиброзом, сочетающимся с новообразованием несовершенных костных структур и очагами полиморфно-клеточного гетеротопного кроветворения. В связи с этим вопрос обоснованности включения миелофиброза в группу лейкозов остается спорным.

Таким образом, в настоящее время сложились единые взгляды в отношении целесообразности выделения в классификации отдельных форм и вариантов лейкозов с достаточно подробными морфо-функциональными характеристиками. Вместе с тем, нет еще единого мнения относительно обоснованности выделения отдельных, сравнительно редко встречающихся, форм заболевания. Дальнейшие исследования позволят определить их место в классификации лейкозов.

ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

Клиника и диагностика. Частота форм и вариантов острых лейкозов различна в определенных возрастных группах. По материалам I гематологической клиники ЦНИИГПК, среди 500 взрослых больных острыми лейкозами наиболее часто встречались миелобластная и лимфобластная форма. Недифференцированный и монобластный острые лейкозы наблюдались значительно реже. Редко диагностируются также миеломонобластный и промиелоцитарный варианты заболевания. В то же время отмечено, что в сравнительно малочисленной группе больных юношеского возраста чаще наблюдали лимфобластный и недифференцированные формы.

Частота различных вариантов острых лейкозов у взрослых больных представлена ниже.

<i>Варианты заболевания</i>	<i>Частота, в %</i>
Миелобластный	55
Лимфобластный	31
Миеломонобластный	6
Монобластный	3,6
Недифференцированный	2,5
Промиелоцитарный	1,9

Клиническая картина острых лейкозов складывается из анемического, гиперпластического, геморрагического и интоксикационного синдромов.

Нередкими спутниками заболевания являются язвенно-некротический синдром, бактериальные инфекции.

В самом начальном периоде становления лейкоза больные часто сохраняют работоспособность и при обращении к врачу по поводу другого заболевания не всегда удается заподозрить острый лейкоз.

Заболевание может быть выявлено случайно при профилактическом осмотре, обследовании в связи с направлением на санаторно-курортное лечение. В гемограмме в этот период уже выявляют бластные клетки в разном количестве, либо абсолютный лимфоцитоз; общее число лейкоцитов может быть увеличено или уменьшено, имеется тенденция к анемии и тромбоцитопении. При осмотре больного врач чаще не обнаруживает увеличения печени, селезенки, лимфатических узлов.

Иногда при первом обследовании изменения в периферической крови бывают очень незначительны или вовсе отсутствуют, вместе с тем врач может выявить некоторое увеличение селезенки, периферических лимфатических узлов. В подобных случаях верификация диагноза основывается на данных миелограммы. Как правило, процент бластных форм в миелограмме бывает достаточно высоким, исключение составляют случаи заболевания, отличительной особенностью которых является наличие в костном мозге и крови небольшого количества (менее 15—20%) бластов (так называемый малоцентный вариант острого лейкоза).

Хотя степень выраженности каждого из отмеченных клинических синдромов и их сочетания в фазе развернутой клинической картины не всегда четко очерчены, тем не менее, отдельные морфологические формы заболевания имеют определенные характерные клинические симптомы.

Острый миелобластный лейкоз, с присущими ему острым началом и быстрым развитием клинических симптомов, характеризуется значительно выраженными анемией и кровоточивостью, обусловленной прежде всего тромбоцитопенией. Часто отмечается лихорадка, которая может быть связана как с самим лейкозным процессом, так и с сопутствующими бактериальными инфекциями. Больные нередко отмечают боли в костях. При глубокой гранулоцитопении (гранулоцитов менее 1000 в 1 мкл) обычно возникают язвенно-некротические поражения слизистых оболочек различной локализации (ротовая полость, глотка, пищевод, кишечник), развивается септицемия, имеют место признаки общей интоксикации. Селезенка, лимфатические узлы и печень на ранних этапах течения болезни часто не увеличены.

В отличие от острого миелобластного лейкоза острый лим-

фобластный лейкоз характеризуется менее бурным прогрессированием процесса, хотя уже в начальном периоде болезни выявляют увеличение лимфатических узлов, селезенки и печени; другие клинические симптомы — анемия, геморрагический синдром, стоматит, оссалгии, интоксикация — в начале заболевания либо отсутствуют, либо выражены нерезко.

К редким формам острых лейкозов относятся миеломонобластный, монобластный и промиелоцитарный, рассматривающиеся как субварианты миелобластного лейкоза.

Миеломонобластный и монобластный острые лейкозы по своему клиническому течению мало отличаются от миелобластной формы заболевания. Для них особенно характерны выраженная интоксикация, язвенно-некротические процессы (рис. 23),

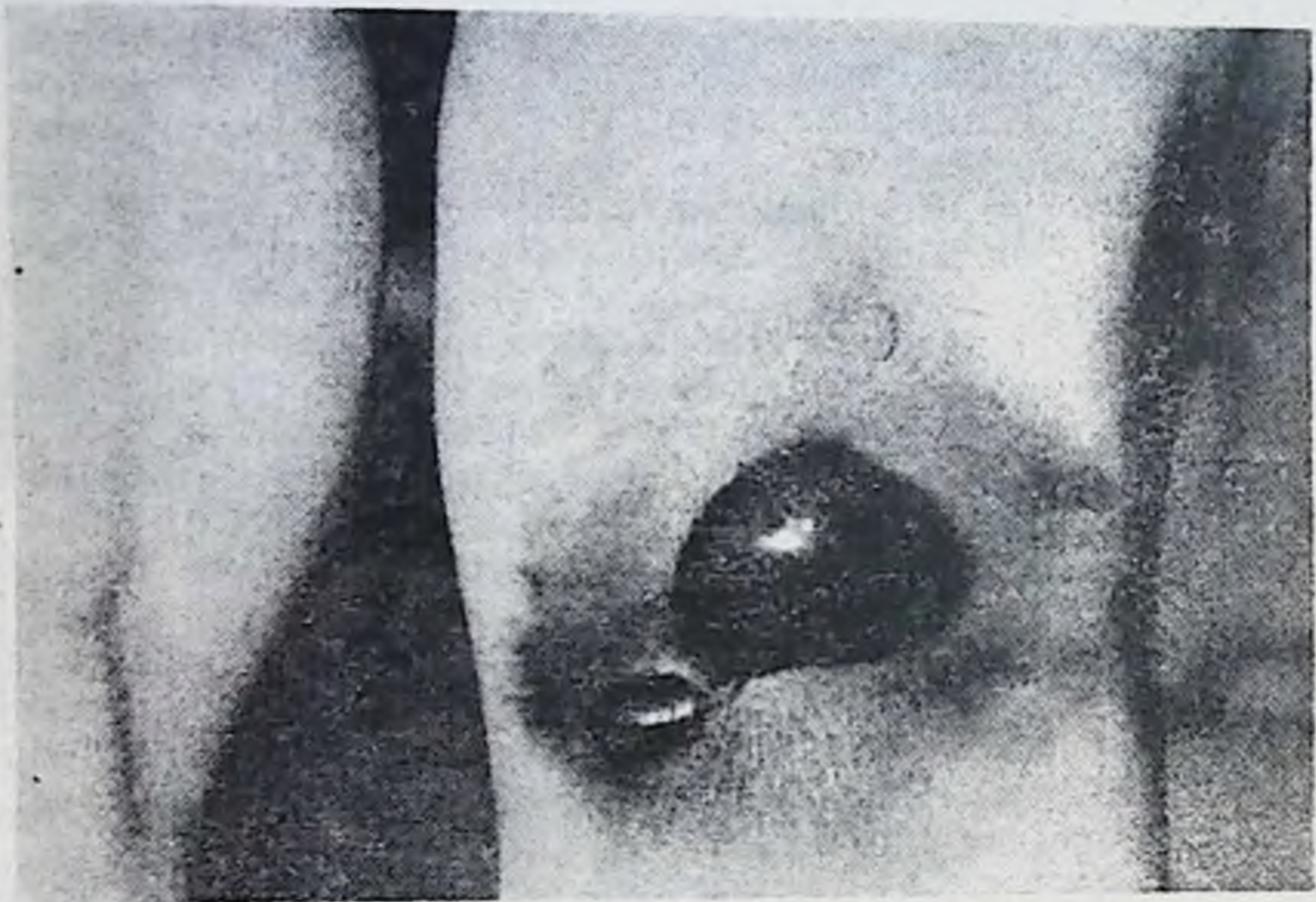


Рис. 23. Некротические очаги с отслойкой эпидермиса и выпотом у больной с острым миеломонобластным лейкозом.

нередко удается обнаружить гипертрофию десен, обусловленную лейкозной инфильтрацией (рис. 24).

При остром промиелоцитарном лейкозе одним из ведущих клинических признаков является резко выраженный геморрагический синдром, сопровождающийся тяжелой интоксикацией и развитием язвенно-некротических поражений. Периферические лимфатические узлы, селезенка и печень обычно не увеличены. Непосредственной причиной смерти при этом варианте лейкоза часто являются кровоизлияния в головной мозг.

У отдельных больных острым миелобластным лейкозом на-

чальный этап заболевания характеризуется так называемой эритробластической фазой, в период которой в костном мозге обнаруживают большое количество эритробластов, содержащих два, три нередко перекрученных ядра. Эта фаза сменяется довольно быстро миелобластозом костного мозга.

При редко описываемом остром эритромиелозе, как правило, периферические лимфоузлы, печень, селезенка не увеличены. Эритробластоз костного мозга, имеющий черты клеточного атипизма, сочетается с нормо- или гиперхромной анемией, лейкоцитозом и тромбоцитопенией. Обычно наблюдается иктеричность, обусловленная распадом эритроидных элементов.



Рис. 24. Гиперпластический гингивит при остром монобластном лейкозе.

В качестве очень редких форм приводят описания единичных больных с плазмобластным и мегакариобластным острыми лейкозами.

Для плазмобластного лейкоза характерно наличие плазмобластов и плазмоцитов в костном мозге и периферической крови, парапротеинемия. При мегакариобластном лейкозе обнаруживают мегакариобласты, гипертромбоцитоз.

Наряду с этими изменениями при обеих формах обнаруживают недифференцированные бласты; могут иметь место увеличение селезенки, печени и лимфатических узлов, лейкемиды кожи.

Частота различных клинических проявлений острого лейкоза (%)

Варианты острых лейкозов	Всего больных	Острое начало	Температура выше 38°	Геморрагии	Явно-некротические проявления
Миелобластный	151	61	55	61	35
Лимфобластный	129	55	48	41	11
Редкие варианты	20	60—100	70	70—100	30—80

Клинические проявления при наиболее часто встречающихся редких вариантах острых лейкозов представлены в табл. 20.

Диагноз острого лейкоза в большинстве случаев удается поставить на основании гемограммы. Однако, в недостаточно ясных случаях диагноз подтверждается изучением пунктата костного мозга, в котором, как правило, обнаруживают значительное количество бластных клеток, вплоть до полного замещения элементов нормального кроветворения. В случаях, когда в миелограмме бластные клетки составляют всего 10—20% миелокариоцитов с целью верификации диагноза производят трепано-биопсию костного мозга. Обнаружение в биоптате пролифератов, состоящих из бластных клеток, признаков угнетения нормального кроветворения подтверждает диагноз острого лейкоза.

Начинать лечение больных следует лишь при твердой уверенности в правильности диагноза — острый лейкоз. В противном случае начатое лечение (преднизолоном или другими цитостатическими препаратами) затруднит подтвердить или отвергнуть этот диагноз.

Определенные трудности возникают в случаях необходимости проведения дифференциальной диагностики между острым миелобластным лейкозом и хроническим миелолейкозом, протекающим с ранней фазой бластемии. В таких ситуациях одним из решающих дифференциально-диагностических критериев является факт обнаружения Ph'-хромосомы, характерной для хронического миелолейкоза (вариант болезни, при котором филадельфийская хромосома не выявляется, встречается очень редко). Уточнение диагноза в подобном случае имеет значение лишь для понимания патогенетической сущности болезни, поскольку лечение бластного криза хронического миелолейкоза проводят по схеме терапии острого миелобластного лейкоза.

Острые лейкозы, протекающие с пангемоцитопенией и отсутствием бластных клеток в крови, следует дифференцировать с

у 300 взрослых больных (Л. Г. Ковалева, 1974)

периферические лимфатические узлы	Увеличены			Гиперплазия десен, миндалины	Специфические поражения кожи	Нейролейкоз	Нарушение функции печени
	селезенка	печень	лимфатические узлы средостения				
50	34	47	6	10	6	9	26
50	46	50	12,5	3,4	2,3	23	13
	30—45		до 20	10—45	5—15	до 5	до 25

гипопластической (апластической) анемией и остеобластической формой рака, метастазирующего в костный мозг из желудка, молочной железы и других органов. Клинические данные, результаты изучения пунктата грудины и трепанобиопсии подвздошной кости позволяют конкретизировать диагноз.

Иногда лимфобластный и монобластный лейкозы приходится дифференцировать с инфекционным мононуклеозом, при котором никогда не обнаруживаются классические бластные формы, анемия, тромбоцитопения.

При лейкемоидной реакции промиелоцитарного типа в отличие от промиелоцитарного острого лейкоза не выявляют бластные клетки, отсутствует кровоточивость.

Может возникнуть и необходимость дифференциации острого лейкоза с иммунным панцитозом, при котором костный мозг характеризуется полиморфной картиной, не содержит типичных бластных клеток: специальными иммунологическими исследованиями выявляют антитела к эритроцитам и тромбоцитам.

Некоторые диагностические трудности могут возникнуть при агранулоцитозе, протекающем с увеличением в пунктате костного мозга числа бластных клеток. Однако данные трепанобиопсии, нормальные ядерно-цитоплазматические соотношения в бластах, отсутствие зернистости в цитоплазме, а самое главное, характер течения заболевания, позволяют отвергнуть диагноз острого лейкоза.

Необходимость ведения дифференциальной диагностики возникает при многих синдромах, рассматриваемых как предлейкоз. В частности, к ним могут быть отнесены случаи неэффективного эритропоэза, атипичного течения гипопластической и иммунной гемолитической анемий, аутоагрессивного гепатита и другие. Комплекс различных современных методов исследования может оказать определенную помощь в конкретизации диагноза. К ним следует отнести изучение ранних гранулоцитарных

предшественников методом клонирования костного мозга в агаре. В большинстве случаев острого лейкоза отмечается резкое снижение или отсутствие колониеобразования в культурах. В подобных, трудно дифференцируемых случаях больные должны находиться под постоянным наблюдением врача-гематолога.

В идентификации различных форм и вариантов острых лей-

Цитохимические характеристики

Формы и варианты острых лейкозов	Липиды (суданом черным Б)	Пероксидаза	Полисахариды (PAS-реакция)	Неспецифи
				с α -нафтилацетатом
Недифференцированный	—	—	—	—
Лимфобластный	—	—	+ (в гранулярной форме)	не определяющий признак
Миелобластный	+ (в гранулярной форме)	+ (в гранулярной форме)	+ (в диффузной форме)	не определяющий признак
Подварианты: миело-монобластный	+ (рассеянные гранулы)	÷	+ (в диффузной форме)	+ (в гранулярной форме)
Промиелоцитарный	+ (в гранулярной форме)	+ (в диффузной форме)	не определяющий признак	не определяющий признак

РЕДКИЕ ФОРМЫ

ЭРИТРОБЛАСТИЧЕСКИЙ ЭРИТРОМИЕЛОЗ — резко положительные: PAS-
ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ — положительная реакция на неспецифическую эстеразу
ная PAS-реакция,

БАЗОФИЛЬНЫЙ — метакромазия с толуидиновым синим в лейкозных клет

козов, как и в дифференциальной диагностике их с другими заболеваниями, большое значение имеют морфо-функциональные особенности, присущие острым лейкозам, детальному освещению которых посвящен следующий раздел.

Морфо-функциональная характеристика острых лейкозов. Опыт, накопленный в течение последнего десятилетия, позволил прийти к заключению, что комплексные морфо-цитохимические исследования патологических элементов при острых лейкозах (табл. 21) в сопоставлении с клиническими данными способствовали более рациональному дифференцированному подходу к

терапии и оказались полезными при прогнозировании заболевания.

Острый лимфобластный лейкоз. В световом микроскопе лимфобласты имеют правильную округлую форму; ядро занимает большую часть клетки, оно, как правило, содержит одно ядрышко; цитоплазма узкая. Эти клетки характеризуются

Таблица 21

острых лейкозов

ческие эстеразы		Кислая фосфатаза	Красный масляный "O"	Кислые сульфатированные мукополисахариды
с AS-ацетатом	с AS-D-хлорацетатом			
—	—	—	не определяющий признак	не определяющий признак
не определяющий признак	не определяющий признак	не определяющий признак	+	не определяющий признак
не определяющий признак	+ (в гранулярной форме)	+	—	не определяющий признак
+ (в гранулярной форме)	÷	не определяющий признак		не определяющий признак
не определяющий признак	+	не определяющий признак		(в гранулярной форме)

ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА

реакция и на неспецифическую эстеразу в эритроблестах, (с нафтол-AS-D-хлорацетатом) в эозинофильных гранулоцитах. Положительных.

высоким ядерно-цитоплазматическим отношением (рис. 25). Вакуолизация, зернистость, наличие палочек Ауэра не типичны для этих клеток.

Цитохимическое исследование показывает, что бластные клетки содержат полисахариды, которые выявляются с помощью PAS-реакции (рис. 26). PAS-положительность в бластных клетках колеблется в широких пределах (от 1 до 90%) и проявляется в виде гранул различных размеров: от мелкой пылевидной зернистости до крупных гранул, составляющих блоки.

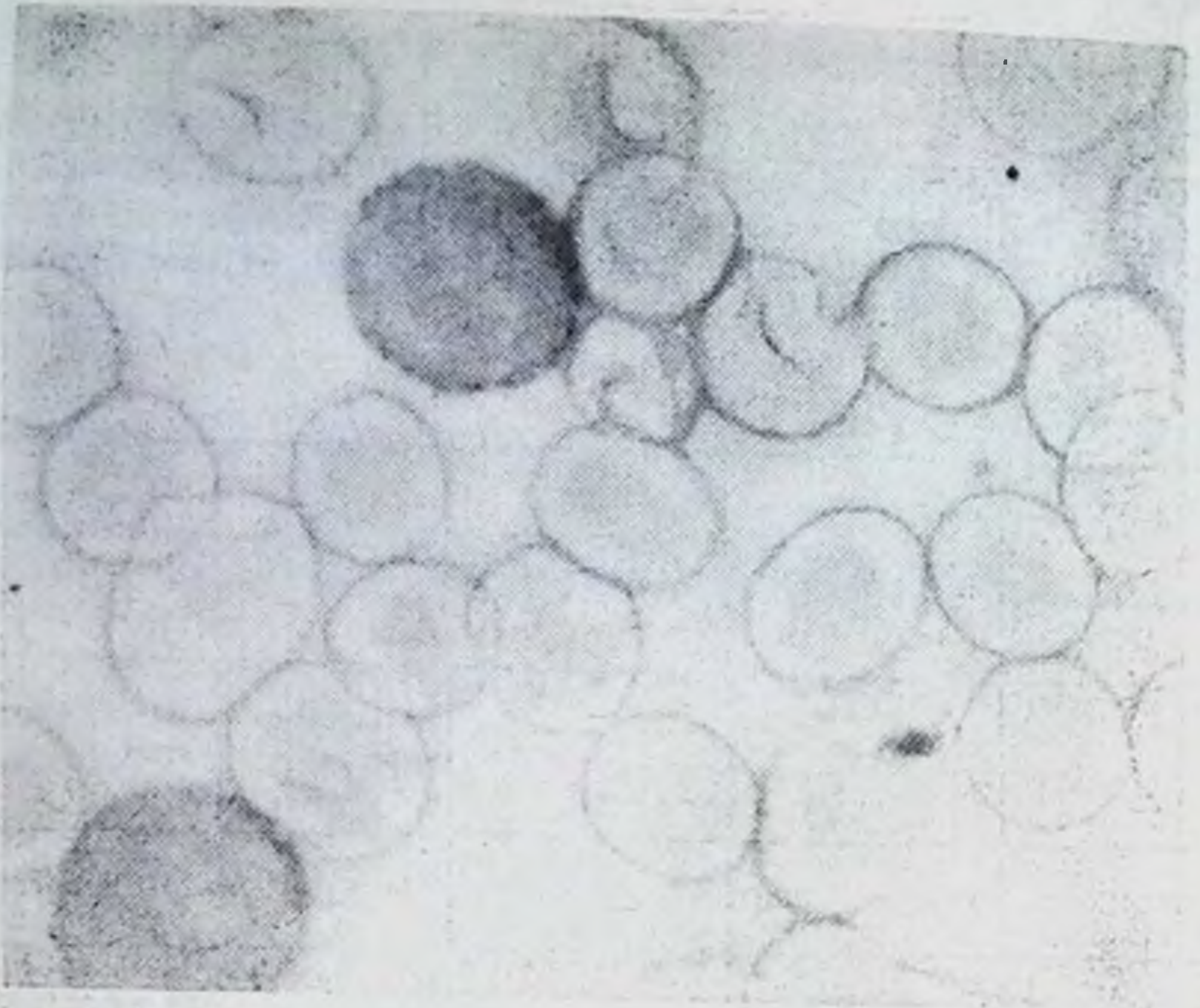


Рис. 26. PAS-реакция при остром лимфобластном лейкозе. Микрофото, $\times 800$.

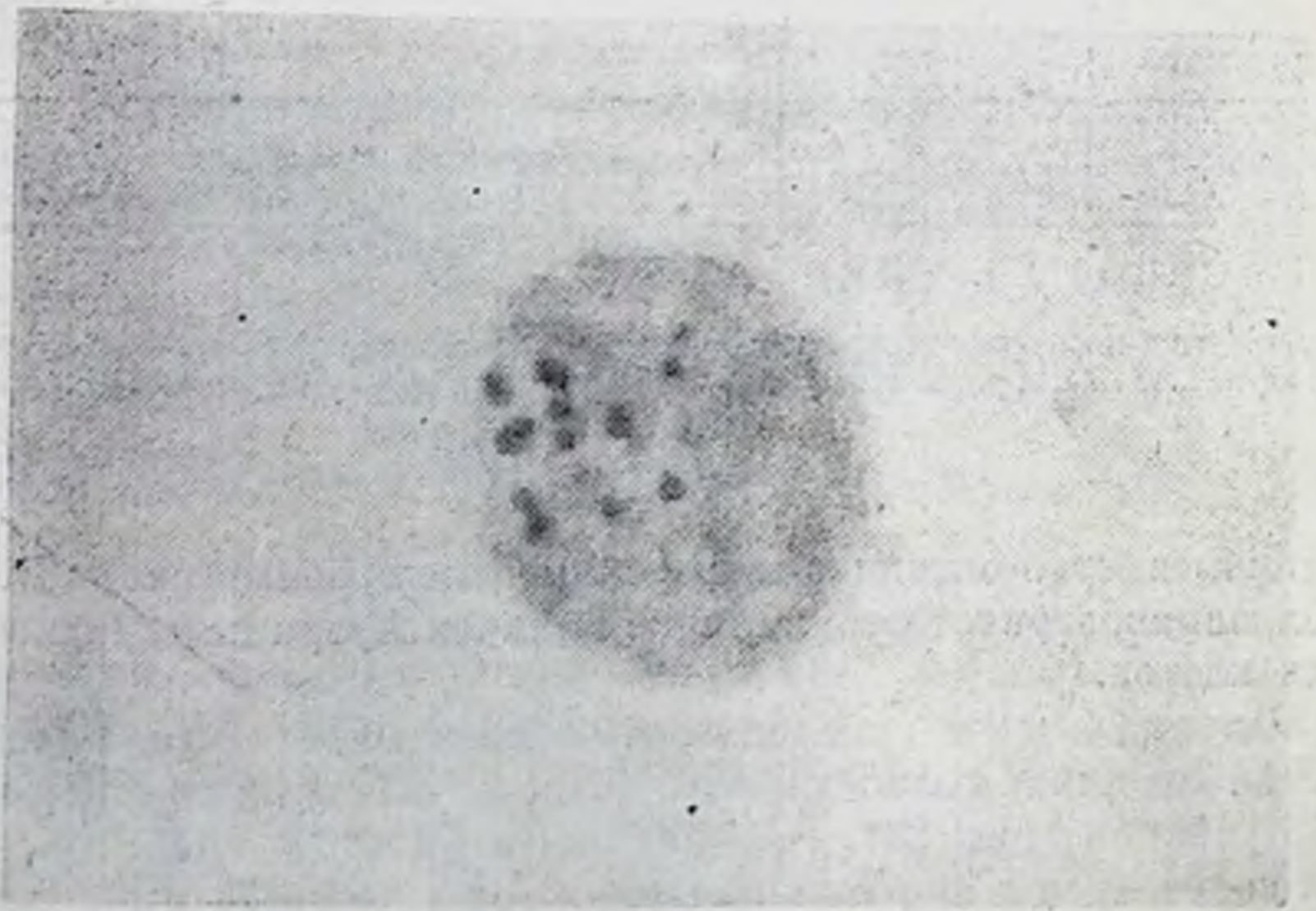


Рис. 27. Реакция на сукцинатдегидрогеназу при остром лимфобластном лейкозе. Микрофото, $\times 800$.

В этих клетках не обнаруживают липидов, пероксидазы и хлорацетат эстеразы. Активность таких ферментов, как α -нафтилацетат эстеразы и кислой фосфатазы, выявляют лишь в небольшом проценте клеток в виде 1—3 гранул; бластные клетки при этом варианте острого лейкоза обладают очень низкой активностью нуклеаз (рис. 27).

Распределение и количественные отношения гетеро- и эухроматина в ядре нормальны. При электронномикроскопическом исследовании в ядерной мембране видны многочисленные впадины, образующие ядерные карманы, увеличенные перинуклеарные пространства, измененные митохондрии, уменьшено число крист, обнаружены внутримитохондриальные гранулы и вирусоподобные частицы. Количество рибосом, полисом и гранулярной эндоплазматической сети варьирует от клетки к клетке (рис. 28).

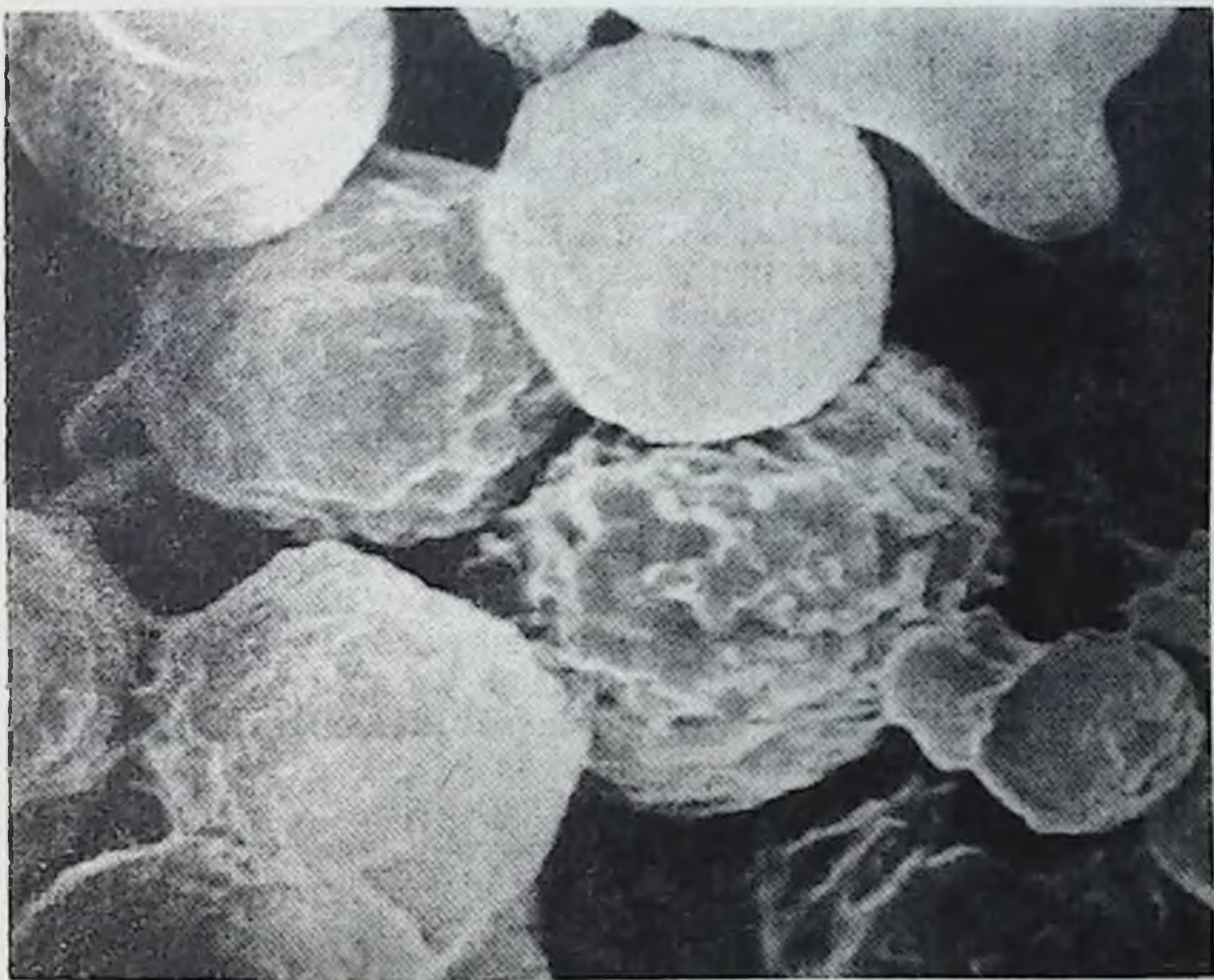


Рис. 28. Бластные клетки при остром лимфобластном лейкозе (растровая электронная микроскопия).

При остром лимфобластном лейкозе выделяют 5 морфологических типов. При первых двух — типичные лимфобласты, которые различаются по размеру диаметра. Авторы назвали их, соответственно, макролимфобластный, когда диаметр клеток больше 11 мкм, и микролимфобластный, если диаметр меньше 11 мкм.

Третий тип клеточной популяции представляет собой промежуточные формы между лимфобластами и лимфоцитами, вследствие чего он назван пролимфоцитарным лейкозом. При четвертом типе — морфологически клетки еще менее дифференцированы, чем лимфобласты. Некоторые авторы относят этот тип к недифференцированному острому лейкозу. Однако цитохимическая характеристика клеток позволяет отнести их в большинстве случаев к лимфоидным и некоторыми морфологами они названы условно пролимфобластами. Описан также пятый тип — иммунобластный, поскольку бластные клетки при нем похожи на трансформированные под влиянием различных стимуляторов лимфоциты.

Острый миелобластный лейкоз. Лейкозные миелобласты отличаются различной величиной (от 10 до 25 мк), большинство из них имеют правильную округлую форму или овальные очертания (рис. 29). Ядерно-цитоплазматическое отношение низкое или среднее. Цитоплазма клеток серо-голубого цвета. В некоторых клетках она содержит слабую азурофильную зернистость, встречаются палочки Ауэра. Иногда наблюдается почкование цитоплазмы, эритроцитоз, вакуолизация цитоплазмы. Ядра клеток чаще имеют круглую форму. Структура ядерного хроматина нежная, в ядрах обнаруживаются 1—4 ядрышка различной величины.

Для бластных клеток при остром миелобластном лейкозе характерно присутствие липидов, полисахаридов, пероксидазы и хлорацетат эстеразы (рис. 30). Причем, интенсивность цитохимических реакций в различных клетках может значительно колебаться. Реакции на пероксидазу и хлорацетат эстеразу являются менее чувствительными, чем реакция на липиды с суданом черным Б (рис. 31). При исследовании полисахаридов PAS-положительный материал располагается в цитоплазме миелобластов в основном диффузно. Выраженность реакции на кислую фосфатазу может быть неоднозначной. Отмечается высокая активность нуклеаз (щелочной и кислой РНК-аз), лактат-дегидрогеназы. Активность неспецифической эстеразы (с α -нафтилацетатом в качестве субстрата) крайне низкая или вообще отсутствует в отличие от миеломонобластного варианта.

По субмикроскопической организации бластные клетки при миелобластном лейкозе полиморфны. Обнаруживаются как мелкие клеточные формы с минимальным набором органелл, так и большие с развитыми обильными органеллами. Довольно часто в лейкозных клетках выявляют электронноплотные гранулы мелких размеров (рис. 32). Пластинчатый аппарат хорошо развит и активно участвует в гранулогенезе и формировании первичных гранул. Тельца Ауэра, часто обнаруживаемые при остром миелобластном лейкозе, в электронном микроскопе представляют собой морфологически измененные первичные гранулы, которые путем слияния образуют палочкоядерные формы.

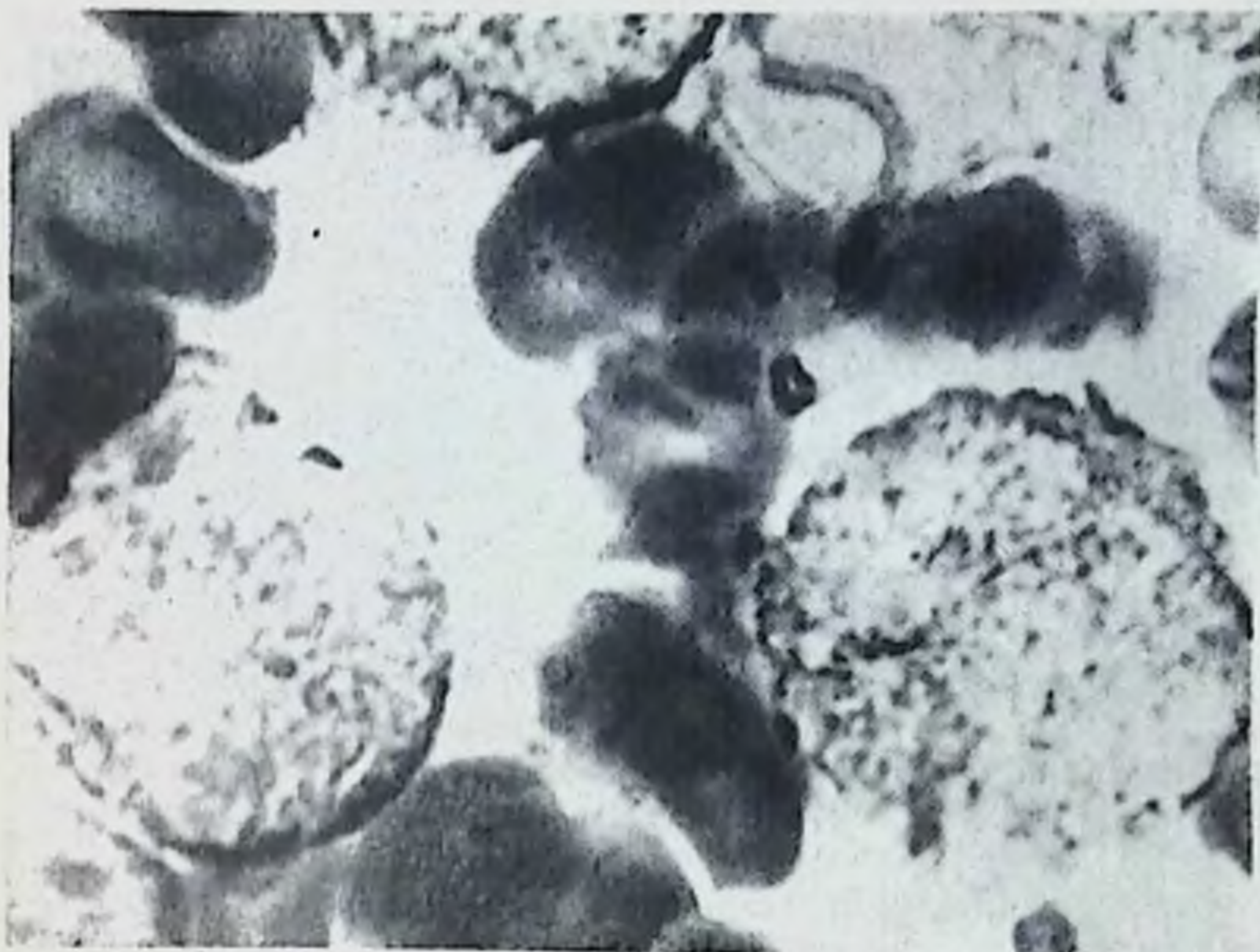


Рис. 31. Реакция на пероксидазу при остром миелобластном лейкозе.
Микрофото, X800.

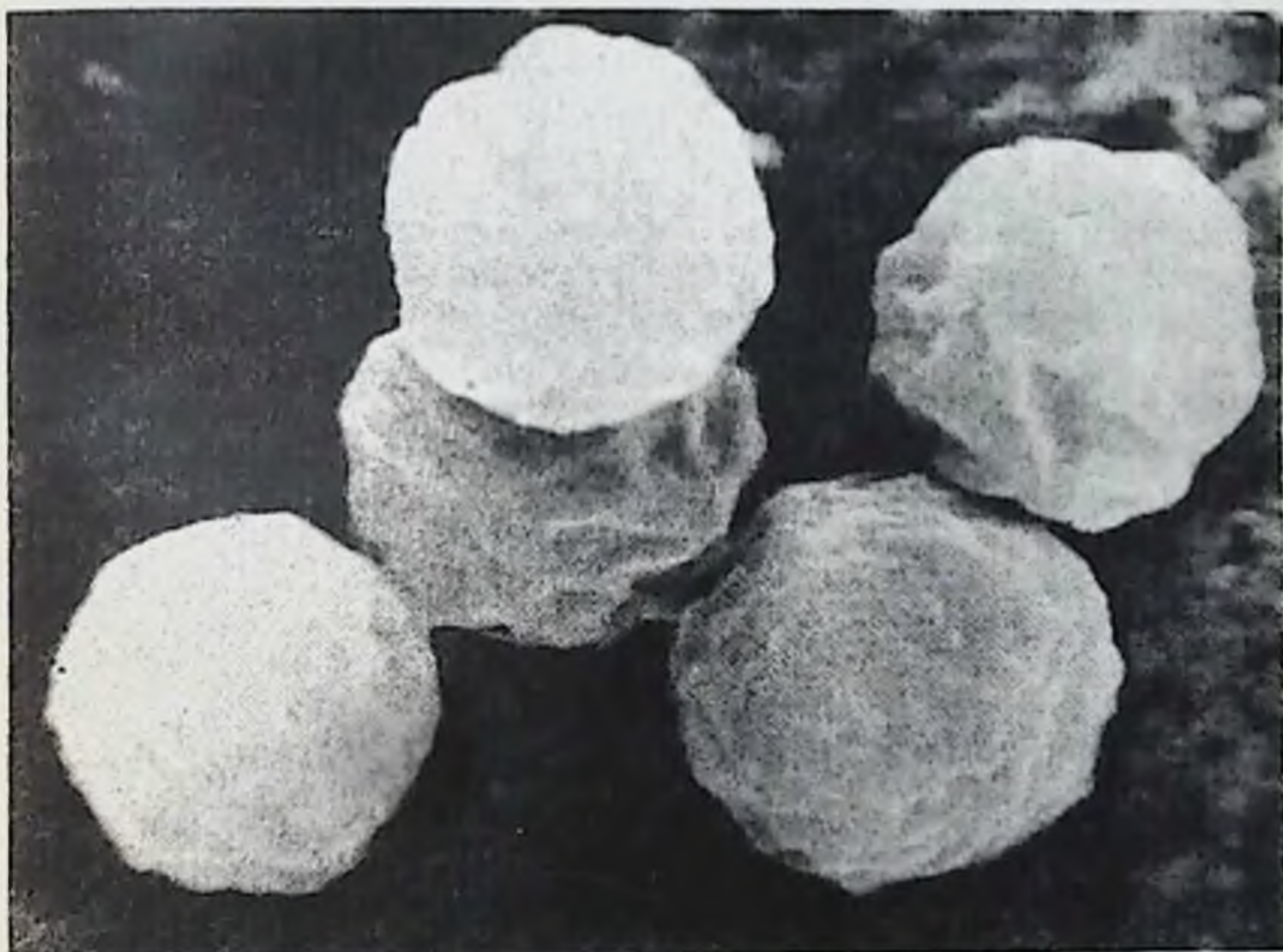


Рис. 32. Бластные клетки при остром миелобластном лейкозе (растровая
электронная микроскопия).

В миелобластах при остром лейкозе нарушена дифференциация вторичного гранулогенеза, что обусловлено отсутствием координации между созреванием ядра и цитоплазматических органелл. В этой связи представляют интерес ультрацитохимические находки, показавшие определенные изменения в гранулоцитах при остром миелобластном лейкозе.

По активности пероксидазы отмечено три патологические субпопуляции циркулирующих нейтрофилов:

— нейтрофилы, в которых содержатся только азурофильные гранулы, в них совершенно отсутствуют специфические гранулы. Ядро этих клеток дольчатое и по структуре хроматина зрелое. Цитоплазма скорее соответствует раннему миелоциту, но в ней не формируются специфические гранулы, азурофильные гранулы необычайно крупные и пероксидазоактивные;

— нейтрофилы, содержащие только специфические гранулы. Так как в этих клетках нет азурофильных гранул, то отсутствует пероксидазная активность. Можно думать, что эти клетки подвергались многочисленным митозам, в результате которых редуцировались азурофильные гранулы;

— нейтрофилы, содержащие оба типа гранул, однако в азурофильных гранулах отсутствует характерный для них энзим — пероксидаза. Подобный тип нейтрофилов встречается наиболее часто.

Эти данные подтверждают точку зрения, согласно которой при остром миелобластном лейкозе имеется нарушение нормальной дифференцировки нейтрофилов.

Острый миеломонобластный и монобластный лейкозы. Лейкозные монобласты характеризуются средними размерами (до 20 мк), низким или средним ядерно-цитоплазматическим отношением (рис. 33). Цитоплазма серо-голубого цвета с нежной пылевидной зернистостью, иногда с появлением почкования. Ядра самой различной формы: круглые, вогнутые, лопатные и т. д., с грубоватой структурой хроматина, они содержат 1—3 четко ограниченных крупных ядрышка. Такие бластные клетки чаще встречаются в различных соотношениях с типичными лейкозными миелобластами (миеломонобластный вариант острого лейкоза), а иногда обнаруживают только монобласты (острый монобластный лейкоз). В отдельных случаях встречается расхождение между количеством морфологически типичных монобластов и процентом клеток, дающих положительную реакцию на неспецифическую эстеразу (субстрат α -нафтил-ацетат). Высокая активность этого фермента присуща моноцитам и его предшественникам, а также ретикулярным клеткам. Причем, при добавлении в инкубационную среду фтористого натрия эта реакция почти полностью подавляется в моноцитах, в отличие от ретикулярных клеток, в которых эта реакция остается резистентной к действию ингибитора.

Острый промиелоцитарный лейкоз. Бластные

клетки при этом варианте обычно среднего размера. Базофилия цитоплазмы выражена в различной степени. В цитоплазме обнаруживается обильная грануляция (размер гранул 15—20 мк), частично или полностью покрывающая ядро. Гранулы множественные, очень мелкие, создающие впечатление окраски самой цитоплазмы, похожие на азурофильные гранулы. В некоторых клетках обнаруживаются палочки Ауэра, иногда многочисленные, образующие пучки (при других вариантах острого лейкоза такое количество палочек Ауэра никогда не встречается). При цитохимических исследованиях в бластных клетках обнаруживается выраженная активность миелопероксидазы, хлорацетат эстеразы, кислой фосфатазы, щелочной и кислой РНК-аз. Выявляется резко положительная реакция на липиды; PAS-положительный материал присутствует в диффузной форме.

Существует мнение, что острый промиелоцитарный лейкоз можно с уверенностью диагностировать только при отрицательных результатах специфических окрасок для базофильных гранул.

Острый эритромиелоз. При этой форме заболевания эритроидные клетки морфологически могут не иметь значительного атипизма, однако они отличаются бахромчатым очертанием цитоплазмы, содержат вакуоли, зернистость в цитоплазме. Отмечается гигантизм ядер и клеток, многоядерность, асинхронизм в созревании ядра и цитоплазмы. Так, в цитоплазме некоторых эритроидных элементов обнаруживается PAS-положительный материал, располагающийся в эритробластах в виде средних и крупных гранул, в нормобластах — в виде диффузной окраски. В цитоплазме отдельных эритроидных элементов выявляют суданофильные гранулы, что так же как и положительная PAS-реакция является не характерным для эритроидных клеток здоровых людей.

Острый недифференцированный лейкоз. По морфологической характеристике бластные клетки при этой форме лейкоза чаще напоминают лимфобласты. Однако цитохимическая интактность бластов и, следовательно, невозможность специфической идентификации их, явились основанием для выделения недифференцированного острого лейкоза. Бластные клетки при этой форме заболевания лишены специфических цитохимических свойств. Иммунологически нередко удается установить лимфоидную природу цитохимически интактных бластов.

В клинике острых лейкозов геморрагический синдром остается наиболее тяжелым и частым осложнением, в механизме развития его важную роль играют не только количественные, но и качественные изменения тромбоцитов.

Различные структурные и биохимические изменения в кровяных пластинках при острых лейкозах позволяют рассматривать нарушения в тромбоцитарном звене гемостаза как результат

более сложного процесса, чем простое вытеснение клеток мегакариоцитарного ростка, приводящего к резким качественным и количественным сдвигам тромбоцитопоэза. Известно, что процесс формирования гемостатического тромба начинается с адгезии и агрегации тромбоцитов. Исследование функциональных свойств тромбоцитов является необходимым в изучении природы геморрагического синдрома при острых лейкозах.

При лимфобластной форме острого лейкоза адгезивные свойства пластинок на различных этапах течения процесса могут быть неодинаковыми. Если в начальном периоде заболевания показатели адгезивной способности тромбоцитов приближаются к нормальным, то в терминальной стадии они значительно снижаются. У больных, пребывающих в состоянии ремиссии, адгезивная функция тромбоцитов может быть повышенной. Агрегационная способность тромбоцитов при остром лимфобластном лейкозе также нарушена: в разгар заболевания она уменьшена, в ремиссии — нормализуется. При миелобластном лейкозе нарушения функциональных свойств тромбоцитов имеют более отчетливый характер на всех этапах заболевания. Можно предположить, что в изменении поверхностного заряда кровяных пластинок играют роль нарушения структуры мукополисахаридного слоя поверхностной мембраны. Вместе с тем, не исключена возможность нарушения при острых лейкозах механизма высвобождения из тромбоцитов адениловых нуклеотидов, от которых в значительной мере зависит функциональная полноценность этих клеток.

Исследование электрофоретической подвижности (ЭФП) клеток периферической крови при острых лейкозах позволяет установить, что она у эритроцитов не изменена; у ядродержащих клеток в начале заболевания резко увеличивается, а на фоне проводимого лечения заметно уменьшается. ЭФП ядродержащих клеток коррелирует с количеством бластов в периферической крови. Во время ремиссии ЭФП ядродержащих клеток характеризуется низкими величинами и составляет при остром миелобластном лейкозе $0,885 \pm 0,98$ мкм/см/В⁻¹/сек⁻¹, при лимфобластном лейкозе $0,926 \pm 0,3$ мкм/см/В⁻¹/сек⁻¹.

Цитогенетика. Хромосомная концепция лейкоза исходит из того факта, что в лейкозных клетках выявляются хромосомные аномалии, а также из наблюдений химического, радиационного и вирусного канцерогенеза и повреждающего действия этих агентов на хромосомы. Сюда примыкает также группа заболеваний с врожденным дефектом хромосом и повышенным риском лейкоза. Согласно последним данным, хромосомы эукариотов представляют собой дискретные участки нити дезоксирибонуклеопротеида, конденсированные и оформленные строго определенным образом в стадии метафазы митотического деления. Формирование метафазных хромосом представляет собой закрепленный в филогенезе способ равномерного распределения генетической

информации между дочерними клетками. Структурная организация хромосом отличается абсолютным постоянством внутри вида. Функционирование генома связано с физическим состоянием ДНК: в фибриллярной форме ДНК кодирует белок, в глобулярной — контролирует активность генов. Автономность ДНК выражается в ее способности к репликации и самовоспроизведению. Существование изменчивости ДНК как открытой системы, отражающей влияние внешней среды, было недавно доказано открытием РНК—ДНК полимеразы.

Номенклатура хромосомной классификации была стандартизована на ряде международных конференций. Нормальный комплект из 46 хромосом включает 44 аутосомы (22 пары), которые нумеруются в порядке их уменьшающегося размера от 1 до 22. Имеются несколько сходных групп хромосом, обозначаемых прописными буквами от А до С; две половые хромосомы, XX у женщины и XY у мужчины, не нумеруются. В 1970 г. шведскими исследователями сделано открытие, позволившее после специальной обработки идентифицировать каждую хромосому на основании ее поперечной исчерченности. В Парижской номенклатуре эти полосы (бэнды, или диски) нумерованы от центромеры к концу плеча хромосомы. Каждая индивидуальная хромосома обозначена номером. Короткое и длинное плечо обозначают как Р и О соответственно. Аномалии в каком-либо отрезке хромосомы указываются по номеру вовлеченного бэнда с описанием, какой материал добавлен (+) или отсутствует (—) в хромосоме. Хромосомные аномалии могут быть суммированы в кариотипе каждого больного, например, 46, XX, (9, 22), (034, 011) описывают женщину с транслокацией между 9 и 22 хромосомами, в которой точка разрыва лежит в 4-ом диске 3-го района длинного плеча хромосомы № 9 и в 1-ом регионе 1-го бэнда длинного плеча хромосомы № 22. Этот образец идентифицирует хромосомную аномалию, обычно наблюдаемую при хроническом миелолейкозе, при котором 22 хромосома является филадельфийской хромосомой, а 90 хромосома — это реципиент материала, «утерянного» 22-ой хромосомой. Природа этих поперечных полос, локализация которых одинакова при разных способах дифференцирующей окраски, окончательно не выяснена. Возможно, феномен связан с конденсацией негистонового белка у многократных повторов аденин-тимин оснований. Функциональное их значение пока неясно.

Принято считать, что повышенный риск заболеваний лейкозом наблюдается при некоторых генетически детерминированных синдромах: а) врожденные (конституциональные) хромосомные аномалии; б) врожденные заболевания с разной клинической картиной, сопровождающиеся повышенной хрупкостью хромосом; в) пигментная ксеродермия с нарушением репаративного синтеза ДНК, а также при таких заболеваниях, как гипопластическая и сидеробластная анемия у лиц, уже имеющих

случаи злокачественного заболевания среди родственников (семейные лейкозы).

Цитогенетические исследования у больных лейкозами проводят с целью охарактеризовать популяцию лейкозных клеток с точки зрения численных и структурных хромосомных аномалий, для выяснения их возможной роли в этиопатогенезе лейкоза и повреждающего действия цитостатических препаратов и выявить конституциональные хромосомные аномалии как возможный фактор повышенного риска заболевания лейкозом.

Большие затруднения при цитогенетических исследованиях возникают из-за низкой митотической активности элементов костного мозга у части больных. В динамике заболевания и в процессе лечения у каждого больного наблюдается чередование периодов заболевания с пониженной, иногда почти нулевой, и с нормальной или повышенной митотической активностью. Отсутствие митозов в препаратах костного мозга или биопсированного лимфатического узла, как правило, наблюдается в развернутой стадии острого лейкоза с гиперлейкоцитозом и *hiatus leucemicus*, а также во время проведения цитостатической терапии или в период лекарственной аплазии. Наиболее убедительные цитогенетические данные удается получить в фазе экспоненциального роста в начале острого лейкоза, которую редко удается уловить. В периоде лейкемизации с метастазированием лейкозных клеток из эктопических инфильтратов и фазе регенерации через 2—3 нед, когда бластные клетки, способные к делению, обнаруживают в периферической крови, хромосомные исследования можно проводить прямым методом из лейкоконцентрата или путем кратковременного культивирования клеток крови.

Хромосомные аномалии имеются приблизительно у 50% больных в начальной стадии острого лейкоза и у 60% — аномалии обнаруживают обязательно на каком-то этапе заболевания. Принято считать, что острому лейкозу свойственны анеуплоидия, увеличение полиплоидии и хромосомные поломки, однако, каждое из этих изменений обнаруживается лишь у части больных, а у половины больных они не выявляются. Это не исключает изменений на субмикроскопическом уровне. Прямое исследование костного мозга, содержащего значительное количество бластов, дает представление о кариотипе лейкозных клеток. Видимые хромосомные аномалии обнаруживаются чаще у детей. Распределение модального числа хромосом может быть модальным, полимодальным; число хромосом может быть диплоидным, псевдодиплоидным с перестройками или анеуплоидным (гипо-, чаще гипердиплоидным). Хромосомные аномалии при остром лейкозе неоднотипны, переменны от случая к случаю, но постоянны для данного больного. Чаще всего наблюдается диплоидная мода с небольшим количеством анеуплоидных клеток с околодиплоидным числом хромосом (гипердиплоидные утрачивают 1—2

хромосомы из разных групп за счет случайной утери при обработке, гипердиплоидные содержат 47, 47 и 48, 47, 48, 49 хромосом в убывающем проценте клеток). Такая типичная картина указывает на тенденцию к нерасхождению хромосом, нарастающую в течение заболевания. Наиболее часто наблюдается начало анеуплоидии, отражающее начальную фазу нестабильности кариотипа. Это обстоятельство имеет особое значение для оценки роли хромосомных аномалий в патогенезе лейкоза. В течение заболевания одна из гипердиплоидных (реже гиподиплоидных) клеток может дать начало новой модальной линии. Наличие двух модальных линий наблюдается у 30—65% больных острым лейкозом. У детей, страдающих острыми лейкозами, значительно чаще наблюдаются две и более модальные линии, особенно при лимфобластном варианте, иногда с полным вытеснением диплоидной линии с тотальной анеуплоидией. Параллельно нарастает число клеток с перестройками и маркерными хромосомами, отличными от нормальных. Сведения о частоте хромосомных аномалий могут быть неоднозначными в зависимости от применяемых методов исследования.

Тетраплоидные и другие полиплоидные клетки обнаружены у 41% наших больных острыми лейкозами в количестве от 2 до 20%. Во всех случаях был высокий процент бластных клеток и глубокая тромбоцитопения со снижением количества мегакариоцитов в костном мозге. Считается, что полиплоидия больше выражена при лимфобластном варианте острого лейкоза. Наблюдается полиплоидия анеуплоидных клеток, например, встречаются метафазы с 41 и 82 хромосомами, околотетраплоидные и т. д. Иногда модальное число хромосом группируется вокруг околотриплоидного клона. Содержание полиплоидных клеток у взрослых больных не выше 40%, в то время как у детей, больных острым лейкозом, встречаются случаи с полным замещением тетраплоидными клетками. Последний тип аномалии может быть следствием делеции длинного плеча хромосомы Д, Е или Г; если этот тип встречается изолированно, он может быть результатом либо нерасхождения, либо ускорения репликации в группе С. Трисомия в группах С и С₁ описывается чаще других.

Наиболее часто отмечаются экстрахромосомы в группе С. Описан случай острого промиелоцитарного лейкоза с трисомией в группе С. Наблюдалась также утеря хромосом из группы С в терминальной стадии острого лейкоза. Возможно, утеря более крупных хромосом приводит к укорочению времени репликации генома и к постепенному накоплению таких клеток. Хромосомы группы А резко изменяются при острых лейкозах. Довольно часто описывают трисомию в группах Д, Г. Малые акроцентрические хромосомы часто вовлекаются в моно- и трисомии в перестройки. В анеуплоидии чаще участвуют хромосомы 21—22 пар, реже С, Д и редко А и В групп. Нередко происходит утеря малых

акроцентриков. При оценке этого фактора следует иметь в виду, что потеря малых акроцентриков свойственна не только лейкозным клеткам. В культуре лимфоцитов здоровых людей (доноров) чаще утрачивались С-хромосомы по сравнению с А, В и Г.

Статистический анализ указывает на отсутствие избирательного вовлечения отдельных групп хромосом в анеуплоидию при лейкозе.

Маркерные хромосомы клонового характера редко выявляются при остром лейкозе взрослых. Обнаруживают в единичных метафазах структурно-аномальные хромосомы (гигантские дицентрические, акроцентрические, микрохромосомы обычно по несколько в одной клетке). Чаще эти изменения появляются после курса цитостатической терапии, вызвавшей поломки хромосом. Однако, разнообразные структурные аномалии (делеции, маркеры, дицентрики, повреждения и разрывы хромосом, ацентрические фрагменты и возрастание вторичных перетяжек) могут появляться и у нелеченых больных. Стабилизации хромосомно-аномальных клонов у нелеченых больных, как правило, не наблюдается. Только у двух больных из 110 мы наблюдали клоны с маркерными хромосомами. У больного с острым лимфобластным лейкозом выявлена изохромосома по длинному плечу 17 пары в 3% клеток. Эта одна из более частых аномалий, но, видимо, не специфическая для острого лейкоза.

Новое направление в цитогенетике лейкозов — кариотипирование с применением дифференцирующих способов окраски хромосом — дает возможность с уверенностью судить о группах хромосом, участвующих в перестройках.

Рассмотрим основные цитогенетические различия вариантов острого лейкоза. Хромосомные аспекты острого лимфобластного лейкоза изучались на большом контингенте больных. При первом обследовании для большинства больных характерно диплоидное модальное число хромосом. Только у трех из 24 больных (12%) ОЛЛ обнаружены хромосомно-аномальные линии в начале заболевания, в то время как при ОМЛ таковые найдены у 14 из 79 больных, то есть у 18% (Fitzgerald, 1973).

Смешанная популяция нормальных и аномальных клеток обнаруживается чаще при остром лимфобластном, чем при остром миелобластном лейкозах. Из 30 больных острым лимфобластным лейкозом, обследованных в гематологической клинике ЦНИИГПК, диплоидное число хромосом обнаружено у 43,3%, а сочетание нормальных клеток с единичными гипердиплоидными по кариотипу клетками — у 56,7%. В последнем случае гипердиплоидные клетки (число хромосом колебалось от 47 до 80) составили 1—38%.

При обоих вариантах острого лейкоза обнаруживались гиперплоидия и полиплоидия, при которых число хромосом в гигантских бластных клетках достигало 184. Однако, гипердиплоидный

модальный класс клеток наблюдался втрое чаще у больных острым лимфобластным лейкозом, напротив, околодиплоидный модальный класс вдвое чаще выявлен при остром миелобластном лейкозе.

Гиподиплоидные случаи встречаются только при ОМЛ; гипердиплоидия регистрируется при обоих вариантах острого лейкоза, однако, ОМЛ более свойственны «околодиплоидные», а ОЛЛ — выраженные гипердиплоидные, а также околотетраплоидные наборы хромосом.

Следует иметь в виду, что цитогенетическая характеристика в настоящее время не может являться дифференциально-диагностическим критерием вариантов острого лейкоза. Также следует иметь в виду, что численные и структурные аномалии хромосом могут быть обусловлены цитостатической терапией. Так, появление гипердиплоидии обычно сопутствовало развитию лекарственной резистентности к 6-меркаптопурину и преднизолону. На фоне этой терапии при повторных цитогенетических исследованиях доля анеуплоидных клеток возрастает, в отдельных элементах обнаруживают хроматидные разрывы. Антибиотик рубомицин С вызывает более серьезные повреждения: пульверизацию, фрагментацию, «сплавление», разрывы и хроматидные обмены. Резистентность к цитостатической терапии, чаще наблюдаемую при миелобластном варианте, следует больше связывать с вариантом лейкоза, а не с хромосомными аномалиями. Наряду с этим возникновение вторичной резистентности более часто совпадает с появлением гипердиплоидных клонов.

По клинической картине и гистоморфологическим данным часто бывает трудно отличить острый лейкоз от бластного обострения хронического миелолейкоза, особенно, если хронический миелолейкоз начинается остро, сразу с «бластоза».

Цитогенетическое исследование клеток костного мозга в диагностически сложных случаях позволяет установить бластную фазу хронического миелолейкоза, при которой филадельфийская хромосома обнаруживается с такой же высокой частотой, как и в развернутой стадии хронического миелолейкоза. Количество клеток, содержащих Ph-хромосому, достигает 96—100%. При этом у 10% больных она обнаруживается в состоянии ди- и трисомии.

Пролиферация. На современном этапе развития гематологии можно с уверенностью считать, что острые лейкозы развиваются в результате неопластической трансформации единичной или нескольких родоначальных клеток гемопоэза. Механизм этой трансформации до настоящего времени не ясен. Но при этом происходит пролиферация патологических гемопоэтических клеток с одновременной потерей способности реагировать на факторы, обуславливающие дифференциацию клеток.

Практически симптомы лейкоза выявляются тогда, когда нормальные клетки гемопоэза на 25% замещены лейкозными.

Предполагается, что количество лейкозных клеток в организме больного острым лейкозом, равное 2×10^{12} , в большинстве случаев несовместимо с жизнью.

С помощью импульсной метки H^3 -тимидином методом ауторадиографии нами показано, что доля пролиферирующих лейкозных клеток в костном мозге, крови больных невелика по сравнению с общей клеточной массой. Процент клеток, находящихся в периоде синтеза ДНК, составил 0,2—12,8%. Индекс метки клеток, циркулирующих в крови, оказался достоверно ниже, чем индекс метки лейкозных клеток костного мозга (табл. 22).

Таблица 22

Пролиферативная активность бластных клеток костного мозга и крови больных острым лейкозом (по включению H^3 -тимидина)

Клетки	Индекс метки, %	
	миелобластный лейкоз	лимфобластный лейкоз
Костного мозга	31 ($5,3 \pm 0,5$)	30 ($4,0 \pm 0,5$)
Крови	15 ($2,6 \pm 0,6$)	9 ($0,7 \pm 0,2$)

Примечание. Индексы метки для бластных клеток крови при указанных вариантах острых лейкозов достоверно ($P < 0,001$) ниже, чем для бластных клеток костного мозга.

По-видимому, в кровь из костного мозга выходят преимущественно бластные клетки, находящиеся вне митотического цикла.

Морфометрические исследования лейкозной популяции показали, что метку включают, как правило, крупные (диаметр ядер 13,6—18,6 мкм) и частично средние (диаметр ядер 11,9—13,6 мкм) бластные клетки независимо от варианта лейкоза.

В настоящее время можно считать доказанным, что пролиферативная активность лейкозных, способных к делению клеток, существенно не отличается от таковой нормальных предшественников гранулоцитов. В пользу этого положения говорит сопоставление отдельных фаз митотического цикла лейкозных бластов больных и родоначальных элементов гранулопоэза в норме: продолжительность митоза у больных — от 28 до 135 мин, у доноров — от 35 до 177 мин; продолжительность фазы синтеза ДНК у больных — от 16 до 22 ч, у доноров — от 13 до 24 ч, генерационное время бластных клеток больных — 48—80 ч, у доноров 25—95 ч. То есть и продолжительность митоза, и время синтеза ДНК, и генерационное время способных к делению лейкозных клеток находятся в пределах колебаний, наблюдаемых у нормальных предшественников гранулопоэза.

Основную массу лейкозных клеток составляют малые бласты, не способные к синтезу ДНК. Такие «покоящиеся» клетки

находятся как бы вне фазы активного цикла и не участвуют в процессе клеточного деления. Однако, при определенных условиях они могут войти в клеточный цикл, что было установлено в наших опытах *in vitro* многократным введением H^3 -тимидина в культуры костного мозга больных острым лейкозом. В процессе культивирования наблюдалось значительное увеличение процента бластных клеток, находящихся в синтезе ДНК, особенно при остром миелобластном лейкозе.

Исследования с применением метода насыщения тимидином костного мозга больного *in vitro* демонстрируют активный выход лейкозных клеток из состояния покоя. Клетки до определенного времени находятся в глубокой интерфазе, затем вступают в период клеточного цикла. Следовательно, у большинства лейкозных клеток способность к пролиферации полностью не утрачена, а лишь «отсрочена» на более или менее длительное время. Все это приводит к резкому изменению клеточного цикла, в основном периоде G_1 . До сих пор не известно минимальное время для G_1 -фазы, установленное максимальное время может составлять 10—200 ч, а возможно и месяцы; время S и G_2 меняется в меньшей степени.

В целом временные параметры клеточного цикла варьируют от пациента к пациенту.

Развитие лейкозного процесса гипотетически можно представить следующим образом. В начале заболевания происходит размножение лейкозного клона клеток с явным нарушением процессов дифференцировки. В результате наблюдается накопление лейкозных клеток до значительной массы, которое ведет к торможению дальнейшей их пролиферации. В то же время усиливается торможение и нормального гемопоэза по принципу обратной связи из-за нарастающей массы бластных клеток. В этот период, как правило, и происходит обнаружение заболевания, когда в костном мозге и периферической крови устанавливается очень низкий индекс метки. В процессе успешной цитостатической терапии резко уменьшается лейкозная популяция. В случае достаточного подавления лейкозного клеточного клона нормальные клетки-предшественники начинают активно пролиферировать. Возможно это обстоятельство находит отражение в некоторой тенденции к повышению индекса метки в стадии клинико-гематологической ремиссии. Однако даже в период ремиссии в пунктатах костного мозга больных обнаруживается еще до 5% бластных клеток, при трепанобиопсии выявляются гнездовые скопления бластных клеток, а при посмертном исследовании часто находят экстрамедуллярные лейкемические очаги. Временный характер ремиссии обусловлен переходом сохранившихся персистирующих бластных клеток в пролиферативно-активное состояние, что создает субстрат рецидива. В период ремиссии имеется возможность уловить усиление пролиферации клеток в самом начале развивающегося обострения, о чем сви-

детельствует более высокий индекс метки в этот период. Пролиферация клона лейкозных клеток, более устойчивых к проводимой терапии, обеспечивает большую стремительность роста лейкозной ткани.

Особого внимания заслуживает исследование клеточной пролиферации при острых лейкозах в зависимости от фазы заболевания, что позволяет проследить за развитием лейкозного процесса на различных его этапах.

Результаты сравнительного изучения показали, что при достижении клинко-гематологической ремиссии в костном мозге больных процент клеток, синтезирующих ДНК, достоверно увеличивается ($9,6 \pm 0,5$). В период рецидива заболевания наблюдается лишь тенденция к нарастанию числа ДНК-синтезирующих клеток ($7,5 \pm 1,5$) по сравнению с аналогичными показателями в момент установления диагноза.

Сопоставление результатов включения H^3 -тимидина в клетки костного мозга больных острым лейкозом и здоровых лиц свидетельствует о том, что даже при длительной ремиссии величина индекса метки ни в одном случае не достигает уровня этого показателя в норме.

Таким образом, не будет преувеличением сказать, что современная терапия острых лейкозов практически немыслима без знаний и учета основных закономерностей клеточной кинетики.

Возможности морфо-функционального прогнозирования. Удалось выявить определенные связи между прогнозом и некоторыми клиническими, цитологическими особенностями острого лейкоза. Установлено, что острый лимфобластный лейкоз протекает менее агрессивно и в 80% случаев встречается в детском и юношеском возрастах, тогда как острые миелобластный, монобластный, миеломонобластный лейкозы прогностически хуже и чаще наблюдаются у взрослых людей. При остром миелобластном лейкозе частота ремиссии значительно меньше во всех возрастных группах.

Каждый из представленных ранее пяти морфологических типов острого лимфобластного лейкоза, по наблюдениям ряда гематологов, имеет особенности клинического течения, ответа на лечение. Так микролимфобластный, наиболее часто встречающийся, тип лейкоза чаще наблюдается у лиц моложе 15 лет и имеет лучший прогноз. При остром пролимфобластном и иммунобластном лейкозах ответ на лечение хуже. Однако это мнение ряда исследователей не разделяется.

Приводятся некоторые данные о коррелятивной связи между течением острых лейкозов и характеристикой бластных клеток. Так, при увеличении в ядре количества гомогенных нуклеол и размеров цитоплазмы (рис. 34, 35), уменьшении содержания полисахаридов, а также высокой активности кислой фосфатазы, рибонуклеазы, дезоксирибонуклеаз и экзонуклеаз ухудшается прогноз заболевания.

Обнаружен некоторый параллелизм между активностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и течением острого лейкоза: при рецидиве заболевания активность фермента уменьшается и, напротив, в период ремиссии повышается.

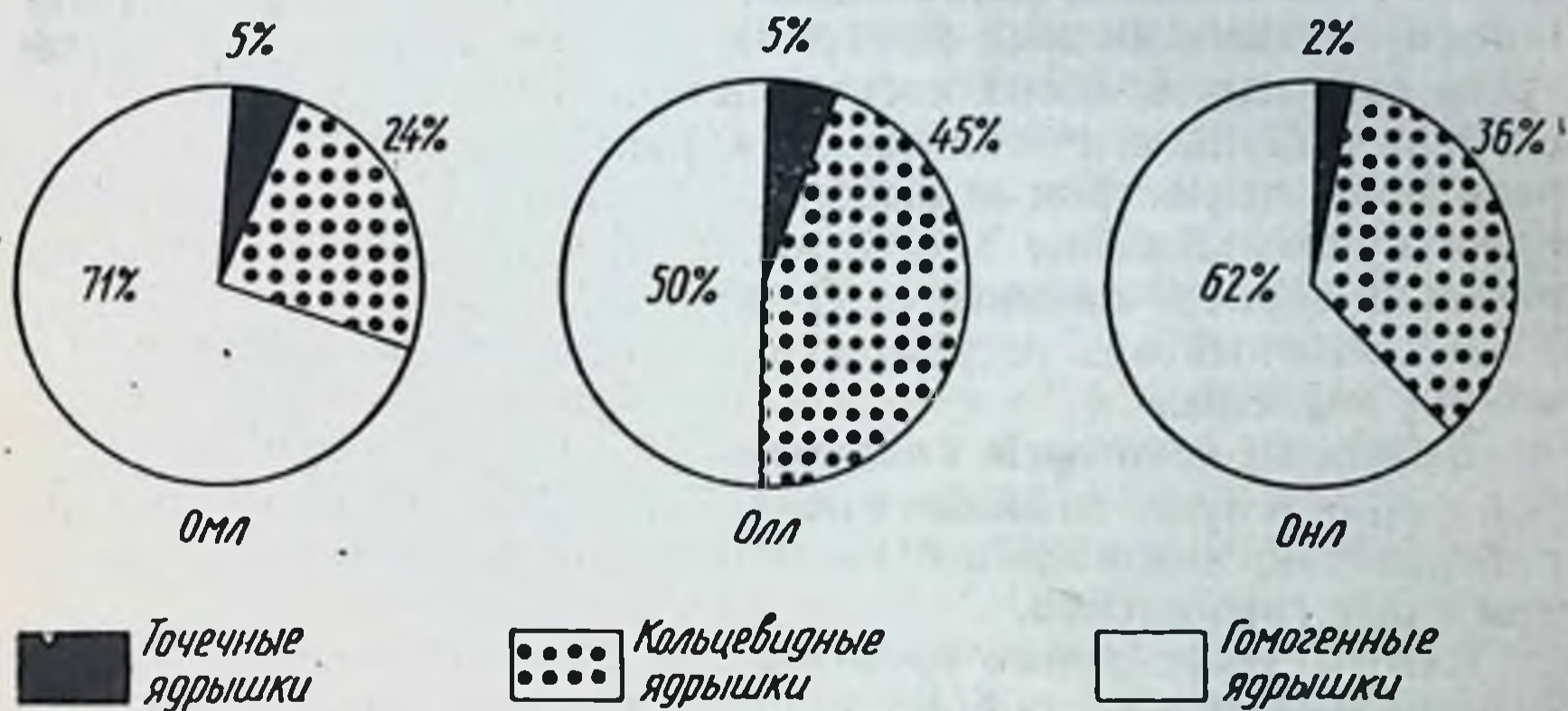


Рис. 34. Распределение бластных клеток по степени активности ядрышек при различных вариантах острого лейкоза.

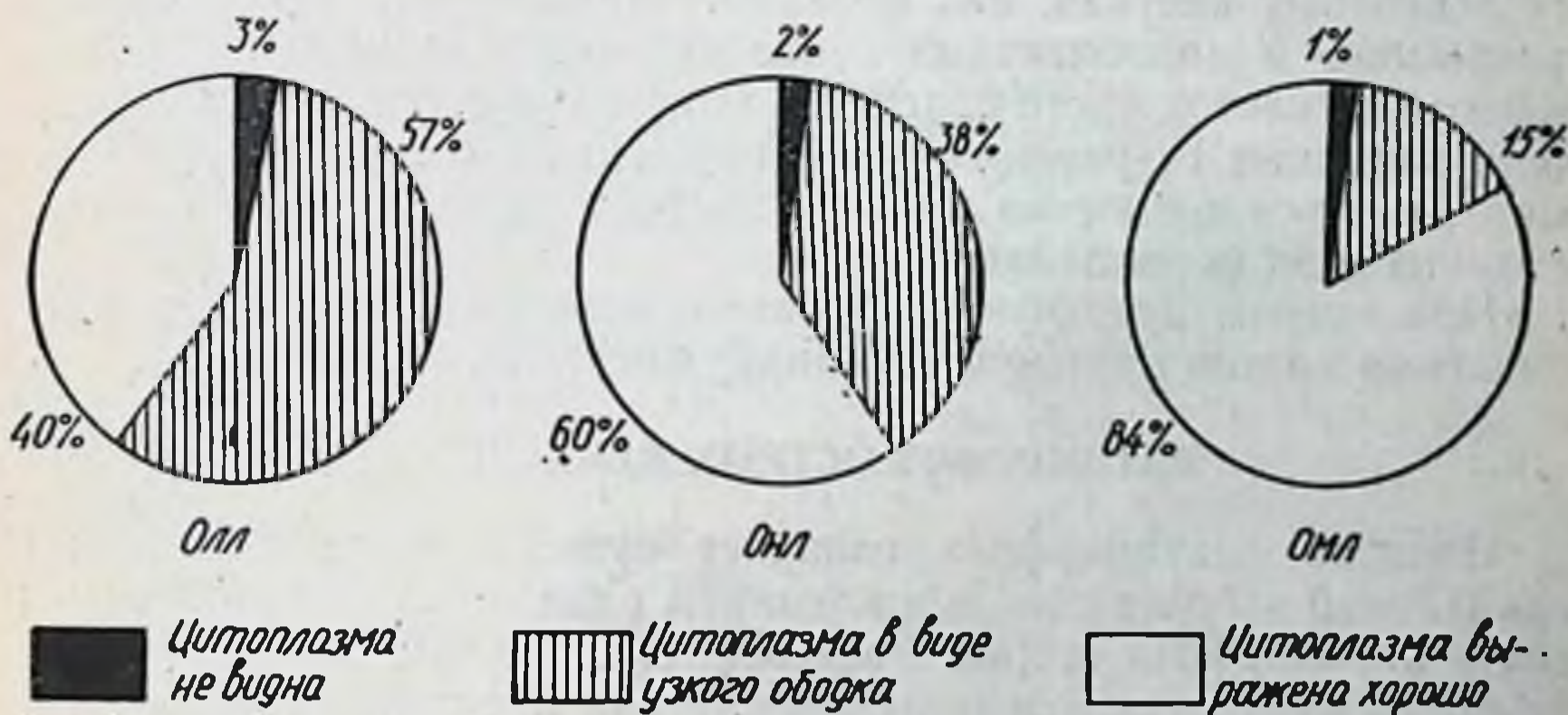


Рис. 35. Распределение бластных клеток по размеру цитоплазмы при различных вариантах острого лейкоза.

Наличие в популяции лейкозных клеток значительной доли делящихся клеток является неблагоприятным прогностическим признаком независимо от морфологической формы лейкоза. В группе острых лимфобластных лейкозов отмечено более агрессивное течение при Т-клеточном варианте.

Исследования, касающиеся влияния морфо-функциональных свойств бластных клеток на течение острых лейкозов, продолжаются.

Иммунологическая характеристика лейкозных клеток. Иммунологическими исследованиями, проведенными при остром лимфобластном лейкозе, установлено, что эта форма лейкоза гетерогенна. Поверхностные мембраны бластных клеток у одной трети взрослых больных несут маркеры Т-клеток и в подобных случаях иммунологически лейкоз характеризуется как Т-клеточный. Чаще при остром лимфобластном лейкозе не удается обнаружить поверхностные Т- и В-маркеры, и тогда этот иммунологический вариант называется О-бластный.

В-клеточный тип острого лейкоза очень редок как у детей, так и у взрослых.

Выявлены некоторые клинические особенности при Т-клеточной форме острого лейкоза: высокий лейкоцитоз в самом начале заболевания; значительное увеличение лимфатических узлов, в том числе средостения.

Бласты Т-клеточного происхождения характеризуются высокой активностью кислой фосфатазы; принадлежность этих элементов к Т-популяции подтверждается наличием в них фермента — терминальной дезоксирибонуклеотидилтрансферазы, в норме выявляемой только в популяции лимфоцитов тимуса.

При остром миелобластном лейкозе поверхностные маркеры на лейкозных клетках, как правило, отсутствуют. При острых миеломоно- и монобластных лейкозах поверхностные мембраны лейкозных клеток часто содержат иммуноглобулин, что обусловлено наличием Fc-рецептора. Обнаружение этого рецептора может являться одним из диагностических признаков в пользу наличия этих форм лейкозов.

При остром недифференцированном лейкозе на мембранах бластных клеток маркеров не обнаруживают.

ПАТОМОРФОЗ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ

Понятие «патоморфоз» означает существенные изменения проявлений заболевания под влиянием различных факторов. Касаясь патоморфоза острых лейкозов, следует иметь в виду особенности клинических и морфологических проявлений заболевания в условиях современной терапии.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПАТОМОРФОЗ

Клинический патоморфоз включает симптоматику, ранее не присущую этому заболеванию и встречающуюся чаще при современном цитостатическом лечении. Изменение «лица» болезни следует связать со смещением топографии лейкозного процесса на фоне возросшей выживаемости больных, а также с токсическим воздействием применяемой терапии.

К клиническим проявлениям патоморфоза относят: гипоплазию кроветворения, частые инфекционные заболевания, поражения лейкозным процессом нервной системы, печени, желудочно-кишечного тракта, сердца и других органов.

Л. Г. Ковалева (1974) при изучении 400 взрослых больных с острыми лейкозами наблюдала следующие клинические проявления патоморфоза, индуцированные современным лечением: гипоплазию кроветворения — у 93%, инфекции — у 85%, поражения печени — у 22%, желудочно-кишечного тракта — у 15%, нейрорлейкоз — у 12%, поражение сердца — у 5%.

Гипоплазия кроветворения, наблюдающаяся при интенсивной цитостатической терапии, является необходимым этапом становления и развития ремиссии. В то же время следует иметь в виду, что лейкозам вообще свойственна тенденция к гипоплазии, выявляющейся у некоторых больных еще до начала лечения. Применяемая на этом фоне химиотерапия усугубляет развитие депрессии гемопоэза. Одним из наиболее характерных проявлений ее является выраженная гипоплазия гранулопоэза — миелотоксический агранулоцитоз. У больных острыми лейкозами отмечается определенная взаимосвязь между частотой инфекционных осложнений и уровнем снижения количества гранулоцитов в гемограмме (табл. 23).

Таблица 23

Частота инфекции при острых лейкозах с учетом количества гранулоцитов периферической крови (Е. М. Абакумов, 1972)

Количество гранулоцитов в 1 мкл крови	Количество больных острыми лейкозами, осложненными инфекциями, %
> 100	77
> 100—500	60
> 500—1000	32
> 1000—1500	13

Высокая подверженность больных инфекциям обусловлена не только гранулоцитопенией, но и дефектностью других звеньев иммунологической защиты, которая наблюдается на различных этапах течения заболевания: уменьшается количество Т- и В-лимфоцитов и способность их к синтезу ДНК, что выявляется при стимуляции их в культурах с ФГА, снижается содержание в сыворотке лизоцима и иммуноглобулина G, а также количество фагоцитирующих нейтрофилов (табл. 24).

Некоторые показатели иммунитета у больных острыми лейкозами
(средние данные по В. А. Мартыновой, 1977 и Т. И. Булычевой, 1979)

Показатели	Здоровые люди (до- норы кро- ви)	Б о л ь н ы е		
		до цито- статичес- кой те- рапии	период активной терапии	состоя- ние ре- миссии
Количество Т-лимфоцитов, %	48,5	—	31,5	38
Количество В-лимфоцитов, %	8,5	—	5,8	5,5
ФГА-стимуляция лимфоцитов (имп/мин)	31061	—	15200	10974
Концентрация сывороточных им- муноглобулинов (мг%):				
А	181,5	196	180	168
G	1680	1304	1044	1100
M	101	132	106	120
Фагоцитирующие нейтрофилы, %	52	26	18,7	37
Сывороточный лизоцим (мкг/мл)	4,2	3,5	3,3	4,1
Бета-лизины (мм зоны просветле- ния)	2,0	1,4	1,7	1,4
Комплемент (ед.)	65	70	68	68
Бактериологические антитела к грамотрицательной флоре (в раз- ведении)	1:20	1:16	1:22	1:30
Агглютинирующие антитела к ста- филококку (в разведениях)	1:130	1:126	6:237	1:141

Неполноценность нейтрофилов выражается в уменьшении секреции лизоцима и в снижении фагоцитарной защиты; морфологическая и функциональная неполноценность тромбоцитов влечет за собой недостаточность бетализинов — мощного фактора, действующего на грамположительную флору. При лимфобластном варианте наблюдается большее угнетение продукции сывороточного лизоцима, при миелобластном — бетализинов.

Наиболее часто встречаются инфекционные осложнения бактериального происхождения. Более чем у 40% больных наблюдаются пневмонии, реже сепсис. Развиваются также абсцессы, флегмоны, ангины, гингивиты, бронхиты. Инфекционные осложнения вирусного и грибкового генеза отмечаются значительно реже. Присоединяющиеся инфекции резко отягощают течение заболевания. Почти у 50% больных они играют ведущую роль в танатогенезе, существенно сокращая сроки продолжительности их жизни.

Тяжелая печеночная патология выявляется у 22% больных с острыми лейкозами.

Поражения паренхимы печени, нередко с исходом в дистрофию, являются результатом взаимодействия многих факторов: лейкозной инфильтрации, не уступающей терапии; интоксикации, связанной с присоединением септических и некротических процессов; анемии и гипоксии и, наконец, токсического влияния цитостатических средств. Однако последние не следует рассматривать как определяющий фактор поражения печени.

Поражения печени чаще наблюдают в терминальной стадии заболевания, при резистентности к проводимому цитостатическому лечению и при наиболее тяжелых вариантах заболевания (миелобластном, миеломонобластном, монобластном).

Среди поражений желудочно-кишечного тракта следует отметить язвенно-некротические процессы слизистых, часто наблюдающиеся при неэффективном лечении миелобластного и миеломонобластного острых лейкозов; эти изменения клинически проявляются болевым синдромом и диспепсическими расстройствами.

Локальные специфические поражения желудка и кишечника, нередко по типу псевдотумора, выявляемые при лимфобластном варианте заболевания, требуют интенсификации цитостатической терапии.

Нейролейкоз — типичное проявление острого лейкоза в условиях современной его цитостатической терапии. Нервная система служит «убежищем» для лейкозных клеток в связи с непроницаемостью гематоэнцефалического барьера для большинства цитостатических противолейкозных средств.

Он чаще развивается при лимфобластном остром лейкозе, нередко в периоде клинко-гематологической ремиссии, являясь предвестником или первым симптомом рецидива.

Нейролейкоз проявляется в виде менингоэнцефального синдрома, симптомов локальных поражений вещества головного и спинного мозга, поражения черепно-мозговых, периферических нервов (рис. 36) и корешков (табл. 25).

Клинические проявления специфического лейкозного поражения сердца и перикарда не очерчены. Они возникают обычно в терминальной стадии



Рис. 36. Парез правого лицевого нерва в результате лейкозной инфильтрации.

Частота различных проявлений нейролейкоза у 71 больного острыми лейкозами (Л. Г. Ковалева, В. Г. Исаев, Т. Н. Певзнер, 1978)

Клинические варианты нейролейкоза	Частота проявлений в %	К л и н и к а
Синдром лейкозного менингоэнцефалита	69	Оболочечные симптомы с явлениями ликворной гипертензии и микроневрологическая локальная симптоматика (головная боль, апатия, заторможенность, сонливость, рвота; реже ригидность затылочных мышц и симптом Кернига)
Синдром преимущественного локального поражения вещества головного и спинного мозга (псевдотумор)	4,5	Синдром внутричерепной гипертензии с застойными явлениями на глазном дне и со значительно выраженной локальной симптоматикой — односторонние парезы и параличи, альтернирующие симптомы, приступы Джексоновской эпилепсии, нарушение функции тазовых органов
Синдром преимущественного поражения черепно-мозговых нервов	22	Парезы и параличи лицевого, отводящего и зрительного нервов (перекосенность лица, лагофтальм, диплопия, выпадение полей зрения и снижение зрения вплоть до полной слепоты)
Синдром преимущественного поражения корешков и периферических нервов	4,5	Полирадикулоневриты (боли, ограничение подвижности, нарушения чувствительности)
ВСЕГО:	100	

заболевания, сочетаясь с симптомами инфильтрации других органов и систем (легкие, плевра, средостение, почки, центральная нервная система, яички (рис. 37), околоушная железа (рис. 38).

Одним из осложнений современной массивной цитостатической терапии острых лейкозов являются урикемия и урикурия, на фоне которых возможно развитие почечной недостаточности. Поэтому больным в период курсового лечения назначают препарат, блокирующий синтез мочевой кислоты — аллопуринол (150—300 мг в сутки).

Успешная терапия различных проявлений патоморфоза острых лейкозов, индуцированных современной терапией, — важное условие увеличения выживаемости больных.

Морфологическая характеристика патоморфоза. Основными морфологическими проявлениями терапевтически индуцированного патоморфоза острых лейкозов являются уменьшение объема лейкозных инфильтратов, гипо- и апластические изменения в кроветворных органах, «смещение» топографии процесса (его преимущественно внекостномозговая локализация), нарастание дистрофических и иногда фиброзных изменений в ткани, а так-

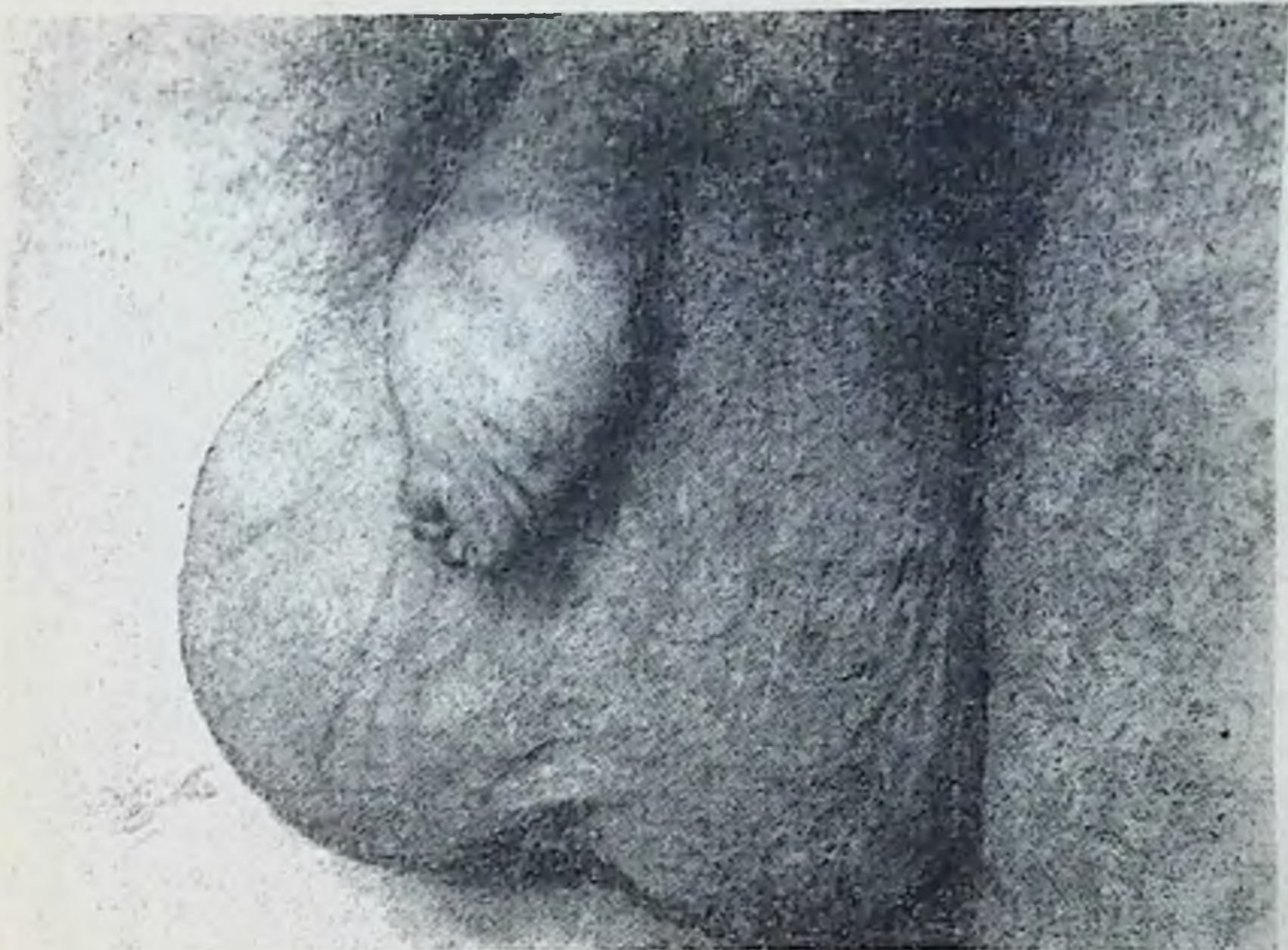


Рис. 37. Лейкозный орхит у больного с острым миелобластным лейкозом.

же обнаружение очагов инфекции. Сходные отклонения от типового выражения болезни имеют место и при патоморфозе хронических лейкозов. Однако комплекс перечисленных изменений наиболее ярко выражен и чаще встречается при современных методах лечения острых лейкозов, включающих комбинированное применение различных химиопрепаратов, обладающих сильным угнетающим действием на лейкозный процесс и кроветворную ткань. В связи с этим патологоанатомическая картина острых лейкозов по мере интенсификации лечения все чаще отличается от представленных выше типовых изменений.

Исследование костного мозга методом трепанобиопсии и



Рис. 38. Лейкозная инфильтрация околоушных желез.

секционных материалов показывает, что применение полихимнотерапии приводит к значительной регрессии лейкозных разрастаний. В связи с тем, что используемые цитостатические средства оказывают одновременно депрессивное действие на кроветворную ткань, подавление лейкозного процесса сочетается с развитием гипо- и апластических изменений в костном мозге и других кроветворных органах. В зависимости от степени эрадикации лейкозной инфильтрации эти изменения носят очаговый или диффузный характер (табл. 26).

Таблица 26

Выраженность лейкозной инфильтрации при комбинированной полихимнотерапии острого лейкоза (по данным М. П. Хохловой, В. М. Попова, 1976)

Варианты острых лейкозов	Количество секций	Массивная диффузная лейкозная инфильтрация	Гипо- и аплазия в кроветворных органах			Экстрамедуллярная лейкозная инфильтрация
			всего	очаговая	диффузная	
Лимфобластный	35	11(31,4%)	24(68,6%)	13(37,2%)	11(31,4%)	6(5,0%)
Миелобластный	65	24(36,9%)	41(63,1%)	17(26,2%)	24(36,9%)	9(7,6%)
Монобластный	10	3	7	6	1	—
Недифференцированный	9	6	3	1	2	1
Всего	119	44(37%)	75(63%)	37(31,1%)	38(31,9%)	16(13,4%)

Морфологические признаки регрессии лейкоза однотипны при различных формах острых лейкозов. Чаще они отмечены при остром лимфобластном лейкозе, что указывает на высокую чувствительность бластных клеток к цитостатическим препаратам при данной форме. Значительный удельный вес диффузных апластических изменений при миелобластном лейкозе обусловлен тем, что для преодоления резистентности к терапии при этой форме применяют весьма интенсивные программы лечения. Реже морфологические признаки патоморфоза наблюдаются при монобластном и недифференцированном лейкозе, что свидетельствует о невысокой чувствительности бластов к цитостатикам.

При морфологическом исследовании наиболее отчетливо подавление лейкозной пролиферации бывает выражено в костном мозге. В таких случаях при вскрытии его изменения сходны с наблюдаемыми при гипопластической анемии. Костный мозг плоских костей бледно-розового цвета, суховат, беден содержимым, содержит участки жира, темно-красные поля кровоизлияний. Микроскопически в зонах лейкозной инфильтрации выявляется большое количество дистрофически измененных клеток (лизис, пикноз ядер, кариорексис), видны поля обнаженной, отеочной стромы, множественные кровоизлияния (рис. 39). В уча-

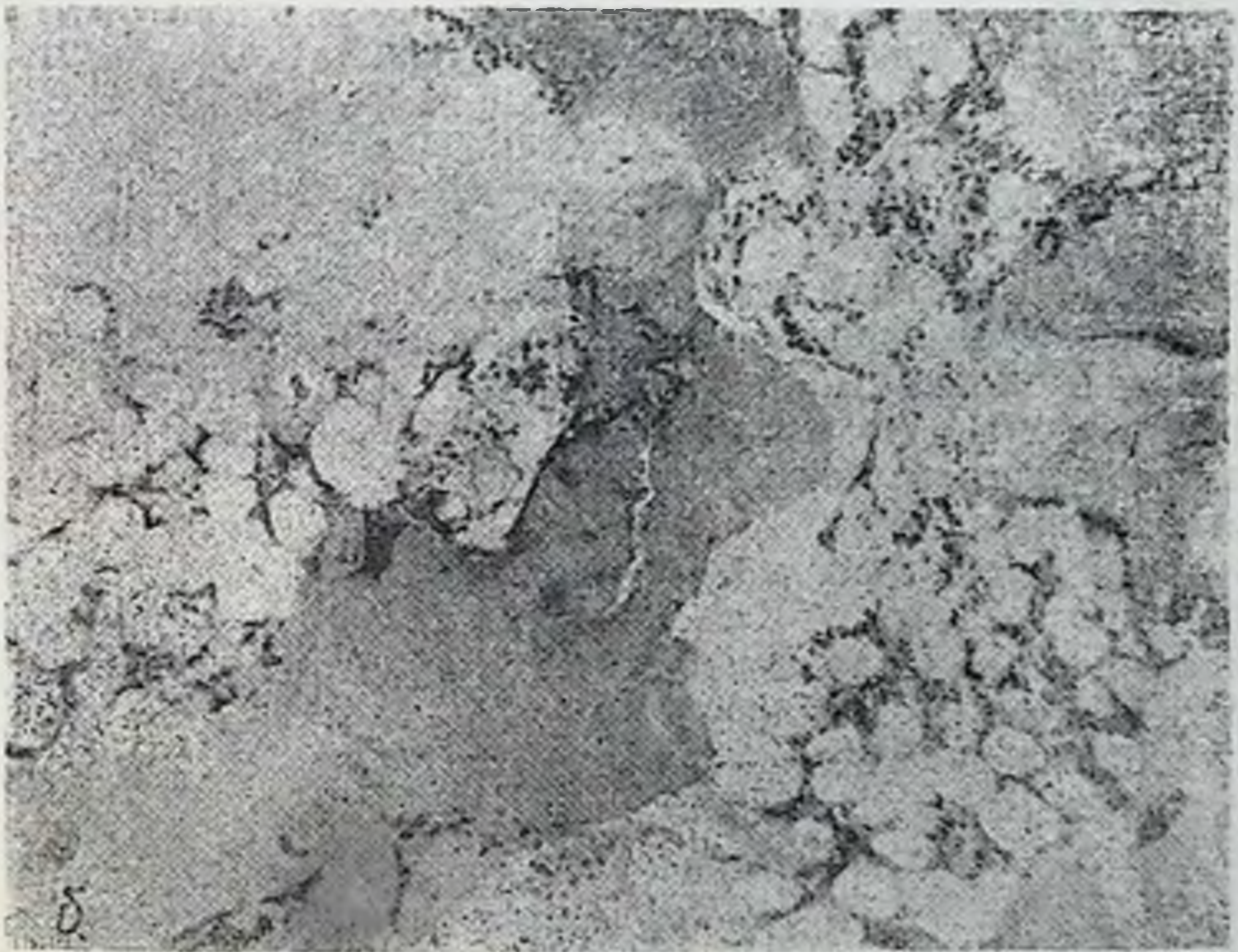
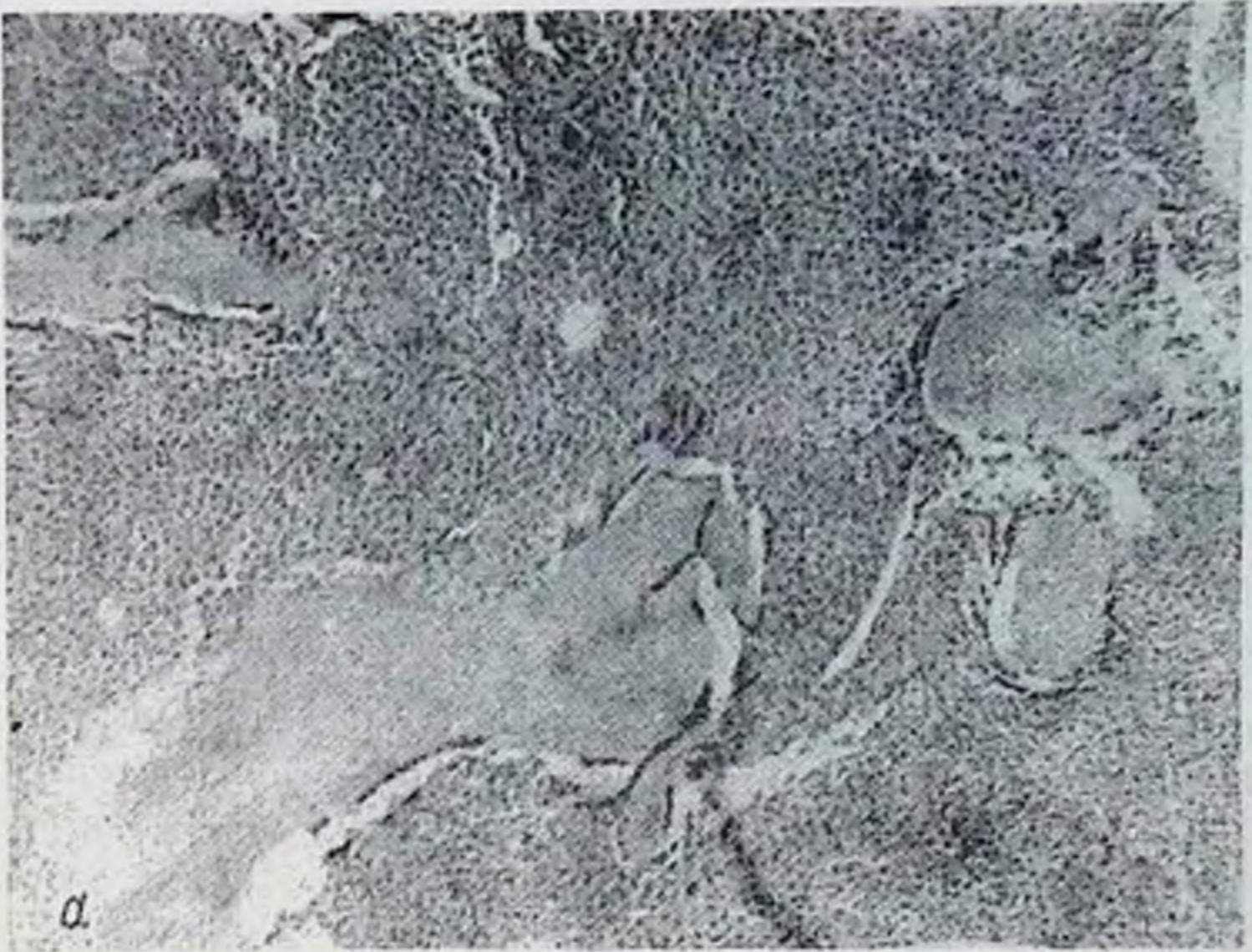


Рис. 39. Острый лимфобластный лейкоз. Трепанобиоптат костного мозга.

а) До лечения. Диффузные лейкозные разрастания в ткани костного мозга. Рассасывание костной ткани. Микрофото, х56. б) После применения полихимиотерапии в период становления ремиссии. Выраженная гипоплазия костного мозга. Видны мелкие скопления лейкозных клеток. Микрофото, х56.

стках опустошения определяются отдельные лейкозные клетки, нередко наблюдается их полное исчезновение. При острой аплазии в строме содержится большое количество макрофагов. Иногда имеется фибриноидное набухание стенок мелких сосудов. При частичном подавлении процесса поля опустошения чередуются с зонами лейкозной инфильтрации, в области которых имеется частичная гибель клеток. При значительном «уходе» разрастаний возможна почти тотальная аплазия костного мозга. Интенсивность подавления лейкозного процесса в различных отделах скелета может быть недостаточной, и чаще всего очаговая инфильтрация сохраняется в телах позвонков.

У больных с ремиссиями наряду с участками острой аплазии в костном мозге наблюдается увеличение жировых клеток, более выраженная реакция стромы в виде очаговой пролиферации фибробластов и разрастания нежнотоволокнистой соединительной ткани, обнаруживаются участки нормального гемопоэза. Признаки рассасывания костной ткани, как правило, сохраняются.

На основании динамического исследования трепанобиопсий показано, что период становления ремиссии характеризуется значительным снижением лейкозной инфильтрации костного мозга в сочетании с выраженной гипоплазией кроветворения. Явления гипоплазии сохраняются и в стадии полной ремиссии, причем, как показывают данные трепанобиопсий, даже в периоды между курсами поддерживающего лечения. В стадии полной ремиссии в костном мозге закономерно выявляются участки нормальной кроветворной ткани различной величины, что свидетельствует о восстановлении способности к пролиферации и дифференцировке клеток-предшественников при регрессии лейкозного клона. При исследовании трепанобиопсии в большинстве случаев в период полной ремиссии в костном мозге определяются единичные бластные клетки или их мелкие скопления. Показано, что трепанобиопсия костного мозга по сравнению с пунктатом позволяет составить более четкое представление о степени восстановления гемопоэза и эрадикации лейкозных клеток. Определение при этом объема лейкозной инфильтрации имеет важное прогностическое значение, так как отмечена зависимость между степенью регрессии процесса и продолжительностью ремиссии (табл. 27). Выявление в костном мозге в период ремиссии крупноочаговых лейкозных разрастаний следует расценивать как морфологический признак начала рецидива болезни, что служит основанием для интенсификации лечения. В то же время необходимо иметь в виду, что обострение болезни может характеризоваться внекостномозговой локализацией.

При применении комбинированных методов лечения морфологические признаки подавления лейкозного процесса в виде очагов опустошения, зон распадающихся клеток наряду с костным мозгом часто определяются в селезенке, лимфатических узлах и нередко в печени. Вследствие значительного уменьшения

Сопоставление количества бластных клеток и миелокариоцитов в трепанобиопсиях больных острыми лейкозами с учетом продолжительности ремиссии и жизни (по данным М. А. Григорьевой, В. М. Попова, 1978)

Объем лейкозной инфильтрации костного мозга	Число бластных клеток	Число миелокариоцитов в 1 мм ³	Продолжительность, мес		Число больных
			ремиссии	жизни	
Единичные бластные клетки	9,7 ± 0,5	678100 ± 36750	22,9 ± 4	30,2 ± 3,8	26
Мелкоочаговые скопления бластных клеток	20,8 ± 0,5	819700 ± 48300	16,0 ± 1,0	21 ± 2	18
Крупноочаговые скопления бластных клеток	35,6 ± 1,0	950400 ± 25000	6,6 ± 1,6	12,8 ± 2,0	14

объема разрастаний в последние годы чаще наблюдаются случаи, когда при вскрытии размеры и вес органов остаются нормальными.

Наибольшие трудности для диагностики представляют случаи, характеризующиеся повсеместным сокращением лейкозной инфильтрации и развитием распространенных апластических изменений в кроветворных органах. При этом решающее значение для диагностики имеет ретроспективный анализ клинического течения заболевания и результаты микроскопического исследования, при котором все же удается выявить мелкогнездные скопления лейкозных клеток, преимущественно за пределами кроветворных органов.

Характерным морфологическим проявлением патоморфоза острых лейкозов является внекостномозговая локализация лейкозных инфильтратов. Такое своеобразие топографии процесса обусловлено тем, что скопления лейкозных клеток в центральной нервной системе и ряде внутренних органов менее чувствительны к действию цитостатических средств. В таких случаях при значительном подавлении лейкозного процесса в костном мозге, за его пределами при гистологическом исследовании обнаруживаются обширные лейкозные инфильтраты. В некоторых наблюдениях они являются настолько массивными, что определяются макроскопически. По секционным данным, такой характер расположения инфильтратов имеет место примерно у 15% умерших больных, которым применялась полихимиотерапия (см. табл. 26). Массивные экстрамедуллярные разрастания чаще обнаруживаются в центральной нервной системе, легких, почках. Возможна их локализация в других органах и тканях. Для острого лимфобластного лейкоза, особенно у детей при рецидивах заболевания, характерно их расположение преимущественно в центральной нервной системе (рис. 40, 41), нередко в легких. При остром миелобластном, монобластном, недифференцированном лейкозе, которым, как указывалось выше, свойственна зна-

чительная распространенность процесса в организме и нередко резистентность к терапии (первичная или вторичная), внекостномозговые разрастания, как правило, являются множественными. Преимущественно внекостномозговая локализация лейкозного процесса находит отражение и в своеобразии клинических проявлений патоморфоза острых лейкозов, описанных выше.

В части случаев при первичной или вторичной резистентности к лечению патологоанатомическим исследованием обнаруживают типичную для острого лейкоза картину.

При применении цитостатической терапии чаще, чем у нелеченых больных, отмечены тяжелые дистрофические изменения в паренхиматозных органах (печень, сердце), очаговые некрозы в костном мозге. Учитывая данные эксперимента, указывающие на токсическое действие ряда цитостатических средств, применяемых для лечения острых лейкозов, некоторые авторы расценивают эти изменения как патологию терапии. При оценке возможных причин возникновения дистрофических и некробиотических осложнений следует иметь в виду, что при острых лейкозах, в том числе в условиях терапевтического патоморфоза, их развитие может быть связано также с глубокой анемией и гранулоцитопенией, сепсисом, тяжелыми расстройствами кровообращения, лейкозной инфильтрацией (при резистентности к лечению или экстрамедуллярной локализации процесса), распадом лейкозных клеток под влиянием терапии. В связи с этим есть основания полагать, что в большинстве случаев тяжелые дистрофические изменения при применении современных методов лечения являются следствием действия совокупности вышеперечисленных факторов, среди которых только в некоторых наблюдениях токсическое влияние цитостатических препаратов имеет решающее значение.

При лечении цитостатическими препаратами в ряде случаев установлено развитие фиброзных изменений, главным образом, в печени. Данный факт был отмечен еще в период монотерапии острых лейкозов. Высказывается мнение, что формирование перипортального фиброза в печени — следствие заместительного разрастания соединительной ткани в ответ на исчезновение лейкозных инфильтратов под влиянием лечения. Однако следует учитывать, что развитие лейкозных инфильтратов в печени при острых лейкозах нередко сопровождается разрастанием ретикулиновых и коллагеновых волокон, что приводит к увеличению объема портальных полей. Такие изменения отмечены у умерших больных, не получавших лечения. В связи с этим полихимиотерапию, видимо, следует расценивать как фактор, способствующий только нарастанию фиброза. Фибробластическая реакция стромы в селезенке, лимфатических узлах, костном мозге обычно выражена умеренно и не достигает такой интенсивности, как при хроническом миелолейкозе.

В патологоанатомической картине леченых острых лейкозов

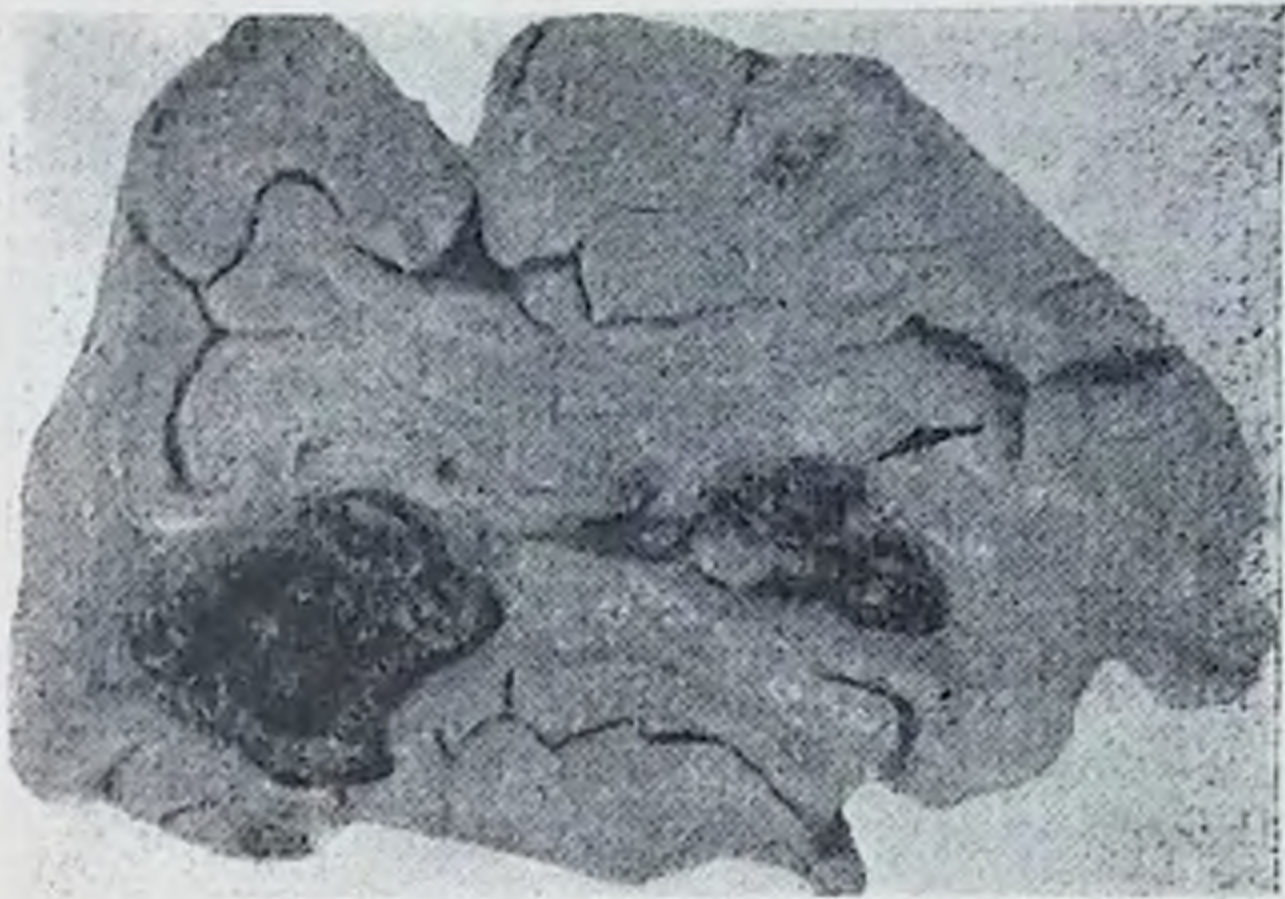


Рис. 10. Острый лимфобластный лейкоз. Головной мозг (макропрепарат). Обширные очаги лейкозного поражения.

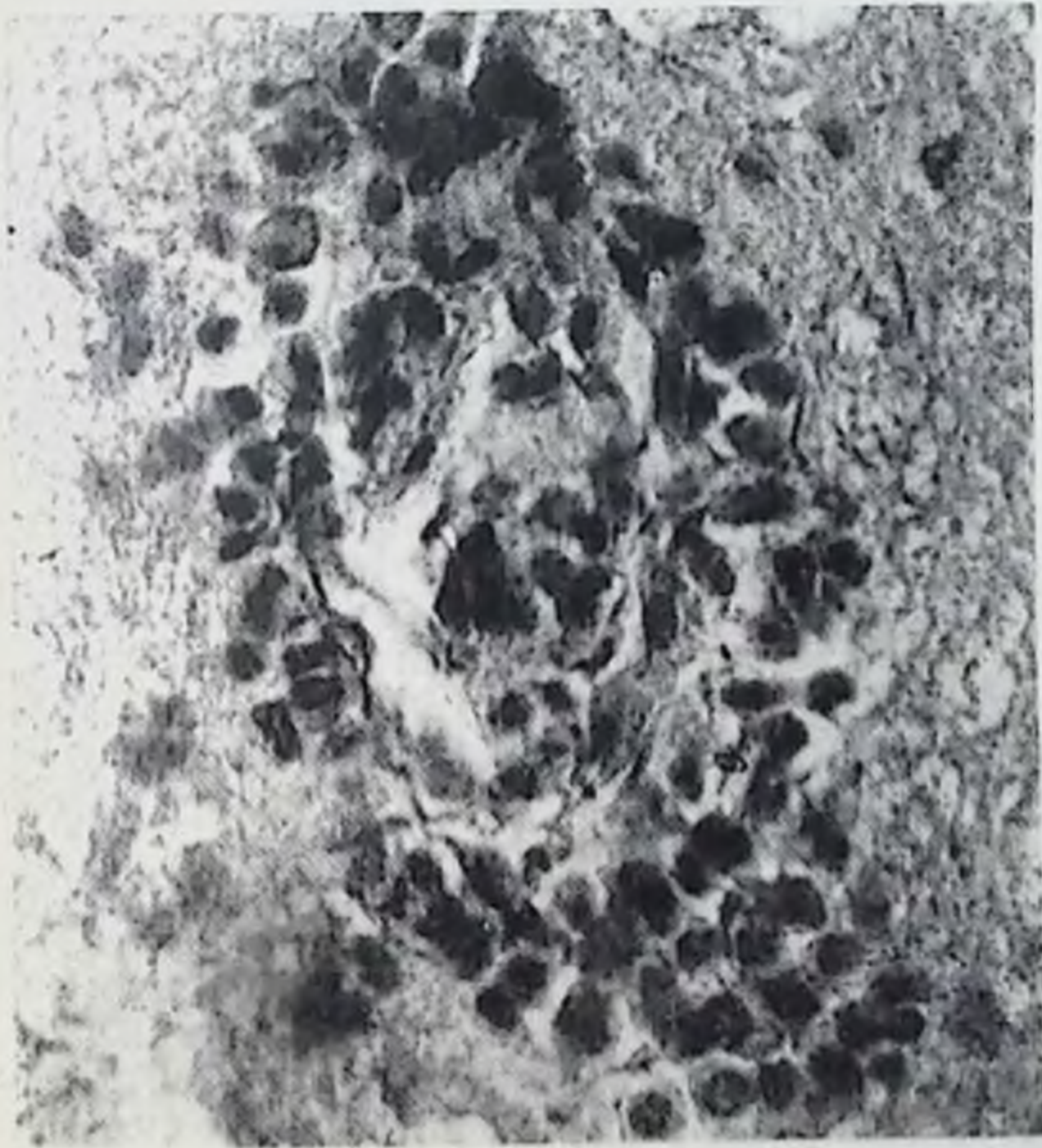


Рис. 11. Острый лимфобластный лейкоз. Головной мозг. Скопление бластных клеток в просвете сосуда и в его окружности. Микрофото, X400.

часто на первый план выступают тяжелые инфекционные осложнения, являющиеся нередко непосредственной причиной смерти. Пневмонии, имеющие высокий удельный вес, характеризуются фибринозно-геморрагическим экссудатом, ареактивными очагами некроза. Морфологическим выражением сепсиса являются множественные очаги некроза во внутренних органах (печень, селезенка, почки, легкие), содержащие микробные эмболы. Типично отсутствие вокруг выраженной клеточной реакции. В окружности очагов выявляются единичные сегментоядерные лейкоциты, небольшое число лимфоидных и плазматических клеток. Возможны скопления макрофагов. Реже встречается септикопиемия. Описаны наблюдения тяжелых грибковых поражений слизистых оболочек и внутренних органов (кандидоз, криптококкоз, аспергиллоз, микромироз).

Патологическая анатомия острых лейкозов. Морфологические проявления острых, а также хронических лейкозов наиболее отчетливо выражены при развернутой картине заболевания, характеризующейся значительной интенсивностью и распространенностью лейкозной инфильтрации. В условиях современной цитостатической терапии лейкозов, особенно острых, патологическая анатомия их во многих случаях существенно отличается от картины, описываемой в прошлые десятилетия, что следует принимать во внимание при диагностике (см. раздел «Патоморфоз острых лейкозов», с 156).

При вскрытии трупов больных, умерших при явлениях прогрессирования заболевания, костный мозг плоских и трубчатых костей сочный, темно-красного, розово-красного цвета. При миелобластном лейкозе он может иметь серо-зеленую или зеленую окраску, быстро исчезающую на свету. В некоторых случаях, преимущественно при небольшой длительности заболевания, у взрослых в диафизе трубчатых костей сохраняется жировой костный мозг. Как правило, кости легко поддаются распилу. Увеличение размеров и веса органов может быть выражено в различной степени. Вес селезенки колеблется в широких пределах, однако не достигает столь больших величин, как при хронических лейкозах. В большинстве случаев ее вес увеличен в 2—3 раза по сравнению с возрастной нормой. Примерно в 10% случаев он остается нормальным даже при наличии лейкозной инфильтрации. В небольшом числе наблюдений, преимущественно при миелобластном и недифференцированном лейкозе, наблюдается значительное увеличение селезенки (у взрослых в 10—15, у детей в 30—40 раз). Четкой корреляции между степенью спленомегалии и формой острого лейкоза, а также длительностью заболевания не установлено. Выраженное увеличение селезенки чаще наблюдается при лимфобластном лейкозе, причем обычно это сочетается с увеличением размеров лимфатических узлов. Капсула гладкая или незначительно утолщена, иногда с нежными фибриновыми наложениями. Ткань на разре-

зе однородна, имеет различные оттенки красного цвета, дает большой соскоб. У взрослых часто определяются ишемические или геморрагические инфаркты. Разрывы капсулы селезенки даже при массивной инфильтрации возникают очень редко.

Системное вовлечение в процесс всех групп лимфатических узлов, нередко со значительным увеличением их размеров, наиболее характерно для острого лимфобластного лейкоза, особенно в детском возрасте. При других формах, как у детей, так и у взрослых, лимфатические узлы чаще бывают увеличены умеренно. В некоторых наблюдениях они остаются мелкими. Пораженные узлы обычно не спаяны между собой.

Печень в большинстве случаев увеличена умеренно, ткань на разрезе серо-желтого цвета, со стертым рисунком, нередко содержит серовато-белые мелкие поля неправильной формы. Часто наблюдаются резкое набухание десен, увеличение миндалин, наличие лейкозных разрастаний в области кольца Вальдейера, пейеровых бляшек и солитарных фолликулов с увеличением их объема. Иногда наблюдается диффузное утолщение стенки желудка и кишечника на большом протяжении. Для острых лейкозов характерны обширные некротическо-язвенные изменения по ходу желудочно-кишечного тракта, особенно у взрослых. В редких случаях лейкозная инфильтрация кишечника или червеобразного отростка сопровождается перфорацией стенки и развитием перитонита.

При массивном поражении в почках, железах внутренней секреции, мышце сердца обнаруживаются беловатые участки, возможно значительное увеличение их размеров и веса. Обширные узловатые разрастания у больных детского и юношеского возраста чаще всего возникают при остром лимфобластном лейкозе и локализуются преимущественно в вилочковой железе и лимфатических узлах средостения. Нередко разрастания распространяются на перикард, проникают в ткань легких, что приводит к образованию массивного опухолевого конгломерата в переднем средостении. При данной форме острого лейкоза узловатые разрастания иногда возникают также в области лимфатического аппарата желудочно-кишечного тракта.

Для острого миелобластного лейкоза типично развитие множественных узловатых разрастаний в различных органах и тканях. Иногда такие же изменения встречаются при монобластном и недифференцированном лейкозе. Узловатые разрастания не свойственны острому промиелоцитарному лейкозу, эритромиелозу, мегакариобластному лейкозу. Для острых лейкозов типично наличие множественных кровоизлияний в кожу, подкожную клетчатку, серозные и слизистые покровы, ткань паренхиматозных органов. Вследствие профузного кровотечения возможно скопление крови в полости плевры, перикарда, просвете желудка и кишечника. Особенно массивные геморрагии свойственны острому промиелоцитарному лейкозу.

При микроскопическом исследовании дифференциальная диагностика различных форм острых лейкозов основывается на цитохимических особенностях бластных клеток, образующих лейкозные разрастания. Комплекс гистохимических реакций, который применяют для определения свойств бластных клеток, может быть проведен в гистологических срезах.

В зависимости от фазы болезни инфильтрация костного мозга лейкозными клетками имеет очаговый или диффузный характер. При массивной инфильтрации количество клеток нормальной кроветворной ткани резко снижено. Часто выявляется инфильтрация надкостницы. Типичны выраженное рассасывание костной ткани, расширение костномозговых полостей. Процессы репарации кости резко заторможены и только в отдельных наблюдениях обнаруживается ее очаговое новообразование в виде мелких остеоидных и слабо обызвествленных костных балок, пространства между которыми заполнены клеточно-волокнутой (остеогенной) тканью. Такие структуры возникают в области микропереломов, по периферии очагов некроза. В костном мозге вследствие резких расстройств кровообращения, лейкозной инфильтрации иногда обнаруживаются очаги некроза различной величины — от мелких фокусов распадающихся клеток до обширных зон коагуляционного некроза ткани. Последние микроскопически имеют вид сухих участков неправильной формы желто-белого цвета. В зонах лейкозных разрастаний происходит нарушение нормальной структуры стромы. Чаще имеет место истончение и фрагментация ретикулиновых волокон, однако в некоторых случаях выявляется их очаговое или диффузное разрастание, которое иногда сочетается с увеличением коллагеновых волокон.

Развитие миелофиброза отмечено не только у больных, леченных цитостатическими препаратами, но в некоторых наблюдениях и до начала терапии. Миелофиброз описан при различных формах острых лейкозов, несколько чаще при миелобластном. Показано, что в таких случаях при пункции не удается получить костный мозг и важное значение для установления диагноза имеет исследование трепанобиопсий. При значительном миелофиброзе заболевание протекает более тяжело, имеется рефрактерность к лечению.

Вопрос о частоте и причинах первичного миелофиброза остается открытым. Предполагают, что его развитие может быть связано с сосудистыми нарушениями, сопутствующими лейкозному процессу, а также с очаговыми некрозами ткани костного мозга. Описаны наблюдения острых лейкозов, в которых при микроскопическом исследовании секционных случаев лейкозные разрастания за пределами костного мозга отсутствовали (так называемая костномозговая форма), что является одним из подтверждений его первичного поражения.

Микроскопически наряду с костным мозгом очень часто вы-

является лейкозная инфильтрация ткани селезенки и лимфатических узлов, что сопровождается уменьшением размеров и числа фолликулов вплоть до полного исчезновения. При лимфобластной форме бластные клетки располагаются преимущественно в белой пульпе, при миелобластной и других формах — по ходу синусов. При массивном поражении различие в локализации процесса стирается. Часто наблюдается прорастание трабекул, их разволокнение. Инфильтрация стенок трабекулярных сосудов приводит к деформации и сужению их просвета. Характерны поля кровоизлияний. Лейкозная инфильтрация ткани лимфатических узлов может быть выражена в различной степени и у взрослых в части случаев является очаговой даже при массивном поражении костного мозга и селезенки. Картина диффузной инфильтрации всех групп лимфатических узлов наиболее свойственна острому лимфобластному лейкозу, особенно в детском возрасте.

Наряду с кроветворными органами наиболее часто отмечается лейкозное поражение печени. Исследования последних лет, в которых проводилась цитохимическая идентификация бластов, свидетельствуют о том, что при всех формах заболевания скопления лейкозных клеток могут наблюдаться как в области портальных трактов, так и в синусоидных капиллярах печени. При лимфобластном лейкозе имеет место преимущественная инфильтрация портальных трактов, при миелобластном, монобластном наряду с этими отделами примерно в половине случаев отмечаются разрастания по ходу синусоидных капилляров с деструкцией печеночных балок. При более редких формах (промиелоцитарный, недифференцированный, плазмобластный и др.) также не найдено четкой разницы в расположении инфильтратов в печени. Поэтому в настоящее время, в отличие от прежних представлений, общепризнано, что локализация лейкозных разрастаний не может служить основанием для разграничения форм острых лейкозов. Отмечено, что размеры бластных клеток, инфильтрирующих портальные тракты, всегда меньше, чем в синусоидах. Это свидетельствует о том, что расположение инфильтратов, видимо, в определенной мере зависит и от величины бластов и соответственно от их способности проникать через мелкие капилляры в соединительнотканые прослойки. Нарушение архитектоники печени при лейкозном поражении обуславливает развитие ненормального кровотока, что также влияет на локализацию пролифератов. Часто наблюдается белковая и жировая дистрофия гепатоцитов, возможно развитие множественных мелких очажков некробиоза и некроза печеночных клеток, отложение в цитоплазме гемосидерина. Последний может содержаться и в клетках Купфера, однако обычно в меньшем количестве. В некоторых случаях имеется холестаза.

В почках часто выявляется гнездная лейкозная инфильтрация стромы коркового и в меньшей степени мозгового веще-

ства, нередко капсулы, окружающей жировой клетчатки, лоханок с кровоизлиянием в них. Возможно массивное поражение почек (рис. 42). В большинстве случаев даже при обширной диффузной инфильтрации дистрофические изменения канальцев выражены умеренно и не сопровождаются значительными нарушениями функции почек. В некоторых случаях развивается нарушение проницаемости клубочков, наблюдается скопление blast в просветах капсул и канальцев, изменения по типу геморагического гломерулонефрита.



Рис. 42. Острый мнелобластный лейкоз. Почка. Диффузная лейкозная инфильтрация. Микрофото, $\times 56$.

В сердце лейкозные разрастания локализируются преимущественно в эпикарде, иногда в строме миокарда и изредка в эндокарде. Характерны очаговые кровоизлияния. Могут возникать обширные участки геморрагического пропитывания интерстициальной ткани миокарда и оболочек. Часто наблюдаются дистрофические изменения мышечных волокон, при массивном специфическом поражении и обширных кровоизлияниях возможно развитие участков некроза в миокарде, фибринозного перикардита.

В желудочно-кишечном тракте микроскопически лейкозная инфильтрация в сочетании с резкими расстройствами кровообращения часто выявляется в слизистой полости рта, в области миндалин, в стенке желудка, тонкого и толстого кишечника, изредка пищевода. Часто отмечаются некроз и изъязвление

ние, слизистой, реже — экзофитный рост с сужением просвета кишки.

В верхних дыхательных путях преобладают геморрагии с отеком слизистой оболочки, участками ее некроза и изъязвления. Описаны случаи опухолевых разрастаний лейкозной ткани, вызывающих затруднение дыхания.

Специфическое поражение легких подразделяют на паренхиматозное, характеризующееся преимущественной инфильтрацией межальвеолярных перегородок, нередко с выходом бластных клеток в просветы альвеол, и непаренхиматозное, включающее расположение инфильтратов в стенках и окружности бронхов, сосудов, в плевре. Первый тип поражения типичен для миелобластного, монобластного и промиелоцитарного лейкоза, второй — для лимфобластного. Возможен смешанный характер инфильтратов, что, в частности, свойственно недифференцированной форме острого лейкоза. При лейкемическом варианте характерен стаз лейкозных клеток в мелких и крупных сосудах. Пневмонии, часто сопутствующие специфическим изменениям, характеризуются фибринозно-геморрагическим экссудатом. Возможно развитие участков некроза ткани легкого.

При различных формах острого лейкоза во многих случаях, особенно при гистологическом исследовании, обнаруживается лейкозное поражение центральной нервной системы в виде инфильтрации оболочек и вещества головного мозга, черепно-мозговых нервов, спинного мозга. Поражение оболочек может быть изолированным или сочетаться с очаговыми лейкозными разрастаниями в ткани мозга. При развернутой картине заболевания в лейкозный процесс могут вовлекаться кожа, железы внутренней секреции, половые железы. Возможны кровоизлияния и специфическая инфильтрация в различных отделах органов зрения и слуха. Только в отдельных наблюдениях выявляются изменения в синовиальных оболочках суставов в виде кровоизлияний.

Установлено, что при острых лейкозах частота поражения различных органов и тканей неодинакова. Наряду с костным мозгом почти постоянно выявляется лейкозная инфильтрация селезенки, нередко лимфатических узлов, а за их пределами наиболее часто печени. При массивном поражении пролифераты обнаруживаются во многих других органах и тканях. Эти данные свидетельствуют в пользу того, что распространение процесса не носит характер диффузного рассеивания лейкозных клеток в организме из первичного очага (видимо, в костном мозге), а происходит в определенной последовательности. Своеобразие метастазирования выражается в распространении процесса, в первую очередь, избирательно в пределах системы гемопоза, что, видимо, связано с ее морфо-функциональными особенностями. На следующем этапе в процесс вовлекается печень, вслед за чем разрастания приобретают весьма распространенный характер.

При прогрессировании заболевания причинами смерти больных являются резкое общее малокровие и тяжелая общая интоксикация, недостаточность жизненно важных органов, обусловленная их массивным лейкозным поражением или обширными кровоизлияниями. Часть больных погибает от инфекционных осложнений (пневмонии, сепсис). В отдельных случаях смерть наступает в связи с профузным кровотечением, перфорацией кишечника, разрывом селезенки, обострением туберкулеза.

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ

Химиотерапия. Некоторые успехи в лечении острых лейкозов связаны с внедрением в практику новых цитостатических препаратов и схем, характеризующихся выраженной противоопухольевой активностью. Большое значение в разработке рациональных программ терапии имеет морфологическая классификация острых лейкозов.

В основу современной цитостатической терапии острых лейкозов положены принципы интенсификации лечения на всех этапах течения процесса, комбинированного использования противолейкозных средств при ударном циклическом методе их применения.

Обоснованием интенсификации терапии в периоде развернутых клинических проявлений, ремиссии и рецидива послужило развитие клоновой теории лейкозов. Максимально полное уничтожение, искоренение (эрадикация) лейкозных клеток достигается применением программ лечения, включающих препараты различной направленности действия. С помощью полихимиотерапии может быть также преодолена первичная или развившаяся резистентность к одному из препаратов, входящих в программу.

Метод ударного циклического использования комбинаций противолейкозных средств предпочтительнее, чем ежедневное применение их в умеренных дозах. Длительность курсов терапии, промежутки между введением препаратов и выбор рационального сочетания цитостатиков определяется рядом факторов, в первую очередь, временем поддержания в организме высокой концентрации их и фазой клеточного цикла, в которой преимущественно проявляется действие того или иного средства.

По эффекту влияния на лейкозные клетки современные химиопрепараты можно разделить на три группы в зависимости от действия их на различные фазы клеточного цикла (табл. 28): S-фазовоспецифичные соединения, приводящие к быстрой гибели клетки, редуцирующие ДНК (цитозинарабинозид, гидроксимочевина); S-фазовоспецифичные с более медленным действием (метотрексат, 6-меркаптопурин, 5-фторурацил), предполагается, что эти препараты подавляют синтез РНК и белка, уменьшают темпы прохождения клетками от G₁ до S-фазы, таким образом, как бы защищая часть клеток от последующего

Фазовоспецифичность действия различных цитостатических препаратов

Препарат	Фаза клеточного цикла действия препарата
Адрямицин	G ₁ , S
Рубидомицин, рубомицин, карминомицин, дауномицин, даунобластин	G ₁ , S
Метотрексат, аметоптерин, метоптерин	G, S, M
Преднизолон	G, M
L-аспарагиноза (краснитин)	S
Цитозар (цитозин-арабинозид, алексан, цитарабин)	S
Меркаптопурин (6-меркаптопурин, пуринетол)	S
Винкристин (онковин)	S
Циклофосфан (эндоксан, циклофосфамид)	M

воздействия лекарств; соединения, которые уничтожают клетки во всех фазах клеточного цикла — фазонеспецифичные (циклофосфамид, BCNU, дауномицин и др.), эти соединения, возможно, образуют комплексы с ДНК клеток и разрушают их.

При оценке фазовоспецифичности действия различных химиопрепаратов следует иметь в виду, что оставшиеся нормальные предшественники эритроцитов, мегакариоцитов и гранулоцитов пролиферируют быстрее, чем основная масса лейкозных клеток. С другой стороны, плазматические клетки, лимфоциты и гистиоциты пролиферируют в костном мозге медленнее, чем лейкозные клетки. А это означает, что нормальные предшественники эритроцитов, гранулоцитов и мегакариоцитов в первую очередь подвергаются воздействию «S-специфических» лекарств. В то же время, под влиянием химиотерапии лейкозная популяция уменьшается и нормальные стволовые клетки, выйдя из-под эффекта «подавления», начинают репопулировать значительно раньше, чем лейкозные клетки. Сложность вопроса заключается в том, что для каждого пациента величина «критической» массы лейкозных клеток является индивидуальной и может быть определена пока только эмпирически в процессе проводимой терапии.

В настоящее время выдвинута концепция синхронизирующей полихимиотерапии при острых лейкозах. Сущность ее состоит в том, чтобы попытаться довести лейкозные клетки до единой функциональной стадии, а затем воздействовать на нее в фазе наибольшей чувствительности к препаратам. Безусловно эта задача крайне сложна и пока далека от разрешения. Но уже накопленный опыт указывает на возможность достижения хотя и частичной, временной синхронизации под влиянием применения цитостатических средств.

При лимфобластном остром лейкозе относительно легко по-

лучить ремиссию вследствие избирательного действия на лейкозные лимфобласты таких препаратов, как преднизолон, винкристин и L-аспарагиназа. При миелобластном варианте терапевтический эффект менее выражен. Возможно, это обусловлено вариабельностью временных параметров клеточного цикла от больного к больному и, главное, отсутствием специфически действующих лекарственных соединений.

В лечении острых лейкозов применяются следующие препараты: *пуринетол* (6-меркаптопурин) — антиметаболит, антагонист пурина, нарушает синтез нуклеиновых кислот пролиферирующих клеток, препятствуя включению гипоксантина. Суточная доза составляет 100 мг/м². Он применяется внутрь (возможно парентеральное введение специальных форм препарата).

Эффект лечения обычно наступает через 4—6 нед и наблюдается у 15—20% взрослых больных острым лейкозом. Является средством поддерживающей терапии в периоде ремиссии.

Метотрексат (аметоперин) — структурный аналог и антагонист фолиевой кислоты. Применяется внутримышечно и внутривенно, реже — внутрь в дозе по 20 мг/м² поверхности тела 1 раз в 4 дня. Препарат подавляет включение в пурины нуклеиновых кислот их предшественников.

При лечении детей, больных острым лейкозом, препарат не уступает по эффективности 6-меркаптопурину, у взрослых — менее активен. Метотрексат применяется в комбинациях с другими цитостатическими противолейкозными средствами, а также наряду с 6-меркаптопуринном в качестве поддерживающего лечения в периоде ремиссии острого лейкоза.

Винкристин (онковин) — алкалоид, содержащийся в растениях барвинок розовый, избирательно блокирует митоз на стадии метафазы.

Препарат вводится внутривенно 1 раз в неделю в дозе 2 мг/м² поверхности тела. Побочное действие препарата при длительном применении выражается в снижении различных видов чувствительности и сухожильных рефлексов, желудочно-кишечных расстройствах. Поэтому винкристин не назначается для поддерживающей терапии, а используется в острой фазе процесса как в качестве самостоятельного средства, так и в комбинации с другими цитостатическими препаратами. Способствует получению ремиссии у 30—40% больных острым лейкозом.

Рубомицин гидрохлорид (рубидомицин, дауномицин, даунорубомицин, адриамицин) и *карминомицин* — противоопухолевые антибиотики, относящиеся к антибиотикам антрациклинам. Кроме прямого токсического действия на бластные клетки эти препараты ингибируют синтез ДНК и РНК, что приводит к уменьшению синтеза белка.

Препараты применяются только внутривенно (при попадании под кожу развиваются обширные некрозы) в следующих дозах: рубомицин — 40—60 мг/м², карминомицин — 7—10 мг/м² в 10—

20 мл физиологического раствора. Для определения чувствительности к препаратам первоначальная доза не должна превышать половины лечебной. Цитостатическое действие препаратов проявляется уже в первые 4 дня лечения. Цитопения, вызванная рубомицином и карминомицином при недостаточном учете индивидуальной чувствительности больного, таит в себе опасность необратимой аплазии кроветворения.

Карминомицину, в отличие от рубомицина, свойственна несколько менее выраженная токсичность. При применении его кардиологическое действие не выявляется. Положительный эффект при использовании этих препаратов отмечается у 30—50% больных.

Циклофосфан (циклофосфамид) — алкилирующий цитостатический препарат, белый кристаллический порошок, растворимый в воде, легко растворим в спирте, трудно — в изотоническом растворе натрия хлорида. Циклофосфан, находясь в крови, неактивен, но при проникновении в опухолевые клетки быстро разлагается с высвобождением хлорэтиламинной группы.

Ремиссии под влиянием циклофосфана развиваются у 4—15% больных острыми лейкозами. Поскольку они носят кратковременный характер, препарат используется в основном как компонент комбинированной терапии в суточной дозе 3—5 мг/кг массы больного (150 мг/м^2 поверхности тела) внутривенно или внутримышечно.

Цитозин-арабинозид (алексан, цитозар) — синтетический нуклеозид, антагонист пуринов и пиримидинов. Он вводится внутривенно в изотоническом растворе глюкозы или хлористого натрия в суточной дозе 100 мг/м^2 поверхности тела очень медленно (часами), так как препарат быстро дезаминируется и выводится с мочой. Переносимость препарата удовлетворительная, в результате его применения ремиссии у взрослых больных острыми лейкозами наблюдаются примерно в 30% случаев.

L-аспарагиназа (краснитин) — фермент, выделяемый из бактерий *E. Coli*, инактивирует митотическую активность лимфобластов, ингибируя аспарагин. Угнетая пролиферацию патологических клеток, L-аспарагиназа не оказывает токсического влияния на нормальные ткани. Однако, являясь чужеродным белком, она может вызвать аллергические и лихорадочные реакции, изменения в коагулограмме, нарушить функцию печени, поджелудочной железы, что сокращает возможности ее лечебного использования. Применяется внутривенно в дозе от 10 000—15 000 МЕ/ м^2 поверхности тела ежедневно в течение 2—3 недель. Ремиссии при лечении L-аспарагиназой отмечены приблизительно у 60% больных.

Тиогуанин (2-амино-6-меркаптопурин) — антипуриновый антиметаболит. Суточная доза $100—150 \text{ мг/м}^2$, применяется внутрь.

Установлено, что препарат наиболее эффективен при сочета-

нии с цитозаром. В комплексе с последним обеспечивает до 50% полных ремиссий даже при остром миелобластном лейкозе.

Различные программы лечения, название которым дано по первым буквам входящих в них препаратов (табл. 29), приме-

Таблица 29

Программы химиотерапии острых лейкозов у взрослых

Программа, длительность курса	Препарат	Доза, метод введения	Дни курса
1	2	3	4
Преимущественные программы терапии лимфоидных и недифференцированной форм острых лейкозов			
ВАМП 10 дней	Винкристин Аметоптерин (метотрексат) 6-меркаптопурин Преднизолон	2 мг/м ² внутривенно 20 мг/м ² внутримышечно или внутривенно 60 мг/м ² внутрь 40 мг/м ² внутрь	2 и 9 1, 5, 9 ежедневно ежедневно
ЦАМП 10 дней	Циклофосфан Аметоптерин 6-меркаптопурин Преднизолон	200—250 мг/м ² внутривенно 20 мг/м ² внутримышечно или внутривенно 60 мг/м ² внутрь 40 мг/м ² внутрь	ежедневно 1, 5, 9 ежедневно ежедневно
ЦВАМП 10 дней	Циклофосфан Винкристин Аметоптерин 6-меркаптопурин Преднизолон	150—200 мг/м ² внутривенно 2 мг/м ² внутривенно 20 мг/м ² внутримышечно или внутривенно 60 мг/м ² внутрь 40 мг/м ² внутрь	2, 4, 6, 8, 10 2, 9 1, 5, 9 ежедневно ежедневно
ЦЛАМП 10 дней	Циклофосфан L-аспарагиназа 6-меркаптопурин Преднизолон	200—250 мг/м ² внутривенно 9000—12000 МЕ внутривенно 60 мг/м ² внутрь 40 мг/м ² внутрь	1, 3, 5, 7, 9 ежедневно ежедневно ежедневно
L-аспарагиназа	L-аспарагиназа	15000—25000 МЕ/м ² внутривенно	1—14
Пуринетол Преднизолон 14 дней	Пуринетол Преднизолон	60 мг/м ² внутрь 60 мг/м ² внутрь	1—7, 14 1—14
L-аспарагиназа	L-аспарагиназа	15000—25000 МЕ/м ² внутривенно	1—14
Винкристин Преднизолон 14 дне	Винкристин Преднизолон	2 мг/м ² внутривенно 60 мг/м ² внутрь	1, 7, 14 1—14

Преимущественные программы терапии миелоидных форм острых лейкозов

1	2	3	4
ЛВАМП 10 дней	Алексан (цитозар)	30 мг/м ² внутривенно, медленно	1,8
	Винкристин Аметоптерин	2 мг/м ² внутривенно 20 мг/м ² внутривенно или внутримышечно	3, 10 2, 5, 9
	б-меркаптопурин	60 мг/м ² внутрь	ежедневно
	Преднизолон	40 мг/м ² внутрь	ежедневно
ОАР 10 дней	Онковин (винкри- стин)	2 мг/м ² внутривенно	1
	Алексан (цитозар)	100 мг/м ² непрерывно внутривенно капельным методом	ежедневно
	Преднизолон	100 мг/м ² внутрь	1—5
СОАР 4 дня	Циклофосфан	50 мг/м ² внутривенно каждые 8 часов	1—4
	Онковин (винкри- стин)	2 мг/м ² внутривенно	1
	Алексан (цитозар)	50 мг/м ² внутривенно каждые 8 часов	1—4
	Преднизолон	60 мг/м ² внутрь	1—4
РОМР 5 дней	Пуринетол	500 мг/м ² внутривенно	1—5
	Онковин (винкри- стин)	2 мг/м ² внутривенно	1
	Метотрексат	7,5 мг/м ² внутривенно	1—5
	Преднизолон	200 мг/м ² внутривенно	1—5
Рубомицин Пуринетол Преднизолон 4—5 дней	Рубомицин	60 мг/м ² внутривенно	1 5
	Пуринетол	60 мг/м ² внутрь	1—5
	Преднизолон	60 мг/м ² внутрь	1—5
Карминомицин Пуринетол Преднизолон 5 дней	Карминомицин	7—10 мг/м ² внутривенно	1 5
	Пуринетол	60 мг/м ² внутрь	1—5
	Преднизолон	60 мг/м ² внутрь	1—5
КАП „7+3“ 7 дней	Карминомицин	7 мг/м ² внутривенно	1—3
	Алексан (цитозар)	100 мг/м ² внутривенно	1 7
	Преднизолон	60 мг/м ² внутрь	1—7
КАП „5+2“ 5 дней	Карминомицин	10 мг/м ² внутривенно	1—2
	Алексан (цитозар)	100 мг/м ² внутривенно	1—5
	Преднизолон	60 мг/м ² внутрь	1—5
Тиогуанин Алексан (ци- тозар) 1—10 дней	Тиогуанин	90 мг/м ² внутрь	1 10
	Алексан (цитозар)	100 мг/м ² внутривенно	1—10
ТРАП 5 дней	Тиогуанин	100 мг/м ² внутрь	1—5
	Рубомицин	40 мг/м ² внутривенно	1
	Алексан (цитозар)	100 мг/м ² внутривенно	1—5
	Преднизолон	30 мг/м ² внутрь	1—5

няются отдельными курсами с определенными интервалами между ними. При эффективности второго—третьего курсов терапии наступает развитие полной клинико-гематологической ремиссии. Этот этап носит название «индукции» ремиссии. Последующий курс, закрепляющий достигнутый эффект, называется терапией «консолидации», которая может быть реализована в условиях поликлиники. В тех случаях, когда второй и, тем более, третий курсы лечения не сопровождаются индукцией ремиссии, говорят о резистентности к этой схеме терапии и переходят к использованию другой программы лечения.

Схема ВАМП признана одной из наиболее рациональных при остром лимфобластном лейкозе. Ее применяют также при остром недифференцированном лейкозе. 10-дневный курс включает винкристин (2-й и 10-й дни), метотрексат (1-й, 5-й, 9-й дни), 6-меркаптопури и преднизолон (все дни курса).

Лечение проводится обычно 2—3 курсами по 10 дней с перерывом между ними такой же длительности. 1-й курс начинается введением препаратов с $1/2$ лечебной дозы для определения чувствительности к ним.

В перерывах между курсами продолжается прием 6-меркаптопурина в тех же дозах. У больных, которые получали глюкокортикоиды не более 2 недель при отсутствии геморрагического синдрома и глубокой лейкопении, доза преднизолона может быть уменьшена вдвое, затем прием препарата прекращается. При длительной предшествовавшей глюкокортикоидной терапии доза преднизолона снижается постепенно на $1/3—1/2$ по сравнению с первоначальной и даже в более медленном темпе.

ВАМП-терапия способствует развитию клинико-гематологической ремиссии почти у 70% взрослых больных острым лимфобластным лейкозом.

Программами выбора при лимфоидных и недифференцированном формах острых лейкозов являются также схемы ЦАМП, ЦВАМП и ЦЛАМП.

Длительность отдельных курсов лечения по этим программам и интервалов между ними, а также тактика терапии в перерывах между курсами такая же, как и при использовании схемы ВАМП.

Схема ЦАМП. В нее, в отличие от программы ВАМП, вместо винкристина входит циклофосфан.

Схема ЦВАМП. В эту схему наряду с препаратами, составляющими программу ВАМП, включен еще циклофосфан. При выраженных опухолевых разрастаниях в средостении и поражениях плевры разовая доза циклофосфана в программе ЦВАМП взрослым больным может быть увеличена до 800—1000 мг 1 раз в 5—6 дней.

Схема ЦЛАМП. Она состоит из циклофосфана, L-аспарагиназы, 6-меркаптопурина и преднизолона.

Схема ВАМП может быть использована также в отдельных

случаях умеренно прогрессирующего течения миелоидных форм острых лейкозов. У таких больных возможно применение и других схем — ЦАМП, ЦВАМП и ЦЛАМП.

L-аспарагиназа. Ее назначают преимущественно при остром лимфобластном лейкозе ежедневно в течение 2—3 нед в сочетании с преднизолоном, возможно, 6-меркаптопурином и винкристином. Курс лечения повторяется после купирования глубокой лейкоцитопении. Ремиссии наблюдаются примерно у 60% больных.

Программами терапии, получившими преимущественное применение при миелоидных формах острых лейкозов, отличающихся сравнительно более тяжелым течением, являются следующие.

Схема АВАМП. Она включает арабинозид-цитозин, винкристин, аметоптерин (метотрексат), 6-меркаптопурин и преднизолон. Очередность введения цитостатических препаратов составлена таким образом, чтобы создать условия для накопления бластных клеток в фазе S-митотического цикла. Десятидневный курс лечения начинают введением арабинозид-цитозина, на 2-ой день метотрексата, которые в течение 48 и 24 ч соответственно блокируют митозы и тем самым способствуют накоплению бластных клеток в этой фазе. Введением винкристина на 3-и сутки завершается феномен «митотической ловушки», заключающийся в том, что винкристин воздействует на увеличенное количество клеток-мишеней, вступающих в фазу М. Затем на 5-й день вводится метотрексат, на 8-й день — арабинозид-цитозин, на 9-й — метотрексат и на 10-й — винкристин. Под влиянием 2—3 курсов такой терапии с интервалами в 10 дней ремиссии развиваются почти у 50% больных острым миелобластным лейкозом.

Схемами выбора, особенно в случаях, резистентных к АВАМП-терапии, у взрослых больных могут быть программы ОАР, СОАР и РОМР.

Схема ОАР, применяющаяся в виде десятидневных курсов с перерывом в 2 нед, включает онковин (внутривенно 1-й день), алексан (непрерывно внутривенно капельным методом в течение 10 дней) и преднизолон (первые 5 дней).

СОАР-терапия применяется 4-дневными курсами. Эта программа включает циклофосфан (4 дня), онковин (1 день), алексан и преднизолон (4 дня). Всего проводится 2—3 курса с перерывом в 10 дней.

РОМР-терапия включает: пуринетол (5 дней), онковин (1-й день), метотрексат и преднизолон (5 дней). Назначают 2—3 курса с интервалом в 10 дней.

Противоопухолевые антибиотики — рубомицин и карминомицин — показаны как средства «скорой помощи» при быстро прогрессирующем миелобластном, миеломонобластном и промиелоцитарном острых лейкозах, протекающих с выраженным лейкоцитозом, и в случаях, резистентных к применяемым схемам лечения. Рубомицин и карминомицин применяют в сочетании с

6-меркаптопурином и преднизолоном. Такое лечение проводится 5-дневными курсами с различными перерывами, длительность которых зависит от степени миелодепрессии и чаще составляет 10—14 дней. Противолейкозное действие сопровождается глубокой лейкоцитопенией, достигающей обычно максимума от начала лечения на 8—12 день. Однако в отличие от рубомицина стадия цитопении при использовании карминомицина менее продолжительна (в среднем 4 дня).

Схемами выбора являются также сочетания карминомицина и александра, известные как «7+3» (7 дней александра внутривенно и 3 дня карминомицина внутривенно) и «5+2» (те же препараты в течение 5 и 2 дней соответственно). В этих схемах используется также преднизолон (программа КАП).

В системе лечения миелоидных форм острых лейкозов применяют тиогуанин вместе с александром или схему терапии, включающую эти препараты, рубомицин и преднизолон (программа ТРАП).

Признание эффективности комбинированных схем лечения не исключает возможности применения монокимнотерапии у больных преклонного возраста, при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний (туберкулез, диабет и др.), а также медленно прогрессирующем течении заболевания с почти нормальными показателями гемограммы и умеренной бластной инфильтрацией костного мозга (до 20%).

При лейкопенических вариантах острых лейкозов, характеризующихся бедностью костного мозга клеточными элементами и требующих активной химиотерапии, приходится временно ограничиться назначением преднизолона и одного из цитостатических препаратов.

При достаточной эффективности любого вида цитостатического лечения наступление фазы временной гипоплазии кроветворения с уменьшением числа лейкоцитов ниже 1000 в 1 мм³ является обязательным условием становления ремиссии.

Поскольку нормализация гемограммы не всегда соответствует нормализации миелограммы, для решения вопроса о полноценности наступающей ремиссии необходимо исследование пунктата костного мозга. Ранее уже подчеркивалось, что при развитии полной клинико-гематологической ремиссии, соответствующей существующим критериям оценки ее, оправданным является гистологическое исследование костного мозга, имеющее существенное значение в выборе последующей тактики лечения. При сохранении в пунктате костного мозга повышенного содержания бластных форм (выше 5%) и значительного лимфоцитоза (выше 20—30%) активная цитостатическая терапия должна продолжаться, несмотря на наличие лейкопении. Тромбоцитопения, являющаяся следствием бластной метаплазии костного мозга, также не служит препятствием к применению ее. Глубокое и упорное снижение количества тромбоцитов свиде-

тельствует об отсутствии лечебного действия и о прогрессировании лейкозного процесса.

Преждевременное прекращение цитостатического лечения при сохраняющейся бластной метаплазии костного мозга может нарушить процесс становления ремиссии и вызвать развитие резистентности к применяемой терапии.

При решении вопроса о дозировках цитостатических препаратов в процессе лечения нужно руководствоваться не столько абсолютным количеством лейкоцитов, сколько темпом их снижения, клеточностью и составом пунктата костного мозга.

Период ремиссии также требует активного лечения. Назначение 6-меркаптопурина в качестве средства, поддерживающего лечение в фазе ремиссии острого лейкоза, оказалось недостаточно эффективным.

Одним из оптимальных методов лечения лимфоидных и недифференцированных форм острых лейкозов в период ремиссии является противорецидивная терапия по программе ВАМП (она может осуществляться в амбулаторных условиях) на фоне постоянного поддерживающего лечения 6-меркаптопурином (100—150 мг в день) или метотрексатом (20—30 мг внутримышечно 1 раз в 4 дня). При миелоидных формах острых лейкозов противорецидивная терапия обычно включает программы, с помощью которых была индуцирована ремиссия.

Следует подчеркнуть, что к повторным однотипным программам полихимиотерапии может развиваться резистентность и поэтому возникает необходимость смены схемы лечения как в период индукции ремиссии, так и при осуществлении противорецидивной терапии.

Хотя еще не разработаны общепринятые сроки проведения противорецидивных курсов лечения, накопленный опыт позволяет все же считать более оправданным применение их с 4—6-недельными интервалами в первые 3 года ремиссии, 1 раз в три месяца в течение четвертого года и каждые 6 мес в последующие годы. Больным с повторными ремиссиями противорецидивная терапия осуществляется ежемесячно.

Специального освещения заслуживают вопросы лечения и профилактики нейролейкоза. Применяющиеся мероприятия разграничиваются на собственно лечебные, то есть при уже развившейся клинической картине нейролейкоза, и профилактические—пресимптоматические, осуществляемые в доклинический период.

Своеобразие лечебной тактики при нейролейкозе определяется тем, что гематоэнцефалический барьер практически не проницаем для большинства цитостатических средств.

Поскольку основной формой лейкозного поражения центральной нервной системы является смешанная менингоэнцефалитическая, в подавляющем большинстве случаев лечение следует начинать с интратекального введения цитостатических средств.

В настоящее время общепризнанными средствами для интратекальной терапии являются метотрексат и цитозар, вводимые в оптимальной дозировке 12 мг/м^2 и 25 мг/м^2 соответственно.

За последнее время наметилась тенденция к комбинированному введению этих двух средств.

Ряд авторов в состав комплекса вводят гидрокортизон или преднизолон, полагая, что он способствует уменьшению количества побочных действий вводимых в спинномозговой канал цитостатиков (локальный арахноидит, менингизм).

Препараты вводятся в ликвор с интервалом 3—4 дня до полной его санации, целесообразным является еще 2—3-кратное введение препаратов после нормализации митоза и давления ликвора. Опыт показывает, что в среднем оправдано всего 5—7 введений.

Вслед за химиотерапией, на фоне наступившей санации ликвора, применяют облучение головы (Co^{60}) в дозе 2400 рад.

При поражениях периферической нервной системы в большинстве случаев достаточно эффективной является полихимиотерапия (ВАМП, ЦВАМП). Вероятнее всего, это связано с тем, что лейкоэмический инфильтрат в подобных случаях располагается периневрально.

Лечение уже развившегося нейролейкоза малоэффективно, в среднем через 2—3 мес у многих взрослых больных наступает рецидив.

Опыт, имеющийся в отечественной и зарубежной литературе, позволяет сформулировать основные принципы так называемого пресимптоматического лечения нейролейкоза, несмотря на некоторые различия в терапевтической тактике.

Во-первых, возможно более раннее начало профилактики, в период индукции первой ремиссии, поскольку первая атака заболевания наиболее опасна в плане метастазирования лейкозных клеток в центральную нервную систему.

Во-вторых, комбинированное использование цитостатических средств и глюкокортикоидных гормонов.

В-третьих, сочетание химиопрофилактики с лучевой.

В настоящее время мы придерживаемся следующей схемы профилактики нейролейкоза: 5-кратное интратекальное введение метотрексата, цитозара, преднизолона с интервалом 3—4 дня в период индукции ремиссии с последующим (через 1 мес) облучением головы (Co^{60}) в дозе 2400 рад.

Вопрос о необходимости последующего профилактического интратекального введения цитостатических средств с интервалом в 3 мес у взрослых больных изучается.

Иммунотерапия. В последние годы в комплекс лечения больных острыми лейкозами включаются различные методы иммунотерапии. Различаются 3 основных вида иммунотерапии: пассивная, адаптивная, активная.

Под пассивной иммунотерапией понимают перенос в организм больного уже готовых элементов иммунологической защиты. Чаще этот термин употребляется для обозначения серотерапии, то есть введения сыворотки или плазмы, содержащей антитела к лейкозным клеткам. Пассивная иммунотерапия относится к числу наиболее давних методов лечения острых лейкозов, но из-за малой эффективности и частых побочных осложнений (так как используется обычно гетерологичная, гипериммунная антисыворотка) этот вид иммунотерапии не нашел широкого применения. В последние годы коллективом отечественных ученых был разработан метод, тесно примыкающий к данному виду иммунотерапии и названный методом регуляции специфического иммунитета. Он заключается во введении больным в острой фазе заболевания той фракции аутологичной сыворотки, в которой определяются (или предполагаются) нецитотоксические антитела к собственным лейкозным клеткам. Метод рассчитан на деблокирующий эффект, достигаемый путем введения малых доз «блокирующих» антител. С его помощью удастся более часто и в сравнительно более короткие сроки достигать ремиссии у детей острым лейкозом. Однако для широкого внедрения его в практику необходимо дальнейшее совершенствование способа быстрого получения отдельных классов иммуноглобулинов из сывороток в стерильных условиях, причем определенные трудности связаны с выявлением «блокирующей» фракции.

Под адаптивной иммунотерапией понимается перенос в организм больного иммунокомпетентных лимфоцитов или клеток костного мозга. Существенным недостатком этого метода является возникающая при отсутствии гистосовместимости донора и реципиента реакция «трансплантат против хозяина» с развитием «вторичной болезни», приводящей в большинстве случаев к летальному исходу. Наиболее благоприятная ситуация для применения данного метода — это наличие однояйцевого близнеца, но такие случаи довольно редки.

Методы активной иммунотерапии основаны на индукции в организме самого больного иммунного ответа на введенные антигены. Различают неспецифическую (чаще — адьювантную), специфическую (с использованием для иммунизации лейкозных клеток) и смешанную иммунотерапию.

Данные о применении БЦЖ-терапии свидетельствуют о том, что использование только одной вакцины БЦЖ не приводит к значительному удлинению ремиссии. Поэтому внимание исследователей привлекает разработка методов активной специфической и смешанной иммунотерапии. Работы в этом направлении проводились с использованием в качестве специфического иммуностимулятора облученных или формализированных (нежизнеспособных) лейкозных клеток. В нашей стране в ЦНИИГПК был впервые предложен метод активной специфической

ческой иммунотерапии с применением живых аллогенных лейкозных клеток.

Этот метод иммунотерапии завоевывает все большее признание в связи с определенной лечебной эффективностью и отсутствием побочных влияний. Он применяется сейчас не только в СССР, но и в Англии, США и ряде других стран. Данный метод рассчитан на иммуностимуляцию больных с появлением противолейкозного иммунитета, способствующего избирательному уничтожению лейкозных клеток в их организме с максимальным удержанием состояния ремиссии и предотвращением рецидива болезни.

Удержание ремиссии может быть достигнуто перманентной иммунизацией больных острыми лейкозами в периоде ремиссии жизнеспособными лейкозными клетками. Для иммунизации используются лейкозные клетки от различных больных острым лейкозом.

Введение аллогенных, а не аутологичных бластных клеток продиктовано тем, что бластные клетки других больных отличаются от собственных бластных клеток больного по трансплантационным антигенам. Это приводит при иммунизации к иммунологической перестройке, направленной как против сильных трансплантационных антигенов введенных клеток, так и против гипотетических (на сегодняшний день) специфических лейкозных антигенов, общих как для введенных, так и для лейкозных клеток самого больного. Развивающийся при этом иммунный ответ, таким образом, распространяется не только на введенные, но и на остаточные лейкозные клетки больного, что сопровождается их дезинтеграцией.

Имунотерапия в период ремиссии острого лейкоза заключается в непрерывном, с интервалами в 2 нед, внутримышечном введении размороженных после криоконсервирования лейкозных клеток из расчета детям $2 \cdot 10^7$ клеток на год жизни ребенка и взрослым — $5 \cdot 10^8$ клеток при постоянном чередовании образцов бластных клеток. Она назначается лишь после 6 месяцев ремиссии, поскольку к этому сроку, очевидно, восстанавливается способность иммунокомпетентной системы отвечать адекватной реакцией на такой сильный антигенный раздражитель, каким являются сохранившие жизнеспособность бластные клетки. Установлено благоприятное влияние такого вида иммунотерапии, способствующей значительному увеличению длительности ремиссии.

Другие средства лечения. Несомненно, химиотерапии принадлежит ведущая роль в лечении острых лейкозов. Однако, имеет также значение и комплекс других средств. Так, при развитии выраженного геморрагического синдрома на фоне глубокой тромбоцитопении используются трансфузии тромбоцитной массы и сосудокрепляющие препараты, при появлении анемизации — переливания эритроцитной массы.

Часто встречающиеся инфекции в условиях нарушения иммунологической защиты больных, усугубляемые цитостатической терапией, требуют применения определенной системы мероприятий.

При лечении инфекционных осложнений используются комбинации антибиотиков широкого спектра действия (табл. 30), антистафилококковая плазма и антистафилококковый γ -глобулин, антибиотики с противогрибковым действием, стафилококковый и колипротейный фаги, стимуляторы естественного иммунитета. При тяжелых инфекциях, развившихся на фоне стойкого и глубокого агранулоцитоза, показаны трансфузии лейкоцитарной массы.

В последние годы в качестве средства, стимулирующего пролиферацию Т-лимфоцитов и, в конечном счете, нормализующего соотношения лимфоцитов В- и Т-фенотипов, при острых и других формах лейкозов используют препарат левамизол (декарис). Накопленный опыт свидетельствует о его положительном влиянии на течение инфекционных процессов.

Важное значение приобретают профилактические мероприятия по предупреждению возникновения инфекции в период депрессии кроветворения. Представляется целесообразным назначение не всасываемых антибиотиков для подавления активности флоры кишечника, пребывание больных в асептических (стерильных) изоляторах, использование стерильных медицинских материалов, пищи, белья и предметов ухода. Кожные покровы и слизистая полости рта обрабатываются антисептиками. Такой комплекс мероприятий способствует снижению частоты развития инфекционных осложнений.

Критерии эффективности терапии. При оценке различных программ терапии острых лейкозов должны учитываться общепринятые критерии, отражающие степень выраженности лечебного эффекта. Только при этом условии могут быть получены достаточно объективные сопоставимые данные. К таким признакам, сложившимся на основе международных критериев, характеризующим полную и неполную клинко-гематологическую ремиссию, клинко-гематологическое улучшение и отсутствие терапевтического эффекта, относятся клинический статус, гемограмма и миелограммы, которые широко применяют в лечебной практике и научных исследованиях.

Вместе с тем, многолетний опыт гематологической клиники и патологоанатомического отделения Центрального научно-исследовательского института гематологии и переливания крови убеждает в большой информативности гистологической картины костного мозга для суждения о том, действительно ли у больных имеет место полная клинко-гематологическая ремиссия. Довольно часто при ремиссии, констатируемой на основании принятых критериев, при дополнительном изучении биоптата костного мозга обнаруживаются отдельные мелкоочаговые и

Сочетания антибиотиков, применяющиеся в лечении инфекции при лейкозах

Антибиотики	Д о з ы		Способ введения	Ориентировочный курс лечения	Преимущественное воздействие на микроорганизмы
	разовая	суточная			
1	2	3	4	5	6
Гентамицин	80 мг	240 мг	Внутримышечно и внутривенно	7—14 дней	Синегнойная палочка
Карбенициллин	5 г	30 г	Внутривенно		
Гентамицин	80 мг	240 мг	Внутривенно	7—14 дней	Грамотрицательные и грамположительные микробы
Цефалотин	1—2 г	4—10 г	и внутримышечно		
Гентамицин	80 мг	240 мг	»		
Полимиксин В или бел-комицин	100000 ед.	2000000—3000000	Внутривенно	5—7 и более дней	Синегнойная палочка
Ампициллин	1—2 г	4—8 г	Внутримышечно и внутривенно	7—14 дней	Грамположительные и грамотрицательные микробы
Канамицин	0,5—1 г	1,5—2 г	Внутримышечно		
Метициллин	1—3 г	4—12 г	Внутримышечно и внутривенно	7—14 дней	Грамотрицательные и грамположительные микробы
Канамицин	0,5—1 г	1,5 2 г	Внутримышечно		
Цепорин	1—1,5 г	4—6 г	Внутривенно	7—14 дней	Грамположительные и грамотрицательные микробы
Канамицин	0,5—1 г	1,5—2 г	и внутримышечно		

Продолжение табл. 30

1	2	3	4	5	6
Ампициллин	1 г	4 г	Внутривенно и внутримышечно	7—14 дней	Грамотрицательные и грамположительные микробы
Оксациллин	1 г	4 г	»		
Гентамицин или канамицин	80 мг 0,5—1 г	210 мг 1,5—2 г	Внутримышечно		
Линкомицин	0,5 г	2 г	Внутривенно и внутримышечно	7—14 дней	Грамположительные микробы
Морфоциклин	150—300 мг	300—600 мг	Внутривенно		
Гентамицин	80 мг	240 мг	Внутривенно и внутримышечно	7—14 дней	Грамотрицательные микроорганизмы
Цефалотин	1 г	4 г	»		
Карбенициллин	5 г	30 г	Внутривенно		

даже крупноочаговые скопления лейкозных клеток и, следовательно, речь идет об определенной диссоциации между данными миелограммы и трепанобиопсии подвздошной кости.

Мы придерживаемся принципа целесообразности в этих случаях продолжения полихимиотерапии до полного исчезновения лейкозных клеток или обнаружения единичных бластных элементов в повторных трепанобиоптатах. Такая тактика лечения, обеспечивающая развитие более выраженной клинико-гематологической ремиссии, может способствовать удлинению ее продолжительности и выживаемости больных.

В табл. 31 представлен комплекс критериев, характеризующих степень выраженности противолейкозного действия применяющегося лечения.

В последние годы ведутся исследования с целью изыскания новых критериев развития полной клинико-гематологической ремиссии у больных острыми лейкозами. В этом плане привлекает внимание изучение пролиферативной активности клеток костного мозга. С помощью метода автордиографии может быть определено процентное содержание всех пролиферирующих клеток, находящихся в периоде клеточного цикла.

Результаты включения H^3 -тимидина в клетки костного мозга больных острыми лейкозами свидетельствуют о том, что даже при длительной клинико-гематологической ремиссии ни в одном из случаев величина индекса метки (ИМ) не достигает нормы ($33,2 \pm 2,2\%$). ИМ в период полной ремиссии при ОМЛ достоверно выше ИМ при ОЛЛ. С увеличением длительности ремиссии наблюдается тенденция к повышению ИМ, что указывает на активное восстановление функциональной способности костного мозга (табл. 32).

Несмотря на определенную ценность изучения пролиферативной активности клеток костного мозга при острых лейкозах, этот тест применяется в специальных научных исследованиях и пока еще не может быть рекомендован для использования в широкой лечебной практике.

Выживаемость больных острыми лейкозами зависит от многих факторов и прежде всего определяется характером и интенсивностью противолейкозной терапии.

История развития цитостатической химиотерапии острых лейкозов может быть разделена на четыре этапа.

На первом этапе, охватывающем 1947—1953 гг., для лечения острых лейкозов применялись кортикостероидные гормоны и антагонисты фолиевой кислоты. При этом средняя продолжительность жизни взрослых больных острым лимфобластным лейкозом составила 3—4 мес, острым миелобластным лейкозом — 2,2 мес.

На втором этапе развития химиотерапии лейкозов (1954—1963 гг.) в лечебной практике использовались кроме этих препаратов еще 6-меркаптопурин и циклофосфан, что способство-

Критерии оценки эффективности терапии острых лейкозов

Степень выраженности лечебного эффекта	Клинический статус	Гемограмма	Миелограмма (пункция грудины)	Биоптат костного мозга (подвздошная кость)
Полная клинико-гематологическая ремиссия	Нормализация в течение не менее 1 месяца	Нормализация	Нормализация, бластных клеток не более 5%	Бластные клетки не обнаруживаются или единичные
Неполная клинико-гематологическая ремиссия	Нормализация	Нормализация	Бластных клеток не более 20%	Отдельные мелкоочаговые скопления бластных клеток
Клинико-гематологическое улучшение	Значительное улучшение	Hb > 9,0 г%, зрелых гранулоцитов > 2000, тромбоцитов > 50000	Без существенной положительной динамики	Множественные мелкоочаговые или отдельные крупноочаговые скопления бластных клеток
Лечебный эффект отсутствует	Прогрессирование клинических и гематологических изменений			

Включение H^3 -тимидина в клетки костного мозга больных острыми лейкозами
(М. А. Григорьева, 1978)

Вариант острого лейкоза	Длительность ремиссии		
	1	3	6
О М Л	$9,7 \pm 1,4\%$	$9,4 \pm 1,0\%$	$12,3 \pm 3,6\%$
О Л Л	$7,5 \pm 0,8\%$	$6,9 \pm 1,4\%$	$8,8 \pm 0,9\%$
Средний ИМ	$8,4 \pm 0,8\%$	$8,1 \pm 0,8\%$	$9,8 \pm 0,6\%$

вало, по данным различных авторов, увеличению средней продолжительности жизни больных соответственно до 7,9 и 3,4 мес при числе ремиссий, не превышавшем 20%, со средней их продолжительностью 2,4 мес.

На третьем этапе, охватывающем 1963—1967 гг., в программах терапии стали применяться алкалоиды барвинка розового, рубомицин, цитозин-арабинозид, L-аспарагиназа и другие препараты. Средняя продолжительность жизни взрослых больных острым лимфобластным лейкозом была 12 мес, миелобластным — 5—8 мес. При этом значительно возросло количество ремиссий (до 30—50%).

Настоящий этап химиотерапии острых лейкозов характеризуется внедрением в клиническую практику программ интенсивного цитостатического лечения, основанных на последних данных клеточной кинетики и фармакокинетики препаратов, а также разработкой рациональной тактики терапии на всех этапах течения лейкозного процесса. Это, по литературным данным, способствовало увеличению средней продолжительности жизни при остром лимфобластном лейкозе до 1—2 лет, при миелобластном лейкозе — до 10 мес. Количество ремиссий соответственно возросло до 70—80% и 50%.

Появление многочисленных программ химиотерапии требует для оценки их эффективности объективных критериев, важнейшим из которых является длительность жизни больных. Этот количественный критерий, будучи свободным от субъективизма, нуждается вместе с тем в применении современных статистических методов.

Показано, что выживаемость больных острыми лейкозами характеризуется лог-нормальным (асимметричным) распределением сроков их жизни. Поэтому сопоставление длительности жизни в группах больных, леченных различными методами, может быть сведено к сравнению наиболее важного параметра этого распределения: логарифма среднего времени жизни

в зависимости от продолжительности клинико-гематологической ремиссии

в месяцах			
9	12	15	36
—	—	—	—
$9,2 \pm 0,8\%$	$6,8 \pm 1,6\%$	$10,1 \pm 0,9\%$	$12,8 \pm 6,0\%$
$9,0 \pm 0,5\%$	$6,8 \pm 1,5\%$	$11,5 \pm 1,9\%$	$14,7 \pm 5,4\%$

(lg t^{1/2}), то есть времени, в течение которого остаются в живых 50% больных.

С помощью пробит-анализа оценена эффективность различных методов лечения у 300 взрослых больных острыми лейкозами.

Установлено преимущество интенсивной комбинированной цитостатической терапии при различных вариантах острых лейкозов в сравнении с результатами лечения одним антимабо-литом и кортикостероидами (табл. 33).

Таблица 33

Средняя продолжительность жизни взрослых больных острыми лейкозами при различных методах химиотерапии (Ф. Э. Файнштейн и др., 1977)

Вид лечения	Острый лимфо- бластный лейкоз	Острый миело- бластный лейкоз	Общая группа больных неза- висимо от ва- рианта лейкоза
	t 1/2 мес	t 1/2 мес	t 1/2 мес
Антиметаболиты и кортико- стероиды (первично)	$\frac{9,6}{27}$	$\frac{3,2}{69}$	$\frac{4,2}{132}$
ВАМП-терапия (первично)	$\frac{10,3}{34}$	$\frac{6,4}{39}$	$\frac{7,5}{85}$
ВАМП-терапия (после ВАМП)	$\frac{20,8}{18}$	$\frac{—}{4}$	$\frac{18,0}{27}$
ВАМП-терапия (после при- менения других цитостати- ков)	$\frac{15,2}{34}$	$\frac{7,3}{39}$	$\frac{9,7}{81}$
ВАМП-терапия (первично+ +после применения других цитостатиков)	$\frac{12,9}{68}$	$\frac{6,9}{78}$	$\frac{8,5}{166}$

Примечание. В таблицу не включены результаты применения других программы терапии в группах с малым количеством больных. В знаменателе приведено количество больных, в числителе lg t^{1/2}.

Проведение реиндукционной терапии в период ремиссии в виде повторных противорецидивных курсов ВАМП-терапии способствует увеличению средней продолжительности жизни больных острым лимфобластным лейкозом с 10,3 до 20,8 мес ($P < 0,01$) и в группе больных независимо от варианта лейкоза — с 7,5 до 18 мес ($P < 0,01$).

Сопоставление наших данных с результатами ряда зарубежных клиник свидетельствует о почти однозначности эффекта лечения острых лейкозов в ведущих гематологических центрах различных стран (табл. 34).

Хотя выживаемость больных острыми лейкозами во многом определяется применяемой противолейкозной терапией, тем не менее показатели ее зависят и от ряда других факторов.

Имеет значение возраст больных. Полная ремиссия развивается сравнительно чаще и она бывает продолжительнее у больных более молодого возраста. Одни авторы считают, что среди детского контингента больных это обычно наблюдается в возрасте от 3 до 7 лет, по данным других — до 7 лет.

Важным фактором, оказывающим влияние на выживаемость больных, является цитологический вариант заболевания. Как известно, при остром лимфобластном лейкозе частота развития ремиссии и выживаемость выше, чем при других вариантах.

Согласно отдельным сообщениям, ремиссия при остром лимфобластном лейкозе у детей бывает более продолжительной в случаях интенсивно выраженной PAS-реакции в клетках костного мозга. Именно при этом варианте заболевания наиболее часто, а по данным отдельных авторов в детском возрасте почти всегда, удается наблюдать развитие клинико-гематологической ремиссии.

Развитие печеночной недостаточности, геморрагического синдрома, пневмонии оказывает определенное влияние на продолжительность жизни больных острыми лейкозами.

В то же время, согласно данным нашей клиники, выраженность гиперпластического синдрома (увеличение селезенки, лимфатических узлов и печени) и степень анемизации, вопреки мнению некоторых исследователей, существенно не изменяет показатели выживаемости этих больных. Сама по себе тромбоцитопения также не оказывает определяющего влияния на выживаемость, поскольку интенсивность геморрагического синдрома хотя и коррелирует со степенью тромбоцитопении, но не совпадает с ней полностью. Не имеет существенного прогностического значения в отношении продолжительности жизни количество лейкоцитов и бластных клеток в пунктате костного мозга к моменту установления диагноза и начала терапии.

В плане значения различных признаков, позволяющих прогнозировать течение заболевания, привлекают внимание данные культивирования гемопоэтических клеток в полутвердом агаровом геле. Оказалось, что в случаях острых лейкозов, когда ко-

Средняя продолжительность жизни взрослых больных острыми лейкозами при различных методах терапии (Ф. Э. Файнштейн и др., 1977)

Авторы и годы наблюдений	Форма лейкоза	Количество больных	Метод лечения	1/2 мес	Достоверность различий	Полная ремиссия, %	Достоверность различий
Rodriguez и соавт. (1966—1971)	ОЛ	89	РОМР	7	—	40	+
Собственные наблюдения (1966—1973)	ОЛ	166	ВАМП	8,5		54	
Whitecar и соавт. (1968—1971)	ОЛ	60	СОАР	3,2	+	43	—
Собственные наблюдения (1966—1973)	ОЛ	166	ВАМП	8,5		54	
Whitecar и соавт. (1968—1971)	Полная ремиссия ОЛ	26	СОАР	18,8	—		
Собственные наблюдения (1966—1973)	Полная ремиссия ОЛ	36	ВАМП	16,1			
Whitecar и соавт. (1968—1971)	ОЛЛ	21	СОАР	5		43	
Собственные наблюдения (1966—1973)	ОЛЛ	68	БАМП	12,9	+	66	+
Whitecar и соавт. (1968—1971)	ОМЛ	39	СОАР	2,5	+	44	—
Собственные наблюдения (1966—1973)	ОМЛ	78	ВАМП	6,9		42	
Абу-Загга и соавт. (1970—1972)	ОМЛ	30	САУ	4,1	—	50	—
Собственные наблюдения (1966—1973)	ОМЛ	11	Рубомицин	5,1	—	30	
Абу-Загга и соавт. (1970—1972)	ОМЛ	30	САУ	4,1	+	50	—
Собственные наблюдения (1966—1973)	ОМЛ	78	ВАМП	6,9		42	
Crowther и соавт. (1969—1972)	ОМЛ	40	Даунорубин и Ага-с	6,9	—	58	
Собственные наблюдения (1966—1973)	ОМЛ	78	ВАМП	6,9		42	
Brincher (1970—1972)	ОМЛ	19	Дауномицин и Ага-с	8	—	53	—
Собственные наблюдения (1966—1973)	ОМЛ	78	ВАМП	6,9		42	

лониеобразующая способность гранулоцитарных предшественников выше экспериментально установленного критического уровня, прогноз благоприятный независимо от стадии процесса. Напротив, резкое снижение колониеобразования при исследованиях в динамике позволяет прогнозировать наступление обо-

стрения заболевания за 2—4 мес до клинических и гематологических проявлений.

Таким образом, приведенные данные позволяют говорить о том, что благодаря применению в клинической практике современных программ и тактики терапии взрослых больных острыми лейкозами заметно возросла длительность их жизни. При этом у определенного, правда небольшого, числа пациентов клиничко-гематологическая ремиссия может приобретать длительное, порой многолетнее течение без рецидивов, что расценивалось как практическое выздоровление.

Критерии излечимости — действительно полная, без рецидивов, клиничко-гематологическая ремиссия с клинической компенсацией, нормализацией периферической крови и костномозгового кроветворения непрерывно в течение 5 лет. При этом условии допустимо прекращение постоянного поддерживающего лечения 6-меркаптопурином или метотрексатом и систематическое проведение противорецидивных курсов.

Все накопленные материалы, свидетельствующие о перспективности совершенствования существующих и поисков новых эффективных схем терапии острых лейкозов, дают основание рассматривать эту сложную и во многом еще не разработанную проблему в более оптимистическом плане.

ХРОНИЧЕСКИЕ ЛЕЙКОЗЫ

ХРОНИЧЕСКИЙ МЕЛОЛЕЙКОЗ

Хронический миелолейкоз занимает пятое место в структуре заболеваемости гемобластозами (8,9% случаев). Заболеваемость на 100 000 населения составляет 1,0—1,7 случая (М. П. Хохлова и соавт., 1978).

Этиология и патогенез. Установленный факт значительного увеличения случаев заболеваний хроническим миелолейкозом в Хиросиме и Нагасаки среди лиц, находившихся в зоне взрыва атомной бомбы, является одним из доказательств роли радиации в этиологии этой формы лейкоза. Вместе с тем, и химические соединения — мутагены, а также врожденные дефекты генетического аппарата (хромосом) могут являться факторами, способствующими развитию форм лейкоза, происходящих из клетки-предшественницы миелопоэза (хронический миелолейкоз, острый миелобластный, миеломонобластный лейкозы). В отличие от ранних представлений об изначальном системном поражении миелопоэза при хроническом миелолейкозе появились факты, указывающие на клоновую природу этой формы гемобластов. В 1960 г. Nowell и Hungerford обнаружили при хроническом миелолейкозе хромосомную аномалию — Ph' — филадельфийскую хромосому, которая, как это было установлено позже

Rowley (1973), образовалась в результате транслокаций (перемещения) части 22-й хромосомы на 9-ю. Эта аномалия часто сочетается с другими дефектами хромосом. Было показано, что Ph'-хромосома выявляется во всех делящихся клетках миелопоэза (миелоидные, эритроидные элементы, мегакариобласты) в большинстве случаев хронического миелолейкоза, что может являться доказательством происхождения элементов миелопоэза из единого предшественника.

Имеются описания Ph'-негативного варианта хронического миелолейкоза, по клинической картине и характеру течения отличающегося от Ph'-позитивных форм.

В литературе обсуждается вопрос, является ли хронический миелолейкоз истинно гемобластозом или доброкачественной фазой острого миелобластного лейкоза (предлейкозом).

Установлено, что митотический индекс и индекс метки промиелоцитов и миелоцитов костного мозга и периферической крови при хроническом миелолейкозе (при использовании H^3 -тимидина) не отличаются от таковых, наблюдаемых у здоровых лиц, в то время как фракция миелобластов характеризуется кинетическими параметрами, обнаруженными при миелобластном лейкозе.

Было высказано предположение о том, что нарушения кинетики при хроническом миелолейкозе возникают на уровне миелобластов.

Цитохимические исследования, проведенные в хронической фазе заболевания, указывают на низкий уровень или отсутствие активности щелочной фосфатазы в патологических элементах. Число клеток с положительной активностью щелочной фосфатазы меняется в течение заболевания, увеличиваясь после успешной терапии и уменьшаясь при нарастании в крови миелоцитов.

Эти данные позволили высказать мнение о наличии двух популяций клеток гранулоцитарного ряда. Низкий уровень гликогена и суданофилина в части нейтрофилов указывает на незрелость их цитоплазмы, особенности ультраструктурной характеристики цитоплазмы подтверждают эти данные.

Клиническая картина. Заболевание редко обнаруживается в детском и юношеском возрасте (по данным гематологической клиники Центрального института гематологии и переливания крови, в возрасте до 20 лет хронический миелолейкоз обнаружен в 3,2%). Приблизительно одинаково часто болеют мужчины и женщины.

Больные жалуются на необоснованную утомляемость, снижение работоспособности. Иногда заболевание выявляется случайно при профилактическом осмотре или заполнении санаторно-курортной карты. Внимание врача в подобных случаях привлекает нейтрофильный лейкоцитоз, обнаруженный при анализе крови. На ранних этапах заболевания анемии и тромбоцитопении обычно не наблюдается. Напротив, в 75% случаев число

тромбоцитов повышено. Увеличение селезенки в этот период наблюдается лишь у $\frac{1}{3}$ больных.

При исследовании пунктата костного мозга обращает на себя внимание увеличение количества миелокариоцитов, в основном за счет незрелых форм гранулоцитов, промиелоцитов, миелоцитов и метамиелоцитов, единичных бластов, иногда клеток эритроидного ряда. При просмотре мазков обнаруживается увеличение числа мегакариоцитов и свободно лежащих тромбоцитов.

При трепанобиопсии костного мозга (рис. 43) выявляется

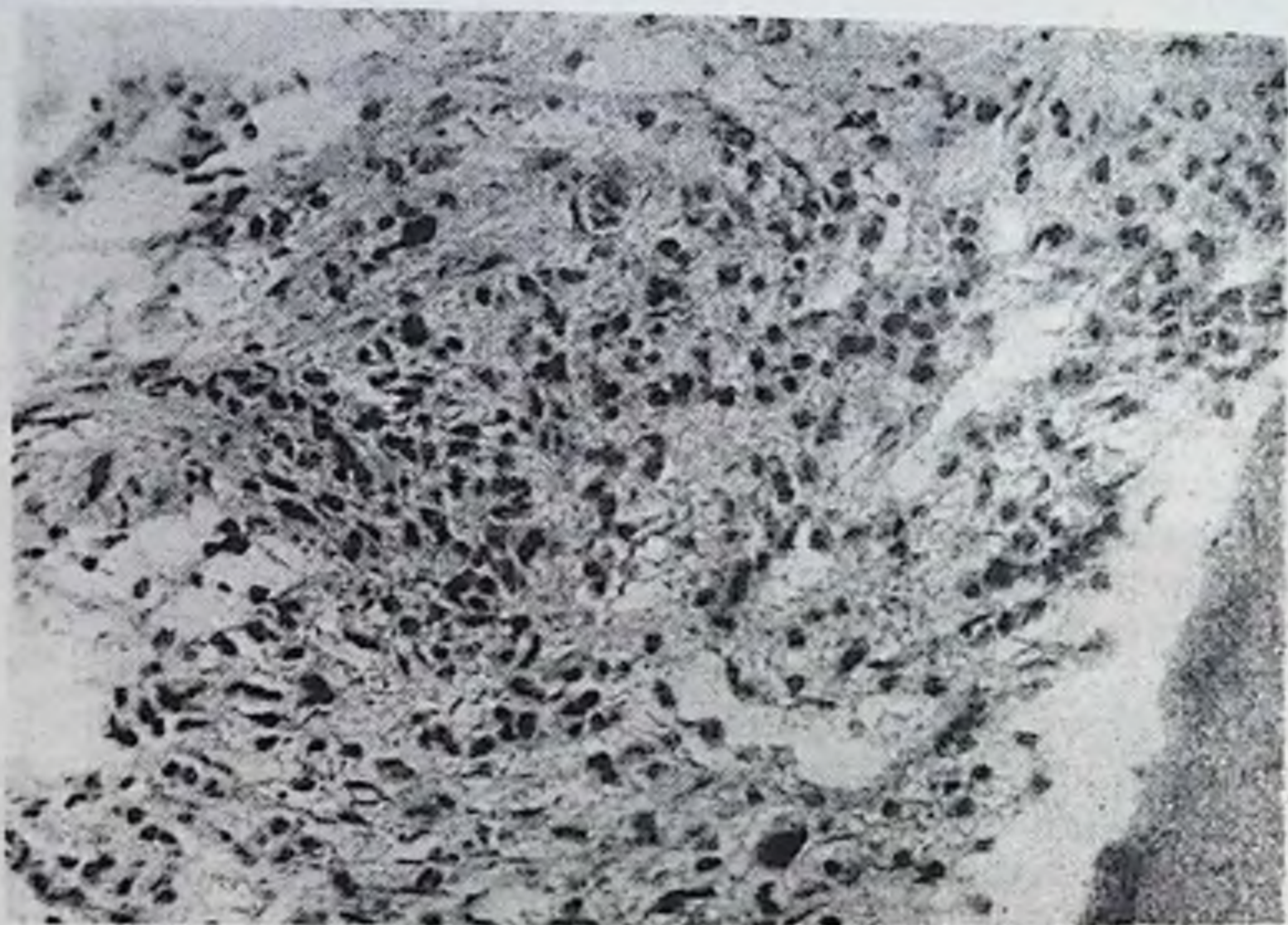


Рис. 43. Хронический миелолейкоз. Костный мозг. Лейкозная инфильтрация, миелофиброз. Микрофото, $\times 56$.

рассасывание костной ткани, заметное уменьшение числа жировых клеток, вплоть до полного их исчезновения вследствие нарастания элементов гранулопоэза, с преобладанием среди них незрелых клеток. В некоторых случаях имеет место увеличение количества мегакариоцитов. Возможно развитие участков миелофиброза, что чаще наблюдается при длительном течении заболевания. Наличие в биоптате большого количества бластных клеток свидетельствует о бластной трансформации процесса.

Так называемая базофильно-эозинофильная ассоциация в гемограмме — один из признаков прогрессирования заболевания и «предбластного» состояния. Выявление Ph'-хромосомы при кариологическом исследовании костного мозга подтверждает диагноз.

Течение. Продолжительность развернутой фазы хронического миелолейкоза у разных больных неоднозначна. Иногда фаза бластного криза развивается через 2—10 и более лет с момента

установления диагноза; иногда бластный криз констатируется в момент диагностирования заболевания.

По мере прогрессирования лейкоза число лейкоцитов в крови постепенно увеличивается за счет миелоцитов, промиелоцитов, миелобластов. Печень и селезенка увеличиваются в размерах. Фаза бластного криза характеризуется резким ухудшением общего состояния. Становятся более отчетливыми и признаки интоксикации. Появляются лихорадка, боли в костях вследствие развития поднадкостничных лейкозных инфильтратов. Лейкозная инфильтрацией обусловлено и увеличение печени и селезенки; в последней развиваются инфаркты, перисплениты. В пунктатах из увеличенных органов и лимфатических узлов, полученных в фазе бластного криза, обнаруживают бластные клетки. Чаше последние являются миелобластами, но бластный криз может характеризоваться пролиферацией эритробластов, монобластов и недифференцируемых современными методами элементов (недифференцированные бласты).

Моноклоновая Ph'-позитивная популяция заменяется поликлоновой, характеризующейся резкой анаплазией клеток (уродливость и увеличение в диаметре ядер клеток и др.). Анаплазированные элементы выходят за пределы костного мозга, метастазируют в селезенку, лимфатические узлы, печень, кости, другие органы и ткани. Морфологически в этих экстрамедуллярных патологических пролифератах обнаруживают бластные клетки, элементы миелопоэза. Гемограмма в этот период болезни нередко похожа на таковую больных острым миелобластным лейкозом.

Если хроническая фаза миелолейкоза может исчисляться годами, то продолжительность жизни больного, вступившего в терминальный период — бластный криз — обычно составляет несколько месяцев. Вот почему в современной гематологии появилась тенденция отдалить эту терминальную фазу с помощью арсенала современной комплексной терапии. Предвидеть приближение фазы бластного криза помогают и такие признаки, как появление резистентности к миелосану, изменение кариологического профиля лейкозных клеток — появляются анеуплоидия преимущественно в виде гипердиплоидных клонов, большие уродливые ядра клеток.

В последние годы благодаря комплексному (морфо-иммунологическому) исследованию бластов в терминальной фазе заболевания удалось установить в ряде случаев их лимфоидную природу. Обнаруженный факт может являться аргументом в пользу поражения кроветворения на уровне полипотентной стволовой клетки при хроническом миелолейкозе; это предположение подтверждают отдельные находки Ph'-хромосомы в краткосрочных культурах лимфоцитов крови больных миелолейкозом.

Иногда в финале заболевания развивается картина, напоми-

нающая ретикуло- или лимфосаркому; резко увеличиваются отдельные группы лимфоузлов, меняется «профиль» гемограммы: она нормализуется или в ней обнаруживаются резко анаплазированные элементы, трудно идентифицируемые морфологически и цитохимически. В пунктатах, отпечатках, биоптатах лимфатических узлов выявляются аналогичные клетки.

Подобное течение хронического миелолейкоза следует рассматривать как эквивалент опухолевой прогрессии.

Тяжесть течения терминальной фазы заболевания усугубляется присоединившимися бактериальными инфекциями. Если для фазы спокойного течения заболевания характерно лишь снижение фагоцитарной активности гранулоцитов и уровня бета-лизинов, то в стадии прогрессирующего течения выявляется угнетение продукции комплемента и антителообразования, снижение содержания сывороточного лизоцима (табл. 35).

Показатели естественного иммунитета (средние данные) у больных

Стадии	Процент фагоцитирующих нейтрофилов	Сывороточный лизоцим (в мкг/мл)
Начальная	37	4,2
Стадия развернутых клинических проявлений		
спокойное течение	34	3,2
прогрессирующее течение	28	5,8
Фаза бластной трансформации	31	2,0
Здоровые люди (доноры крови)	52	4,2

Хронический миелолейкоз Rh'-негативных форм протекает тяжелее. Уже в момент диагностирования заболевания выявляется высокий лейкоцитоз и тромбоцитопения. Продолжительность жизни при этой форме хронического миелолейкоза, по данным некоторых авторов, не превышает года. Так же короток течет хронический миелолейкоз у детей.

Дифференциальный диагноз. Хронический миелолейкоз следует дифференцировать с доброкачественным сублейкемическим миелозом (остеомиелосклероз, миелофиброз, первичный миелофиброз). При этой форме миелопролиферативного заболевания лейкоцитоз крови не достигает высокой цифры; в течение многих лет он сохраняется в пределах 10 000—30 000 в 1 мм³. Уже в момент выявления заболевания, как правило, обнаруживается селезенка больших размеров и в большинстве случаев увеличение печени. В биоптате костного мозга, в отличие от хронического миелолейкоза, имеет место значительное разрастание фиброзной ткани (миелофиброз) наряду с увеличением деятельного

костного мозга, молодой костной ткани (остеомиелосклероз), увеличение миелоидной ткани (миелоз).

При динамическом наблюдении за больными можно уловить увеличение в гемограмме базофилов, тромбоцитов, число последних может превышать 1 млн. в 1 мм³, в костном мозге обнаруживается значительное увеличение числа мегакариоцитов. Иногда отмечается резкая гиперплазия красного ростка и тогда развивается эритроцитоз.

Длительно сохраняющийся сублейкемический лейкоцитоз в сочетании со спленомегалией позволяет заподозрить доброкачественный миелоз. Помощь в дифференциальной диагностике могут оказать карнологические исследования (отсутствие филадельфийской Ph'-хромосомы), трепанобиопсия (наличие выраженного фиброза и остеонидной ткани), хотя следует помнить,

Таблица 35

хроническим миелолейкозом (В. А. Мартынова, 1977)

Бета-лизины (в мм зоны просветления)	Комплемент (в ед.)	Бактериолитические антитела к грамотри- цательной флоре (в разведениях)	Агглютинирующие антитела к стафило- кокку (в разведени- ях)
1,8	66	1:30	1:140
1,8	66	1:30	1:160
1,8	12	1:28	1:89
1,8	80	1:16	1:100
2,0	66	1:20	1:130

что миелофиброз может развиваться и при хроническом миелолейкозе. Трудность прохождения иглы при проколе грудины и скудность полученного при насасывании материала, особенности рентгенологической картины костей скелета также могут явиться дополнительными дифференциально-диагностическими признаками.

С хроническим миелолейкозом приходится дифференцировать лейкоидные реакции, развивающиеся при ряде заболеваний. В таких случаях тщательное наблюдение за больным и скрупулезный анализ всех клинико-гематологических и анамнестических данных позволяет установить правильный диагноз. Так, группа септических и других инфекционных заболеваний вызывает развитие нейтрофильного лейкоцитоза со сдвигом в гемограмме до юных форм гранулоцитов. Характерна токсическая зернистость нейтрофилов. При раке различных локализаций также могут наблюдаться лейкоидные реакции миелоидного типа. Развитие миелоидной реакции возможно и в физиологических условиях. Мы наблюдали молодую женщину, у ко-

торой в период беременности был обнаружен лейкоцитоз крови (25000 в 1 мм^3), обусловленный наличием в крови 15—25% миелоцитов. После родов гемограмма нормализовалась и в течение года наблюдения была нормальной.

Лечение. Больные хроническим миелолейкозом должны находиться под регулярным диспансерным наблюдением. Лечение следует начинать при появлении первых признаков интоксикации даже при очень умеренном лейкоцитозе (15000—20000 в 1 мм^3). Основным средством лечения хронического миелолейкоза в настоящее время является миелосан (милеран, бусульфан). Полученный более 25 лет назад Habbow и Timmis, этот препарат и сегодня не нашел себе равной замены в лечении хронического миелолейкоза. Эффективность миелосана, удобство применения явились факторами, способствующими широкому использованию его в амбулаторной практике. В отличие от других цитостатических препаратов, при правильном регулировании лечения миелосан в течение длительного времени не угнетает нормального кроветворения. Как показали эксперименты, местом приложения миелосана является стволовая клетка миелопоэза (на лимфопоэтическую ткань препарат не действует). Вот почему при передозировке препарата развивается тяжелая необратимая аплазия костного мозга. Время отмены миелосана определяется в значительной степени эмпирически. Если в процессе лечения больного отмечается быстрый темп снижения числа лейкоцитов, целесообразно прекращать прием препарата, не дожидаясь полной нормализации гемограммы, при лейкоцитозе 10 000—12 000.

При общем количестве лейкоцитов в крови до 150 000 в 1 мм^3 суточная доза препарата должна составлять 2—4—6 мг. При снижении числа лейкоцитов в два раза по сравнению с исходным миелосан отменяют. Положительный терапевтический эффект наступает на 3—5-й неделях лечения, после общей дозы миелосана, равной 250—300 мг.

При достижении нормализации состава периферической крови и размеров селезенки препарат необходимо временно отменить.

Поддерживающая терапия миелосаном осуществляется в виде приема 2—4 мг препарата 1 раз в 14 дней и проведения прерывистых курсов, которые назначаются при появлении признаков прогрессирования заболевания (повышение количества лейкоцитов в крови до 20 000—25 000 в 1 мм^3 , увеличение размеров селезенки). Дозы препарата устанавливают с учетом предшествующего опыта в отношении темпа снижения лейкоцитоза и изменения размеров селезенки (2 мг в день или через 1—2 дня), варьируя таким образом, чтобы по возможности более длительное время поддерживалось состояние ремиссии или клинко-гематологической компенсации. Лечение миелосаном необходимо прерывать при развитии тромбоцитопении (менее 100 000 в 1 мм^3)

и отменять при появлении признаков бластного криза (постоянное и неуклонное увеличение числа бластных элементов в гемограмме более 10% или в костном мозге более 20%).

При исходном количестве лейкоцитов в крови более 150 000—200 000 в 1 мм³ и выраженной спленомегалии допустимо увеличение первоначальной суточной дозы миелосана до 8 мг с последующим ее уменьшением и проведением поддерживающего лечения соответственно вышеуказанной тактике.

Лечение может проводиться в поликлинических условиях или в стационаре в зависимости от состояния больного и имеющихся условий для систематического наблюдения за больным (исследования крови и врачебный осмотр должны проводиться вначале не реже одного раза в 10 дней, а в дальнейшем — ежемесячно).

Следует иметь в виду, что к миелосану (как и к другим цитостатическим препаратам) у больных может наблюдаться индивидуальная чувствительность или, напротив, резистентность. Первое обстоятельство необходимо учитывать, решая вопросы дозировок и изменяя их в зависимости от индивидуальной реакции больного на применяемую терапию. При быстром уменьшении числа лейкоцитов в крови лечение нужно проводить более осторожно (частый контроль!) и временно прекращать его, учитывая, что препарат обладает кумулятивным действием в течение 1—2 нед. При стабильном лейкоцитозе можно на некоторое время дозу препарата повышать.

Резистентность к миелосану, несмотря на повышение дозы препарата, является основанием к применению другого цитостатического препарата. Как указывалось ранее, появление резистентности к миелосану — один из признаков, указывающих на приближение бластного криза.

По данным ряда авторов, поддерживающая терапия миелосаном позволяет увеличить среднюю продолжительность жизни больных хроническим миелолейкозом до 40—42 мес.

Следует иметь в виду, что среди осложнений, развивающихся при лечении миелосаном, имеют место угнетение функции надпочечников, клиническим выражением которого является пигментация кожи, а также легочный фиброз (редкое осложнение).

Наряду с миелосаном в лечении хронического миелолейкоза применяют миелобромол (дибромманитол) — препарат из группы сахарных алкоголей. Таблетка миелобромола содержит 125 или 250 мг. Препарат применяют при значительном гиперлейкоцитозе. Его назначают по 125—250 мг в день внутрь под строгим контролем показателей периферической крови. Продолжительность курса лечения индивидуальна. Нормализация гемограммы обычно наступает через 2—3 нед от начала лечения. Для поддерживающей терапии применяют миелобромол в дозе 125—150 мг 1 раз в 5—7 дней.

Допан-4 метил-5-ди(2 хлорэтил) аминоурацил — одно из производных хлорэтиламинов — азотсодержащих аналогов иприта, может быть использован в ограниченных случаях при хроническом миелолейкозе, протекающем с выраженным увеличением селезенки, когда другие противолейкозные средства оказываются неэффективными. Допан применяется в виде таблеток по 6—10 мг в сутки (однократно), чаще с промежутками в 4—6—10 и более дней. Интервалы между отдельными приемами зависят от быстроты и степени уменьшения числа лейкоцитов и удлиняются по мере стихания симптомов обострения. Допустимый предел снижения числа лейкоцитов в процессе лечения допаном — 8000—10 000 в 1 мм³ крови.

С целью смягчения часто наблюдающихся диспепсических явлений допан рекомендуется назначать вечером после ужина с последующим приемом снотворного.

При удовлетворительной переносимости допана им можно пользоваться для проведения поддерживающего лечения — 6—10 мг 1 раз в 2—4 нед.

В случае, когда спленомегалия не исчезает под влиянием цитостатических химиопрепаратов, после некоторого перерыва можно применять лучевую терапию на область селезенки. При этом число лейкоцитов в крови должно быть не ниже 40 000 в 1 мм³.

Облучение селезенки не рекомендуется проводить при анемии, тромбоцитопении, выраженном омоложении гранулоцитарного ряда.

При всех вышеуказанных видах цитостатического лечения может развиваться лейко-, тромбо- или панцитопения, которые связаны или с передозировкой препаратов, или с индивидуально повышенной чувствительностью к ним кроветворной ткани.

С целью профилактики этих осложнений необходим тщательный гематологический контроль, своевременная отмена препарата и назначение соответствующих гематрансфузионных средств и кортикостероидных гормонов.

Лечение уже развившейся глубокой депрессии кроветворения и весьма часто наступающих в этом периоде инфекционно-септических осложнений проводится по общим правилам (см. соответствующие разделы).

Современные методы терапии хронического миелолейкоза заметно отдалают развитие бластного криза. Так, средняя продолжительность жизни нелеченных больных составляет 19 мес, применение лучевой терапии на область селезенки удлиняет этот срок до 28 мес, а терапия миелосаном — до 39,5 мес.

У 80% больных хроническим миелолейкозом независимо от примененного метода лечения развивается бластный криз, который приводит к смерти больных в течение 6 мес. Поэтому представляются оправданными любые мероприятия, отдаляющие развитие бластного криза.

В последние годы накоплены клинические и цитогенетические данные о появлении в селезенке при хроническом миелолейкозе более злокачественного клеточного клона, приводящего в дальнейшем к развитию бластного криза. Предполагается, что удаление селезенки в начале заболевания, после того как с помощью обычных средств получена клиническая ремиссия, окажет положительное влияние на течение заболевания.

Уменьшение признаков интоксикации, снижение лейкоцитаза крови удается достигнуть с помощью сеансов лечебного лейкофереза. Применение этого метода оправдано при резистентности к цитостатической терапии, поскольку удаление из организма больного огромных масс патологических клеток может способствовать увеличению доли пролиферирующих клеток и тем самым частичному снятию резистентности. По-видимому, метод лейкофереза займет определенное место в комплексной терапии хронического миелолейкоза.

В отличие от тактики ведения больных, имевшей место несколько лет назад, больным, вступающим в фазу «резистентности к миелосану» даже при отсутствии четких гематологических признаков бластного криза, проводят комбинированную полихимиотерапию по программам ВАМП, ЦВАМП, АВАМП, включают в программы рубомицин и другие цитостатические препараты, используемые при остром лейкозе.

Применение полихимиотерапии в терминальной стадии позволяет добиться клинико-гематологического улучшения у 25—35% больных хроническим миелолейкозом.

Анализ летальности при хроническом миелолейкозе показывает, что основной причиной смерти больных в последние 5 лет явились бластные кризы, а не инфекционные осложнения. Исходя из этих данных, усилия гематологов в настоящее время направлены на отдаление или даже на предотвращение развития бластного криза, являющегося проявлением опухолевой прогрессии при хроническом миелолейкозе. С этой целью делаются попытки применения полихимиотерапии, спленэктомии еще в фазе «спокойного течения» хронического миелолейкоза. Об отдаленных результатах пока говорить еще рано.

ХРОНИЧЕСКИЙ МОНОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ

Хронический моноцитарный лейкоз — довольно редкое заболевание, характеризующееся медленным прогрессированием в течение многих месяцев и даже лет.

Особенностями этой формы гемобластоза являются моноцитоз периферической крови, увеличение моноцитонидных элементов в костном мозге, длительное отсутствие поражения других ростков кроветворения и связь с возрастом — заболевают, как правило, пожилые люди.

Клиническая картина длительное время ограничивается моноцитозом в периферической крови и повышением количества

моноцитов в костном мозге. На более поздних стадиях течения процесса присоединяются анемия, а в дальнейшем и тромбоцитопения. В периферической крови могут выявляться единичные эритро- и нормобласты. Анемия, как правило, носит нормо- или гиперхромный характер, у некоторых больных она в течение длительного времени может быть единственным клиническим проявлением болезни. У большинства больных обнаруживается значительное повышение СОЭ. Кроме того, может наблюдаться увеличение количества плазматических клеток и иммуноглобулинов, описаны случаи заболевания с моноклоновой гипергаммаглобулинемией.

Костномозговое кроветворение на ранних этапах течения процессов относительно сохранно. Соотношение лейкоцитарного и эритроцитарного ростков близко к нормальному. Однако в дальнейшем, по мере развития заболевания, наблюдается постепенное подавление эритропоэза и тромбопоэза. При развернутой клинической картине болезни может выявляться увеличенная селезенка. Увеличение печени, особенно периферических лимфатических узлов, менее характерно для моноцитарного хронического лейкоза.

Отсутствие моноцитоза в крови в некоторых случаях затрудняет диагностику и лишь сопоставление всех данных клинико-гематологического исследования больных помогает верифицировать диагноз.

В терминальной стадии заболевания на фоне глубокой тромбоцитопении часто развивается геморрагический синдром. Иногда наблюдается лихорадка, которая может быть обусловлена пирогенами, продуцируемыми моноцитами, отмечается высокая склонность к инфекциям.

Обычно по своей морфологической характеристике моноциты при хроническом моноцитарном лейкозе мало отличаются от нормальных. Однако иногда эти клетки по морфологическим признакам трудно дифференцируются. В настоящее время широко используются цитохимические реакции, выявляющие принадлежность их к моноцитарному ряду. К этим реакциям относятся положительные реакции на неспецифическую эстеразу и нафтиламидазу, слабоположительная реакция с суданом черным (в миелоидных клетках — реакция положительная).

Характерным для хронического моноцитарного лейкоза оказалось повышение (в десятки раз по сравнению с нормой) содержания лизоцима в сыворотке и в моче. Этот признак имеет существенное значение, когда приходится проводить дифференциальную диагностику между хроническим моноцитарным лейкозом и другими формами лейкозов, а также моноцитарными реакциями, при которых может иметь место сравнительно незначительное повышение содержания лизоцима в сыворотке и в моче.

По мере прогрессирования лейкозного процесса, в терминаль-

ной стадии заболевания могут обнаруживаться промоноциты и монобласты, развиваться глубокая анемия и тромбоцитопения с выраженным геморрагическим синдромом.

В связи с особенностями течения этой формы хронического лейкоза специальная терапия длительное время не назначается. Прогрессирование процесса диктует необходимость применения гемотрансфузионной терапии (эритроцитной, тромбоцитной массы), кортикостероидных гормонов в умеренных дозах (20—30 мг в день), цитостатической терапии.

ЭРИТРЕМИЯ

Эритремия (истинная полицитемия, болезнь Вакеза, болезнь Ослера) впервые была описана Вакезом в 1892 г. у одного больного.

В 1903 г. Ослер проанализировал течение заболевания у 8 больных, им же были предложены методы его лечения (кровопускания и оксигенотерапия).

Истинная полицитемия относится к болезням системы крови опухолевой природы с относительно доброкачественным течением, рассматривается в группе миелопролиферативных заболеваний.

Болеют преимущественно лица в возрасте 50—60 лет и старше, мужчины чаще, чем женщины (приблизительно 1,5:1).

Патогенез. В основе заболевания лежит поражение клетки-предшественницы миелопоэза, приводящее к патологической, автономной пролиферации аномального клона. Клоновое происхождение основного клеточного субстрата болезни при эритремии доказывается цитогенетическими исследованиями, согласно которым, имеет место нарушение кариотипа, чаще в группах хромосом C, F.

Несмотря на увеличение массы эритроцитов пролиферативная активность эритроидных элементов (по H^3 -тимидину) при истинной полицитемии снижена.

Недавними исследованиями показано, что в крови больных эритремией имеется фактор, по своим антигенным свойствам отличающийся от эритропоэтина, но способствующий увеличению числа эритропоэтинчувствительных клеток. Можно думать, что увеличение общего объема эритроцитов при эритремии скорее обусловлено расширением пула этих элементов.

Изучение биохимических процессов в эритроцитах при эритремии свидетельствует о некотором нарушении энергетического обмена. Так, повышением активности Г-6-ФДГ объясняют снижение осмотической стойкости эритроцитов и укорочение продолжительности их жизни по мере прогрессирования заболевания.

Степень насыщения капиллярно-артериальной крови кислородом при эритремии составляет 92% и более.

Уровень эритропоэтинов в крови больных истинной полици-

темней снижена, однако это не является первичным в патогенезе болезни. Повышенная продукция эритроцитов скорее обусловлена внутриклеточным дефектом, хотя не исключается вероятность наличия сверхчувствительности эритроидных предшественников к эритропоэтину.

Наряду с определенными нарушениями обмена в эритроцитах выявляется повышенная активность щелочной фосфатазы в гранулоцитах. При эритремии имеет место повышение уровня гистамина в крови, витамина В₁₂.

Клиника. Клинические синдромы заболевания связаны с увеличением объема крови и общего сосудистого пространства, а также замедленным током крови в результате повышенной ее вязкости.

Обычно полицитемия развивается постепенно, иногда больной попадает в стационар в связи с остро развивающимися осложнениями (кровотечение или тромбоз).

Классификация, предложенная А. В. Демидовой, предусматривает выделение: 1 — начальной стадии; 2А — развернутой без миелонидной метаплазии селезенки; 2Б — развернутой с миелонидной метаплазией селезенки и 3 — фазу исходов с конкретным указанием нозологической формы.

Как правило, у больных кожа лица, ушей, кончика носа, шеи, дистальных отделов конечностей и видимые слизистые оболочки имеют красно-цианотическую окраску, степень выраженности которой зависит от степени дилатации периферической сосудистой сети и скорости циркулирующей крови.

Частыми симптомами при эритремии являются головная боль, головокружение, усталость, бессонница, чувство тяжести в голове, шум в ушах, онемение и пощипывание в пальцах, иногда нарушение зрения может включать преходящую слепоту. Исследование глазного дна выявляет застойные извилистые сосуды; может наблюдаться отек соска зрительного нерва; в редких случаях картина глазного дна свидетельствует об эмболии центральной артерии сетчатки.

При наличии параличей, мнуклонии, хорей, эпилептоидных припадков и другой неврологической симптоматики приходится проводить дифференциальную диагностику с рядом заболеваний.

Нарушения психического характера наблюдаются в виде прогрессирующего снижения памяти и умственной работоспособности, психической депрессии.

Поражение желудочно-кишечного тракта характеризуется чувством переполненности, жаждой, отрыжкой, запорами. В 8—20% случаев встречается язва двенадцатиперстной кишки. Считают, что причиной развития ее является нарушение кровоснабжения вследствие повышенной вязкости и, возможно, тромбозов сосудов. Язва желудка наблюдается реже. Редко возникают кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, желуд-

ка, кишечника. Тромбозы мезентериальных вен и артерий могут быть причиной ошибочного диагноза перитонита или перфоративной язвы.

Увеличение печени — довольно частый симптом эритремии (наблюдается в 40—68% случаев). Оно связано с повышением кровенаполнения, миелоидной метаплазией, разрастанием соединительной ткани. Описано развитие цирроза печени. Редко встречаются тромбозы печеночных вен — синдром Бадда—Кнари.

Спленомегалия наблюдается у 78—90% больных. Размеры селезенки варьируют и в основном определяются давностью заболевания. Причиной увеличения селезенки является повышение кровенаполнения и миелоидная метаплазия; боли в селезенке возникают в результате инфарктов, которые могут сопровождаться развитием периспленита, в области которого выслушивается шум трения капсулы.

Кровь. Количество эритроцитов увеличено до 6—10 млн. в 1 мкл, уровень гемоглобина, как правило, у мужчин больше 17,7 г%, у женщины — больше 15,7 г%. Показатель гематокрита возрастает до 60—80% в пользу плотного клеточного осадка, в то время как в норме соотношение между эритроцитами и плазмой составляет 45:55.

Эритроциты обычно нормальные, могут обнаруживаться небольшой анизоцитоз, полихроматофилия и базофильная зернистость. Иногда в мазках периферической крови появляются нормобласты. Количество ретикулоцитов не увеличено, после обильных кровотечений оно может возрасти. При культивировании эритроидных клеток для роста колоний в случаях эритремии, в отличие от эритроцитозов, добавления эритропоэтина не требуется. Этот тест может иметь определенное значение в сложных дифференциально-диагностических ситуациях.

Лейкоцитоз (обычно больше 12 000/мкл) со сдвигом влево, характерный для этого заболевания, свидетельствует о гиперплазии не только эритропоэтического ростка костного мозга. У больных в фазе миелоидной метаплазии селезенки лейкоцитоз достигает более высоких показателей (50 000 и выше). В крови обнаруживаются метамиелоциты, миелоциты (1—2%). У некоторых больных увеличено число базофилов и моноцитов. Метаболическая активность лейкоцитов (концентрация гликогена, скорость обмена РНК и др.) повышена. Количество тромбоцитов, как правило, больше 400 000/мкл.

Длительность жизни эритроцитов нормальная или укороченная, в части случаев определяется повышенная секвестрация их в селезенке. Скорость продукции гемоглобина составляет около 2,5 периода времени нормальной.

Кровяной пул нейтрофилов может быть нормальным или увеличенным в 12 раз. Продукция гранулоцитов бывает увеличена в 5 раз, тромбоцитов — в 2—13 раз по сравнению с нормой.

Вязкость крови во многих случаях превышает нормальную в 5—8 раз. Скорость оседания эритроцитов резко замедлена.

Масса циркулирующих эритроцитов, исследованная Ct^{51} или 9mTe , увеличена у мужчин ≥ 36 мл/кг, у женщин — > 32 мл/кг.

Пунктат костного мозга при эритремии часто разбавлен периферической кровью, поэтому для диагностики более целесообразно пользоваться результатами гистологического изучения трепаната. У большинства больных костный мозг клеточный, обнаруживается гиперплазия всех трех ростков миелопоэза (панмиелоз) с уменьшением жировой ткани. В отдельных случаях на определенных этапах заболевания возможно нормальное соотношение жира и кроветворной ткани. Содержание железа снижено. Следует отметить, что гистологическое изучение костного мозга имеет большое, но не абсолютное значение в диагностике болезни, особенно, если учесть возможные технические погрешности при взятии трепаната.

Процент ядерных клеток красного ряда может быть умеренно повышен. Эритроидные элементы — различной степени зрелости, но эритропоэз сохраняет нормобластический характер, мегалобласты не обнаруживаются.

Дифференциальную диагностику истинной эритремии следует проводить, в первую очередь, с эритроцитозами вторичными и наследственными. Вторичные эритроцитозы могут быть обусловлены гипоксией и носят характер эритропоэтиннезависимых (врожденные «синие» пороки сердца и пневмосклероз, адаптация к условиям высокогорья), некоторыми опухолями (опухоль почек, мозжечка и др.). Они встречаются также при патологии почек (локальная почечная ишемия, гидронефроз, поликистоз, стеноз почечных артерий и др.), тромбозе печеночных вен (Бадда—Киари синдром), циррозах печени, висцеральном туберкулезе и др. Тщательные клинические поиски, как правило, позволяют установить истинную причину вторичных эритроцитозов.

Наследственные эритроцитозы (фамильная полицитемия первичный эритроцитоз) чаще носят семейный характер. Они описаны сравнительно недавно (Auegback, Wolff, Mettier, 1958) и встречаются в различных географических областях. В Советском Союзе впервые очаги семейного эритроцитоза выявлены среди жителей Чувашской АССР.

Наследственные эритроцитозы наблюдаются в отдельных семьях, принадлежащих к определенной популяции, и передаются по наследству в зависимости от разновидности биохимического дефекта как рецессивный или доминантный признак.

Имеются сведения в отношении повреждения функции гемоглобина у одних больных и повышенной продукции эритропоэтинов в других случаях. Однако наряду с этим встречаются больные, у которых отмеченные изменения не выявляются.

Очевидно семейные эритроцитозы представляют гетерогенную группу.

Классификация семейно-наследственных эритроцитозов (Adamson, 1975) включает:

А. Повреждение функции гемоглобина.

1. Повышенное сродство аномального гемоглобина к кислороду.

2. Снижение уровня 2,3-дифосфоглицерата эритроцитов:

Дефицит 2,3 —ДФГ-мутаза.

Повышение уровня АТФ.

В. Автономное повышение продукции эритропоэтина.

С. Другие механизмы невыясненной этиологии.

Семейно-наследственные эритроцитозы встречаются у лиц различного возраста, но чаще у детей. Основными жалобами являются повышенная утомляемость, слабость, головные боли, чувство тяжести в голове. Довольно часто отмечается инфантилизм. Кожные покровы и видимые слизистые цианотичного цвета. Наблюдаются определенные клиничко-патогенетические особенности различных форм семейно-наследственных эритроцитозов. Так, в случаях, когда они развиваются вследствие повреждения функции гемоглобина, выраженность эритроцитоза прямо пропорциональна степени выраженности тканевой гипоксии, обычно отсутствуют лейкоцитоз, гипертромбоцитоз, спленомегалия.

При наследственных эритроцитозах, возникающих в связи с автономным повышением продукции эритропоэтина, имеют место более высокий уровень гемоглобина и гематокрита, нередко увеличение селезенки, благоприятные условия для развития сосудистых осложнений.

Уже отмечалось, что среди семейно-наследственных эритроцитозов встречаются формы заболевания с невыясненной этиологией. К ним, в частности, могут быть отнесены и наследственные эритроцитозы, выявляемые в Чувашской АССР, характеризующиеся аутосомно-рецессивным типом наследования.

Высказывается мнение, что в этих случаях генетический дефект локализуется на уровне костного мозга, и усиление пролиферации эритроидных предшественников приводит к выраженному эритроцитозу. Иногда течение заболевания осложняется развитием тромбозов и геморрагий.

У отдельных больных семейными эритроцитозами может иметь место синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (синдром ДВС), обусловленный избыточным содержанием тромбопластических субстанций в эритроцитах. При этом чаще выявляется гиперкоагуляция, сопровождающаяся развитием тромбозов, геморрагии встречаются реже.

Клинические и гематологические признаки, позволяющие проводить дифференциацию между семейно-наследственными

Семейно-наследственный эритроцитоз

Эритремия (по данным литературы)

	100%	93%
Эритроцитоз (как симптом)	Нормальное или лейкопения	Лейкоцитоз в 45—65%
Количество лейкоцитов	Отсутствует	Имеется в 75—80%
Нейтрофилез	Тромбоцитопения в 75%	Гипертромбоцитоз в 63—67%
Количество тромбоцитов	Умеренная гиперплазия за счет зрелых форм эритроидного ряда. Относительное уменьшение клеток мегакариоцитарного ряда	Трехростковая гиперплазия костного мозга, мегакариоцитоз
Трепанат подвздошной кости	Незначительное увеличение в 12% (преходящее в динамике)	Прогрессирующая спленомегалия в динамике в 70—78%
Селезенка	Незначительное увеличение в 34% (преходящее в динамике)	Гепатомегалия в 40—68%
Печень	Гипотония в 73%	Гипертония в 32—35%
Артериальное давление	Отсутствуют	Имеются у 30%
Боли в костях	Отсутствует	Имеется у 43—64%
Кожный зуд	Детский и юношеский в 72% случаев	Старше 40 лет в 80% случаев
Возраст больных		

эритроцитозами и эритремией, представлены ниже (Л. А. Полякова, 1977).

В качестве дифференциально-диагностического критерия между истинной полицитемией и эритроцитозами имеет значение способность эритроидных элементов костного мозга к пролиферации (табл. 36). В отличие от истинной полицитемии она значительно повышена при вторичных и наследственных эритроцитозах.

Также обращено внимание на больший процент эритроидных элементов, содержащих PAS-положительный материал, при эритроцитозах, чем при эритремии.

Дифференциальную диагностику эритремии следует проводить с другими миелопролиферативными заболеваниями: остеомелофиброзом, геморрагической тромбоцитемией, хроническим миелолейкозом (из названных болезней наибольшие трудности представляет дифференцирование с остеомелофиброзом, протекающим с эритроцитозом). В этих случаях учитываются показатели гемопоэза: при эритремии в костном мозге обычно преобладают эритро- и нормобласты, в случаях миелофиброза — нейтрофильные элементы. Наличие нормобластов в периферической крови характерно для остеомелофиброза. Степень выраженности и частота спленомегалии значительнее при этой болезни. Кроме того, развитие миелофиброза (остеосклероза) костного мозга является патогномичным для остеомелофиброза и реже сопутствует эритремии. Последняя характеризуется плевоторой, которая обычно отсутствует при остеомелофиброзе.

Сравнительная характеристика включения H^3 -тимидина в эритроидные клетки костного мозга больных истинной полицитемией, наследственными и вторичными эритроцитозами ($M \pm m$) (Л. И. Дербенева, 1978)

Обследуемые группы	Число наблюдений	Маркеры	Общий индекс метки в %	Парциальные индексы метки в %		
				проэритробласты	базофильные эритробласты	полихроматофильные эритробласты
Больные истинной полицитемией	27	H^3 -тимидин	$18,8 \pm 1,2$	$49,7 \pm 2,7$	$42,5 \pm 2,9$	$15,8 \pm 1,0$
Больные наследственными эритроцитозами	10	"	$41,6 \pm 4,3$	$61,3 \pm 7,2$	$51,3 \pm 4,3$	$43,9 \pm 5,4$
Больные вторичными эритроцитозами	12	"	$44,2 \pm 1,8$	$97,9 \pm 4,3$	$77,2 \pm 3,7$	$42,5 \pm 3,1$
Доноры костного мозга	30	"	$30,0 \pm 1,15$	$75,3 \pm 2,5$	$53,0 \pm 3,0$	$23,9 \pm 1,48$

При дифференциальной диагностике эритремии с геморрагической тромбоцитемией следует иметь в виду, что такие признаки, как плевора, спленомегалия, панмиелоз, более выражены при полицитемии. Постоянно высокий тромбоцитоз с яркой клиникой тромбозов и геморрагий позволяют предположить наличие геморрагической тромбоцитемии.

Что же касается хронического миелолейкоза, то помимо широко применяющихся в практике дифференциально-диагностических критериев, обнаружение в клетках костного мозга такого маркера данного заболевания, как Ph'-хромосомы, обычно довольно легко решает диагноз в его пользу.

Прогноз. Доброкачественная фаза течения эритремии обычно длится многие годы. В терминальной же фазе полицитемия может характеризоваться картиной хронического миелолейкоза с отсутствием типичного для этого заболевания карнологического маркера (Ph'-хромосомы), миелофиброза или острого лейкоза. На этом этапе течения процесса полицитемический синдром исчезает, напротив, выявляется анемия.

Лечение эритремии основывается на двух принципах — удалении эритроцитов с помощью кровопусканий и применении цитостатических средств.

Нередко оба эти метода используются в комбинации, однако, большинство авторов рекомендуют начинать лечение с кровопусканий, которые легко осуществляются в амбулаторных условиях и сопровождаются быстрым достижением лечебного эффекта. Лишь у больных пожилого возраста их лучше производить в условиях стационара.

Кроме того, кровопускания нежелательны при сочетании эритремии с легочными заболеваниями из-за вероятного развития в таких случаях артериальной гипоксемии.

Обычно кровопускания применяются два раза в неделю по 350—500 мл, больным пожилого возраста в меньших дозах — до 150—200 мл через 1—2 дня в зависимости от переносимости процедуры.

Следует иметь в виду, что при лечении кровопусканиями может развиваться дефицит железа, так как с 500 мл крови удаляется 250 мг данного биоэлемента. Обычно это проявляется дисфагией, анорексией, потерей массы, астенией, гипохромией эритроцитов, микроцитозом и др. Эти симптомы быстро исчезают после назначения препаратов железа.

Неуклонное прогрессирование заболевания служит показанием для применения цитостатических средств — радиоактивного фосфора и химиопрепаратов. Противопоказанием к использованию радиоактивного фосфора (P^{32}) являются молодой возраст больного, из-за возможного действия препарата на потенцию; стадия миелоидной метаплазии селезенки, из-за опасности ускорения развития миелофиброза; наличие свежих сосудистых тромбов, поскольку P^{32} может усилить тромбообразование; терминальная стадия болезни; острый и хронический гепатит, наличие лейкоцито- и тромбоцитопении.

Существуют два метода применения P^{32} : внутривенный с однократным введением всей курсовой дозы (3—5 милликюри) или рег ос по 2 милликюри через 4—7 дней, всего 4—8 милликюри натощак в 100 мл 10% раствора глюкозы или любого фруктового сока. После этого в течение 3 ч следует воздержаться от приема пищи. В течение месяца больные должны находиться на диете с ограничением фосфорсодержащих продуктов (мясо, яйца, творог, бобы, икра, хлеб), что способствует более длительной задержке P^{32} в организме.

P^{32} , как и большинство других цитостатических препаратов, обладает отсроченным миелотоксическим действием. Эффект от его применения наступает не сразу, чаще через 2—3 мес.

Терапия радиоактивным фосфором успешно сочетается с кровопусканиями. Показанием к комбинированному лечению является выраженная плевора, сопровождающаяся определенными клиническими проявлениями. Кровопускания назначают в начале лечения. Глубина и продолжительность ремиссии в конечном счете определяется дозой P^{32} , поэтому при комбинированной терапии существенного снижения показателей уровня гемоглобина и количества эритроцитов под влиянием кровопускания добиваться не следует.

В период ремиссии больные должны находиться под диспансерным наблюдением с исследованием крови не реже 1 раза в 3 мес. При обострении заболевания целесообразно применение повторного курса лечения P^{32} .

Факты свидетельствуют о развитии у 10% больных эритремией острого лейкоза через несколько лет после лечения P^{32} .

Химиотерапия рассматривается как метод выбора. Для лечения эритремии используются миелосан, миелобромол, циклофосфан, хлорамбуцил, пуринетол и др. Среди них наиболее предпочтительным является миелосан. Этот препарат назначают по 2—6 мг в день в зависимости от показателей гемограммы и скорости снижения количества лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов. Курсовая доза в среднем составляет 300 мг. Критическим уровнем для лейкоцитов служит содержание их меньше 4000 мкл, для тромбоцитов — меньше 100 000 мкл. При этом следует иметь в виду кумулятивные свойства миелосана. Длительность ремиссии разная: от нескольких месяцев до 5—6 лет.

Появление рефрактерности к лечению миелосаном служит основанием для прекращения его приема.

Миелобромол назначается по 250 мг в день, общая доза составляет 2500—8000 мг. Препарат обладает более выраженным депрессивным влиянием на лейкоцитопоз. При резком увеличении селезенки с осторожностью могут быть применены циклофосфан в сочетании с миелобромолом. Имеются сведения о благоприятном влиянии на течение эритремии гипербарической оксигенации.

Лечение больных эритремией в стадии миелофиброза требует индивидуального подхода. В этой фазе болезни показания к цитостатической терапии должны быть ограничены. Рациональным является назначение симптоматических средств (гемостимулин, метандростенолон, витамины группы В).

В отличие от эритремии при наследственных эритроцитозах цитостатическая терапия не показана, применяются кровопускания и антикоагулянтные средства (аспирин, никотиновая кислота). Не исключено, что и в этих случаях окажется полезной гипербарическая оксигенация.

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ МИЕЛОФИБРОЗ

Существует множество терминов для обозначения этого заболевания, которые часто в литературе используются как синонимы — остеомиелофиброз, остеомиелосклероз, миелофиброз, доброкачественный сублейкемический миелоз, миелоидная спленомегалия, остеомиелопоэтическая дисплазия.

Идиопатический миелофиброз (остеомиелофиброз) относится к группе заболеваний миелопролиферативной природы. Сторонники принадлежности его к лейкозам указывают на миелоидную метаплазию в селезенке и других органах, финальное обострение процесса по типу бластного криза, наличие злокачественной формы миелофиброза и чувствительность таких больных к цитостатической терапии. Однако принципиальными чертами, отличающими это заболевание от лейкозов, являются полиморф-

ноклеточный характер очагов гетеротопного кроветворения и прогрессирующий фиброз костного мозга.

Патогенез идиопатического миелофиброза четко не установлен. По мнению некоторых исследователей, при этом заболевании первично нарушается процесс кроветворения на уровне клетки-предшественницы миелопоэза, а избыточная пролиферация фибробластов носит вторичный характер.

Основываясь на клинических и морфологических признаках, можно выделить варианты болезни с длительным течением и миелоидной метаплазией селезенки или с отсутствием такового поражения ее, а также протекающие злокачественно с возможным быстрым развитием очагов опустошения (аплазии) костного мозга и (или) ранним возникновением бластного криза. Следует иметь в виду вероятность развития заболевания без наличия отчетливых изменений, характерных для фиброза костного мозга.

Идиопатический миелофиброз чаще обнаруживается у лиц старше 40 лет. Нередко в течение многих лет больные не отмечают никаких признаков болезни. Они приходят к врачу с жалобами на увеличение живота, вследствие увеличенной селезенки, потерю в массе, периодически возникающую лихорадку, боли в костях. Иногда появляются выраженные боли в животе, обусловленные развитием инфаркта селезенки. Геморрагический синдром в большинстве случаев не выражен. Однако иногда возникают кровоизлияния на коже, в суставы, почечные и кишечные кровотечения. В происхождении последних играют роль варикозно расширенные вены пищевода вследствие портальной гипертензии. В части случаев геморрагии обусловлены тромбоцитопенией, чаще связанной с повышенной секвестрацией тромбоцитов в селезенке.

Основным симптомом у большинства больных является спленомегалия. Нередко селезенка бывает так велика, что ее нижний край спускается в область малого таза. Однако отсутствие заметного увеличения не исключает диагноза идиопатического миелофиброза.

Гепатомегалия обнаруживается примерно у 50% больных. Увеличение лимфатических узлов не характерно для этого заболевания. Иногда развивается глухота, обусловленная отосклерозом.

У большинства больных к моменту установления диагноза имеет место анемия, чаще нормохромного типа, выраженная в различной степени. По мере прогрессирования заболевания малокровие усиливается. В отдельных случаях может наблюдаться эритроцитоз при отсутствии в анамнезе указаний на наличие истинной полицитемии. В мазках крови большинства больных обнаруживают анизо- и пойкилоцитоз, мишеневидные, грушевидной формы, фрагментированные эритроциты, овалоциты, шизоциты, ядерные формы красного ряда, ретикулоцитоз. Иногда

анемия носит мегалобластный характер. Нередко обнаруживаются признаки неэффективного эритропоэза.

Объем плазмы может быть увеличен, а общая масса эритроцитов у анемизированных больных редко нормальна. Почти у всех больных продолжительность жизни эритроцитов снижена, что наряду с увеличением уровня свободного билирубина является аргументом в пользу повышенного гемолиза, иногда выявляются антиэритроцитарные антитела. В эритроцитах больных может быть увеличено содержание Г-6-ФДГ, 6-ФДГ и редуцированного глутатиона. Имеются данные, свидетельствующие, что дефект эритроцитов при идиопатическом миелофиброзе сходен с нарушениями при пароксизмальной ночной гемоглобинурии. У некоторых больных выявляется повышенная секвестрация эритроцитов в селезенке. Содержание сывороточного железа и трансферрина обычно нормально, хотя может развиваться гипосидеринемия вследствие кровопотерь. У отдельных больных возникает дефицит фолиевой кислоты.

Таким образом, анемия при идиопатическом миелофиброзе имеет сложный генез и у большинства больных она обусловлена несколькими причинами. С одной стороны, миелофиброз или остеосклероз способствует уменьшению объема эритропоэтической ткани, с другой — в патогенезе анемии определенную роль играет укорочение продолжительности жизни эритроцитов как результат их дефектности, аутоиммунного конфликта и влияния других факторов.

Количество лейкоцитов колеблется в широких пределах. У половины больных оно увеличено, менее чем в четверти случаев оно уменьшено.

У многих больных в лейкоцитарной формуле увеличено процентное содержание эозинофилов и базофилов, обнаруживается нейтрофилез со сдвигом влево вплоть до миелобластов.

В большинстве случаев имеет место повышенное содержание щелочной фосфатазы в лейкоцитах, часто наблюдается увеличение уровня гистамина крови.

При лейкоцитозе и большом количестве периферической крови незрелых гранулоцитов кинетическими исследованиями выявлена удлиненная внутрисосудистая циркуляция нейтрофилов, сходная с таковой при хроническом миелолейкозе. В отличие от хронического миелолейкоза лейкоцитоз существенно не возрастает. Вместе с тем, в случаях высокого лейкоцитоза дифференциация с так называемыми атипичными формами хронического миелолейкоза может быть затруднена.

К моменту установления диагноза число тромбоцитов увеличено у половины больных; при прогрессировании заболевания обычно развивается тромбоцитопения. Количество тромбоцитов может быть и нормальным, однако функционально они неполноценны (снижены ретракция кровяного сгустка, фактор 3 пластинок и адгезивность тромбоцитов, удлинено время кровотечения).

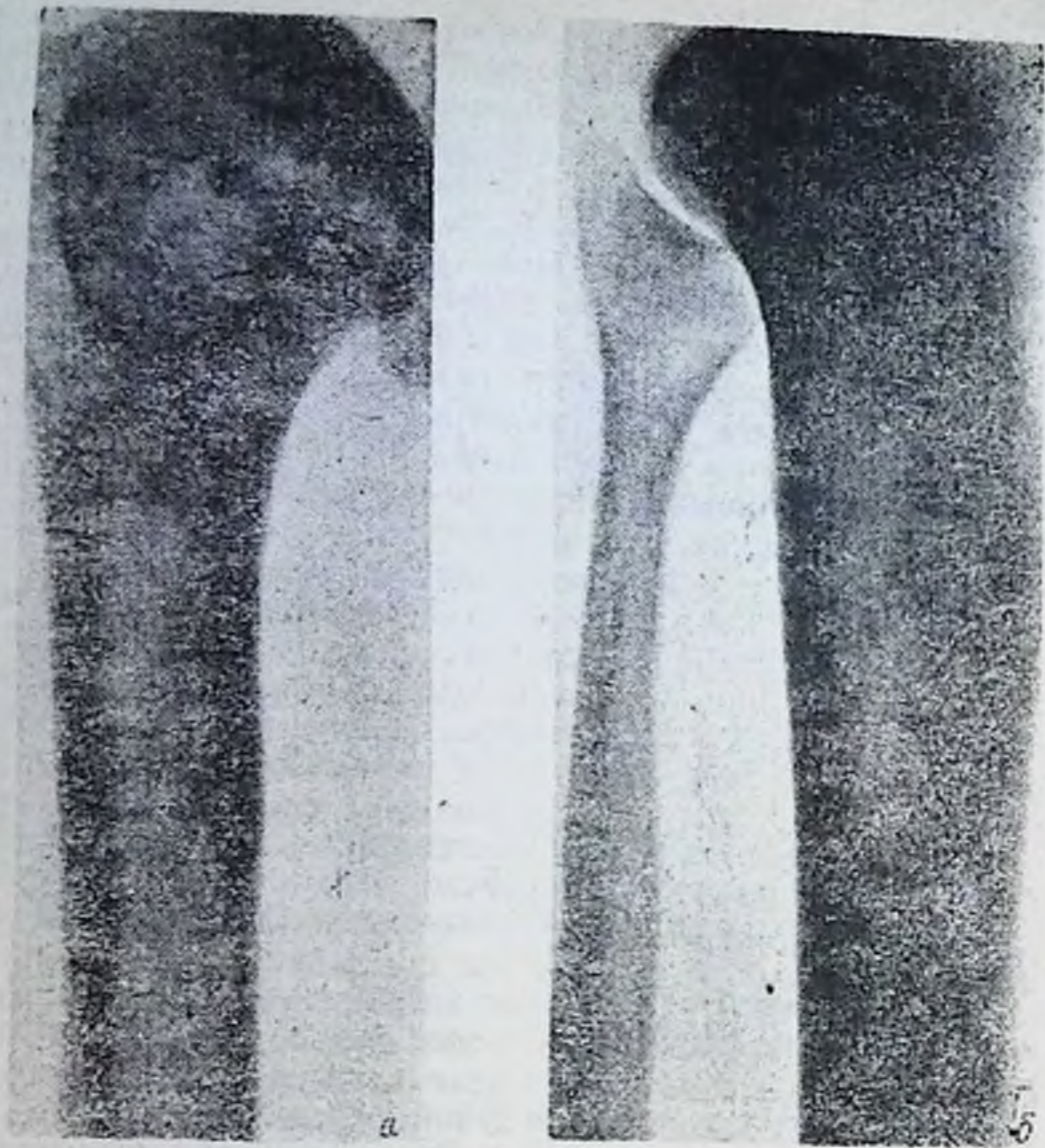


Рис. 44. Остеосклероз:

а) рентгенограмма плечевой кости. Очаговый эндостальный остеосклероз, особенно выраженный в головке; б) рентгенограмма голени. Выраженный равномерный эндостальный склероз с полным отсутствием костномозгового канала.

У некоторых больных выявляется повышенная секвестрация тромбоцитов в селезенке и пониженная продолжительность их жизни. У некоторых больных резко выраженный тромбоцитоз может быть основным гематологическим признаком заболевания. В мазках крови находят большие тромбоциты, мегакариоциты и их фрагменты. В подобных случаях возможен тромбоз в портальной системе с соответствующей клинической картиной.

Аспирация костномозгового содержимого может быть затруднена из-за выраженного фиброза и в подобных случаях она не дает необходимой информации для постановки диагноза. В мазках костного мозга при миелофиброзе чаще всего отмечают увеличение молодых клеток нейтрофильного ряда и мегакариоцитов. Трепанобиопсия костного мозга выявляет фиброз и разрастание костной ткани, выраженные в различной степени.

В сыворотке крови у большинства больных повышен уровень мочевой кислоты, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы.

Основными чертами заболевания является фиброз костного мозга, остеосклероз и экстрамедуллярный гемопоэз. Остеосклероз при рентгенологическом исследовании выявляется у 30—70% больных. Чаще поражаются голова, туловище и проксимальные отделы длинных костей (рис. 44). Кортикальный слой утолщается, нормальная трабекулярная структура утрачивается. В случаях выраженного прогрессирования процесса может наступить облитерация костномозговых полостей. В отдельных наблюдениях отмечается значительное преобладание жирового костного мозга над деятельным (апластический вариант).

При гистологическом исследовании в костях отмечается массивное разрастание костной ткани с сужением костномозговых

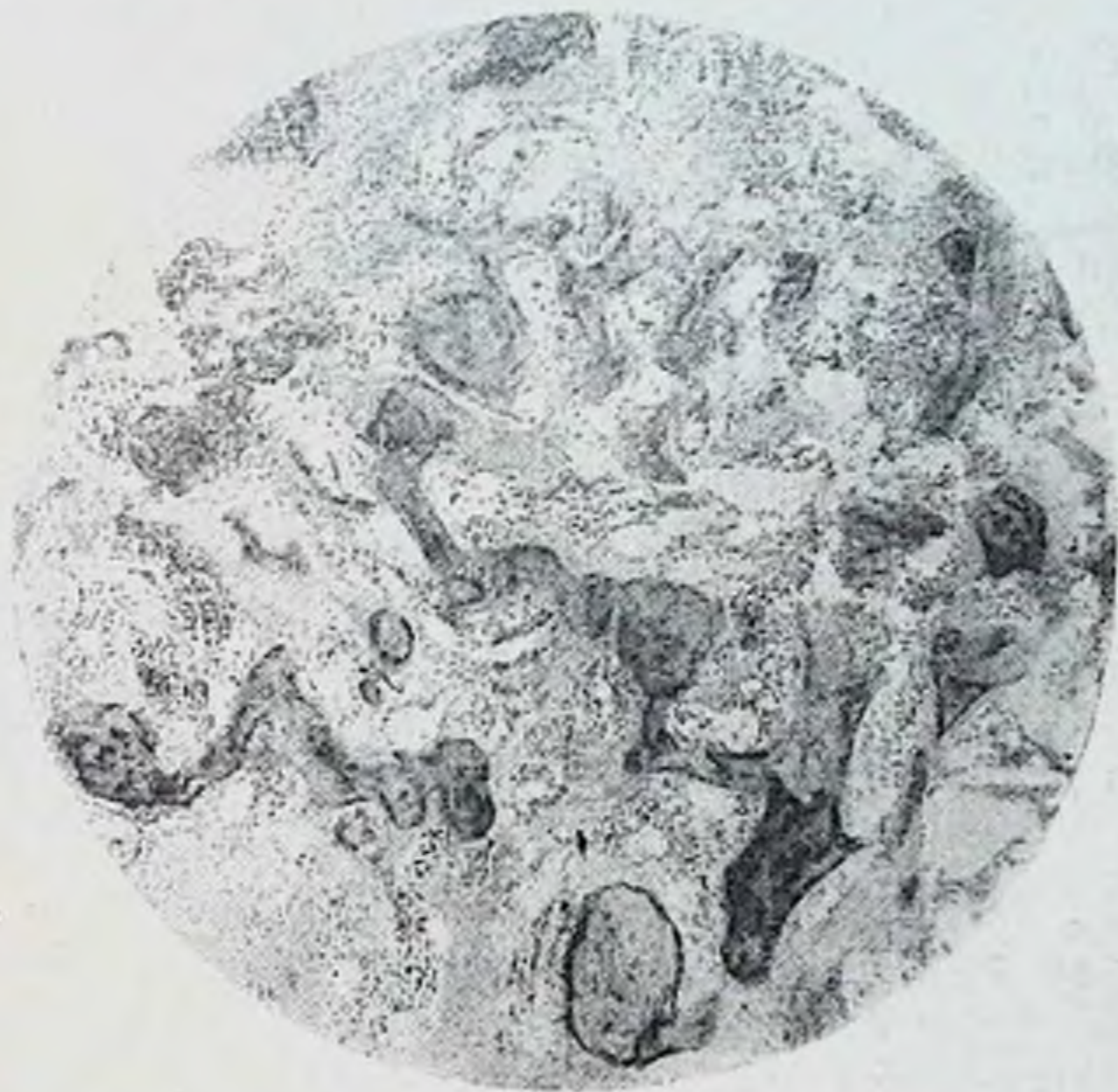


Рис. 45. Остеомелосклероз. Костный мозг. Невысокое образование костной ткани с сужением костномозговых пространств. Миелофиброз. Количество кроветворных клеток уменьшено. Микрофото, $\times 56$.

полостей и уменьшением объема деятельного костного мозга. Костные балки значительно утолщены, неправильной формы вследствие напластования атипичной костной ткани, остеоида (рис. 45). Суженные полости костного мозга заполнены фиброзной тканью, жировыми клетками. На этом фоне обнаруживаются участки деятельного костного мозга полиморфного состава различной величины. Характерно наличие очагов некостномозгового кроветворения в селезенке, печени, лимфатических узлах.

Указанные очаги состоят из молодых и зрелых клеток белого и красного ряда, мегакариоцитов в разных стадиях созревания. В селезенке развитие указанных очагов, как правило, сочетается с разрастанием соединительной ткани, что в целом обуславливает значительное увеличение ее размеров. Очаги гетеротопного кроветворения иногда возникают в брюшине, плевре, стенке желудка, кишечника, в других органах и тканях. В отдельных случаях они достигают значительных размеров и бывают видны макроскопически в виде серовато-белых плотных разрастаний. В других случаях эти очаги обнаруживаются только при микроскопическом исследовании.

Течение болезни у преобладающего числа больных хроническое. Как правило, развернутой клинической картине предшествует длительный бессимптомный период. Продолжительность жизни от момента установления диагноза до смерти чаще колеблется от 1,5 до 5 лет, встречаются случаи более длительного течения (14—20 лет). Злокачественные формы миелофиброза характеризуются молниеносным течением, ранним возникновением бластного криза, глубокой тромбоцитопенией и выраженным геморрагическим синдромом, приводящим к смерти.

Прогрессирование заболевания сопровождается потерей массы больных, развитием отека нижних конечностей, связанного с компрессией нижней полой вены увеличенными печенью и селезенкой, сердечной декомпенсацией, глубокой гипопротемией. Часто присоединяются различные инфекционные осложнения, обусловленные иммунологической недостаточностью и гранулоцитопенией, развиваются сердечная и печеночная недостаточности, кровотечения и тромбозы.

В 10—17% случаев имеет место портальная гипертензия с варикозным расширением вен пищевода. Это обусловлено различными причинами и, в частности, тромбозом печеночных (симптом Бадда—Киари) и портальной вен. Кровотечения являются следствием тромбоцитопении и функциональной дефектности тромбоцитов, а также разрыва варикозно расширенных вен. У отдельных больных встречается амилоидоз, сопровождающийся нефротическим синдромом. Иногда опухолевые разрастания могут вызвать компрессию жизненно важных органов.

Часто больные отмечают боли в костях, могут возникать инфаркты селезенки, явления периспленита, сопровождающиеся также болевым синдромом, крайне редки разрывы селезенки, иногда после ее биопсии.

При конкретизации диагноза может возникнуть необходимость идиопатический миелофиброз дифференцировать с хроническим миелолейкозом, протекающим с сублейкемическим лейкоцитозом. В таких случаях обнаружение филадельфийской хромосомы (Ph') служит веским аргументом в пользу наличия хронического миелолейкоза. При отсутствии Ph'-хромосомы диагноз между идиопатическим миелофиброзом и хроническим миело-

Рис. 46. Мieloфиброз в костном мозге при туберкулезе. Трепанобиоптат. Микрофото, $\times 400$.



лейкозом затруднен. Однако, в случае больших размеров селезенки и сублейкемического лейкоцитоза скорее можно думать о мieloфиброзе, чем о хроническом мieloлейкозе. У большинства больных идиопатическим мieloфиброзом уровень щелочной фосфатазы в лейкоцитах повышен, в то время как при мieloлейкозе уровень этого фермента чаще понижен. Несомненно, важное дифференциально-диагностическое значение имеет гистологическая картина костного мозга.

Установление трансформации идиопатического мieloфиброза в острый мieloбластный лейкоз правомочно лишь при нарастающем бластозе в костном мозге, крови и других органах. Появление ранее отсутствовавших хромосомных aberrаций также может являться доказательством истинной лейкозной трансформации.

При установлении диагноза идиопатического мieloфиброза следует иметь в виду вторичный мieloфиброз, который может развиваться при опухолях, длительных инфекциях, в частности туберкулезе (рис. 46) и других заболеваниях, а также при токсических воздействиях (бензол и его производные, радиация и др.).

Лечение. Цитостатическую терапию чаще можно не проводить в течение длительного времени. Если же она проводится, то дозы применяемых препаратов должны быть меньше, чем при хроническом миелолейкозе. Миелобромол, P^{32} способствуют сокращению размеров селезенки, снижению числа лейкоцитов и тромбоцитов, но редко купируют анемию. Риск тромбозов вследствие тромбоцитоза мал и редко оправдана попытка уменьшить продукцию тромбоцитов. Несмотря на то, что на фоне тромбоцитоза могут наблюдаться тяжелые тромботические и тромбоэмболические осложнения, доказательств, что именно тромбоцитоз ответственен за нарушения свертывания крови, недостаточно.

Сейчас обсуждается вопрос о расширении показаний к спленэктомии, использующейся обычно преимущественно при угрожающих жизни тромбоцитопении и анемии, обусловленных повышенной деструкцией тромбоцитов и эритроцитов в селезенке, а также при иногда возникающих разрывах ее. При установлении показаний к удалению селезенки следует иметь в виду результаты кинетических исследований, доказывающих повышенную секвестрацию тромбоцитов и эритроцитов в селезенке. Облучение селезенки уменьшает ее размеры, но не влияет на деструкцию в ней клеток крови.

При спленэктомии у больных с идиопатическим миелофиброзом высок процент послеоперационной летальности. Довольно быстро увеличивается в размерах печень, в которой также отмечается повышенная деструкция тромбоцитов и эритроцитов.

Спленэктомия несет в себе опасность гипертромбоцитоза.

Андрогены применяют при лечении анемии, в основном обусловленной уменьшенной продукцией эритроцитов. Наиболее эффективны синтетические производные, в частности, оксиметалон, неробол, которые назначают в дозе 2—4 мг/кг. Если после 3—6-месячного применения эффект отсутствует, препараты отменяют. Глюкокортикостероидные гормоны при идиопатическом миелофиброзе мало эффективны. Их назначение диктуется наличием кожных геморрагий, обусловленных тромбоцитопенией, аутоиммунной гемолитической анемии.

Аллопуринол применяют для удержания нормального уровня сывороточной мочевой кислоты, чтобы предотвратить мочекислую нефропатию и образование почечных камней и уменьшить частоту подагры.

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ

Заболеваемость. Хронический лимфолейкоз является одной из наиболее часто встречающихся форм гемобластозов. В отличие от других лейкозов, он характеризуется своеобразием географического распространения. Так, заболеваемость хроническим лимфолейкозом на 100 000 населения в Японии составляет 0,08, в США — 1,3—2,2, Норвегии — 1,2, Польше — 1. Аналогич-

ная закономерность прослежена на территории Советского Союза: самая низкая заболеваемость хроническим лимфолейкозом зарегистрирована в восточных и юго-восточных районах страны; сравнительно высокая — в республиках Прибалтики.

Этиология и патогенез. Этиология заболевания неизвестна. В последние 10 лет укрепилась точка зрения об опухолевой природе хронического лимфолейкоза, подчиняющейся законам ее развития и распространения. Однако, в отличие от хронического миелолейкоза, при хроническом лимфолейкозе практически никогда не наблюдается бластных кризов (в литературе имеются лишь единичные описания), довольно редко развивается вторичная резистентность к цитостатическим препаратам.

Указанные факты позволили некоторым авторам высказать точку зрения о хроническом лимфолейкозе как доброкачественной опухоли системы крови.

При хроническом лимфолейкозе, представляющем опухоль иммунокомпетентной ткани, имеет место нарушение иммунологического гомеостаза.

Более четкие представления о патогенезе заболевания удалось получить благодаря успехам фундаментальной иммунологии.

Большинство случаев хронического лимфолейкоза иммунологически представлено В-фенотипом. Причем с помощью флюоресцирующих антисывороток к тяжелым и легким цепям иммуноглобулинов удалось показать, что патологические лимфоидные элементы при хроническом лимфолейкозе происходят из одного предшественника — поверхность всех клеток несет один и тот же класс и тип тяжелых и легких цепей. Как следует из данных, представленных в табл. 37, преобладающей тяжелой

Таблица 37

Частота распределения тяжелых и легких цепей в молекуле иммуноглобулинов лимфоцитов при хроническом лимфолейкозе (А. М. Полянская, 1977)

Детерминанты	Типы тяжелых цепей		Типы легких цепей		Только легкие цепи	Имунофлюоресцентное свечение отсутствует
	μ, δ	γ, α	κ	λ		
Процент больных	90	4	70	30	4	2

цепью являются μ и δ (90%). Преобладающим типом легких цепей — κ (70%).

Обнаруженный факт показывает, что лейкозные клетки при хроническом лимфолейкозе происходят из одного и того же предшественника, то есть представляют моноклоновую пролиферацию (клоном называется семейство клеток, происшедшее из одного предшественника). Аналогичная ситуация отмечена при хроническом миелолейкозе, только там маркером является фи-

ладельфийская хромосома. Следовательно, хронический лимфолейкоз, как и любая злокачественная опухоль, развивается в результате пролиферации одной мутировавшей лимфоидной клетки.

Лимфоциты при хроническом лимфолейкозе, являясь патологическими, не способными к нормальной дифференциации, не выполняют своих физиологических назначений. В-лимфоциты не дифференцируются до образования плазматических клеток, вырабатывающих и поставляющих в кровь иммуноглобулины, антитела в ответ на внедрившуюся бактериальную инфекцию, в результате чего больные плохо справляются с бактериальными заболеваниями (пневмонии, сепсис, инфекции мочевыводящей системы и т. д.), которые являются частой причиной смерти. Наряду с нарушением антителообразования в крови больных уменьшен титр комплемента, в меньшей степени — бета-лизинов (табл. 38).

Недостаточное количество Т-лимфоцитов обуславливает частоту некоторых вирусных заболеваний (например, Herpes Zoster), неадекватные тяжелые реакции на оспопрививание. Нарушение иммунологического гомеостаза является причиной ауто-

Показатели естественного иммунитета (средние данные) у больных

Стадия заболевания	Процент фагоцитирующих нейтрофилов	Сывороточный лизоцим, мкг/мл
Начальная	46	3,0
Стадия развернутых клинических проявлений	50	3,5
Здоровые люди (доноры крови)	52	4,2

иммунных конфликтов, выявляемых при хроническом лимфолейкозе в 13—15% случаев (аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения), возможно, оно определяет частоту развития при хроническом лимфолейкозе рака.

Наконец, функционально инертные лимфоциты, имея очень длинный жизненный цикл (месяцы и годы), накапливаются в паренхиматозных органах и органах кроветворения, нарушая их функцию.

При многолетнем клиническом наблюдении за больными было обнаружено, что в большинстве случаев на фоне приема преднизолона число лимфоцитов крови в течение нескольких дней увеличивается в 2—3 раза, одновременно с выраженным уменьшением в размерах селезенки, лимфатических узлов, печени. После отмены гормона лимфоидные органы вновь увеличиваются, а число лимфоцитов крови возвращается к исходному уровню. Указанный «преднизолоновый» эффект следует объяс-

нять перемещением под влиянием преднизолона в кровь тканевого пула лимфоцитов, создающего синдром «гиперплазии» лимфоидных органов (А. М. Полянская).

Конечно, представленные факты о клеточном дефекте не объясняют причины заболевания. В отличие от острого лейкоза, хронического миелолейкоза хронический лимфолейкоз обнаруживается у лиц старше 40 лет и очень редко у людей моложе. Частота возникновения его повышается к 50—60 годам. Таким образом, инволюционный фон приобретает четкую закономерность при хроническом лимфолейкозе. Явная связь возникновения хронического лимфолейкоза с возрастом инволюции может свидетельствовать в пользу роли эндогенных, возможно, генетических факторов развития хронического лимфолейкоза.

Под инволюционным фоном подразумевают особенности гормонального обмена, клеточной кинетики, иммунологического статуса и другие факторы. Случаи семейного хронического лимфолейкоза у родственников разных поколений или у нескольких человек в пределах одного поколения, нередко выявляемые при хроническом лимфолейкозе, являются аргументами в пользу генетических факторов, играющих роль в развитии заболевания.

Таблица 38

хроническим лимфолейкозом (В. А. Мартынова, 1977)

Бета-лизины (в мм зоны просветления)	Комплемент в весовых единицах	Бактериолитические ан- титела к грамотрица- тельной флоре (в разве- дениях)	Агглютинирующие антитела к стафи- лококку (в раз- ведениях)
1,8	45	1:20	1:84
1,4	12	1:10	1:65
2,0	66	1:20	1:130

Диагноз. Первыми признаками, позволяющими заподозрить хронический лимфолейкоз, являются увеличение числа лейкоцитов крови до 10 000—15 000 в 1 мм³, 60—80% которых составляют малые лимфоциты, в оптическом микроскопе характеризующиеся плотным хроматином ядра, узкой зоной цитоплазмы; при специальных окрасках в 100% лимфоцитов обнаруживаются нуклеолы. Диагноз подтверждается при динамическом наблюдении за больными в течение 3—4 нед. Обычно в течение этого срока реактивные лимфоцитозы исчезают. В последующие годы наблюдения за больными абсолютный лимфоцитоз крови увеличивается. Иногда он достигает 2 миллионов лимфоцитов в 1 мм³.

Как указывалось ранее, чаще хроническим лимфолейкозом болеют люди старше 40 лет. Заболевание, как правило, выявляется случайно, при заполнении санаторно-курортной карты, профилактическом осмотре или при обращении к врачу по поводу другого заболевания. Жалобы больных сводятся к утомляе-

мости, потливости, увеличению видимых лимфоузлов. При первом осмотре врач в большинстве случаев выявляет генерализованное симметричное увеличение периферических лимфатических узлов; дополнительными методами исследования (рентгенография органов грудной клетки, нижняя лимфография) удается обнаружить гиперплазию внутригрудных, забрюшинных лимфатических узлов. Консистенция лимфатических узлов — тестовата. Выраженная плотность не характерна для неосложненных форм хронического лимфолейкоза. Размеры лимфатических узлов варьируют от мелких до конгломератов, не уступающих по своему размеру большому яблоку, куриному яйцу. Как правило, признаки компрессии не характерны для типичной формы хронического лимфолейкоза. Увеличение печени и селезенки также является ранним симптомом хронического лимфолейкоза. Размеры этих органов с течением заболевания увеличиваются. Однако существуют клинические формы, протекающие с преимущественной спленомегалией, или, напротив, так называемый костномозговой вариант, при котором не удается обнаружить увеличенных лимфатических узлов, печени, селезенки. Красная кровь в 60% случаев в течение первого года заболевания не страдает. С прогрессированием лейкемического процесса к 3—7 годам заболевания число больных с анемией увеличивается до 50—70%. Степень выраженности анемии может не находиться в прямой зависимости от давности заболевания — у 40% больных уже на первом году болезни обнаруживают различной степени анемию. Характер анемии не однозначен. Очень важно своевременно диагностировать аутоиммунную гемолитическую анемию, поскольку быстро начатое лечение спасает больных. Аутоиммунный конфликт развивается в любом периоде заболевания и часто не отражает тяжести проявлений лейкемического процесса. Заподозрить гемолитический криз можно при быстром значительном снижении количества гемоглобина, не обусловленном кровотечением или депрессией кроветворения, на фоне цитостатического лечения.

Во многих случаях (но не обязательно) увеличивается число ретикулоцитов, однако они никогда не достигают величин, наблюдаемых при идиопатической аутоиммунной гемолитической анемии. В сыворотке крови обнаруживается некоторое увеличение свободного билирубина. Диагноз аутоиммунного гемолиза подтверждается в большинстве случаев положительной прямой пробой Кумбса.

В отдельных случаях серологическими исследованиями противоклеточных аутоантител выявить не удается. Однако быстрый положительный эффект, вызванный применением глюкокортикоидных гормонов в достаточных дозах, позволяет заподозрить иммунный генез анемизации.

Другой вид гипергемолиза, так называемый скрытый гемолиз, можно предположить по укорочению продолжительности

циркуляции меченных радионуклидами эритроцитов. Установлено, что укорочение продолжительности $\frac{1}{2}$ жизни эритроцитов до 6—12 дней (вместо 28—30 в норме) чаще обнаруживается при анемии, сочетающейся со значительным увеличением селезенки. Положительные результаты спленэктомии в подобных случаях свидетельствуют в пользу роли большой селезенки в развитии анемии. Этот вид гемолиза объясняют нарушением микроциркуляции элементов крови в значительно увеличенной селезенке. Гистологическим подтверждением повышенного разрушения эритроцитов в селезенке является гемосидероз.

Анемия, обусловленная в основном лейкозной инфильтрацией костного мозга, как правило, развивается на 3—6 годах заболевания. Она характеризуется отсутствием признаков гипергемолиза (низкое содержание билирубина сыворотки, уробилина мочи, ретикулоцитопения). Эффект от противоанемической, гормональной терапии незначительный. Анемия обычно сочетается с гиперлейкоцитозом и тромбоцитопенией.

Развитие тромбоцитопении при хроническом лимфолейкозе в основном соответствует прогрессированию лейкозного процесса. Во многих случаях обнаруживается соответствие между степенью тромбоцитопении и размерами селезенки, что может указывать на механизм нарушения микроциркуляции тромбоцитов в большой селезенке. Несмотря на частоту развития тромбоцитопении, при хроническом лимфолейкозе (65—70% случаев) геморрагический синдром встречается лишь в 13—18% случаев. Предполагается существование ряда компенсаторных механизмов, препятствующих развитию кровоточивости: в экстрактах из лейкозных лимфоцитов обнаружено присутствие тромбопластического антигепаринового и антифибринолитического факторов. Механизм развития тромбоцитопении при хроническом лимфолейкозе неоднозначен. Наряду с указанным выше при этой форме лимфопролиферативного заболевания нередко развивается аутоиммунная тромбоцитопения, которую можно заподозрить по быстрому значительному уменьшению числа тромбоцитов, сопровождающемуся выраженным геморрагическим синдромом, положительному действию глюкокортикоидных гормонов.

В качестве иллюстрации приводим краткую выписку из истории болезни одного из больных.

У больного Н. хронический лимфолейкоз диагностирован в 1957 г. К концу 1962 г. число лейкоцитов увеличилось с 33000 до 150000 в 1 мм^3 (95% лимфоцитов). Число тромбоцитов снизилось до 70000 в 1 мм^3 . Уровень гемоглобина в это время был нормальным. В мае 1963 г. на фоне глубокой тромбоцитопении (тромбоцитов — 0) возникает острое почечное кровотечение. Под влиянием преднизолона число тромбоцитов нормализуется, прекращается кровотечение. Спустя 8 мес — резкое падение гемоглобина до 5 г%, желтушное окрашивание склер. Прямая проба Кумбса в это время была положительной. Еще через год — обильное носовое кровотечение вследствие критического снижения содержания тромбоцитов. Прямая проба Кумбса остается положительной (в титре 1:8), однако гемолитических кризов не наблюдается (ге-

моглобин 15 г%). Систематический прием преднизолона поддерживает клинико-гематологическое благополучие больного.

Течение аутоиммунного процесса у представленного больного описывается в литературе как синдром Фишера—Ивенса.

Тромбоцитопения при хроническом лимфолейкозе может быть и результатом лейкозной инфильтрации костного мозга.

Инфильтрация костного мозга лимфоцитами является обязательным симптомом для постановки диагноза — хронический лимфолейкоз. Как правило, они составляют не менее 50% всех миелокариоцитов.

Лимфоцитоз костного мозга обнаруживается уже при первом обращении больного к врачу. Однако следует помнить, что при очень высоком лейкоцитозе крови ценность исследования костного мозга методом пункции очень невелика, поскольку всегда в шприц насасывается кровь и при подсчете миелограммы лимфоцитоз может быть обусловлен примесью периферической крови.

Наиболее объективную картину костного мозга дает его гистологическое исследование методом трепанобиопсии. В биоптате можно оценить соотношение нормальной кроветворной ткани и лейкемической, определить характер инфильтрации, состояние стромы костного мозга, костного каркаса. Для хронического лимфолейкоза характерно выраженное рассасывание костных балок с истончением их и образованием обломков.

Инфильтрация костного мозга в основном малыми лимфоцитами носит диффузный или диффузно-очаговый характер. Объем жировой ткани резко уменьшен.

Для постановки диагноза в большинстве случаев достаточно исследования крови, реже необходима пункция костного мозга. В диагностике трудных случаев прибегают к биопсии костного мозга, лимфатических узлов, гистологическая картина которых, при типичном варианте заболевания, представляет собой монотонную картину инфильтрации малыми лимфоцитами, среди которых обнаруживается небольшое количество пролимфоцитов, лимфобластов, имеет место стертость рисунка строения узла.

При хроническом лимфолейкозе поражаются многие органы и системы. В легких наряду с гиперплазией бронхопульмональных лимфатических узлов выявляют инфильтрацию легочной ткани, стазы в сосудах, прижизненно, как правило, не определяемые. Вместе с тем, при типичной форме хронического лимфолейкоза, как правило, не бывает резкого «опухолового» увеличения средостения.

Лейкозная инфильтрация лимфатического аппарата желудочно-кишечного тракта наряду с признаками абдоминального дискомфорта может способствовать нарушению всасывания необходимых веществ, в частности пищевого железа. Посмертно лейкозную инфильтрацию обнаруживают в других паренхиматозных органах (почки, сердце, печень).

Костная система претерпевает также отчетливые изменения: в 50—55% случаев рентгенологически обнаруживается диффузный остеопороз.

Наряду с типичной, наиболее часто встречающейся формой хронического лимфолейкоза, в последние годы выделены патогенетически и клинически неоднородные редкие формы заболевания.

Для «опухолевой» формы характерен выраженный рост лимфатических узлов различных локализаций (в том числе средостения) при невысоком лимфоцитозе крови (10 000—20 000 в 1 мм³). Обращает на себя внимание сравнительно молодой возраст больных. Несмотря на выраженную лейкозную инфильтрацию костного мозга, отмечена относительная сохранность миелопоэза.

В отпечатках из лимфатических узлов обнаруживают большее, чем при типичной форме, количество бластных форм, а также лимфоидных элементов с базофилией цитоплазмы.

Ворсинчатоклеточный лейкоз клинически характеризуется изолированной спленомегалией, признаками гиперспленизма. При гистологическом исследовании костного мозга — выраженный миелофиброз. В крови, костном мозге, селезенке обнаруживают клетки с более широкой, чем у малого лимфоцита, зоной цитоплазмы, имеющей неровные контуры и цитоплазматические выросты. Цитохимически эти клетки характеризуются наличием PAS-материала в гранулярной форме, отрицательной реакцией на липиды, пероксидазу. Реакция на неспецифическую эстеразу с α -нафтилацетатом в качестве субстрата и кислую фосфатазу положительна. Однако активность кислой фосфатазы после инкубации с L-тартаровой кислотой в этих клетках не уменьшается.

При иммунофлюоресцентном исследовании установлена В-клеточная природа ворсинчатых клеток. В фазово-контрастном микроскопе неровности края цитоплазмы представлены ворсинками, а в электронном микроскопе ворсинки представлены выростами цитоплазматической мембраны. В литературе описано около 200 больных с ворсинчатоклеточным лейкозом. В течение многих лет эта форма гемобластоза приводилась под названием медулло-спленический гистиолимфоцитоз, лейкоэмический ретикулоэндотелиоз и др.

Выделение ее имеет большое практическое значение ввиду особенностей терапевтической тактики.

При морфологически атипичной форме хронического лимфолейкоза в крови, костном мозге, лимфатических узлах выявляют до 50—60% клеток, имеющих большие, чем лимфоцит при типичной форме хронического лимфолейкоза, размеры, более широкую зону цитоплазмы и ядро с довольно грубым хроматином, содержащее нуклеолу. В литературе эта

редкая форма иногда обозначается как «пролимфоцитарная» (рис. 47). Однако морфологическая характеристика этих клеток отличается от привычного понятия «пролимфоцит».

Наконец, редкой формой хронического лимфолейкоза является Т-фенотипический вариант. По имеющимся в литературе немногочисленным данным, эта форма характеризуется преимущественной спленоомегалией, сублейкемическим лимфоцитозом, специфической инфильтрацией кожи.

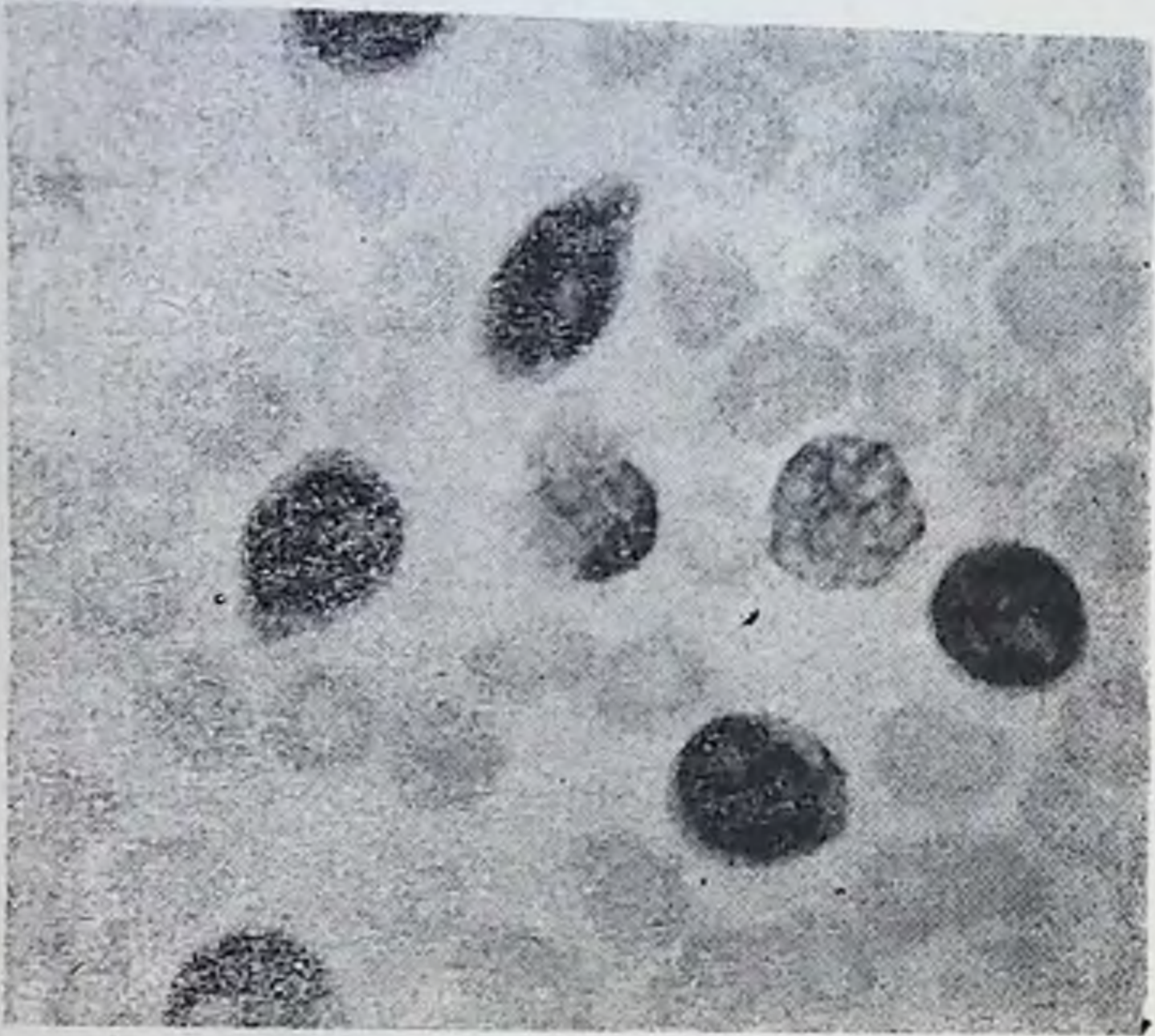


Рис. 47. Хронический лимфолейкоз. «Пролимфоцитарный вариант». Микрофото, $\times 800$.

Выделение всех этих форм имеет большое практическое значение, поскольку терапевтические подходы к ним не однозначны. Существовавшие до недавнего времени классификации хронического лимфолейкоза в основном отражали клинические особенности лимфолейкоза.

Однако, накопленный опыт, новые данные, полученные в связи с успехами фундаментальной иммунологии, возможностями морфологического и функционального исследования клетки, позволяют сегодня строить классификации хронического лимфолейкоза не только по клиническим принципам, но и с учетом иммунологических и морфологических характеристик. Эти последние возможности приближают нас к пониманию патогенеза хронического лимфолейкоза (табл. 39).

Клинико-морфологическая, иммунологическая характеристики различных форм хронического лимфолейкоза и возможные методы их лечения
(А. М. Полянская, 1978)

Формы	Клинико-морфологическая характеристика	Иммунологическая характеристика	Возможные методы лечения
1	2	3	4
Типичная	Генерализованное увеличение лимфатических узлов, а также печени, селезенки. Сублейкемический или лейкемический лимфоцитоз. Лимфоциты малые, ядро содержит нуклеолу, хроматин плотный, цитоплазма светлая, органелл мало	Дефицит иммуноглобулинов в большинстве случаев, иногда гаммапатия. Лимфоциты В-фенотипа, несущие на поверхностных мембранах преимущественно μ и δ тяжелые цепи	Дифференцировано по показаниям соединения хлорэтиламинового рядов, преднизолон, лучевая, полихимиотерапия, лейкаферез
„Опухолевая“	Значительное увеличение отдельных или многих групп лимфоузлов и (или) селезенки. Сублейкемический лимфоцитоз. Лимфоциты малые. В отпечатках, биоптатах лимфоузлов значительная доля лимфобластов, пролимфоцитов, базофилия цитоплазмы	Чаще, чем при предыдущей форме гаммапатия. Лимфоциты В-фенотипа	Дифференцировано по показаниям полихимиотерапия, монохимио-, лучевая терапия
Морфологически атипичная	Клинически неоднородна. Морфологически — клетки крупные. Хроматин ядра разрыхлен. Более широкая, чем у малого лимфоцита, цитоплазма, иногда с неровным краем. Содержит PAS-положительную субстанцию в гранулярной форме	Атипичные клетки представлены В-фенотипом	Дифференцировано по показаниям моно-, полихимио-лучевая терапия
„Ворсинчатоклеточный“ лейкоз	Клинически неоднородна. Изолированная спленомегалия, сублейкемический вариант. Миелофиброз. Клетки крупные с плотным хроматином ядра, бахромчатым краем цитоплазмы. Содержат ТУ кислую фосфатазу, PAS-положительную субстанцию в гранулярной	„Ворсинчатые“ клетки представлены В-фенотипом	Спленэктомия

1	2	3	4
	форме. В фазово-контрастном микроскопе цитоплазматические выросты		
Т-клеточная форма	Преимущественная спленомегалия. Сублейкемический лимфоцитоз, лимфоциты малые	90% лимфоцитов РОК. Они не несут поверхностных ИГ, не трансформируются в культурах с ФГА	Цитостатическая терапия, спленэктомия

Дифференциальный диагноз. В типичных случаях диагноз хронического лимфолейкоза не представляет каких-либо трудностей. Вариабельность степени инфильтрации и локальных поражений определяет клинический полиморфизм заболевания. Признание некоторыми авторами существования алейкемических и лейкемических форм хронического лимфолейкоза требует большой осторожности и тщательной дифференциации с другими лимфопролиферативными заболеваниями.

Хронический лимфолейкоз и болезнь Вальденстрема. При этой форме злокачественного лимфопролиферативного заболевания в костном мозге, лимфатических узлах, реже в крови обнаруживают лимфоидные элементы с чертами плазматизации. Клетки эти активно синтезируют и секретуют в кровь моноклоновый макроглобулин, составляющий не менее 10—15% общего белка сыворотки. Гипервискозный синдром, обусловленный избыточным содержанием в крови высокомолекулярного иммуноглобулина М, способствует развитию геморрагий, дыхательной недостаточности, церебропатии, что не свойственно хроническому лимфолейкозу.

Для болезни Вальденстрема не типичны значительное увеличение лимфоузлов, гиперлимфоцитоз крови. Лейкемическая картина крови (по типу хронического лимфолейкоза) является предметом обсуждения принадлежности подобных случаев к первичным или вторичным формам макроглобулинемии.

В дифференциальной диагностике придается также значение состоянию стромы костного мозга. В отличие от хронического лимфолейкоза, при первичной макроглобулинемии ретикулиновая сеть костного мозга четко выражена.

Иммунофлюоресцентное свечение лимфоцитов значительно ярче при болезни Вальденстрема.

Хронический лимфолейкоз и лимфоцитарная лимфома. В отличие от хронического лимфолейкоза, характеризующегося системностью поражения уже в момент установ-

ления диагноза, при лимфоцитарной лимфоме первоначально процесс может быть ограничен одной анатомической зоной в течение длительного времени. Даже при значительной диссеминации процесса костный мозг может быть не вовлечен. Однако дифференциальная диагностика между лимфоцитарной лимфомой и хроническим лимфолейкозом нередко бывает затруднена в связи с ранней лейкоемизацией и однозначным морфологическим субстратом болезни.

Поэтому основным различием между лимфомой этого клеточного типа и хроническим лимфолейкозом является анатомическая распространенность процесса, временные параметры поражения органов, появления изменений в крови, соотношение лимфоцитов крови и костного мозга. В качестве главного критерия, определяющего хронический лимфолейкоз, рассматривают лимфоцитоз в костном мозге в момент установления диагноза не менее 50%.

Среди других дифференциально-диагностических признаков имеет значение соотношение степени увеличения лимфоидных органов и лимфоцитоза крови (при лимфоме симптом «опухоли» преобладает). Больной, поступающий под наблюдение врача в стадии лейкоемизации лимфоцитарной лимфомы, обычно получает лечение по программам, применяемым при хроническом лимфолейкозе.

Хронический лимфолейкоз и синдром Рихтера. Одним из редких проявлений опухолевой прогрессии при хроническом лимфолейкозе является синдром Рихтера. Синдром впервые описан Richter в 1928 г., а затем в 1964 г. Lortolary представил его описание как новое качество лимфопролиферативного заболевания на фоне хронического лимфолейкоза.

Опухоли могут располагаться вне гемопoэтической ткани. Узлы приобретают большую плотность, появляется лихорадка, больные худеют. В некоторых случаях наблюдается улучшение гемограммы несмотря на прогрессивно ухудшающееся состояние больного. Морфологическое исследование плотных лимфоузлов и опухолевых образований выявляет отличную от типичного варианта хронического лимфолейкоза морфологическую картину — в препаратах обнаруживается большое количество бластных либо недифференцируемых элементов.

Развитие синдрома Рихтера у больных хроническим лимфолейкозом рассматривают как трансформацию хронического лимфолейкоза в саркому.

Хронический лимфолейкоз и синдром Сезари. Синдром Сезари характеризуется инфильтрацией кожи в виде эритродермии. Увеличиваются лимфатические узлы, число лимфоцитов крови увеличивается, как правило, до сублейкемических цифр. Доказана Т-клеточная природа лимфоидных элементов в инфильтратах кожи. Синдром Сезари рассматривают как Т-клеточную лимфоидную опухоль. Для типичной формы

хронического лимфолейкоза специфические поражения кожи не типичны.

Хронический лимфолейкоз и так называемый лимфоидный миелофиброз. Лимфоидный миелофиброз описан Waitz в 1963 г. Клинически он характеризуется в большинстве случаев гепато- и спленомегалией, однако гиперплазии органов может и не обнаруживаться. В связи с развитием миелофиброза аспирация костномозгового содержимого при пункции грудины, как правило, затруднена. Костный мозг малоклеточный, преобладают лимфоидные элементы. В биоптате костного мозга — выраженный миелофиброз.

Ряд авторов выделяют лимфоидный миелофиброз в самостоятельную группу лимфопролиферативного заболевания, имеющего отличительные черты от хронического лимфолейкоза.

Хронический лимфолейкоз и рак. При хроническом лимфолейкозе, характеризующемся иммунологической некомпетентностью, часто развивается вторая опухоль. Исходя из современных концепций о роли лимфоцитов в противоопухолевом иммунитете, становится понятней частота сочетания хронического лимфолейкоза и рака.

Эту возможность при хроническом лимфолейкозе следует помнить особенно тогда, когда меняется «лицо болезни», что нередко наблюдается при присоединении к лейкозу рака или саркомы.

Так, больной К. на 6 году заболевания хроническим лимфолейкозом в связи с прогрессированием лейкоза был госпитализирован. Число лейкоцитов в этот период составляло 200 000 в 1 мм^3 , лимфоцитов — 95%, отмечено увеличение периферических лимфоузлов, печени, селезенки. В клинике спонтанно число лейкоцитов уменьшилось до 10 000 в 1 мм^3 , уменьшился в гемограмме процент лимфоцитов. В это время у больного был диагностирован рак прямой кишки. Больной умер. На аутопсии диагноз хронического лимфолейкоза и рака был подтвержден.

Нормализация гемограммы настолько нетипичное явление при хроническом лимфолейкозе, что регистрация этого факта требует от врача поисков причины, вызвавшей изменение «профиля» крови (рак, другие опухоли, туберкулез, инфекции).

Течение, прогноз, причины смерти. Длительность заболевания варьирует в довольно широких пределах — от 3 нед до 30 лет. Нередко такие сопутствующие заболевания, как рак, инфаркт миокарда, другая патология сердечно-сосудистой системы обрывают жизнь больного на фоне спокойного течения лейкоза. Средняя продолжительность жизни больных, по данным различных исследователей, колеблется в пределах 3,5—6 лет. Однако, благодаря более разумной тактике ведения больных хроническим лимфолейкозом, возможностям борьбы с инфекциями, от которых погибает более 50% больных, средняя продолжительность жизни больных в период 1966—1975 гг. составила

6,3 года (в 1955—1965 гг.—4,6 года) (А. М. Полянская, 1977).

Заболевание может не прогрессировать в течение многих лет, и в таких случаях задача врача сводится к наблюдению за больным и своевременному установлению начала фазы прогрессирования, либо выявления второго, осложняющего лейкоз, патологического процесса.

Так, у больной З. в течение 10 лет число лейкоцитов в крови очень медленно повысилось с 17 000 до 170 000 в 1 мм^3 , показатели эритро- и тромбоцитопоза оставались сохранными. Увеличение лимфондных органов было очень умеренным. Затем произошло спонтанное уменьшение лейкоцитов до 80 000. Лечение не проводилось еще в течение 1,5 года. Терапия хлорбутином начата была через 12 лет с момента установления диагноза.

У больного Л. через 5 месяцев после выявления заболевания резко увеличилась селезенка, уменьшилось содержание гемоглобина до 8,6 г%. На фоне проводимого лечения преднизолоном, облучения селезенки развился стафилококковый сепсис, который явился непосредственной причиной смерти.

В 13% случаев течение хронического лимфолейкоза осложняется аутоиммунной гемолитической анемией и в подобных случаях судьба больного зависит от своевременности диагностирования этого осложнения и начала лечения.

По мере прогрессирования лейкоза нарастает лимфоцитоз крови, инфильтрация костного мозга и других органов. Лимфатические узлы, печень, селезенка увеличиваются, обнаруживаются анемия, тромбоцитопения. Предотвращение или ослабление темпа развития развернутой фазы заболевания в определенной степени зависит от искусства, опытности, знаний врача-гематолога, наблюдающего больного. Вот почему диспансерное наблюдение за больными хроническим лимфолейкозом и другими гематологическими заболеваниями приобретает большую значимость. Более того, диспансеризация позволяет больному длительно пребывать в привычной домашней обстановке.

Лечение хронического лимфолейкоза. Многообразие форм и особенности течения хронического лимфолейкоза, невозможность заранее предвидеть темп прогрессирования процесса определяют своеобразие и индивидуальность лечебной тактики при этом заболевании.

В компенсированной стадии, при очень медленном прогрессировании процесса, больным рекомендуется полноценное питание, режим труда и отдыха, динамическое, не реже 1 раза в 2—3 месяца, наблюдение врача.

Прогрессирование лейкоза — появление признаков интоксикации (повышенная потливость, утомляемость), нарастание числа лейкоцитов, анемизация и тромбоцитопения, увеличение лимфатических узлов, печени, селезенки — требуют более активной терапевтической тактики. При наличии клинической компенса-

ции, медленном прогрессировании заболевания химиотерапевтическое лечение можно проводить в амбулаторных условиях.

При умеренной анемии (количество гемоглобина 11—10 г%) рекомендуют курсы витаминотерапии (комплекс витаминов группы В, аскорбиновая кислота).

Наиболее зарекомендовавшими себя при лечении хронического лимфолейкоза препаратами следует считать некоторые алкилирующие агенты — соединения хлорэтиламинового ряда — хлорбутин, циклофосфан, дегранол.

Несмотря на схожесть фармакологического действия, каждый из этих препаратов имеет различной степени противоопухолевый и цитопенический эффект.

Поскольку ни один из химиопрепаратов, используемых в лечении хронического лимфолейкоза, не обладает избирательным действием только на элементы лимфопоэза, а оказывает в различной степени угнетающее действие на костномозговое кроветворение, общими для всех видов химиотерапии являются следующие условия: строгий систематический контроль за показателями гемограммы; лечение следует прекращать при количестве лейкоцитов не менее 20 000—40 000 в 1 мм³ крови (во избежание агранулоцитоза).

Глубокая гранулоцитопения, возникающая на фоне цитостатического лечения у больных с выраженной иммунологической недостаточностью, часто способствует развитию тяжелых инфекционных осложнений (пневмония, сепсис и др.). Полные гематологические ремиссии при использовании современных химиопрепаратов при хроническом лимфолейкозе наблюдаются очень редко.

В случае значительного снижения показателей эритро- и тромбоцитопоэза, развития глубокой гранулоцитопении препарат следует отменить. При этом применяются трансфузии свежеситратной крови и ее компонентов — эритроцитарной и тромбоцитарной массы, лейкоконцентрат, глюкокортикоидные гормоны. При глубоком угнетении костномозгового кроветворения и отсутствии успеха от указанных средств может быть произведена трансплантация костного мозга. При умеренной цитопении следует ограничиться назначением комплекса витаминов группы В (В₁, В₆, В₁₂ в инъекциях, фолиевая кислота).

Х л о р б у т и н (Chlorbutinum, аналог Clorambucilum, Amboclogin, Leukeran, Linfoctin) — белый или со слабым розоватым или кремовым оттенком кристаллический порошок, практически не растворим в воде, растворим в спирте. Таблетка хлорбутина содержит 2 или 5 мг, назначается внутрь в суточных дозах от 4 до 15 мг в зависимости от количества лейкоцитов в крови.

Общая доза препарата на основной курс лечения колеблется в довольно широких пределах — от 80 до 700 мг, что обусловлено как вариантом заболевания (сублейкемический, лейкемический),

темпом снижения числа лейкоцитов, так и индивидуальной чувствительностью больного к препарату.

При лейкоцитозе 150 000 и более в 1 мм^3 разовые дозы препарата обычно составляют 10—15 мг, при количестве лейкоцитов 100 000 и менее в 1 мм^3 — 5—10 мг.

Разовая доза препарата, интервалы между его приемами уменьшаются или увеличиваются в зависимости от темпа снижения числа лейкоцитов, которое начинается обычно на 2—3 нед лечения, а также от показателей эритро- и тромбоцитопоза.

При снижении числа лейкоцитов до 20 000—40 000 в 1 мм^3 препарат отменяют и его назначают вновь при появлении признаков прогрессирования (нарастание числа лейкоцитов, увеличение размеров лимфатических узлов). В это время необходим частый (еженедельный или два раза в неделю) контроль за показателями крови для установления рациональной суточной дозы препарата.

Поддерживающие дозы хлорбутина индивидуальны, обычно препарат назначают либо ежедневно, либо через 1—3 дня, в этих случаях суточная доза определяется количеством препарата, удерживающим лейкоциты на цифрах 20 000—40 000 в 1 мм^3 (5—7,5 мг).

Исходная умеренная анемия и тромбоцитопения не являются противопоказанием к назначению препарата. В подобных случаях прием хлорбутина целесообразно сочетать с инъекциями витаминов группы В, трансфузиями эритроцитной массы.

Хлорбутин может широко использоваться в амбулаторной практике в качестве основного, поддерживающего и «первично сдерживающего» вида лечения.

Назначение хлорбутина оправдано в развернутой фазе лейкоза при сублейкемическом (лейкоцитов менее 100 000 в 1 мм^3) и лейкемическом (более 100 000 в 1 мм^3) вариантах заболевания, протекающих с умеренным увеличением лимфатических узлов, печени, селезенки.

При значительном увеличении этих органов назначение препарата малоэффективно.

Циклофосфан обладает выраженным противоопухолевым и умеренным цитопеническим действием, назначается при сублейкемических вариантах хронического лимфолейкоза, протекающего со значительным увеличением лимфатических узлов, селезенки.

Применяется внутримышечно или внутривенно по 200—600 мг ежедневно или через 1—2 дня. Курсовая доза колеблется от 8 до 15 г препарата. После окончания основного курса лечения циклофосфан может быть использован в качестве поддерживающего средства (2 раза в неделю внутривенно или внутримышечно по 200—400 мг или внутрь в таблетках по 0,05—0,1 г 2 раза в неделю).

Из побочных явлений следует отметить диспепсию, выпадение

ние волос, головокружение. Нечастыми осложнениями являются ухудшение зрения, дизурия, гематурия.

Применение препарата противопоказано при нарушениях функции печени, заболевании почек, в терминальной стадии болезни.

Исходная умеренная тромбоцитопения и анемия не являются противопоказанием к назначению циклофосфана.

Дегранол (Degranol, дихлоргидрат, mapromustin) — белый порошок, легко растворим в воде. Выпускается Венгерской Народной республикой в ампулах, содержащих по 50 мг сухого препарата. Растворы готовят непосредственно перед применением. Содержимое ампулы растворяется в 5—10 мл стерильного изотонического раствора хлорида натрия или аскорбиновой кислоты. Раствор вводят внутривенно через день по 50—75, реже 100 мг. Средняя курсовая доза препарата колеблется в пределах 300—1600 мг, что зависит от исходной формы и варианта заболевания, темпа снижения числа лейкоцитов.

Обычно через 2—4 введения препарата уменьшаются признаки интоксикации; число лейкоцитов начинает снижаться к концу первой недели лечения, лейкопенический эффект может наблюдаться через 2—3 нед после отмены препарата, что следует учитывать при наблюдении за больными.

Однако нормализации лейкограммы, как правило, добиться не удается. Гиперплазированные лимфоидные органы начинают уменьшаться с 3—4 нед лечения (препарат не оказывает заметного противоопухолевого влияния на бронхопульмональные лимфоузлы). Длительность периода клинко-гематологической компенсации или улучшения составляет в среднем 3—12 мес.

Редкие побочные явления могут выражаться в диспепсии, аллергической сыпи, астмоидном бронхите. Препарат рекомендуется применять при исходном количестве лейкоцитов в крови выше 200 000 в 1 мм³ как при умеренном, так и при значительном увеличении лимфатических узлов, печени, селезенки, при относительно сохранном эритро- и тромбоцитопозе.

Препараты группы этилениминов — дипин, тиодипин — ввиду своей токсичности не получили широкого применения в лечении больных хроническим лимфолейкозом.

Глюкокортикоидные гормоны (синтетические производные гидрокортизона — преднизолон, триамсинолон, дексаметазон и др.).

Одним из основных показаний к назначению глюкокортикоидных гормонов является аутоиммунный конфликт, развившийся на фоне хронического лимфолейкоза (аутоиммунные гемолитические анемии и тромбоцитопения).

В подобных случаях средством скорой помощи является назначение преднизолона в суточной дозе не менее 60—80 мг (или других глюкокортикоидов в эквивалентных дозах). Иногда суточная доза преднизолона может быть увеличена до 120—150 мг.

В последующем при стихании гипергемолиза (или геморрагий) суточная доза препарата постепенно уменьшается до минимальной дозы, поддерживающей терапевтический эффект. Отмена этой поддерживающей дозы гормона может привести к возобновлению гемолитического криза (геморрагического синдрома). При исчезновении из крови противоэритроцитарных антител (в прямой пробе Кумбса) можно произвести попытку отмены гормона. При появлении положительного прямого теста Кумбса преднизолон может быть назначен вновь. При отсутствии эффекта от гормонов целесообразно назначение других иммунодепрессантов (6-меркаптопурин, азатиоприн), может быть рекомендована спленэктомия.

Применение глюкокортикоидных гормонов оправдано также при сублейкемических вариантах заболевания, протекающих со значительным увеличением лимфатических узлов, печени, селезенки, когда не представляется возможным реализовать только лучевую или химиотерапию или при резистентности к ним. В этих случаях лечение преднизолоном в суточной дозе 30—60 мг (7—10 дней) в дальнейшем можно сочетать с назначением других цитостатических средств, на фоне применения которых возможна постепенная отмена гормонов; при невозможности отмены гормонов больные должны быть переведены на минимальные дозы препарата, поддерживающие терапевтический эффект.

Цитопения, развившаяся вследствие цитостатического лечения, резистентность к цитостатической терапии также являются показаниями к назначению глюкокортикоидных гормонов.

При геморрагическом синдроме, связанном с тромбоцитопенией неиммунного характера, целесообразно использовать преднизолон в суточной дозе 20—30 мг (в отличие от случаев геморрагического синдрома, обусловленного иммунной тромбоцитопенией).

Внутривенное введение глюкокортикоидных гормонов (гидрокортизон, преднизолон, урбазон) оправдано при развитии надпочечниковой недостаточности, невозможности использования гормонов per os, несмотря на наличие показаний к их применению. В подобных случаях суточная доза должна вводиться в 3—4 приема, так как введенный в вену гормон выводится через 2—3 ч.

В связи с возможностью развития гипокалиемии больные нуждаются в пище, богатой калийными солями, в препаратах калия.

Учитывая катаболическое действие глюкокортикоидных гормонов, назначаются гормоны анаболического действия — метилтестостерон и его синтетические производные (метандростенолон, синоним — неробол, ретаболил).

При длительном лечении глюкокортикоидными гормонами возможна активизация туберкулезного процесса, развитие пнев-

моний, кандидоза, тромбозов, стероидного диабета, пороза костей, вплоть до спонтанных переломов и другие осложнения. Поэтому при наличии активного туберкулеза, бактериальных инфекций, тяжелых форм гипертонической болезни, сахарного диабета, склонности к тромбоэмболиям, выраженного пороза костей от применения глюкокортикоидных гормонов следует отказаться.

Применение анаболических стероидных гормонов (метилтестостерон, его синтетические производные — неробол, метандростенолон, ретаболил и др.) показано не только в связи с катаболическим действием глюкокортикоидов, но и при стойкой анемии, обусловленной недостаточностью эритропоэза, не поддающейся противоанемической терапии; при порозе костей скелета, обусловленном как основным заболеванием, так и остеолитическим действием глюкокортикоидных гормонов; в терминальной стадии заболевания при истощении, гипопротеемии, при стероидном диабете.

Противопоказанием к применению андрогенов является печеночная недостаточность, сочетание хронического лимфолейкоза с раком.

В клинической гематологии хорошо известно, что полные клинико-гематологические ремиссии при хроническом лимфолейкозе достигнуть практически никогда не удастся.

В последние годы при «опухоловой» форме, злокачественной трансформации хронического лимфолейкоза хорошие результаты дает применение комбинированной терапии по программам ЦОП (циклофосфан, онковин, преднизолон), ЦОПП (циклофосфан, онковин, преднизолон, прокарбазин) и другие.

Лучевая терапия назначается при формах хронического лимфолейкоза, протекающих с преимущественным значительным увеличением одной группы лимфатических узлов, селезенки. Однако возможно использование лучевой терапии и при генерализованной значительной гиперплазии лимфатических узлов. В настоящее время лучевая терапия применяется в виде киловольтной рентгенотерапии, дистанционной гамматерапии, бета-излучателей. Лучевое лечение хронического лимфолейкоза следует сочетать с витаминотерапией, в ряде случаев — с применением глюкокортикоидных гормонов, при развитии цитопении (эритро-, лейко-, тромбоцитопении) — с гемотрансфузиями. Разовые и суммарные очаговые дозы сугубо индивидуальны, они зависят от радиочувствительности, размеров органа, показателей гемограммы.

Более качественные и стойкие результаты удается получить при преимущественном увеличении либо селезенки, либо одной группы лимфатических узлов при сублейкемическом варианте.

Классическая рентгенотерапия используется в виде облучения пораженных групп лимфатических узлов и селезенки не-

большими полями. Разовые дозы на поверхности 100—150 рад (очаговые дозы 50—75 рад), суммарные дозы 600—1600 рад.

В последние годы для локальной лучевой терапии широко используются источники высоких энергий (гамма-установки, бетатрон Б5М с энергией генерирования 25 Мэв). Применение последних тем более оправдано при хроническом лимфолейкозе, поскольку в связи с меньшей интегральной дозой при облучении особенно абдоминальных лимфоузлов нежелательный цитопенический эффект наблюдается в меньшей степени.

При облучении селезенки ориентировочные разовые дозы составляют 25—75, суммарные — 250—1000 рад.

При облучении периферических лимфатических узлов суммарные очаговые дозы составляют 1000—3000 рад, при облучении абдоминальных — до 1500 рад.

Спленэктомия при хроническом лимфолейкозе может быть показана при аутоиммунных конфликтах, не поддающихся действию лекарственных веществ, при спленомегалии, не поддающейся лучевой, лекарственной терапии и создающей явления абдоминального дискомфорта, или при частых инфарктах селезенки.

Хронический лимфолейкоз, протекающий с преимущественной спленомегалией, сублейкемическими цифрами лейкоцитов, «ворсинчатоклеточный» лейкоз являются формами лимфолейкоза, при которых спленэктомия способствует развитию ремиссий.

Новый патогенетически обоснованный метод лечения хронического лимфолейкоза — лейкаферез, примененный А. М. Полянской (1973), предполагает выведение из организма значительных масс патологических лимфоидных элементов, накапливающихся в гемопоетических и других органах и системах. В течение одной 3-часовой процедуры лейкафереза на проточно-клеточной центрифуге фирмы «Амипсо» удается удалить из организма больного до $3,0 \times 10^{12}$ лимфоцитов. Выведение такого количества лейкозных клеток способствует быстрому уменьшению интоксикации, размеров печени, селезенки, улучшению самочувствия больного, показателей эритро- и тромбоцитопоза. Повторные сеансы лейкафереза позволяют поддерживать у больных состояние клинической компенсации в течение 1—3 лет.

Лечение инфекционных осложнений начинают сразу же с момента их выявления. Следует подчеркнуть, что антибактериальная терапия при хроническом лимфолейкозе должна обладать широким спектром действия, учитывая иммунологический дефицит при этой форме гемобластоза, и включать антибиотики разнонаправленного действия, гамма-глобулин, иммуноглобулины, концентрат гранулоцитов и другие средства по программам, представленным в других главах этой книги.

Больные хроническим лимфолейкозом должны систематически находиться под диспансерным наблюдением даже в период

благополучия. В стадии клинической компенсации больным не противопоказано пребывание в санаториях общего типа и других профилей (в зависимости от показаний), предпочтительней в средней полосе. Курорты Черноморского побережья можно рекомендовать в ранние весенние и поздние осенние месяцы. Запрещаются физиотерапевтические процедуры (электrolечение, грязи, парафин и др.). В связи со сниженным иммунитетом больным хроническим лимфолейкозом противопоказано проведение профилактических прививок, о чем следует предупреждать больного.

ПАРАПРОТЕИНЕМИЧЕСКИЕ ГЕМОБЛАСТОЗЫ

Парапротеинемические гемобластозы объединяют лимфоидные формы гемобластозов В-фенотипа, специфическими маркерами которых являются патологические иммуноглобулины (парапротеины) сыворотки крови.

К парапротеинемическим гемобластозам относят: множественную миелому (плазмоцитому), макроглобулинемию Вальден-стрема, болезни тяжелых и легких цепей.

Краткая характеристика иммуноглобулинов. К иммуноглобулинам относят белки сыворотки крови, лимфы и других жидкостей организма, обладающие активностью антител, а также белки, иммунологическая активность которых не установлена, но которые имеют аналогичную химическую структуру и иммунохимические свойства (белки Бенс-Джонса, миеломные белки, макроглобулины и др.).

Имуноглобулины относятся к глобулиновой фракции сывороточных белков. Молекулярный вес большей части иммуноглобулинов составляет 160 000—200 000 (их константа седиментации 7S) и меньшей — 900 000—1 000 000 (константа седиментации 19S). Последние представлены макроглобулинами, составляющими 5—10% всех иммуноглобулинов. Все иммуноглобулины состоят из 4 полипептидных цепей: 2 тяжелых (H — heavy) и 2 легких (L — light). Тяжелые цепи разделяются на 5 классов, отличных между собой по антигенным свойствам и химическому составу: γ , α , μ , δ и ϵ . Легкие цепи бывают 2 типов: κ и λ .

Каждый класс тяжелых цепей попарно может соединяться с любым, но только одним типом легких цепей, образуя молекулу иммуноглобулина из двух легких и двух тяжелых цепей. По предложению комиссии ВОЗ, для обозначения классов иммуноглобулинов используют латинские аналоги букв греческого алфавита, которые символизируют тяжелые цепи.

Таким образом, иммуноглобулины имеют следующие обозначения: $IgG\kappa$ или $IgG\lambda$; $IgM\kappa$ или $IgM\lambda$; $IgA\kappa$ или $IgA\lambda$; $IgE\kappa$ или $IgE\lambda$. Класс тяжелых цепей γ имеет 4 подкласса;

класс цепей α , μ , δ — по 2 подкласса. Тип легких цепей λ делится на 2 подкласса.

При обозначении Ig после класса тяжелых цепей нередко указывают подкласс, а затем тип легких цепей (IgG₂ λ). Гетерогенность Ig внутри классов, подклассов и типов связана с разнообразием первичной структуры и вариабельной части молекулы (v), определяющей ее антителную специфичность.

Синтез тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов кодируется независимыми системами генов, в пользу чего может свидетельствовать наличие форм парапротеинемических гемобластозов, характеризующихся продукцией только тяжелых или только легких цепей.

При парапротеинемических гемобластозах патологические элементы (лимфоциты, плазматические клетки) сохраняют способность синтезировать иммуноглобулины. По данным многих исследователей, эти белки имеют свойства антител, однако вследствие моноклонового характера опухоли они характеризуются гомогенностью.

Роль генетических факторов в развитии плазмоклеточных гемобластозов подтверждается также возникновением их у сиблингов или других близких родственников. В последние годы обсуждается вопрос о возможной роли хронической антигенной стимуляции в развитии этой группы болезней.

Хорошо известна связь между хронической инфекцией и амилоидозом. Заслуживает внимания также сочетание плазмоклеточных и лимфоцитарных дискразий с ревматоидным артритом, синдромом Сьегрена и другими аутоиммунными заболеваниями.

Увеличение концентрации структурно гомогенного протеина (M-компонент) удается выявить в сыворотке или моче большинства больных.

M-компонент обнаруживают в 3 основных видах:

1. Полная молекула иммуноглобулина — IgG, IgA, IgM, IgD, IgE, содержащая κ - или λ -легкую цепь.

2. Свободные κ - или λ -легкие цепи одни или в дополнение к полной молекуле иммуноглобулина, несущей тот же самый тип легких цепей.

3. Только фрагменты тяжелых цепей обычно без сопутствующей продукции легких цепей.

Выявляемый высокий узкий пик на электрофореграммах отражает структурную гомогенность этих белков. Электрофоретическая подвижность аномальных протеинов соответствует распределению нормальных сывороточных протеинов. Так IgG имеет преимущественно электрофоретическую подвижность γ , IgA — β , IgM, IgD и IgE — γ и β .

Структурная идентификация M-компонентов обычно устанавливается иммунохимическими методами исследования белков сыворотки и мочи — иммуноэлектрофорезом, иммунодиффузией.

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

Определение миеломной болезни как плазмноклеточной опухоли с парапротеинемией не совсем точно, так как описаны случаи заболевания, при которых патологические клетки синтезируют иммуноглобулины, но не секретируют их в кровь (т. е. не-секретирующая миелома).

Успехи, достигнутые в иммунохимии в последние 10 лет, позволяют считать, что миеломная болезнь не так редка, как представлялось раньше.

Множественная миелома обнаруживается одинаково часто у мужчин и женщин.

Чаще заболевают люди в возрасте старше 50 лет. Наряду с точкой зрения о генетической природе заболевания в последние 5—8 лет выдвигается гипотеза вирусного происхождения миеломной болезни.

Цитогенетическими исследованиями выявляют хромосомные аномалии, свойственные другим опухолям.

Периоду развернутой клинической картины обычно предшествует бессимптомный период различной длительности. Описаны случаи бессимптомного 20-летнего течения болезни. Проявлениями заболевания в этом периоде могут быть ускорение оседания эритроцитов, необъяснимая протеинурия, М-компонент при исследовании сыворотки на электрофореграмме. При прогрессировании процесса основными клиническими чертами миеломной болезни являются симптомы, связанные с поражением костей скелета (рис. 48), рецидивирующие инфекции, слабость, потеря в весе, почечная патология.

Предрасположенность к инфекциям обусловлена рядом факторов, наиболее важными из которых являются малое содержание в сыворотке крови нормальных иммуноглобулинов (часто ниже 20% от нормального), нарушение антителообразования. Обнаруживается дефицит всех классов иммуноглобулинов, независимо от типа М-протеина, продуцируемого злокачественными клетками. Определенное значение в развитии инфекционных процессов у больных миеломой некоторые авторы придают нарушению местного иммунитета. Так, например, дефицит или дефектность секреторного IgA, синтезируемого плазматическими клетками подслизистого слоя бронхов, способствует более частому развитию инфекций респираторного тракта.

Подверженность бактериальным инфекциям обусловлена также гранулоцитопенией вследствие инфильтрации костного мозга миеломными клетками. Имеются сообщения о функциональной дефектности гранулоцитов при множественной миеломе. Клеточный иммунитет менее поврежден, в связи с чем больные миеломной болезнью сравнительно редко подвержены вирусным инфекциям (исключение составляет *herpes zoster*).

Поражения скелета клинически проявляются опухолями, мучительными болями в костях, нередко возникновением патологических переломов. Миеломатозные опухоли характеризуются множественностью и локализацией в местах красного костного мозга — ребрах, грудине, позвоночнике, ключице, черепе, конечностях.

Размеры опухолей могут быть различными (от горошины до ореха и более), консистенция их эластичная и мягкая. В пунктатах из этих образований обнаруживают миеломные клетки.

Вначале боли носят летучий характер и могут быть расценены как проявления артрита. Затем они становятся более интенсивными и продолжительными. В результате множественных

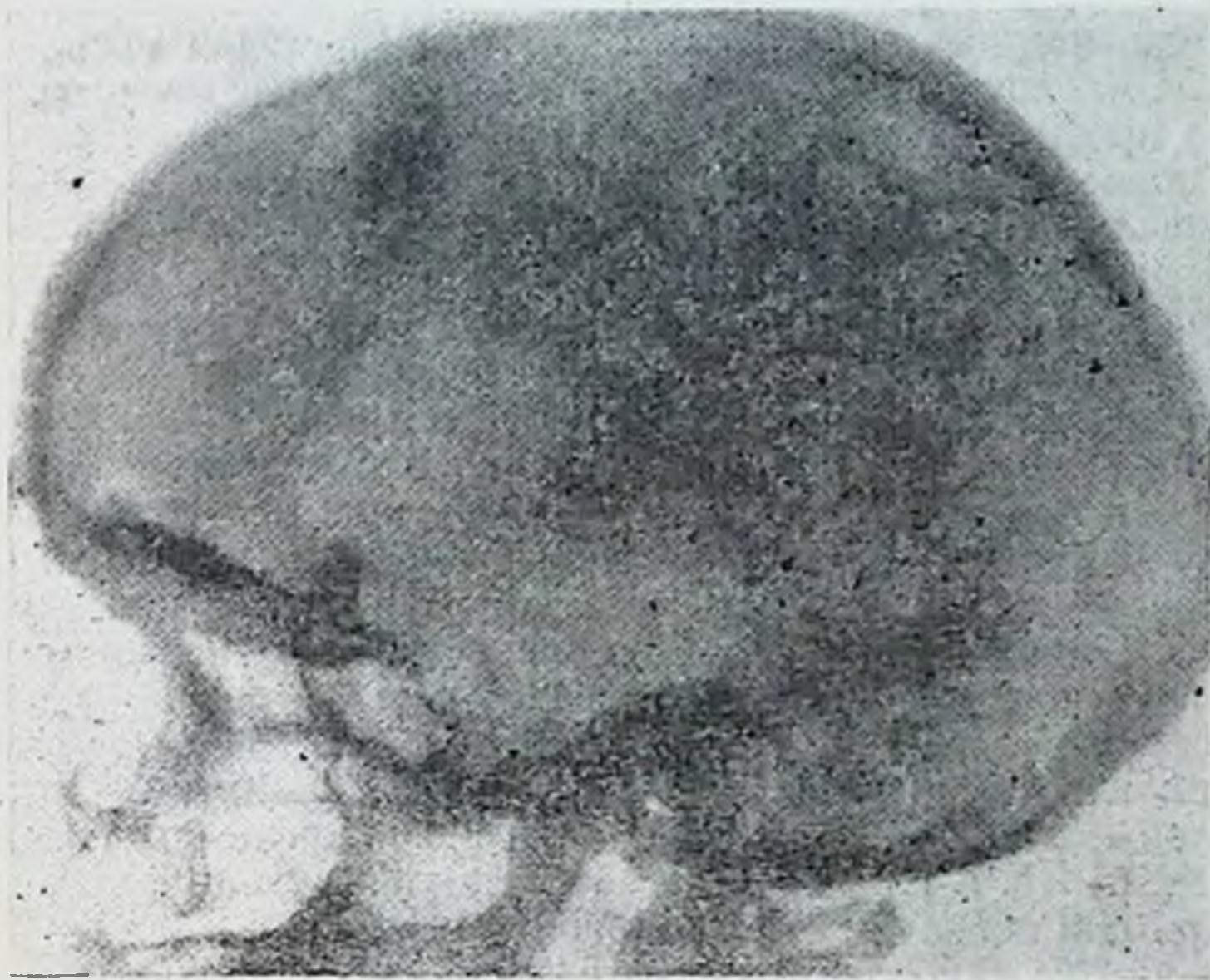


Рис. 48. Миеломная болезнь. Рентгенограмма черепа: крупные множественные очаги деструкции в костях свода.

переломов ребер, грудины может развиваться деформация грудной клетки. Множественные компрессионные переломы тел поясничных и грудных позвонков приводят к уменьшению роста. Форма пораженных тел позвонков весьма характерна, уплощаясь, они становятся похожими на рыбы. Рентгенографически в ребрах остеолитические изменения имеют вид диффузно-пятнистых, в позвоночнике выявляются разрежение, деструкция, образование шаровидных опухолей, укорочение и искривление позвоночного столба, исчезновение межпозвоковых дисков. Однако рентгенологические изменения в костях при миеломе не являются специфичными. Сходную, но менее распространенную, рентгеноло-

гическую картину можно наблюдать при метастазирующем раке молочной или щитовидной желез. У некоторых больных, особенно в ранней стадии заболевания, рентгенологическая картина скелета характеризуется лишь диффузным остеопорозом, без очаговых дефектов, а у многих больных в момент установления диагноза рентгенологически не находят поражений костей. В таких случаях использование микрорадиографических исследований помогает выявить деструкцию и истончение трабекул. Подобные изменения наблюдают и при гистологических исследованиях. У большинства больных без очаговых изменений в начальной стадии впоследствии в скелете обнаруживают типичную очагово-деструктивную картину.

В 2—10% случаев выявляют солитарные плазмоклеточные опухоли, которые выглядят как кисты. В прошлом такие солитарные миеломы рассматривались как доброкачественные, однако по прошествии определенного времени у большинства больных, даже после радикального иссечения или облучения очага, развивалась диффузная форма болезни.

Поражения нервной системы в большинстве случаев связаны с поражением костей свода черепа и позвоночника. В результате сдавления спинного мозга могут развиваться параплегии — крайне серьезное осложнение, требующее срочной хирургической декомпрессии и местной радиотерапии. Опухолевое поражение позвонков может вызвать синдром сдавления корешков спинномозговых нервов, характеризующийся корешковыми болями, нарушением чувствительности, снижением рефлексов конечностей. Описаны поражения отдельных или нескольких черепно-мозговых нервов. Поражение костей черепа с распространением опухоли в подпаутинное пространство может обусловить развитие гемиплегии или гемипареза. Инфильтрация миеломными клетками твердой мозговой оболочки является причиной интенсивных головных болей. В ряде случаев наблюдаются диэнцефально-гипофизарные и психические расстройства.

Одним из наиболее тяжелых неврологических синдромов при множественной миеломе является гиперкальциемическая энцефалопатия, характеризующаяся спутанностью сознания, делирием или комой.

При длительном течении заболевания увеличиваются селезенка (в 15—31,2% случаев), печень (в 17—46% случаев), лимфатические узлы, поражаются почки, реже — щитовидная железа, надпочечники, яичники, легкие, перикард и желудочно-кишечный тракт.

При гистологическом исследовании печени наряду со специфической плазмоклеточной инфильтрацией обнаруживают и неспецифические изменения по типу мускатной печени, жировой дистрофии. Увеличение селезенки обусловлено плазмоцитарной инфильтрацией по ходу синусов или разрастаниями плазмоцитомных узлов. Отдельные «солитарные» плазмоклеточные опу-

холи могут развиваться в мягких тканях, в дыхательном тракте, ротовой полости, почках, яичниках, кишечнике.

Почечная патология — миеломная нефропатия — развивается у 60—90% больных миеломной болезнью. Клиническая картина поражения почек складывается из протеинурии, прогрессирующей почечной недостаточности, протекающей обычно без повышения артериального давления, ангиоретинопатии, отеков и гематурии. Степень протеинурии различна. Описаны случаи с ежедневной потерей белка до 70—100 г.

Почечные симптомы в ряде случаев остаются изолированными на протяжении всего заболевания. У $\frac{1}{3}$ больных азотемия является непосредственно причиной смерти.

В основе почечной недостаточности лежит восходящий нефросклероз, обусловленный большой реабсорбционной нагрузкой на проксимальные отделы канальцев вследствие фильтрации гломерулами больших количеств протеина Бенс-Джонса. Накопление белков в канальцах и клеточная дегенерация способствуют повреждению канальцевой функции. Гиалиновые включения в эпителиальных клетках при иммунофлюоресцентных исследованиях обнаруживают свойства легких цепей. Более того, большие закупоривающие цилиндры, образующиеся вдоль всей длины канальца, приводят к растяжению и окончательной деструкции целого нефрона. Эти белковые флокуляты содержат альбумин, фибриноген, γ -, κ - и λ -цепи. Наличие амилоида в этих цилиндрах подтверждает предположение о том, что они возникают в процессе дегградации легких цепей. Гиалиновые или закупоривающие канальцы цилиндры, накопление гиалиновых капелек в эпителиальных клетках, атрофия канальцев и, часто, интерстициальный фиброз, нефрокальциноз создают типичную картину «миеломной почки».

Гиперкальциемическая нефропатия обусловлена гиперкальциемией и гиперкальциурией вследствие деструкции костей. Гиперурикемия, обусловленная увеличением клеточного распада, часто усиленного терапией, приводит к отложению кристаллов мочевой кислоты в дистальных отделах канальцев, мочеточниках, уретре.

Иногда острая почечная недостаточность при миеломной болезни может развиваться вследствие дополнительных нагрузок. Так, например, известно, что предварительная подготовка дегидратацией перед внутривенной пиелографией, применение некоторых контрастных препаратов могут вызвать острую почечную недостаточность.

В 2—5% случаев в крови больных миеломной болезнью обнаруживают криоглобулины. Клиническим проявлением криоглобулинемии являются симптомы холодовой крапивницы, акроцианоза, пощипывания, онемения и истинный феномен Рейно. Иногда наблюдаются трофические изменения конечностей,

гангрена пальцев, геморрагии, тромбозы крупных кровеносных сосудов.

Гипервискозный синдром, обусловленный высоким содержанием в сыворотке протеинов, наблюдается при миеломе IgG и IgA.

Высокая вязкость нарушает достаточную циркуляцию крови в сосудах, в результате чего изменяется картина глазного дна (расширение венул, геморрагии), могут развиваться тяжелые нарушения центральной нервной системы.

Геморрагический синдром обычно обусловлен изменениями тромбоцитарных, плазменных и сосудистых факторов гемостаза. Функция тромбоцитов нарушается также вследствие осаждения на их мембранах парапротеинов. Кроме того, патологические белки могут образовывать комплексы с V, VII, VIII факторами, протромбином, фибриногеном.

В 10—20% случаев при миеломной болезни развивается параамилоидоз. Степень отложения параамилоида колеблется от незначительной, клинически не выявляемой, до выраженной, вызывающей клинический синдром. Однако прижизненная диагностика амилоидоза трудна. Для ее подтверждения необходимо исследование биоптатов кожи, слизистых оболочек, лимфатических узлов, мышц и других тканей. Как причина смерти параамилоидоз (парапротеиноз тканей) встречается в 10—12% случаев миеломы.

Кровь. У большинства больных развивается анемия нормохромного и нормоцитарного типа. Количество ретикулоцитов низкое. Нередко имеет место дефектная продукция эритроцитов. При сопутствующем дефиците витамина B₁₂ и фолиевой кислоты в костном мозге обнаруживают черты мегалобластического кроветворения.

Железодефицитная анемия может быть обусловлена кровотечениями, связанными с нарушением гемостаза, амилоидозом кишечника, сосудистыми повреждениями или другими причинами.

Подсчет эритроцитов может быть затруднен из-за образования монетных столбиков. СОЭ ускорена, но в присутствии криоглобулинов она может быть равна 0. Число лейкоцитов либо нормальное, либо имеет место лейкопения, изредка наблюдается лейкоцитоз. У половины больных в гемограмме выявляют небольшую нейтропению, относительный лимфоцитоз, единичные незрелые лимфоциты и плазматические клетки.

Миеломные клетки можно обнаружить в лейкоконцентратах. Лейкемическую картину крови выявляют очень редко, и в подобных случаях приходится проводить дифференциальную диагностику между лейкемической терминальной стадией классической множественной миеломы и острым плазмоклеточным лейкозом. Последний характеризуется гепато- и спленомегалией, глубокой анемией, кровоточивостью, отсутствием рентгеноло-

гических изменений в костях, полной рефрактерностью к химиотерапии.

Костный мозг. Изучение пункцив костного мозга выявляет миеломноклеточную инфильтрацию у 86—95% больных. При подозрении на миелому отсутствие миеломных клеток в первом пунктате костного мозга требует повторных пункций или трепанобиопсии, исследования пунктатов опухолевых образований для подтверждения диагноза. Вместе с тем, при наличии в миелограмме 10—15% миеломных клеток верификация диагноза требует тщательного изучения морфологических особенностей клеток — структуры ядер, наличия нуклеол, многоядерности, уродливости формы.

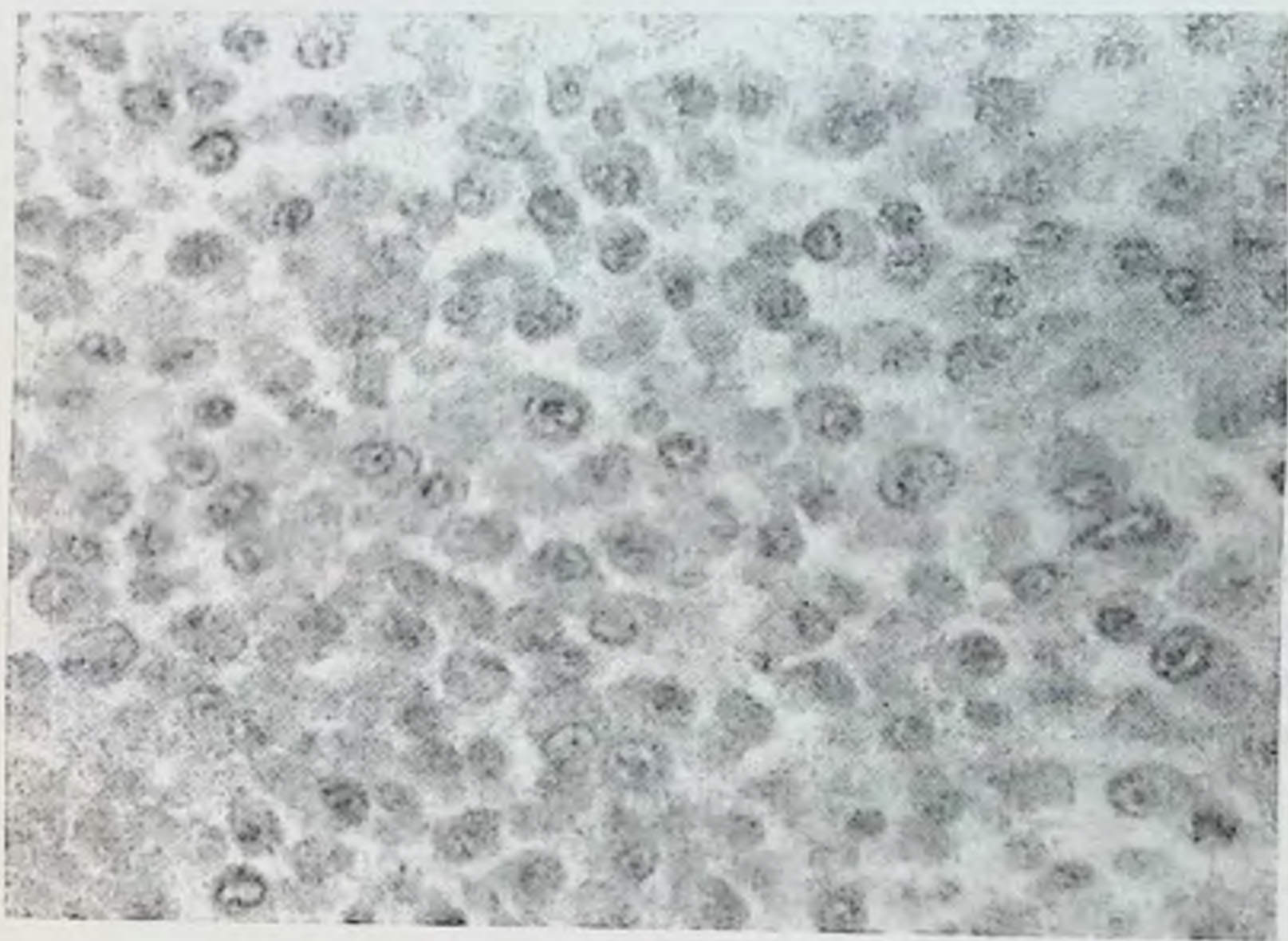


Рис. 49. Миеломная болезнь. Костный мозг. Миеломные клетки в области узловатых разрастаний. Микрофото, $\times 400$.

Типичные миеломные клетки (рис. 49) имеют диаметр от 15 до 30 μ , характеризуются округлой или овальной формой, ядро имеет диаметр около 5—7 μ ; ядра круглые, располагаются эксцентрично и содержат одну или несколько нуклеол. Иногда миеломные клетки очень велики и содержат 2—3 ядра, цитоплазма базофильна или ярко голубая с различными оттенками.

Существует большое число разновидностей миеломных клеток — от резко анаплазированных незрелых форм до очень похожих на нормальные плазматические. Пытаются найти корреляцию между морфологическими характеристиками миеломных клеток и типом секретируемого моноклонального протеина.

Кроме миеломных клеток в костном мозге обнаруживают ги-

стиоциты, лимфоциты и лимфоидные клетки с базофилией цитоплазмы.

Белковые нарушения. В подавляющем большинстве случаев множественной миеломы определяют типичный М-компонент и (или) протеины Бенс-Джонса. Вместе с тем, существуют редкие формы болезни, при которых миеломные клетки не секретируют моноклональный аномальный протеин («несекретирующие миеломы»).

Структурная идентификация М-компонента устанавливается иммунохимическими методами — иммуноэлектрофорезом и иммунодиффузией.

Частота распределения различных иммунологических типов миеломы приблизительно соответствует концентрации различных классов нормальных иммуноглобулинов в сыворотке: так миелома IgG обнаруживается в 50% случаев, IgA — в 25%; IgD — в 1%, IgE и IgM формы миеломы встречаются крайне редко.

Легкие цепи κ и λ в молекуле парапротеинов IgG, IgA распределяются приблизительно равномерно, как и при парапротеинемии Бенс-Джонса, при IgD миеломе, как правило, обнаруживают λ -цепи.

Исходя из биохимических вариантов миеломы, в диагнозе обязательно указывают класс патологического иммуноглобулина. Например: множественная миелома PIgG. Если иммунохимическим анализом установлен подкласс иммуноглобулина, то в формулу вписывают и его (табл. 40).

Таблица 40

Основные биохимические варианты плазмоцитомы (Н. Е. Андреева, 1974)

Вариант	PIg сыворотки	PIg мочи (тип легких цепей)	Название
1.	PIgG	κ	G-миелома
2.	(тип I или II)	λ	
3.		(—)	
4.	PIgA	κ	A-миелома
5.	(тип I или II)	λ	
6.		(—)	
7.	PIgD	κ	D-миелома
8.	(тип I или II)	λ	
9.		(—)	
10.	PIgE	κ	E-миелома
11.	(тип I или II)	λ	
12.		(—)	
13.	(—)	κ	Болезнь легких цепей (миелома Бенс-Джонса, микромолекулярный вариант болезни)
		λ	
		(—)	
14.			Несекретирующая миелома Диклоновые миеломы
15.	(—)		
16.	Разные соотношения двух и более видов PIg		

Установлена определенная прямая зависимость между количеством патологического иммуноглобулина и массой опухоли.

Так же известно, что при количестве миеломных клеток в костном мозге до 10% общее количество миеломных клеток в организме составляет около 2×10^{11} . При развернутой картине заболевания количество клеток увеличивается до 2×10^{12} .

Кинетические исследования показали, что время удвоения массы опухоли при миеломной болезни соответствует приблизительно 6 мес. Таким образом, можно предположить, что при экспонентном характере роста количества миеломных клеток диагноз устанавливается не ранее, чем через 10 лет с момента возникновения болезни.

Согласно данным большинства исследователей, миелома с парапротеинемией классов IgD, IgE встречается редко. Также редко выявляются несекретирующая миелома, плазмоцитома с диклоновой парапротеинемией; последние рассматривают как результат пролиферации двух независимых клонов патологических линий.

Диагноз и дифференциальный диагноз. В большинстве случаев диагноз не представляет трудностей. Иммунохимические исследования с набором антисывороток против тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов позволяют дифференцировать миеломную болезнь с макроглобулинемией Вальденстрема (наличие IgM), болезнями тяжелых цепей μ , γ , α (отсутствие легких цепей в молекуле иммуноглобулина).

Не всегда легко диагностировать несекретирующую миелому. Диагноз верифицируют с помощью реакции Coombs (метод иммунофлюоресценции).

Наличие лишь моноклоновой гаммапатии, без морфологического субстрата болезни, не может являться доказательством в пользу парапротеинемического гемобластоза. В подобных случаях необходимы повторные пункции, трепанобиопсии костного мозга, гистологические исследования других локализаций (кости, мягкие ткани и др.). Следует помнить, что моноклоновые гаммапатии могут иметь реактивный характер при многих заболеваниях, встречаться как конституционально-возрастная доброкачественная форма у пожилых людей. В качестве дифференциально-диагностических критериев в подобных случаях могут являться: невысокий уровень парапротеинов в крови (до 2 г%), отсутствие динамики нарастания его, достаточное содержание нормальных иммуноглобулинов, нормальные показатели гемограммы и миелограммы при динамическом исследовании.

Убедиться окончательно в доброкачественности моноклоновой гаммапатии можно лишь при многолетнем наблюдении за больным.

Лечение. Диагностирование миеломной болезни является показанием к назначению цитостатической терапии. Современная

терапия миеломной болезни включает химиопрепараты, лучевую терапию, ортопедические мероприятия и лечебную физкультуру. Наиболее широкое применение в лечении миеломной болезни получили алкилирующие препараты: сарколизин, мельфалан (левовращающий изомер сарколизина), циклофосфан (эндоксан).

Одним из показателей эффективности лечения является динамика количества парапротеинов в сыворотке крови и (или) в моче, поскольку она отражает массу опухолевых клеток, продуцирующих парапротеин. Более того, установлено, что выживаемость больных с положительной динамикой парапротеинов выше.

Схемы монокимиотерапии при миеломной болезни различны: малыми дозами препаратов (сарколизин 5—10 мг, мельфалан 2—10 мг, циклофосфан 200—400 мг в сутки) в течение 1—2 месяцев; прерывистое лечение ударными дозами (сарколизин 20—60 мг; мельфалан 20—35 мг; циклофосфан 1,0 в сутки в течение 3—4 дней с последующим перерывом в 3—6 недель).

Цитостатическое лечение в большинстве случаев сочетается с назначением глюкокортикоидных и анаболических гормонов.

Получены обнадеживающие результаты при использовании умеренных доз сарколизина (5—10 мг в день; 250—450 мг на курс) или циклофосфана (400 мг через день, 8—10 г на курс) в сочетании с преднизолоном (15—20 мг в течение 1—1,5 мес).

В межкурсовом периоде больные получают малые дозы сарколизина (10—20 мг в неделю) или циклофосфана (400 мг в 5—10 дней); преднизолон и неробол назначают по 10 мг в течение 10 дней каждого месяца.

При использовании сарколизина и мельфалана описаны глубокие лекарственные цитопении.

Рекомендуется тактика поддерживающей цитостатической и гормональной терапии в межкурсовом периоде.

Положительные результаты при лечении сарколизином (мельфаланом) и циклофосфаном достигают у 50% больных, при сочетании этих препаратов с кортикостероидными гормонами эффективность увеличивается до 70%. Определенный лечебный эффект получен при комбинации мельфалан — преднизолон — прокарбазин.

Указанные программы следует проводить в условиях стационара, так как имеется риск развития лекарственной глубокой цитопении. Рядом гематологов предложена схема лечения малыми дозами мельфалана (0,05—0,01 мг/кг), которую можно применять в условиях поликлиники.

Лучевое лечение используется местно при синдроме сдавления опухолью, угрозе патологического перелома, при костных некупирующихся болях. При солитарных миеломах местная лучевая терапия является методом выбора. Средние очаговые суммарные дозы составляют 4500—5000 рад. Имеются отдельные

сообщения о положительном эффекте тотального облучения при миеломной болезни.

Клинические проявления синдрома недостаточности антител требуют антибактериальной терапии с использованием антибиотиков широкого спектра действия, неспецифического и направленного действия гамма-глобулина.

При синдромах повышенной вязкости (геморрагический синдром, парапротеинемическая кома) с успехом применяют плазмаферез.

Лечение почечной недостаточности проводят по существующим в нефрологии программам, включая гемодиализ.

Использование различных программ современной терапии способствовало удлинению продолжительности жизни больных миеломной болезнью. Медиана выживаемости при правильно организованном лечении, по данным последних лет, составляет 50—26 мес (у больных нелеченых — 13,2 мес).

Анализ летальности показывает, что в 45—50% случаев причиной смерти при миеломной болезни являются инфекционные осложнения.

В последние годы в литературе появились описания случаев развития острых лейкозов у больных, получавших в течение длительного времени комбинированную цитостатическую терапию.

Болезнь легких цепей. К болезням легких цепей следует отнести больных миеломой с формой Бенс-Джонса.

Первое сообщение о больных с аномальными физическими свойствами белков у больного с множественной миеломой принадлежит Бенс-Джонсу (1848), в честь которого этот белок и получил название.

В настоящее время известно, что этот парапротеин представляет собой фрагмент молекулы иммуноглобулина, а именно его легкие цепи, либо κ , либо λ (в виде моно- и димера). При этом типе парапротеинемического гемобластоза либо утрачена способность к синтезу тяжелых цепей, либо нарушен процесс сборки целой молекулы иммуноглобулина, и тяжелые цепи, синтезируясь, остаются в клетках. Обнаружение белка Бенс-Джонса в моче (методами электрофореза, иммуноэлектрофореза) приобретает исключительную диагностическую ценность, позволяя ставить диагноз миеломной болезни в ранней стадии, еще до выраженных клинических проявлений. Почки являются местом активного избирательного катаболизма легких цепей. Этим, по-видимому, и следует объяснить частоту миеломной нефропатии.

Болезнь легких цепей встречается в 10—20% случаев миеломы.

В основе развивающейся почечной недостаточности обычно лежит нефросклероз, причиной которого является реабсорбция белка Бенс-Джонса. Микромолекулярный парапротеин также

выпадает в канальцах, вызывая развитие очагов внутрипочечного нефрогидроза, кальциноза почек.

Наличие белка Бенс-Джонса является обязательным условием развития амилоидоза. Специальными исследованиями показано, что субстрат амилоида представлен амино-терминальными группами легких цепей или целыми молекулами белка Бенс-Джонса, чаще λ -цепями. Murphy и соавторы (1973) при исследовании больных с миеломой Бенс-Джонса, характеризующейся изолированной секрецией легких цепей, типичные для миеломы изменения в костях обнаружили в 80% случаев, в пунктатах костного мозга — в 83%. Иммуноэлектрофорезом мочевых белков идентифицированы как κ , так и λ легкие цепи. Отмечено, что ответ на лечение и выживаемость несколько лучше среди больных, содержащих в моче легкие цепи κ , хотя эти данные статистически недостоверны.

Почечная недостаточность при миеломе Бенс-Джонса, по данным некоторых авторов, выявляется несколько чаще, чем при IgG и IgA миеломе. Ранняя азотемия, обусловленная основным заболеванием, является прогностически неблагоприятным фактором.

Ответ на лечение и продолжительность жизни больных с парапротеинемией Бенс-Джонса соответствует данным, касающимся множественной миеломы.

МАКРОГЛОБУЛИНЕМИЯ ВАЛЬДЕНСТРЕМА

Термин макроглобулинемия включает ряд клинических состояний с наличием моноклонального макроглобулина, который продуцируется В-лимфоидными элементами, ответственными в норме за синтез IgM-глобулина. Моноклональная макроглобулинемия обнаруживается в следующих случаях: как первичная или макроглобулинемия Вальденстрема; в сочетании с определенными злокачественными формами лимфом, неопластическими процессами, некоторыми инфекционными и воспалительными заболеваниями (вторичная макроглобулинемия) и стабильная серологическая аномалия при отсутствии признаков злокачественного или другого заболевания (так называемая доброкачественная моноклональная гаммапатия).

Генетическая предрасположенность подтверждается случаями семейной макроглобулинемии, а также наличием различных иммуноглобулиновых аномалий у некоторых родственников больных макроглобулинемией. Обсуждается роль воспалительных процессов и неоплазм в развитии макроглобулинемии.

Макроглобулинемия Вальденстрема наблюдается преимущественно у пожилых людей в возрасте 60 лет и старше, чаще у мужчин. Заболевание развивается постепенно. За многие годы до выраженных клинических проявлений отмечается недомогание, слабость, потеря в массе, нередко повышенная СОЭ. По ме-

ре прогрессирования развиваются гепато- и сплено-мегалия, увеличение лимфатических узлов — так называемый гиперпластический синдром.

Специфическое поражение внутригрудных лимфоузлов и легких обнаруживают нечасто.

В патологический процесс вовлекаются легкие, почки и центральная нервная система.

В результате отложения макроглобулина в стенке кишечника нарушаются процессы всасывания. В отличие от множественной миеломы костные боли не являются доминирующим симптомом.

Может развиваться диффузный остеопороз, но чаще он является отражением возраста больных. В ряде случаев выявляется деструктивно-опухольный процесс.

Поражение почек также является менее свойственным, чем при множественной миеломе, даже при наличии протеинурии Бенс-Джонса. Последняя встречается у 10—30% больных макроглобулинемией. Окклюзия канальцев цилиндрами, как и параамилоидоз почек, при макроглобулинемии наблюдается редко. Однако может развиваться мочекишечная нефропатия и интерстициальная инфильтрация патологическими клетками. В результате субэндотелиального отложения агрегированного протеина IgM может возникнуть окклюзия гломерулярных капилляров. Преципитация в этих областях, вероятно, связана с эуглобулиновой природой макроглобулина, его высокой вязкостью и низкой перфузионной способностью капилляров. Амилоидоз первоначально обнаруживается в печени, селезенке и паренхиматозных органах. Описана амилоидная артропатия.

Иммунодефицитный синдром клинически проявляется повышенной склонностью больных к инфекционным заболеваниям. Он определяется сниженным уровнем нормальных иммуноглобулинов и нарушенной способностью к антителообразованию.

Гипервискозный синдром клинически проявляется церебропатией, ретинопатией и кровоточивостью. Повышение вязкости сыворотки обусловлено высокой концентрацией макроглобулина и тенденцией его молекул к агрегированию, в то время как на вязкость цельной крови влияет тенденция покрытых протеином эритроцитов склеиваться в монетные столбики. Ретинопатия при макроглобулинемии связана с циркуляторными нарушениями в кровеносных сосудах сетчатки, обусловленными гипервискозностью плазмы. При исследовании глазного дна выявляются измененные извилистые вены сетчатки с наличием вздутий и перетяжек, множественные геморрагии.

Гипервискозная церебропатия протекает по типу сосудистой мозговой недостаточности и связана с замедлением кровотока в сосудах головного мозга. Больные жалуются на головные боли, головокружение, сонливость. В дальнейшем наблюдают замед-

леяне ассоциативных процессов, а динамично, больные становятся не контактными. Развивается парапротеинемическая гипервискозная кома. У больных могут возникнуть парезы различной тяжести и джексоновская или генерализованная эпилепсия. Цереброваскулярные геморрагии усугубляют неврологическую симптоматику. Глубокая глухота может быть обусловлена тромбозом в венозной системе внутреннего уха.

На аутопсии выявляют окклюзии просветов сосудов, пропитывание их стенок протеином, располагающимися и периваскулярно (рис. 50).

Окклюзия малых сосудов приводит к прогрессирующей периферической нейропатии и миелопатии. Поэтому у больных пожилого и преклонного возраста с полинейропатией неизвестной этиологии необходимо исключить макроглобулинемию.

Развивающаяся иногда кардиальная недостаточность также нередко связана с гипервискозным синдромом и увеличением объема плазмы.

Геморрагический синдром в виде носовых, десневых, кишечных кровотечений и петехий на коже является следствием повышенной концентрации макроглобулина, который покрывает поверхность тромбоцитов, изменяя активность 3-го фактора, а также результатом образования комплексов между макроглобулином и такими факторами свертывания, как VIII. Сообщается об уменьшении уровня факторов II, V, VII, X и XI.

Кровь. В стадии прогрессирования заболевания развивается анемия, обусловленная лейкоемической инфильтрацией костного мозга, реже — гемолизом и кровотечениями. Число лейкоцитов обычно в пределах нормальных величин, у некоторых больных наблюдается нейтропения, панцитопения. Лишь у части больных в гемограмме увеличивается процент лимфоцитов, часть из которых имеет базофильную цитоплазму.

У половины больных выявляется тромбоцитопения. Может наблюдаться гиперурикемия.

Лимфоцитоз различной степени, по данным пунктатов костного мозга, выявляется у 90% больных. При гистологическом исследовании костного мозга лимфоидная пролиферация обнаруживается в 100% случаев. В световом микроскопе основной клеточный субстрат болезни представлен малыми лимфоцитами, имеющими узкую зону, чаще базофильной, цитоплазмы.

В электронном микроскопе в лимфоидных элементах отмечается гипертрофия эндоплазматической сети с прикрепленными к ее мембране полирибосомами, что свидетельствует об их активной протеинсинтезирующей функции.

Гистологическая картина костного мозга характеризуется диффузной или узловой пролиферацией лимфоидных клеток и наличием белковых, PAS-положительных, флокулятов в цитоплазме клеток, межклеточных пространствах, пропитыванием

белковыми массами стромы и стенок сосудов (рис. 51). Последнее расценивается как признак тканевого диспротеиноза, в основе которого лежит пропотевание белка из микроциркуляторного русла в межклеточные пространства.

В биопсированных лимфоузлах также выявляют узловатый или диффузный характер роста лимфоидных элементов.

Одним из первых лабораторных признаков белковых нарушений является увеличенная скорость оседания эритроцитов и образование монетных столбиков.

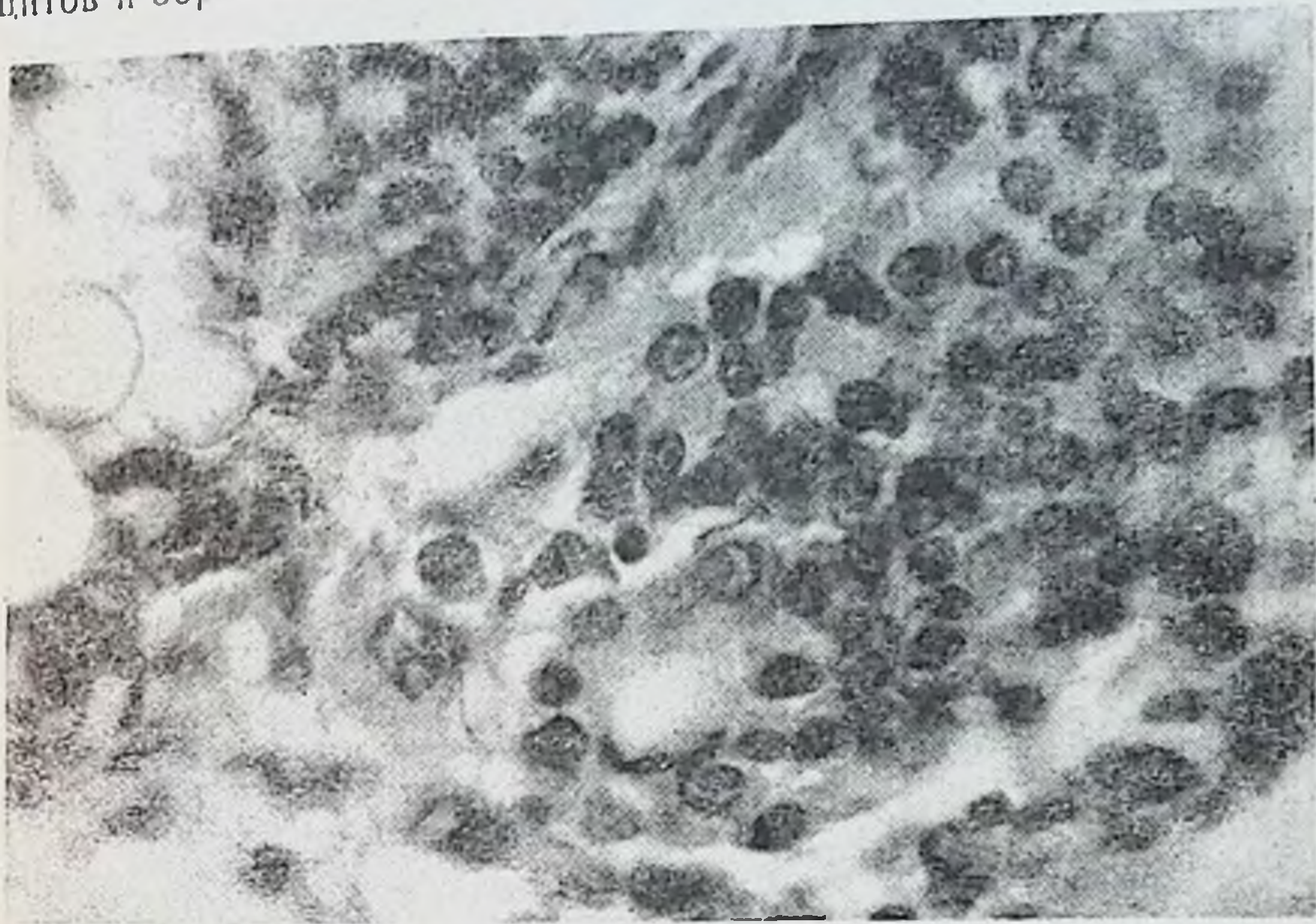


Рис. 51. Макроглобулинемия Вальденстрема. Трепанобиоптат костного мозга. Инfiltrация лимфоидными клетками, часть которых с явлениями плазматизации. Видны белковые коагуляты. Микрофото, $\times 400$.

При электрофорезе белков сыворотки выявляется гомогенный пик (M-компонент) с электрофоретической подвижностью в зоне β или γ . Диагноз подтверждается иммуноэлектрофорезом, при котором устанавливается IgM-природа парапротеина. Макроглобулин содержит или κ или λ легкие цепи (чаще обнаруживаются κ). Ультрацентрифугирование выявляет гомогенный IgM-протеин с константой седиментации 19S. Уровень IgM составляет от 20 до 70% общего белка плазмы.

Моноклональный IgM выявляют иммунофлюоресцентными методами в цитоплазме продуцирующих клеток и на поверхности большей части лимфоидных элементов.

Мочевой протеин Бенс-Джонса обнаруживается у $1/3$ больных

и идентифицируется как легкие цепи М-компонента. Большинство макроглобулинов является зуглобулинами и поэтому дают положительную реакцию в водном Сиа-тесте, особенно когда протенин имеет электрофоретическую подвижность γ . В макроглобулинемической сыворотке с β -подвижностью реакция на водный Сиа-тест обычно отрицательна. Однако этот тест не полностью специфичен для макроглобулинов, поскольку определенные IgG протенины имеют характеристику зуглобулинов и поэтому дают положительную реакцию. Некоторые из макроглобулинов ведут себя как криоглобулины — образуют мутный или слабо мутный гель на холоду, имеют активность холодových агглютининов.

Несмотря на то, что повышение вязкости сыворотки обнаруживается у $2/3$ больных, только у половины из этих больных имеются клинические признаки гипервискозного синдрома. Так, у больных с вязкостью сыворотки от 2 до 4 редко выявляются симптомы гипервискозности, при вязкости сыворотки 5—8 — гипервискозный синдром констатируют у большинства больных и у всех больных при вязкости 10 и выше.

Изредка макроглобулины имеют свойства пироглобулинов, преципитируя при нагревании до 50—60° С, но не растворяясь вновь при охлаждении или дальнейшем нагревании. Большинство пироглобулинов определяется при нагревании сыворотки до 56° С для инактивации комплемента. Некоторые макроглобулины имеют активность античеловеческих IgG.

У значительного числа больных в сыворотке содержится IgM низкого молекулярного веса (7S) помимо типичного 19S М-компонента, а в некоторых случаях μ -тяжелые цепи, которые потеряли способность соединяться с легкими цепями. Кроме того, Fab-фрагменты иммуноглобулина, то есть фрагменты иммуноглобулина, содержащие легкую цепь и часть тяжелой цепи, способные взаимодействовать с антигенами (индекс ab сокращенно обозначает antibody), могут иногда обнаруживаться в моче.

Диагноз макроглобулинемии устанавливается на основании характерных аномалий сывороточных протенинов и типичных изменений в крови и костном мозге. Если нет увеличения лимфатических узлов, печени, селезенки или характерной картины в костном мозге, а концентрация макроглобулина в крови с годами не увеличивается, можно думать о наличии у больного доброкачественной моноклональной гаммапатии. Поскольку симптоматическая макроглобулинемия может наблюдаться при различных опухолях, воспалительных заболеваниях необходимы тщательные диагностические поиски с целью исключения другого заболевания. В табл. 41 представлены основные дифференциально-диагностические признаки первично злокачественных и вторичных макроглобулинемий.

Пролиферация злокачественных лимфоидных клеток приво-

Дифференциальная диагностика первично злокачественных
и вторичных парапротеинемий (Р. А. Мокеева, 1977)

Признаки	Первичные			Вторичные
	миелома	болезнь Вальден- стрема	злокачест- венная ли- мфома	
Системная лимфоидная инфильтрация кроветвор- ных органов	—	+	+	—2
Системная плазмноклеточ- ная инфильтрация кровес- творных органов	+	—	—	
Форма М-компонента	узкий высокий	узкий высокий	?	Чаше с положи- ми склонами
Класс М-компонента	G-, A-, D,- E-, I-ц и снижено	M	G (A, D, E—?)	G, A, M, (D, E—?)
Антителообразование	снижено	снижено	?	нормально (?) или повышено
Содержание Nlg (не M-компонентов)	снижено	снижено	?	нормально или повышено
Изменение свертывающих факторов под влиянием парапротеина	+	++	±	±
Хромосомная анеуплои- дия	++	+?	+	—
Атипизм иммунокомпле- ментарных клеток	++	+?	+	—

дит к увеличению селезенки, лимфоузлов, появлению инфильтратов в перипортальных зонах печени, в почках и во всех других внутренних органах. Клиническими выражениями инфильтрации тонкого кишечника и мезентериальных лимфоузлов являются признаки абдоминального дискомфорта, диарея. Может быть также инфильтрация в центральной нервной системе.

Лечение. В ранних стадиях заболевания при отсутствии признаков прогрессирования больные требуют лишь наблюдения у гематолога. При появлении признаков прогрессирования — увеличение лимфатических узлов, печени, селезенки, гипервискозного синдрома — больным назначают цитостатическую терапию.

При макроглобулинемии Вальденстрема применяют хлорбутин (аналог лейкерана), мельфалан, циклофосфан. В результате лечения у большинства больных наблюдается сокращение размеров лимфоузлов, печени и селезенки, уменьшение уровня М-компонента, содержания макроглобулина и вязкости сыворотки, улучшение показателей гемоглобина.

Чаще применяют хлорбутин. Лечение начинают с 6—8 мг ежедневно в течение 2—4 нед. Применение более высоких доз (10—12 мг в день) таит в себе риск необратимой костномозговой аплазии. Поддерживающие дозы препарата (2—6 мг) назначают ежедневно или через день. Лечение хлорбутином проводят под систематическим контролем показателей крови и продолжают неопределенно долго, так как после отмены препарата быстро развивается рецидив, трудно контролируемый лекарственной терапией. У некоторых больных с помощью лейкоерана удается поддерживать состояние компенсации в течение многих лет.

Хорошим противоопухолевым эффектом при макроглобулинемии Вальденстрема обладает циклофосфан в суточных дозах 50—200 мг (ежедневно). Препарат используется преимущественно у больных со значительным увеличением лимфатических узлов, печени, селезенки, при опухолевых образованиях в области костей; его применение возможно сочетать с местной лучевой терапией.

При цитопениях, обусловленных цитостатической терапией, при значительном росте лимфоузлов, печени, селезенки целесообразно применение глюкокортикоидных гормонов.

Больным с гипервискозным синдромом проводят плазмаферез. Около 80% макроглобулина находится в сосудистом русле и вязкость прогрессивно возрастает с увеличением концентрации IgM. Нередко приходится удалять половину объема плазмы или больше, чтобы заметно снизить вязкость сыворотки. Для контроля эффективности терапии вязкость измеряется до и после плазмафереза. Обычно удаляют 400—1000 мл плазмы за сеанс, интервалы между сеансами составляют 2—3 дня. Всего в течение курса проводят 7—14 процедур. Эффект наступает быстро, однако, если сразу после плазмафереза не назначатся хлорбутин, он бывает кратковременным. Прогноз обычно связан с ответом на терапию. Иногда в финале заболевания течение процесса приобретает новое качество — по типу злокачественной лимфомы. В этих случаях содержание макроглобулина в сыворотке крови заметно уменьшается наряду со значительным ростом лимфатических узлов и (или) селезенки.

Гистологическая картина в них резко отличается от типичной для макроглобулинемии Вальденстрема. В препаратах обнаруживают бластные элементы.

Средняя продолжительность жизни от момента появления первых признаков болезни составляет 38—67 мес. В ряде случаев отмечается быстрое течение, в других — сравнительно доброкачественное, продолжительность жизни составляет 10 лет и более.

БОЛЕЗНИ ТЯЖЕЛЫХ ЦЕПЕЙ

Болезни тяжелых цепей представляют собой злокачественные лимфопролиферативные заболевания, характеризующиеся пролиферацией лимфоидных элементов, синтезирующих и секретирующих тяжелые цепи.

Первый случай болезни тяжелых цепей γ описал Franklin в 1963 г.

В 1968 г. Seligman представил описание болезни тяжелых цепей α , а в 1970 г. описаны лимфопролиферативные заболевания с наличием в крови тяжелых цепей μ .

Болезни тяжелых цепей выявляют по наличию гомогенного (моноклонового) иммуноглобулина, содержащего фрагмент тяжелой цепи. Установление диагноза возможно только при иммунохимическом исследовании крови и (или) мочи.

При стандартном электрофорезе, в отличие от миеломы, макроглобулинемии, моноклоновый пик не определяется. Либо электрофоретическая кривая нормальна, либо выявляется довольно широкая линия в зоне α_2 - и β -глобулина вследствие более низкого молекулярного веса тяжелых цепей. Очень редко тяжелые цепи μ могут перейти в мочу. Поливалентная антисыворотка не всегда выявляет парапротеин при болезнях тяжелых цепей. Лишь использование специфических антисывороток позволяет выявить тяжелые цепи и доказать их изоляцию от легких цепей. Тяжелые цепи у больных отличаются гомогенностью. Они всегда относятся только к одному из известных подклассов иммуноглобулинов. Тяжелые цепи α и μ обладают высокой способностью к полимеризации, их молекулярный вес меньше, чем нормальных аналогов.

Для объяснения патогенеза болезни предложен ряд гипотез: поражение гена, контролирующего образование одного или нескольких сегментов тяжелых цепей, когда клетки образовали и легкие цепи, но не могли соединить ее с тяжелой; поражение факторов, контролирующих 2 гена (для случаев без образования легких цепей).

Клиническая картина болезней тяжелых цепей, варьируя в зависимости от типа цепей, в большинстве случаев соответствует злокачественным лимфомам.

Болезнь γ -тяжелых цепей. Клиническая картина болезни представлена гиперплазией периферических, медиастинальных, забрюшинных лимфатических узлов. Имеет место своеобразное поражение вальдейерова кольца в виде опухоли миндалин, язычка, нёба. Часто наблюдается увеличение печени и селезенки. Описаны поражения щитовидной железы. Периодически возникающие лихорадки часто обусловлены инфекционными заболеваниями, нередко являющимися причиной смерти. Гистологически обнаруживают пролиферацию лимфоидных клеток различной степени зрелости, плазмноклеточные инфильтраты. Ги-

стологическая картина несколько напоминает изменения, обнаруживаемые при болезни Вальденстрема. Течение быстро прогрессирующее.

Как и при других плазмноклеточных дискразиях болезнь γ -тяжелых цепей нередко возникает у лиц, ранее страдавших аутоиммунными заболеваниями: красной волчанкой, ревматоидным артритом, синдромом Сьегрена, легочным фиброзом, миастенией, тиреоидитом, гемолитической анемией. Кроме того, часто в анамнезе обнаруживают хронический туберкулез и холецистит. У других больных выявлению М-компонента предшествует поликлональная гаммапатия. В литературе обсуждают этнологическую взаимосвязь между этими заболеваниями и болезнью тяжелых цепей γ .

Кровь. Как правило, имеет место развитие анемии, у $2/3$ больных выявляют лейкопению, которая обычно обусловлена гранулоцитопенией. В мазках крови обнаруживают атипичные лимфоидные элементы и плазматические клетки. Наличие плазматических клеток у больных в терминальной стадии нередко приводит к ошибочному диагнозу плазмноклеточной лейкемии. Иногда наблюдается эозинофилия. У половины больных имеет место тромбоцитопения. СОЭ часто ускорена. Наблюдается гиперурикемия.

В миелограмме обычно увеличено содержание плазматических клеток и (или) лимфоцитов и ретикулярных клеток, иногда единственной находкой может быть эозинофилия.

Диагноз болезни γ -тяжелых цепей основан на выявлении в сыворотке и (или) моче аномального протеина. Диагностика возможна лишь при использовании иммунохимических методов исследования.

У некоторых больных обнаружено слабое антителообразование в ответ на иммунизацию бактериальными антигенами и подавленный клеточный иммунитет. В отдельных случаях выявляют в сыворотке одновременно протеин Бенс-Джонса, макроглобулин и фрагмент тяжелых цепей.

Лечение часто неэффективно. Местное облучение селезенки и лимфоузлов дает быстрое, но кратковременное улучшение. Алкилирующие агенты также мало эффективны. У единичных больных отмечен хороший ответ на преднизолон или винкристин. Предпринимаются попытки комбинированной лекарственной терапии.

Прогноз, как правило, неблагоприятный. Многие больные умирают от инфекций. Описаны случаи выживаемости более 5 лет.

Болезнь α -тяжелых цепей — наиболее частая форма болезней тяжелых цепей. Впервые заболевание было обнаружено среди жителей средиземноморского бассейна и описано под названием «средиземноморская лимфома». Поскольку болезнь чаще наблю-

дается на побережье Средиземного моря, в некоторых областях Южной и Северной Америки, выдвинута паразитарная теория ее происхождения. Заболевание преимущественно обнаруживают в молодом и даже детском возрастах. Протекает чаще как тяжелое поражение внутренних органов с преобладанием симптомов нарушения абсорбции: хроническая диарея со стеатореей, похудание, бледность, отеки, нарушение фосфорно-кальциевого обмена, облысение, мигрирующие артралгии, эпизодическая лихорадка, приступообразные боли в животе, рвота. В развернутой стадии заболевания имеет место гиперплазия мезентериальных лимфатических узлов, иногда увеличивается печень. В других органах изменений не обнаруживают. Нарушение всасывания выражается в гипокальциемии, гипокальциурии, гипофосфатемии, повышении уровня щелочных фосфатаз, снижении уровня липидов, протромбина, сахара крови.

Рентгенологически выявляют изменения слизистой желудка и толстого кишечника (дезорганизация складок слизистой с чередованием зон сужения и расширения). При гистологическом исследовании на всем протяжении слизистой тонкой кишки обнаруживают диффузную пролиферацию дистрофичных, с признаками атипизма, лимфоцитов, плазмочитов, атрофию ворсинок, уменьшение крипт. Клетки эпителия не повреждаются. В гиперплазированных мезентериальных лимфатических узлах имеется гистологическая картина пролиферации плазматических клеток или лимфо-, ретикулосаркомы. Встречаются отдельные описания болезни с инфильтрацией костного мозга.

Иногда у больных со злокачественными лимфомами тяжелые цепи обнаруживают в сыворотке случайно.

Течение болезни быстро прогрессирующее, непосредственной причиной смерти служат кахексия, абдоминальные и другие осложнения.

Описаны случаи излечения после длительного применения антибиотиков, что выдвигается в качестве одного из аргументов паразитарного происхождения заболевания.

Болезнь μ -тяжелых цепей. Редко встречающаяся форма заболевания, впервые описана несколько лет назад.

У описанных больных диагностировали либо хронический лимфолейкоз, либо злокачественную неходжкинскую лимфому. В течение длительного времени увеличения периферических лимфатических узлов не отмечают. Довольно рано увеличивается печень и селезенка. Описаны амилоидоз, патологические переломы. В костном мозге обнаруживают лимфоцитоз, плазмочиты с патологической вакуолизацией.

Диагноз верифицируют после применения иммунохимических методов с использованием антисывороток к тяжелым цепям μ ; при этом в моче отдельных больных обнаруживают легкие цепи. Указанный факт может свидетельствовать в пользу того, что

основной дефект при болезни тяжелой цепи μ , по-видимому, заключается в нарушении механизмов соединения тяжелой и легкой цепи в молекулу иммуноглобулина.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЛИМФОМЫ

Под термином «злокачественные лимфомы», или «гематосаркомы», объединяют заболевания, характеризующиеся первичным локальным злокачественным опухолевым ростом, исходящим из лимфатической ткани.

В отличие от лейкозов, при которых имеет место первичное специфическое поражение костного мозга и в большей части случаев лейкемическая картина периферической крови, при злокачественных лимфомах в начальной стадии, а иногда в течение длительного времени, опухоль сохраняет локализованный характер (преимущественно в лимфатических узлах) с той или иной степенью инвазии в окружающие ткани. При этом костный мозг долгое время остается интактным.

В группе злокачественных лимфом выделяют:

I. Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина), который характеризуется гранулематозными разрастаниями с наличием клеток Березовского—Штернберга;

II. Неходжкинские (негранулематозные) лимфомы, для которых свойственна диффузная или узелковая (нодулярная) пролиферация, как правило, мономорфных патологических клеточных элементов.

Этиология злокачественных лимфом, как и лейкозов, до настоящего времени остается невыясненной, однако не вызывает сомнения принадлежность их к опухолевым заболеваниям кроветворной ткани. Вместе с тем, лимфогранулематоз обладает рядом особенностей, обосновывающих выделение его среди злокачественных лимфом в качестве четко очерченной самостоятельной нозологической формы.

Своеобразие клинической картины (волнообразная лихорадка, проливные поты, цикличность течения), гистологических изменений (формирование гранулем с гигантскими клетками) уже давно наводило на мысль об инфекционном происхождении лимфогранулематоза. В последние годы в этом направлении ведутся интенсивные исследования. Накапливаются данные, свидетельствующие о возможной роли в развитии заболевания вируса Эбштейна—Барра, на что указывает высокий титр антител к антигену этого вируса у больных. Фиксируется внимание на сообщениях о «вспышках» заболевания лимфогранулематозом в больших коллективах (средние и высшие учебные заведения) среди лиц, контактировавших с больными, а также среди их родственников (Viaппа с соавт., 1973). Однако эти данные оспариваются некоторыми исследователями на основании расче-

тов ожидаемого числа заболеваний в обследованных популяциях (Pike, 1967; Smith, 1976), что свидетельствует о необходимости дальнейших эпидемиологических исследований в этом направлении.

К настоящему времени представлены довольно веские доказательства в пользу вирусной природы африканской лимфомы Бэркитта. Предполагается, что этиологическим агентом является также вирус Эбштейна—Барра.

Иммунологические исследования выявили при лимфогранулематозе выраженное нарушение реакции гиперчувствительности замедленного типа, обусловленное дисфункцией Т-лимфоцитарной популяции. Остается, однако, нерешенным вопрос: является ли нарушение Т-лимфоцитов первичным? Не исключено, что Т-клеточная дисфункция является проявлением аутоиммунной реакции на онкогенный стимул (вирус?) с развитием злокачественной самоподдерживающейся реакции замедленной гиперчувствительности по типу вторичной болезни (реакции трансплантат против хозяина), к которой лимфогранулематоз близок по своим клиническим и гистологическим характеристикам (повышенная температура, кожный зуд, лимфоидное истощение и др.).

Состояние иммунной системы, по-видимому, играет определенную роль также и в развитии злокачественных негранулематозных лимфом, поскольку отмечается повышение частоты заболевания среди лиц, подвергавшихся длительной иммунологической стимуляции или, напротив, получавших иммунодепрессивную терапию.

Хотя гистоморфологическая классификация злокачественных лимфом имеет определенную прогностическую значимость для лечения заболевания, его исход и выбор рациональной тактики терапии во многом зависят от распространенности процесса.

Для оценки распространенности процесса у больных злокачественными лимфомами выделяются следующие 5 клинических стадий заболевания.

Стадия I — поражение одной или двух смежных групп лимфатических узлов, расположенных по одну сторону диафрагмы или наличие одного экстранодального инфильтрата (Iэ).

Стадия II — поражение двух или более лимфатических узлов несмежных групп, расположенных по одну сторону диафрагмы или тоже в сочетании с экстранодальным инфильтратом (IIэ).

Стадия III — поражение двух или более групп лимфатических узлов, расположенных по обе стороны от диафрагмы; возможно наличие экстранодальных инфильтратов (IIIэ) и поражение селезенки (IIIс) или наличие и того, и другого (IIIэс).

Стадия IV — поражение нелимфатических органов (костного мозга, легочной паренхимы, плевры, печени, почек, желудочно-кишечного тракта и др.), которое сочетается или не сочетается с поражением лимфоузлов.

Стадия V — лейкозное поражение костного мозга с возможной лейкемической картиной периферической крови, которое развивается вслед за первичными нодулярными или экстранодулярными поражениями. Эта стадия выделяется только у больных со злокачественными негранулематозными лимфомами, поскольку в настоящее время отсутствуют данные о возможности лейкозной трансформации лимфогранулематоза.

Наряду со стадийностью процесса в зависимости от симптомов общей интоксикации различаются также формы А и Б: А — отсутствие клинических симптомов; Б — наличие следующих симптомов (один или несколько): подъем температуры до 38°, профузные ночные поты, похудание более чем на 10% массы тела за последние 6 мес, генерализованный зуд кожи.

Установление стадии заболевания требует детального обследования больного, которое включает:

- 1) биопсию лимфоузла или экстранодального очага с последующим сочетанным гистологическим исследованием и цитологическим изучением отпечатков;
- 2) физикальное исследование;
- 3) цитоморфологические исследования (гемо- и миелограммы, по показаниям спленограммы);
- 4) трепанобиопсию подвздошных костей (обеих);
- 5) рентгенологическое исследование грудной клетки, скелета, желудочно-кишечного тракта;
- 6) нижнюю лимфографию (обязательна для всех больных с предполагаемой I и II стадиями заболевания);
- 7) исследования функции печени (трансаминазы, щелочная фосфатаза и др.).

С целью исследования забрюшинной лимфатической системы применяется нижняя лимфография с контрастными веществами, позволяющая уточнить характер поражения забрюшинных лимфоузлов, дающая возможность судить о распространенности процесса и, следовательно, о клинической стадии болезни.

Для лимфогранулематоза типично множественно очаговое поражение лимфоузлов с неоднотипной перестройкой их структуры и локальным нарушением лимфотока, для негранулематозных лимфом более характерно генерализованное увеличение всех забрюшинных лимфоузлов с однотипными изменениями структуры.

Кроме уточнения распространенности процесса и его клинической стадии лимфография может иметь решающее дифферен-

циально-диагностическое значение при клинической картине, подозрительной на злокачественную лимфому забрюшинного пространства.

По показаниям проводятся также такие исследования, как сканирование печени и селезенки, гастроскопия, лапароскопия и пункционная биопсия печени. Если у больных лимфогранулематозом на основании вышеперечисленных исследований определяется I или II стадия заболевания, то при удовлетворительном общем состоянии рекомендуется проведение диагностической лапаротомии с удалением селезенки, а также биопсией печени и всех групп внутрибрюшинных лимфоузлов. Спленэктомия при I и II стадиях лимфогранулематоза позволяет выявить поражение селезенки у $\frac{1}{4}$ больных без клинических признаков ее увеличения, и, напротив, при увеличении селезенки поражение ее обнаруживается лишь у 50% больных. Спленэктомия при лимфогранулематозе не только позволяет уточнить стадию заболевания и тем самым внести коррективы в тактику лечения, но сама по себе является лечебным мероприятием, поскольку удаляется потенциально активный очаг заболевания и после спленэктомии повышается чувствительность больных к последующей химио- и лучевой терапии. При негранулематозных лимфомах вследствие быстрой генерализации процесса проведение лапаротомии со спленэктомией в качестве рутинного метода исследования распространенности процесса не показано.

ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗ

Лимфогранулематоз обычно дебютирует увеличением группы периферических лимфоузлов, причем у 60—80% больных первично вовлекаются в патологический процесс шейные лимфоузлы, у 6—20% — аксиллярные, у 6—12% — паховые и у 6—11% — медиастинальные лимфатические узлы. Слева лимфоузлы поражаются более часто, чем справа. Увеличенные лимфоузлы, как правило, длительное время остаются безболезненными. Затем, по мере их роста, появляются болезненность и симптомы, связанные со сдавлением окружающих тканей и органов. У 9% больных процесс первично локализуется в миндалинах, селезенке, легких, коже, почках, желудочно-кишечном тракте и т. д. Из первичного очага, главным образом по лимфатическим путям, метастазы распространяются на смежные и отдаленные группы лимфоузлов. Существование лимфогенного пути распространения лимфогранулематоза доказывается как последовательностью поражения лимфоузлов, так и обнаружением клеток Березовского—Штернберга в грудном лимфатическом протоке. Помимо лимфогенного возможно также гематогенное распространение метастазов, свидетельством чего является обнаружение в лейкоконцентрах клеток Березовского—Штернберга. При гематогенном распространении, которое обычно наблюдается в финальной фазе заболевания, происходит быстрая диссеминация

процесса с поражением печени, селезенки, костного мозга и других органов.

Генерализация лимфогранулематоза у всех больных рано или поздно сопровождается появлением симптомов общей интоксикации: слабостью, повышенной утомляемостью, потерей в массе, потливостью и кожным зудом, которые отражают активность процесса и учитываются при классификации больных (формы А и Б).

При исследовании периферической крови в момент выявления заболевания у $\frac{1}{3}$ больных отмечается анемия, которая при генерализации процесса наблюдается в большинстве случаев.

Для лимфогранулематоза в период активной фазы характерен также нейтрофильный лейкоцитоз при относительной и абсолютной лимфопении и ускоренная СОЭ.

При исследовании костного мозга могут обнаруживаться неспецифические изменения: миелоидная и мегакариоцитарная гиперплазия, умеренный моноцитоз и эозинофилия. При диссеминированных формах заболевания с поражением костного мозга в трепанатах подвздошной кости (реже в аспиратах) могут иногда выявляться типичные клетки Березовского—Штернберга.

Основным критерием для установления диагноза лимфогранулематоза является обнаружение клеток Березовского—Штернберга в сочетании с другими морфологическими признаками, характерными для четырех гистологических типов заболевания. При диагностике лимфогранулематоза обязательным является установление распространенности процесса с использованием вышеперечисленных клинических, рентгенологических и радиологических методов исследований. В окончательном виде диагноз может выглядеть следующим образом: лимфогранулематоз, смешанноклеточный тип, IV В стадия, протекающий с поражением шейных, внутригрудных и забрюшинных лимфоузлов и легочной ткани.

Дифференциальный диагноз лимфогранулематоза следует проводить с реактивными и туберкулезным лимфоаденитами, злокачественными негранулематозными лимфомами и метастазами рака.

Патологическая анатомия. В установлении диагноза лимфогранулематоза и неходжкинских лимфом первостепенное значение придается морфологическому исследованию опухоли. Объектом прижизненного цитологического и гистологического изучения являются главным образом лимфатические узлы. В связи с включением в последние годы в программу обследования больных диагностической лапаротомии все чаще проводится прижизненное гистологическое исследование селезенки, биоптатов печени, лимфатических узлов брюшной полости. С целью обнаружения специфического поражения костного мозга, а также оценки состояния гемопоэза в процессе лечения наряду с пункцией пупка применяют трепанобиопсию.

В настоящее время общепризнанной является гистологическая классификация лимфогранулематоза, предложенная Lukes, Butler, Hicks в 1963 г. и утвержденная на международном симпозиуме в 1965 г. (Ray classification). По этой классификации выделяют 4 основных гистологических типа лимфогранулематоза: 1) лимфоидное преобладание, 2) нодулярный склероз, 3) смешанноклеточный, 4) лимфоидное истощение.

Установлена зависимость между гистологическим типом заболевания и его клиническим течением. Поэтому в настоящее время уточнение типа лимфогранулематоза считается обязательным. По сводным данным литературы, наиболее часто встречаются нодулярный склероз и смешанноклеточный тип, реже — лимфоидное преобладание и лимфоидное истощение.

Специфической особенностью лимфогранулематоза, свойственной всем гистологическим типам, является присутствие в инфильтратах клеток Березовского—Штернберга (Рида—Штернберга, по англо-американской терминологии). Обнаружение этих клеток — неперемное условие при установлении диагноза «лимфогранулематоз». Для типичных клеток Березовского—Штернберга характерны следующие особенности: большие размеры (гигантские клетки), обязательно признаки деления ядра — одно ядро лопастной формы или несколько ядер, крупное ядрышко с наличием в окружности зоны просветления

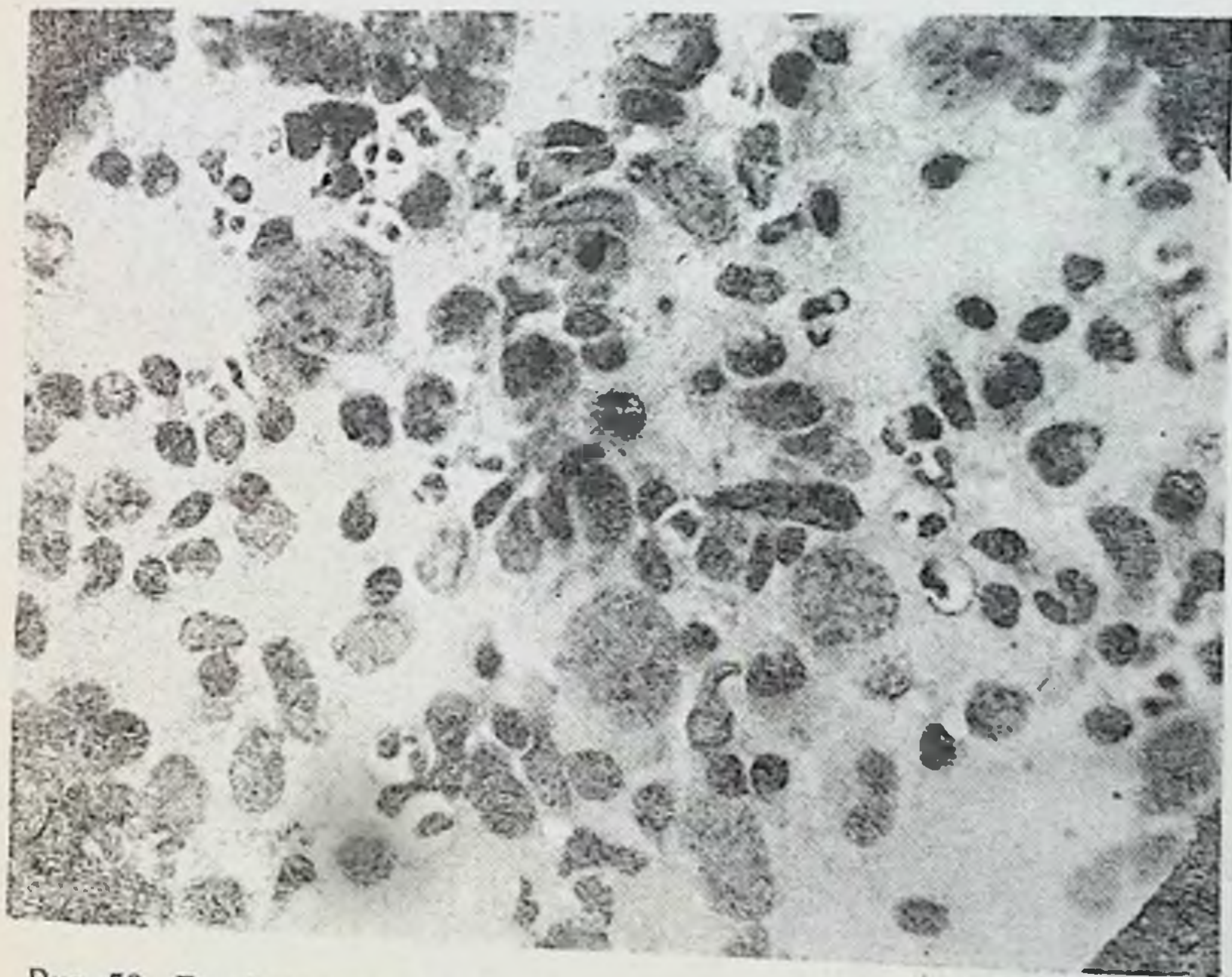


Рис. 53. Лимфогранулематоз. Пунктат лимфатического узла. Клетки Березовского—Штернберга. Микрофото, ув. $\times 560$.

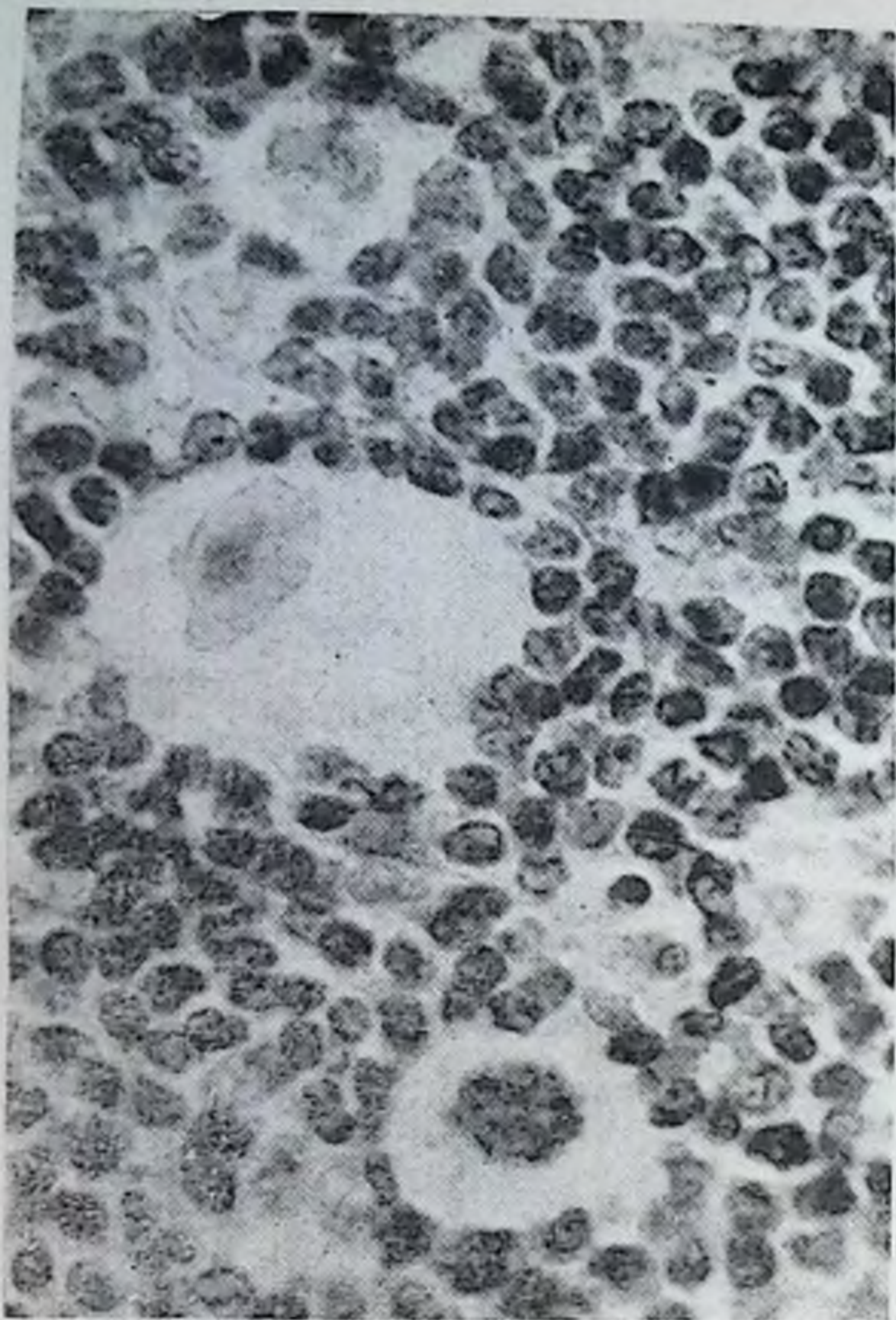


Рис. 54. Лимфогранулематоз. Биоптат лимфатического узла. Лимфоидное преобладание. Разрастание лимфоцитов, на фоне которых видны отдельные клетки Березовского—Штернберга. В центре «лакунарная» клетка. Микрофото, X400.

хроматина. Ядра имеют четко очерченную мембрану, часто расположены симметрично, цитоплазма светлая, широкая (двуядерные клетки с так называемым зеркальным изображением (рис. 52)). Одновременно обычно выявляются предшественники клеток Штернберга, так называемые клетки Ходжкина — крупные, одноядерные элементы. В связи с тем, что клетки типа Ходжкина могут встречаться при ряде других заболеваний, они не имеют самостоятельного диагностического значения.

На основании цитогистологических сопоставлений показано, что при типе лимфоидного преобладания и особенно лимфоидного истощения в цитологических препаратах лимфатических узлов очень часто отсутствуют клетки Березовского—Штернберга, что затрудняет диагностику и обуславливает необходимость гистологической верификации диагноза. При смешанноклеточном типе и нодулярном склерозе в пунктатах лимфатических узлов обычно обнаруживают клетки Березовского—Штернберга (рис. 53).

Тип с лимфоидным преобладанием (рис. 54) характеризуется диффузной или очаговой пролиферацией лимфоцитов, нередко в сочетании с гистиоцитами. Последние рассеяны в виде одиночных клеток, мелких скоплений, иногда образуют узелки наподобие эпителиоидных бугорков или располагаются большими полями (лимфо-гистиоцитарный вариант с преобладанием гистиоцитов). Клетки Березовского—Штернберга содержатся в небольшом количестве, поэтому для их выявления необходимы серийные срезы. Часто встречаются клетки Ходжкина. Эозинофилы и плазматические клетки обычно немногочисленны. Фиброз и некрозы отсутствуют. Этот тип лимфогранулематоза имеет наиболее благоприятное течение.

Тип нодулярного склероза (рис. 55) отличается своеобразное развитие тяжелой соединительной коллагеновой ткани, гистологически подразделяющих опухоль на отдельные узелки. Лим-

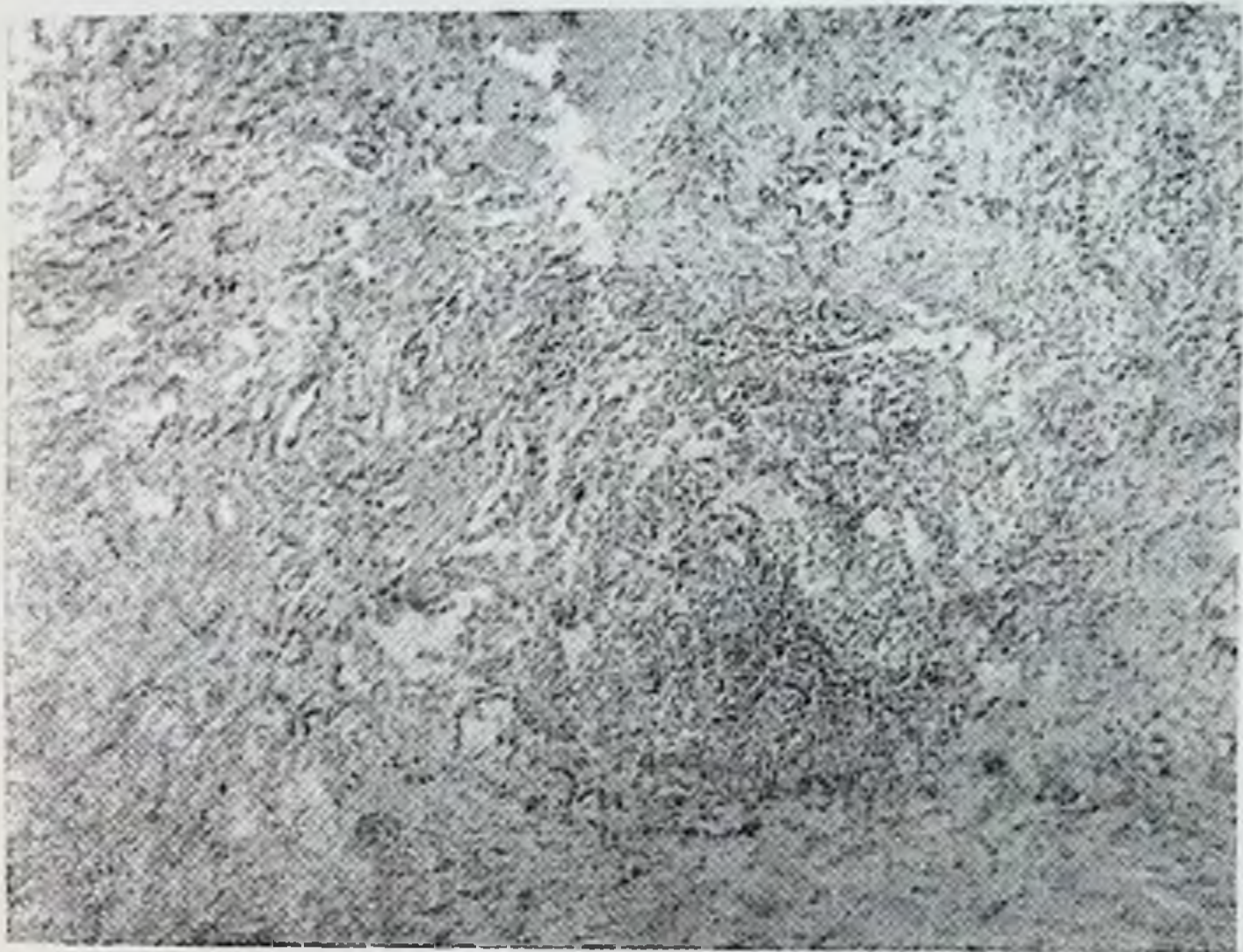


Рис. 55. Лимфогранулематоз. Биоптат лимфоузла. Нодулярный склероз. Массивные разрастания грубоволокнистой соединительной ткани. В центре узелок лимфогранулематозной ткани. Микрофото, $\times 5$.

фогранулематозные разрастания внутри узелков представлены клетками Березовского—Штернберга, лимфоцитами, гистиоцитами, эозинофильными и нейтрофильными сегментоядерными лейкоцитами, плазматическими клетками, иногда обнаруживают очаги некроза. Для данного типа характерно наряду со своеобразным склерозом большое количество «лакунарных» клеток Березовского—Штернберга, особенностью которых является наличие широкой зоны светлой, как бы «пустой» цитоплазмы.

Выделяют «клеточную пресклеротическую фазу нодулярного склероза», при которой фиброзные тяжи выражены слабо или отсутствуют, преобладают лимфоциты и «лакунарные» клетки. При нодулярном склерозе отмечается относительно медленное прогрессирование заболевания.

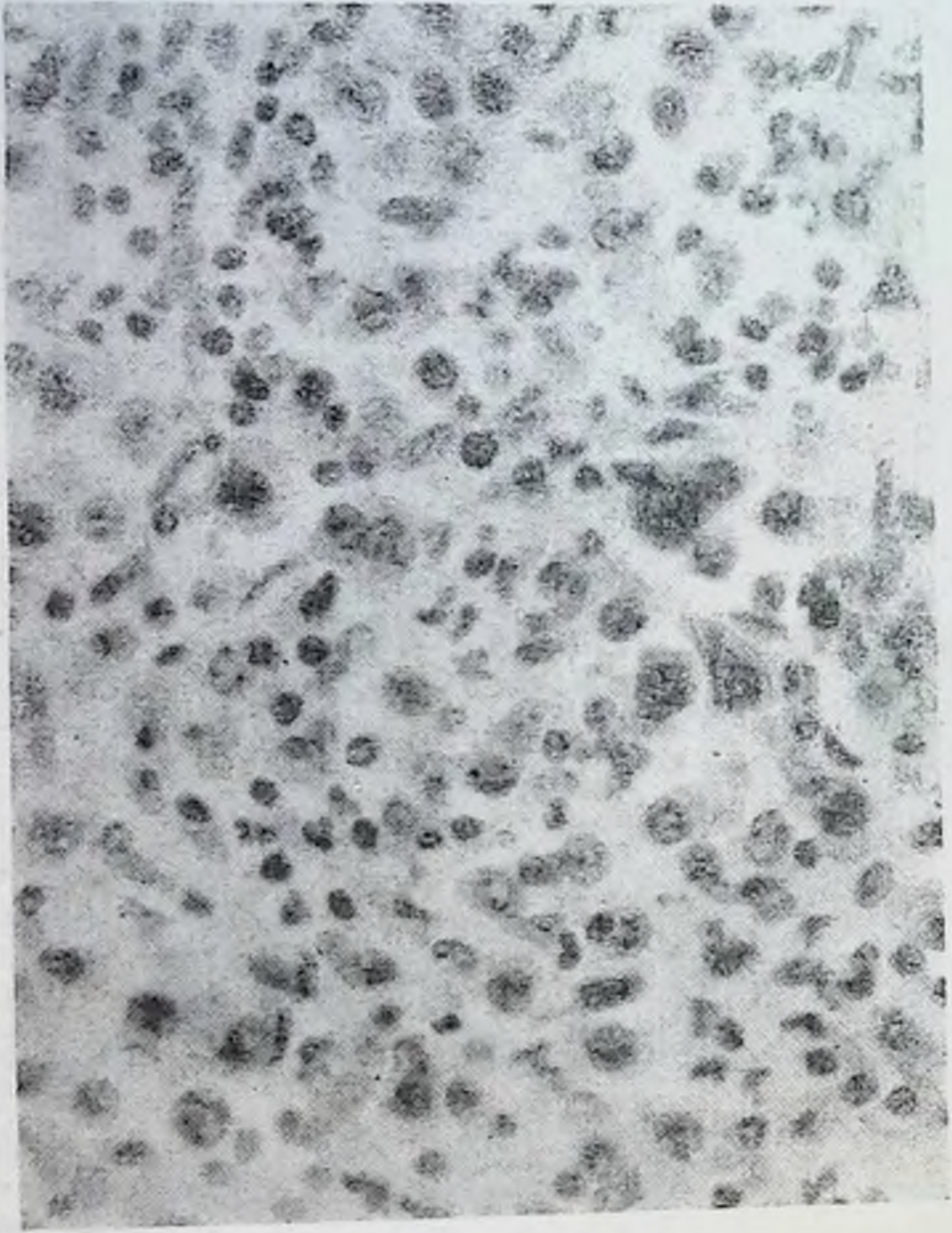


Рис. 56. Лимфогранулематоз. Биоптат лимфатического узла. Смешанноклеточный вариант. Полиморфизм клеточных разрастаний в лимфоузле. Видны гигантские клетки Березовского—Штернберга. Микрофото, $\times 280$.

Смешанноклеточный тип (рис. 56) характеризуется клеточным полиморфизмом разрастания, а именно: наличием в них лимфоцитов, гистиоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, плазматических клеток, присутствием большого количества типичных кле-

ток Березовского—Штериберга. Часто обнаруживаются поля фиброза, очаги некроза. Этот тип протекает менее благоприятно, чем два предыдущих.

При лимфоидном истощении наблюдается резкое уменьшение лимфоцитов вплоть до полного их исчезновения. Выделяют два варианта (подтипа). При первом, обозначаемом термином «диффузный склероз», «диффузный фиброз» (рис. 57а), среди тяжелой соединительной ткани видны небольшие скопления гистиоцитов, клеток Ходжкина, типичных клеток Березовского—Штериберга. При втором — «ретикулярный тип» (рис. 57б) — разрастания состоят в основном из атипичных гигантских одно- и многоядерных клеток с многочисленными митозами. Встречаются типичные клетки Березовского—Штериберга. При обоих вариантах могут иметь место некрозы, чаще при ретикулярном типе. Тип лимфоидного истощения характеризуется неблагоприятным течением и обычно соответствует IV стадии распространения болезни.

Результаты повторных исследований биоптатов лимфоузлов различных локализаций выявили относительную устойчивость гистологического типа лимфогранулематоза. По мере прогрессирования процесса нередко наблюдается переход в направлении менее благоприятного гистологического типа, что дает основание расценивать эти типы как различные стадии болезни.

При микроскопическом исследовании биоптатов лимфатических узлов тип лимфогранулематоза с преобладанием лимфоидной ткани следует прежде всего дифференцировать от неспецифических изменений, часто возникающих в лимфатических узлах при различного рода воспалениях, интоксикациях, инфекционных, в том числе вирусных, заболеваниях, а также лимфаденитов после вакцинации у детей. При значительном преобладании лимфоцитов проводится дифференциация с хроническим лимфолейкозом, лимфоцитарной лимфосаркомой. При большом количестве гистиоцитов необходимо исключение саркоидоза Бека, токсоплазмоза, аллергического гранулематозного лимфаденита. Лимфоидное истощение с выраженным склерозом подлежит разграничению с хроническими воспалительными изменениями в ткани лимфатического узла. В трудных для дифференциации случаях в пользу лимфогранулематоза свидетельствует наличие клеток Березовского—Штериберга. При этом особое значение для диагностики имеет комплекс морфологических изменений с учетом данных анамнеза, клинических симптомов.

Показано, что лапаротомия со спленэктомией, биопсией печени и лимфатических узлов брюшной полости имеет важное диагностическое значение для уточнения степени распространенности лимфогранулематоза, то есть клинической стадии болезни. Лимфогранулематозные разрастания в селезенке могут

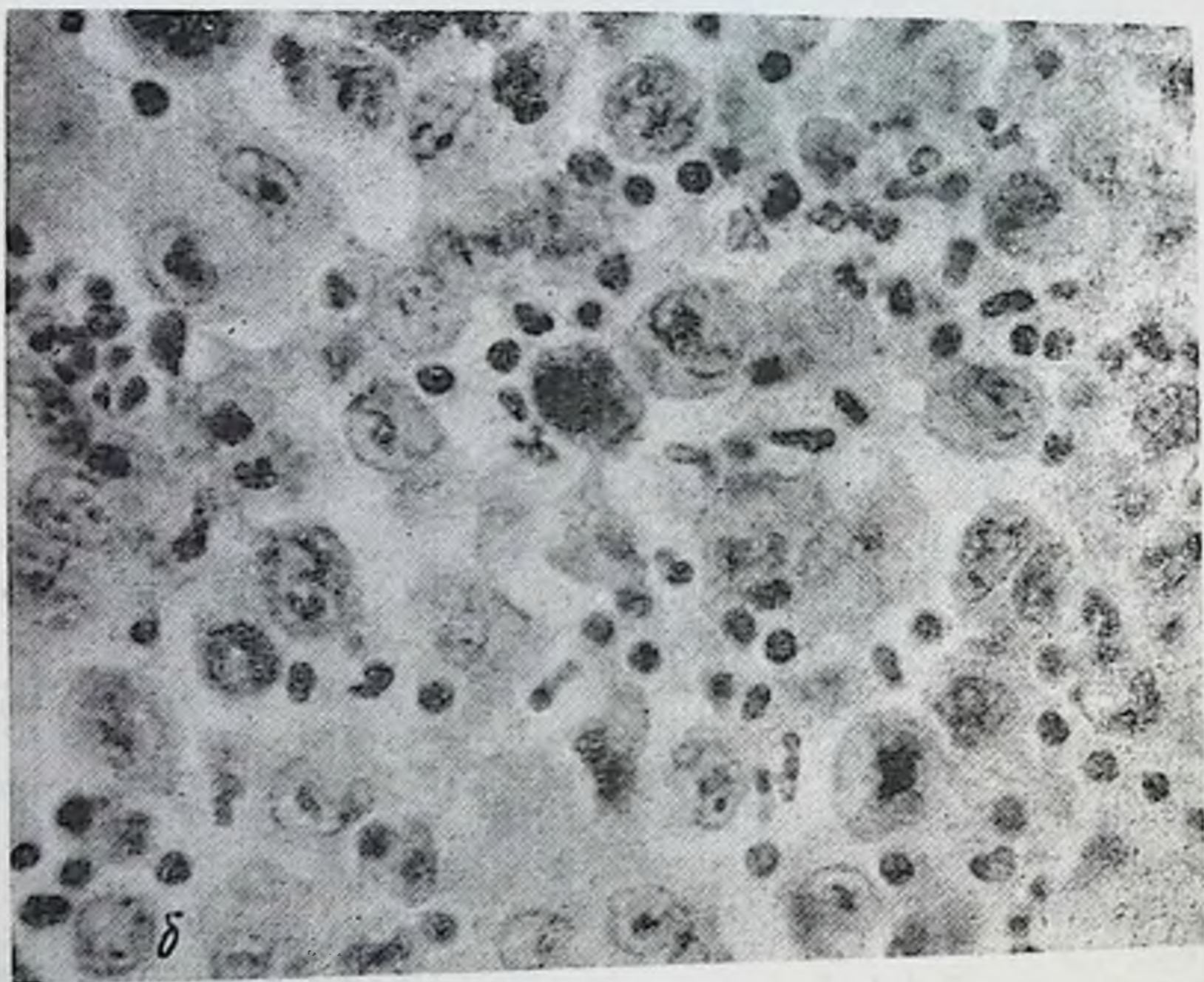
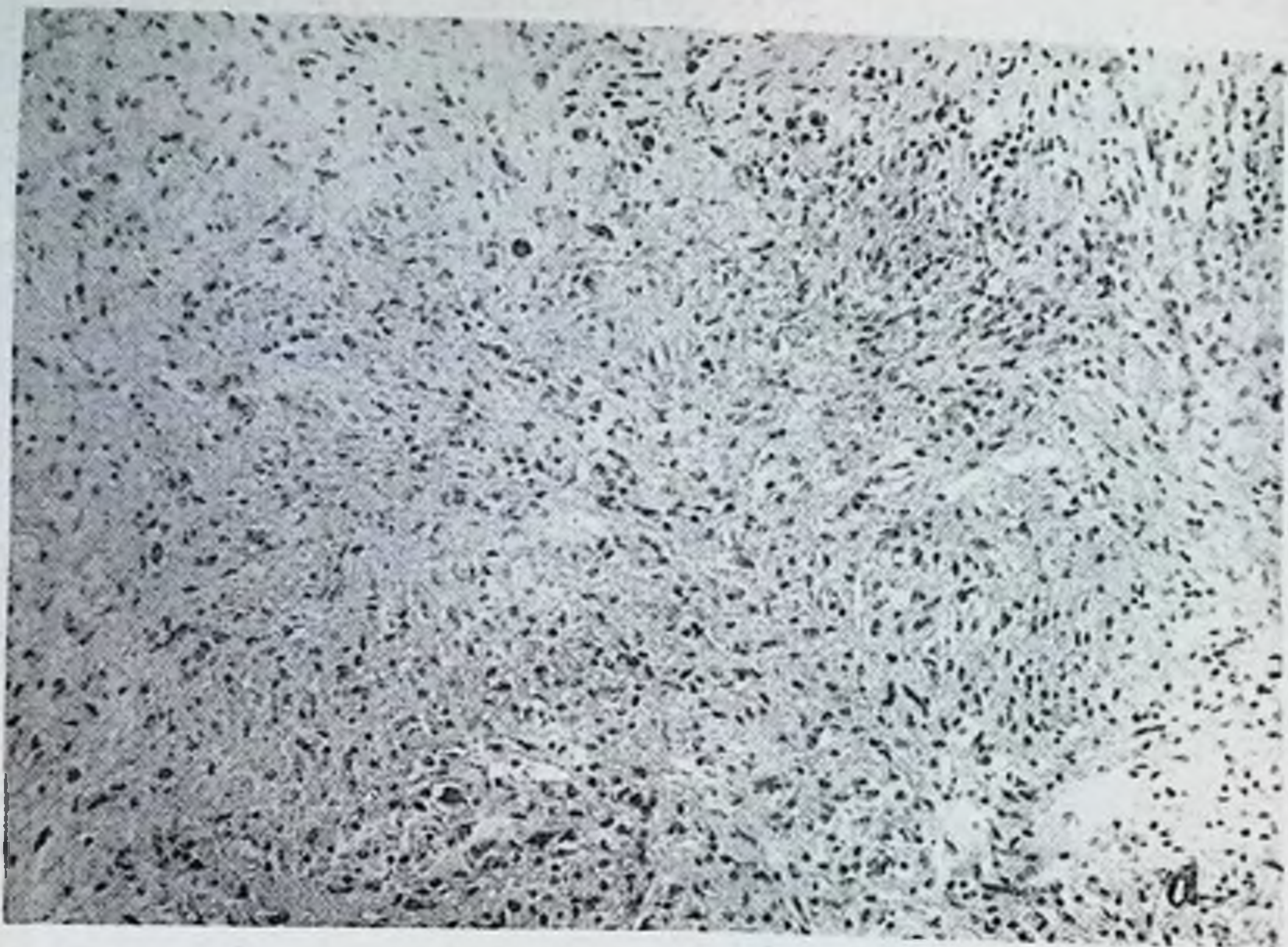


Рис. 57. Лимфогранулематоз. Биоптат лимфатического узла. Лимфоидное истощение:
а) диффузный склероз (микрофото, х56); б) ретикулярный тип (микрофото, х280).

быть представлены любым из вышеуказанных гистологических типов. В ранние стадии поражения селезенки лимфогранулематозные разрастания имеют небольшие размеры и локализуются по периферии лимфондных фолликулов, которые при этом часто бывают гиперплазированы. В подобных случаях для верификации диагноза необходимы параллельные многочисленные разрезы через всю селезенку, гистологическое исследование кусочков ткани из различных отделов органа. При развитии множественных очагов поражения обнаруживаются явления редукции фолликулов. Реактивные изменения выражаются в увеличении палочко- и сегментоядерных лейкоцитов, плазматических клеток, гистиоцитов, гиперплазии эндотелия синусов. Пораженная селезенка, особенно в ранней стадии, часто имеет нормальные размеры и вес или бывает незначительно увеличена; поражение печени, по данным исследования биоптатов, встречается реже, чем селезенки. Лимфогранулематозные разрастания первоначально располагаются в области портальных полей. Неспецифические изменения включают лимфондные инфильтраты, дистрофические изменения гепатоцитов, холестаза, гемосидероз. Поражение костного мозга возникает при генерализации процесса или при переходе его на кости из прилежащих лимфатических узлов. Лимфогранулематозные очаги в костном мозге имеют склонность к склерозированию, даже без применения цитостатической терапии. Клетки Березовского—Штернберга обычно содержатся в небольшом количестве и далеко не во всех случаях их удается обнаружить в пунктате грудины. Чаще встречаются клетки Ходжкина. Возможны некрозы. В окружности участков специфического поражения имеет место резкий отек костного мозга. При отсутствии специфического поражения в костном мозге наблюдается увеличение числа незрелых гранулоцитов, особенно эозинофильных миелоцитов, плазматических клеток, задержка созревания элементов эритроидного ряда.

Применение противоопухолевой терапии (химиопрепараты, лучевое лечение) существенно изменяет морфологические проявления лимфогранулематоза. В опухолевой ткани развиваются дистрофия и гибель клеток Березовского—Штернберга, очаги некроза, массивные склеротические изменения. Интенсивная химиотерапия обуславливает гипо- и апластические изменения в кроветворных органах, особенно в костном мозге, вследствие этого — геморрагии, инфекции, в части случаев являющиеся причиной смерти больных. Лучевая терапия на область средостения нередко вызывает фиброз ткани легкого. В условиях современной терапии патологоанатомическая картина лимфогранулематоза нередко характеризуется определенными особенностями, а именно: отсутствием в ряде наблюдений выраженных макроскопических признаков лимфогранулематоза и преобладанием при микроскопическом исследовании процессов склерозирования с лимфоидным истощением.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НЕГРАНУЛЕМАТОЗНЫЕ ЛИМФОМЫ

В течение длительного времени заболевания, включаемые сейчас в группу злокачественных негранулематозных или неходжкинских лимфом, подразделялись на три формы — лимфосаркома, ретикулосаркома и болезнь Брилла—Симмерса (макрофолликулярная лимфома). Однако неоднородность клеточного состава опухолевых разрастаний в пределах каждой из перечисленных трех форм, разнообразие их клинических проявлений, нередкий переход макрофолликулярной (нодулярной) лимфомы в диффузную форму послужили основанием для пересмотра в последние два десятилетия классификации и номенклатуры этой группы заболеваний. Было представлено большое количество новых схем, среди которых наиболее широкое распространение получила классификация Раппопорта, которая легла в основу ряда последующих, в том числе Международной гистологической классификации опухолей кровяной и лимфатической тканей (ВОЗ, 1976). Автор предложил обозначать данную группу опухолей термином «неходжкинские лимфомы» и подразделять ее на большее число гистологических форм, чем ранее. Макрофолликулярная лимфома в классификации не выделена в качестве самостоятельной формы, а рассматривается как узловатый вариант, встречающийся при всех предусмотренных им формах заболевания. Выделены недифференцированная и гистиоцитарная лимфомы.

Поскольку неходжкинские лимфомы являются опухолями преимущественно лимфоидной ткани, большое внимание в последние годы уделяется наряду с морфологическими и иммунологическому (функциональному) подходу к их классификации. Делаются попытки использовать с этой целью наряду с морфологическими исследованиями иммунологические и цитохимические методы (табл. 42).

Таблица 42

Методы идентификации Т- и В-лимфоцитов и гистиоцитов

Методы исследования	Т-лимфоциты	В-лимфоциты	Гистиоциты
Поверхностные иммуноглобулины	—	+	—
Розеткообразование с эритроцитами барана (спонтанное)	+	—	—
Взаимодействие с антитимической сывороткой	+	—	—
Розеткообразование с эритроцитами, содержащими IgG-антитела + комплемент (определение Fc-рецепторов)	—	+	+
Розеткообразование с эритроцитами, содержащими IgM-антитела + комплемент	—	—	+
Определение α-нафтил ацетат эстеразы	—	—	+

Исходя из функциональных свойств лимфоцитов и морфологических изменений, которые они претерпевают в процессе иммунного ответа, в начале 70-х годов разработана функциональная классификация злокачественных лимфом с учетом иммунологической принадлежности основного клеточного субстрата болезни (В- и Т-фенотип) (Lukes и Collins).

В 1976 г. Всемирной организацией здравоохранения и др. предложен новый вариант классификации неходжкинских лимфом (гематосарком), в котором наряду с морфологической характеристикой учитываются и функциональные свойства клеток опухоли. В этой классификации отдано предпочтение терминам «лимфосаркома» и «ретикулосаркома» как традиционным.

В классификации ВОЗ гистологические типы лимфом лимфоцитарного происхождения объединены под названием «лимфосаркомы». В зависимости от цитоморфологических особенностей преобладающей клеточной популяции эту группу подразделяют на лимфоцитарный, лимфоплазмочитарный, лимфобластный, иммунобластный типы. Сюда же относят лимфому Беркитта. Болезнь Брилла—Симмерса как обособленный тип не выделяется, поскольку псевдофолликулярные структуры могут встречаться при каждом типе злокачественных негранулематозных лимфом и расцениваются как нодулярная форма. Исключение составляют лимфома Беркитта и лимфоцитарная лимфома, для которых характерен диффузный тип опухолевого роста. На рис. 58 пред-

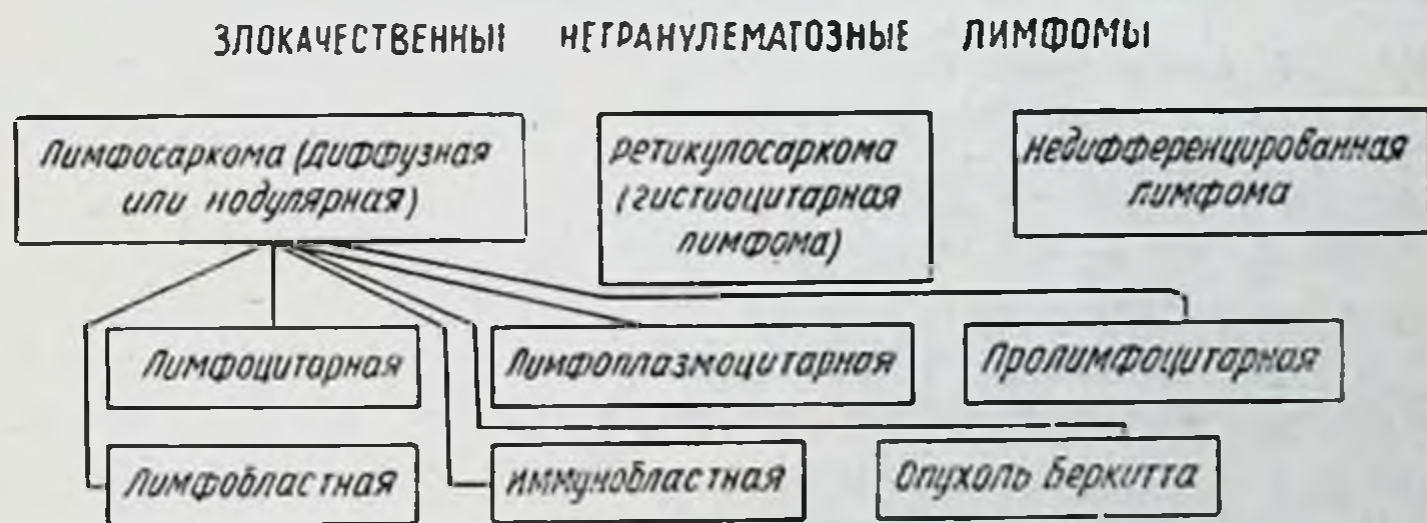


Рис. 58. Классификация злокачественных негранулематозных лимфом.

ставлена классификация злокачественных негранулематозных лимфом.

Нодулярная форма (вариант) характеризуется формированием ложных фолликулов, напоминающих светлые центры размножения при реактивной гиперплазии лимфатического узла

(рис. 59). В отличие от последней, такие псевдофолликулярные структуры, размеры которых могут быть различными, определяются не только в корковом, но и в мозговом слое, имеют нечеткие границы, в них слабо выражена или отсутствует макрофагальная реакция. Перечисленные признаки имеют важное значение для дифференциальной диагностики с реактивными изменениями. Следует учитывать также, что при реактивных

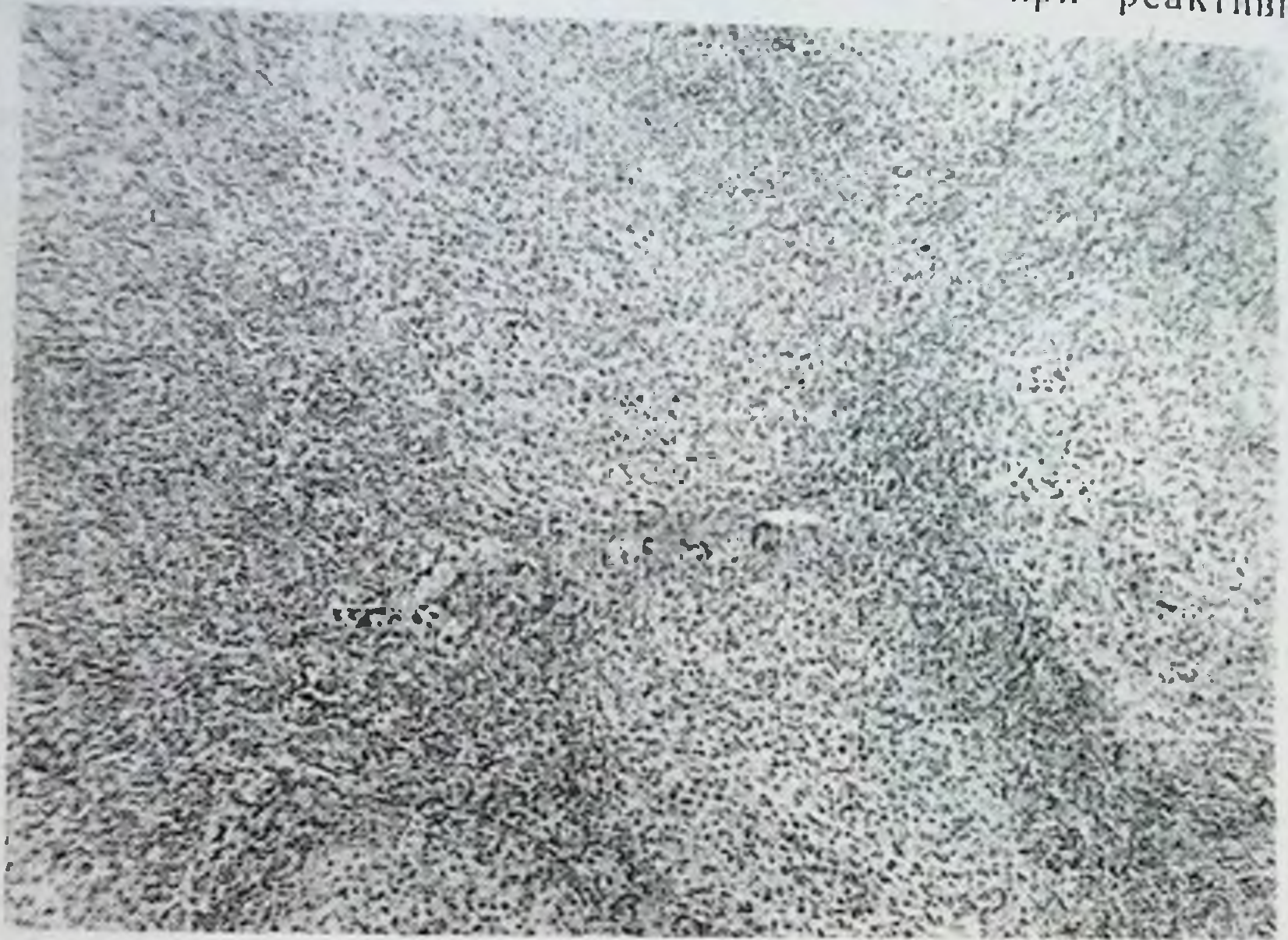


Рис. 59. Нодулярная форма. Лимфатический узел. Псевдофолликулярные структуры. Микрофото. $\times 120$.

процессах структура лимфатического узла обычно остается сохранной, в то время как при нодулярном варианте лимфомы имеет место стирание рисунка. Необходимо также разграничение со своеобразным поражением лимфатических узлов, описанным под названием «локализованная доброкачественная гиперплазия медиастинальных лимфатических узлов» («ангиофолликулярная гиперплазия лимфатических узлов»).

Лимфоцитарная лимфома (лимфосаркома хорошо дифференцированная) (рис. 60, 61), состоит из малых лимфоцитов, морфологически неотличимых от нормальных или лимфоцитов при хроническом лимфолейкозе. Иногда при компактном расположении клеток выявляются фолликулоподобные структуры, которые, однако, не содержат зародышевых центров, образованы теми же малыми лимфоцитами. Чаше имеется диффузная инфильтрация ткани лимфатического узла с полным стиранием его рисунка, возможна инфильтрация капсулы. Митозы обычно отсутствуют. Морфологическая картина биоптата лимфатического

узла идентична хроническому лимфолейкозу, в связи с чем решающее значение в дифференциации имеет комплекс клинических симптомов (временные параметры, локализация опухолевого процесса, картина периферической крови, костного мозга и др.).



Рис. 61. Лимфоцитарная лимфома. Биоптат лимфатического узла. Микрофото, X120.

При пролимфоцитарном типе (рис. 62) клетки имеют более нежную структуру хроматина, чем в малых лимфоцитах, ядра содержат 1—2 нуклеолы, могут иметь выемку (так называемые рассеченные или расщепленные ядра). Такие клетки наиболее свойственны нодулярному варианту.

Лимфоплазмочитарный тип представлен лимфоцитами и плазматическими клетками. Сочетается часто с различного типа моноклоновыми гаммапатиями.

Лимфобластный тип (рис. 63, 64) характеризуется преобладанием в пролифератах клеток типа лимфобластов. Клетки могут иметь различную величину (макро- и микрогенерации), неправильную форму, характеризоваться «скрученным» (конвалютным, мозговидным) ядром. Опухоли с таким строением ядра чаще встречаются у детей при локализации процесса в лимфатических узлах средостения и имеют Т-лимфоцитарное происхождение.

Лимфома Беркитта характеризуется мономорфной пролиферацией бластных клеток лимфоидного типа с гипербазофильной, часто вакуолизированной узкой цитоплазмой. На этом фоне ти-

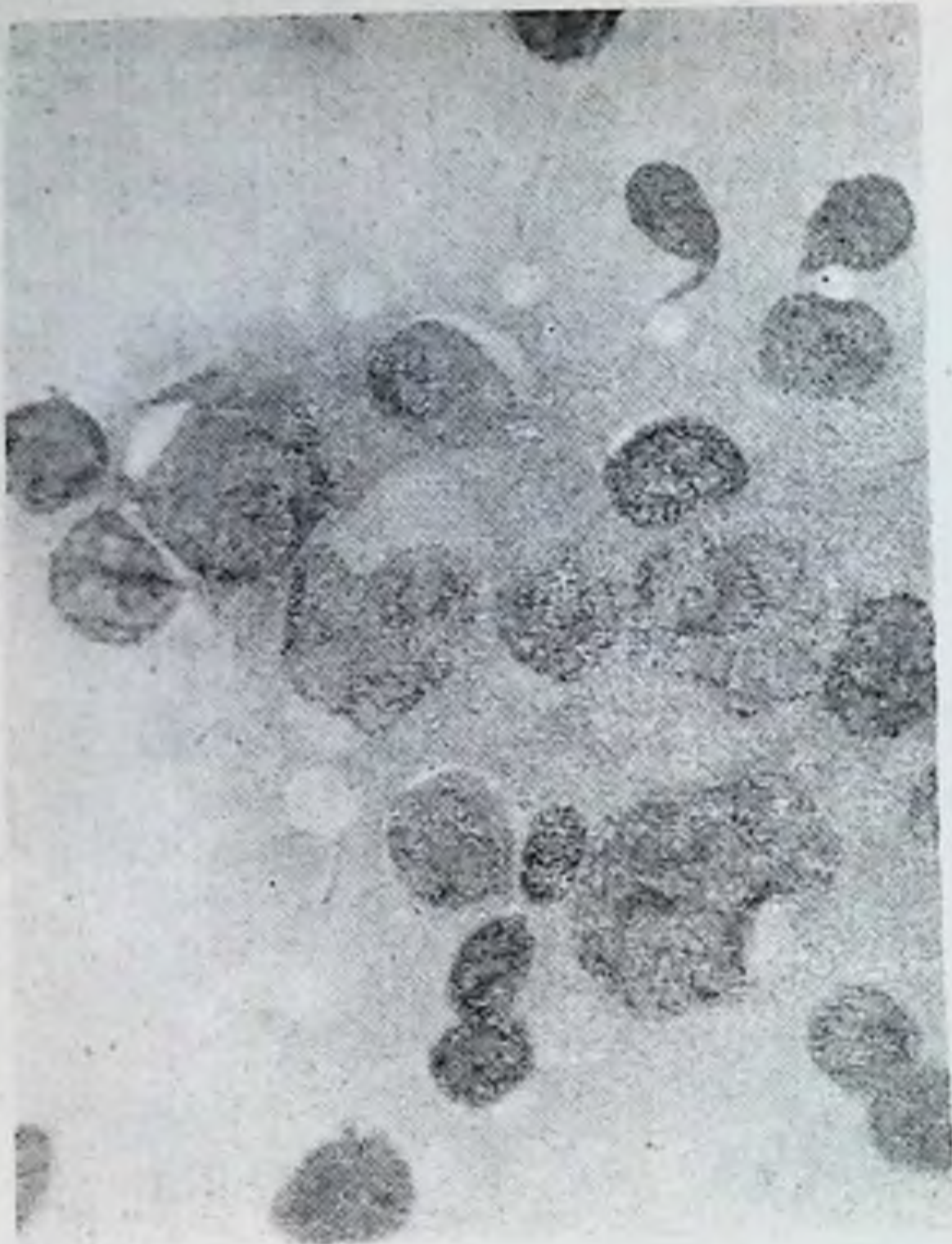


Рис. 63. Лимфобласт-
ный вариант злокаче-
ственной негрануле-
матозной лимфомы
(отпечатки биопсиро-
ванного лимфатиче-
ского узла). Микро-
фото, $\times 400$.

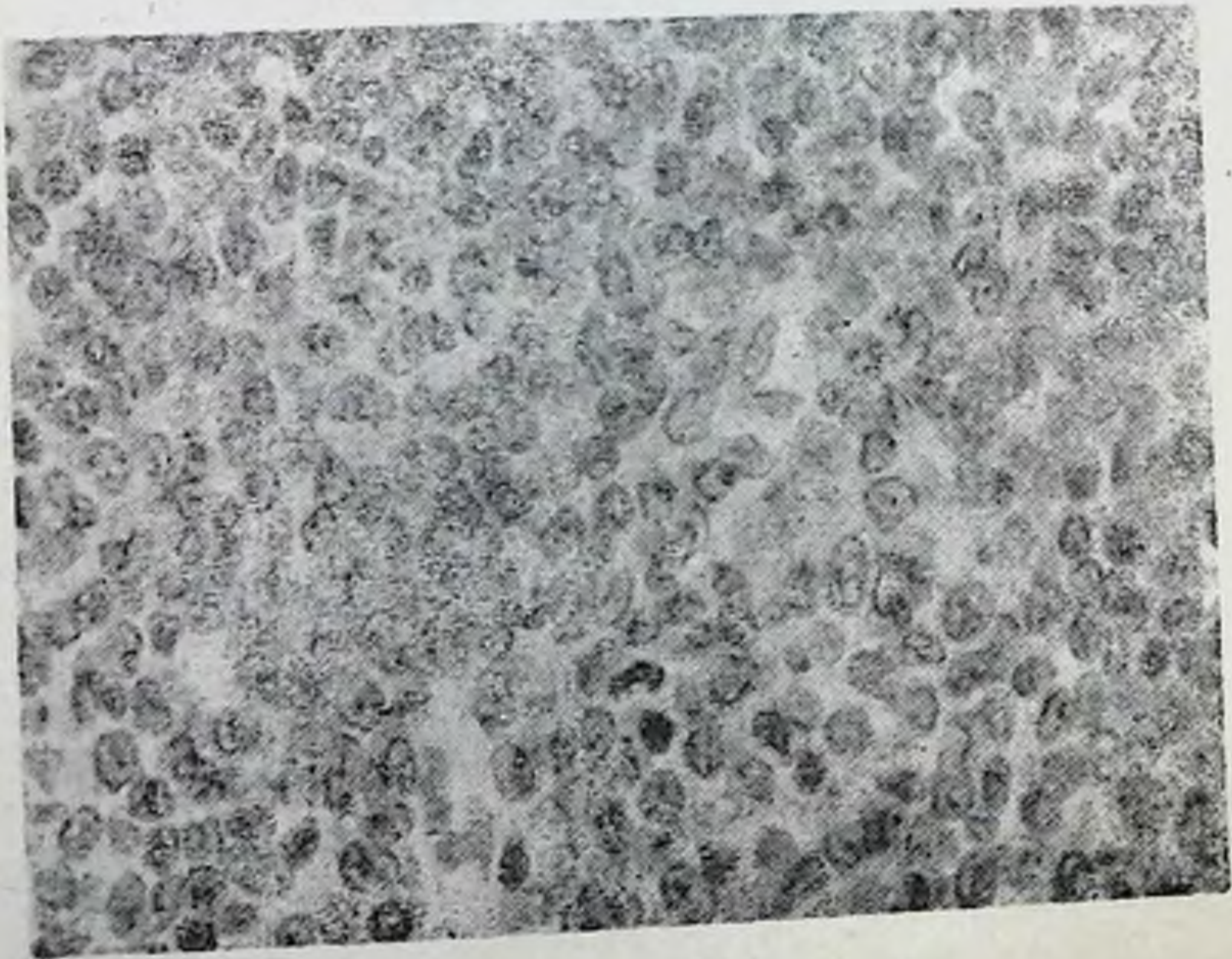


Рис. 64. Лимфобласт-
ная лимфома. Био-
псат лимфоузла. Ми-
крофото, $\times 200$.

пичной, хотя и неспецифичной, особенностью является наличие крупных макрофагов, которые создают картину, именуемую в литературе как «звездное небо». Иммунологические и цитохимические данные позволили высказать мнение о близости клеток лимфомы Беркитта с частично бласттрансформированными В-лимфоцитами. В отличие от других форм негранулематозных лимфом опухоль первично локализуется преимущественно экстранодально (нижняя челюсть, яичники, яички и др.).

Наиболее трудными в отношении идентификации клеток, вопроса их происхождения, а соответственно номенклатуры и классификации являются опухоли, обозначенные в классификации ВОЗ термином «ретикулосаркома» и ранее Раппопортом как недифференцированные и гистиоцитарные неходжкинские лимфомы.

Недифференцированный тип (рис. 65а, б) характеризуется пролиферацией полиморфных бластных клеток, имеющих крупное ядро обычно с эозинофильным ядрышком и неширокой зоной цитоплазмы с нечетким контуром. Происхождение этих клеточных элементов недостаточно ясно. Исходя из данных иммунологических исследований, есть основания считать, что часть этих опухолей имеет лимфоидное происхождение. В ряде последних классификаций опухоли сходного строения с наличием широкой зоны базофильной (периофилюющей) цитоплазмы выделены как иммуобластный тип и отнесены в группу лимфосарком.

Под названием гистиоцитарный тип описаны опухоли, состоящие из клеточных элементов с морфологическими (рис. 66) и функциональными признаками макрофагов. Эти клетки обычно имеют большое светлое ядро неправильной формы, нередко дольчатого строения, широкую зону цитоплазмы с неровными контурами. Нередко, хотя и непостоянно, обнаруживается способность клеток к фагоцитозу, иногда разрастание ретикулиновых волокон.

Включение злокачественных опухолевых разрастаний, представленных гистиоцитами, в группу лимфом нельзя считать случайным. Активно фагоцитирующие гистиоциты так же, как и отростчатые ретикулярные клетки, являются составными элементами лимфоузлов и селезенки. При этом гистиоциты не только связаны с лимфоцитами структурно, они тесно кооперируются с ними при иммунном ответе. Однако на основании иммунологических исследований удается доказать лимфоидное происхождение большей части лимфом, ранее относимых к гистиоцитам. Так, в работе Lukes с соавт. (1978) среди 425 больных злокачественными негранулематозными лимфомами лишь у одного (0,2%) был обнаружен гистиоцитарный тип лимфомы.

Признаками, на основании которых констатируется этот тип, являются высокая активность неспецифической эстеразы, ингибируемой фторидом натрия, способность выделять лизоцим и отсутствие маркеров, характерных для лимфоидного типа клеток.

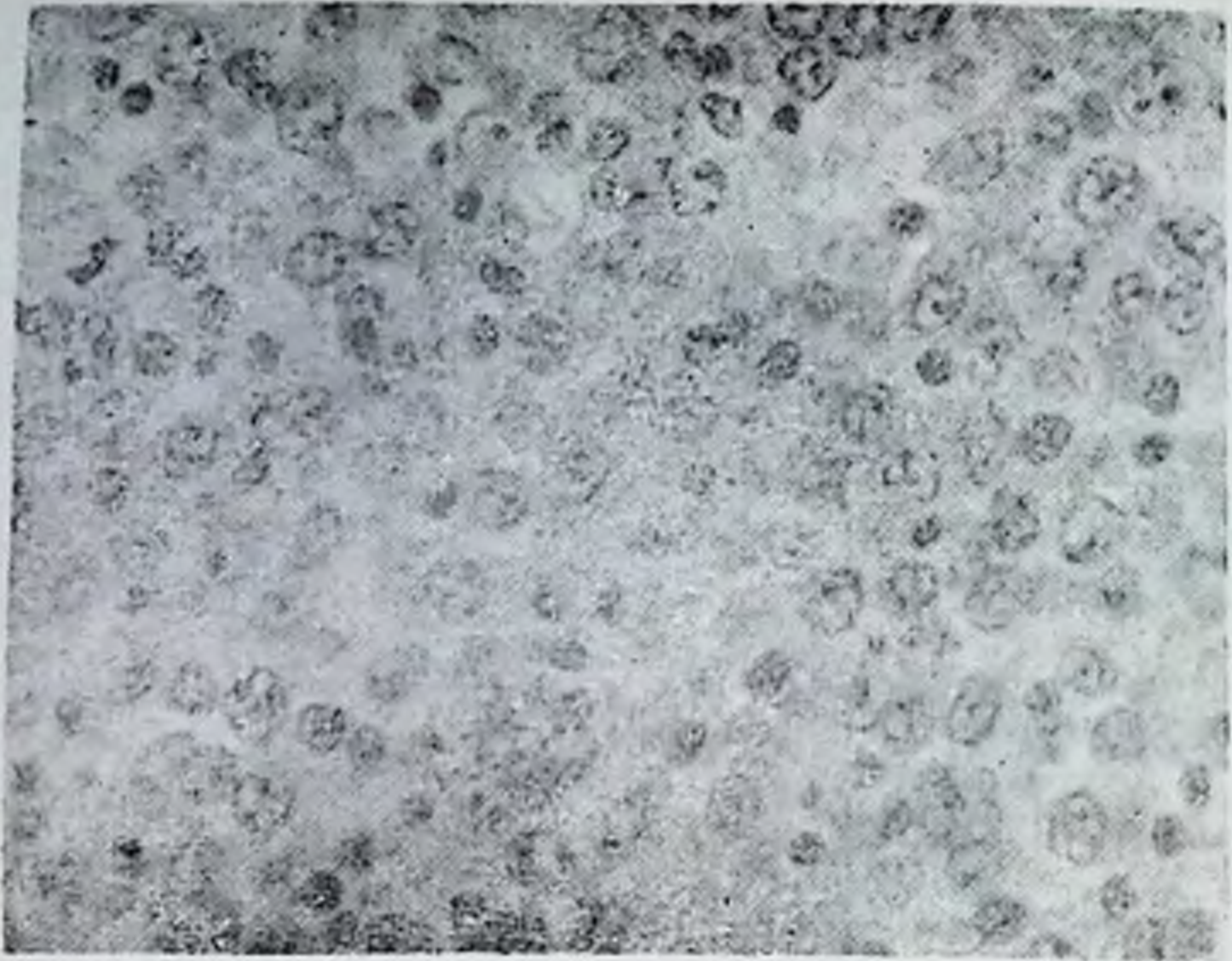


Рис. 66. Гистиоцитарная лимфома. Биоптат лимфатического узла. Микрофото, $\times 280$.

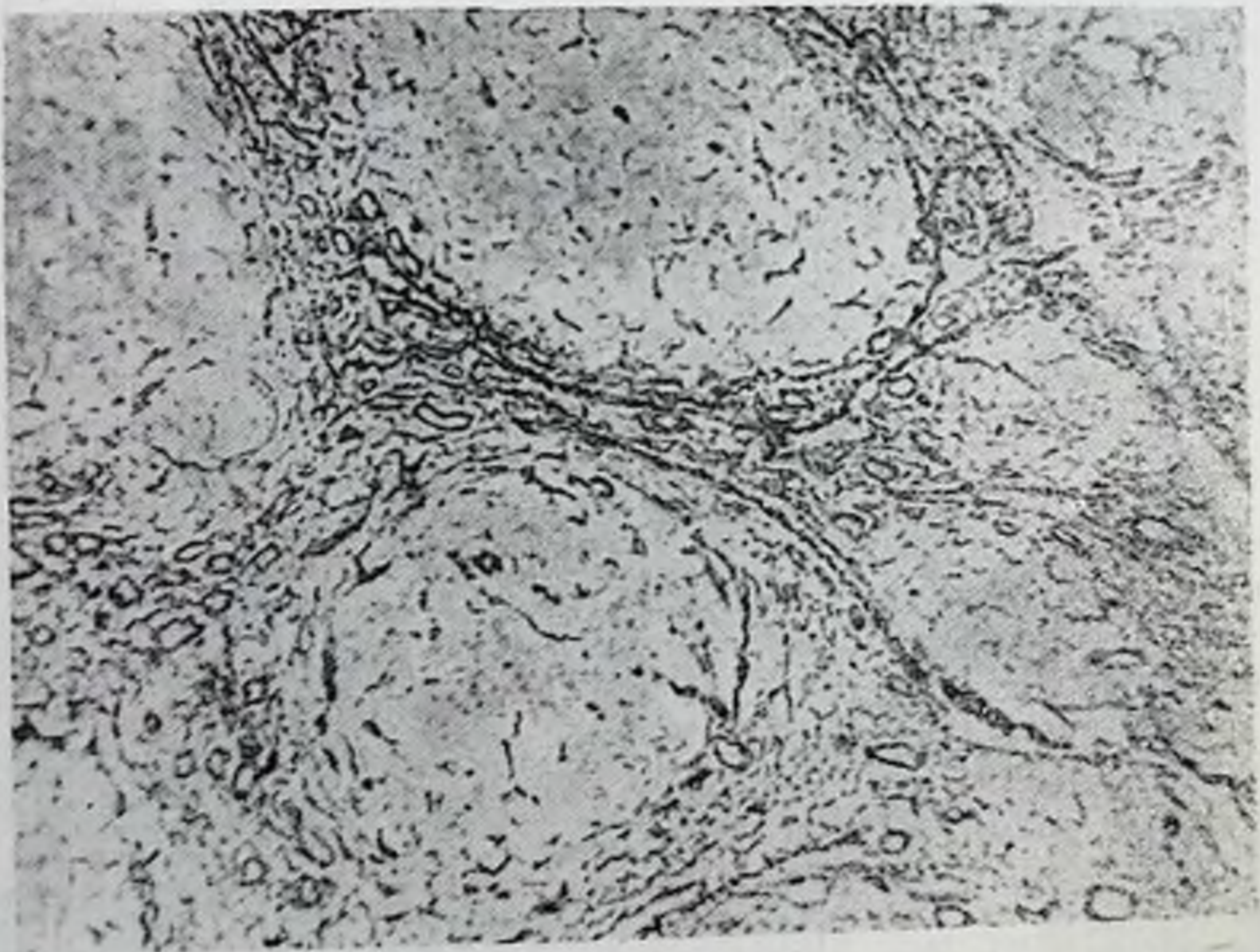


Рис. 67. Нодулярная форма лимфомы. Окраска по методу Тибора—Папа. Микрофото, $\times 120$.

В некоторых работах в качестве гистологического критерия ретикулосаркомы рассматривается обилие в опухоли ретикулиновых волокон, располагающихся в виде мелкопетливой сети и окружающих почти каждую клетку. Однако данный критерий является весьма условным, так как сходная картина наблюдается иногда и при опухолях, имеющих лимфоидное происхождение.

Установлено, что при злокачественных неходжкинских лимфомах могут иметь место разнообразные изменения ретикулинового каркаса стромы лимфатического узла. При нодулярной форме аргирофильные волокна почти отсутствуют в области фолликулоподобных структур, но образуют густую сеть в их окружности, подчеркивающую узловатый характер поражения (рис. 67). При диффузном поражении, независимо от гистологического типа неходжкинской лимфомы, возможны три варианта изменений: 1) диффузная деструкция ретикулиновых волокон, 2) сочетание деструкции ретикулиновых волокон с их очаговым разрастанием и огрубением, 3) диффузное увеличение количества ретикулиновых волокон. Преобладают первые два варианта изменений. Разрастание ретикулиновых волокон (очаговое или диффузное) нередко сопровождается увеличением коллагеновых волокон, выраженным в различной степени. Описан склерозирующий вариант лимфосаркомы, который нашел отражение в ряде последних классификаций неходжкинских лимфом. При данном варианте выявляются множественные тяжи фиброзной соединительной ткани, диффузно пронизывающие лимфатический узел или образующие нодулярные структуры (рис. 68).

Вышеописанные гистологические типы злокачественных негранулематозных лимфом довольно стабильны, хотя с прогрессированием заболевания клеточный субстрат может претерпевать некоторые морфологические изменения в направлении нарастания признаков опухолевой прогрессии. Тем не менее они не бывают столь существенными, как при лейкозах. В то же время следует подчеркнуть возможную динамику гистологической картины лимфом, выражающуюся в переходе нодулярных форм в диффузные, хотя псевдофолликулярные структуры у части больных могут сохраняться на протяжении всего заболевания.

Гистологические типы злокачественных негранулематозных лимфом не обладают столь четко очерченной прогностической значимостью, как соответствующие типы лимфогранулематоза. Однако показано, что нодулярные формы в пределах любого гистологического типа протекают более благоприятно, чем диффузные. По аналогии с хроническим лимфолейкозом при лимфоцитарных лимфомах несмотря на быструю генерализацию также отмечается относительно доброкачественное течение. Имеются указания, что склерозирующий вариант характеризуется более благоприятным течением и более продолжительной жизнью больных.



Рис. 68. Пролимфоцитарная лимфома. Биоптат лимфатического узла. Склерозирующий вариант. Микрофото, $\times 56$.

Вопросы классификации неходжкинских лимфом во многом остаются спорными, о чем свидетельствует многообразие номенклатуры и большое количество предложенных в последние годы новых классификационных схем. Ведутся поиски более стабильных критериев для верификации опухоли. Особенно это касается группы так называемых ретикулосарком, идентификация которых, по общему признанию, не может основываться на одних морфологических критериях и должна включать цитохимические и иммунологические исследования.

Свидетельством того, что классификация злокачественных лимфом и критерии их подразделения нуждаются в дальнейшей разработке, служит также продолжающееся выделение новых форм, нозологическая принадлежность которых остается дискуссионной. Так, в качестве самостоятельной формы предлагается выделять лимфому Леннерта, описанную первоначально как необычный вариант лимфогранулематоза с высоким содержанием эпителиоидных клеток (Lennert, Mestdagh, 1968). Своеобразие гистологической картины, а именно: отсутствие типичных клеток Березовского—Штернберга, фиброза, высокое содержание иммунобластов, плазматических клеток, переходы в лимфосаркому, послужило основанием для отграничения этого заболевания от лимфогранулематоза и выделения его под названием «лимфома Леннерта» (злокачественная лимфома с высоким со-

держанием эпителиоидных гистиоцитов, лимфоэпителиальная лимфома, эпителиоидноклеточная лимфома). Некоторые исследователи полагают, что эта форма соответствует начальной фазе лимфосаркомы, причем разрастания гистиоцитов носят реактивный характер. Особенностью клинических проявлений лимфомы Леннерта является частое поражение миндалин наряду с лимфатическими узлами, пожилой возраст больных, наличие в ряде случаев поликлоновой гаммапатии, аллергических высыпаний на коже в анамнезе.

К злокачественным лимфомам предлагают относить также описанную в последние годы ангиоиммунобластную лимфоаденопатию с диспротеинемией (лимфогранулематоз X, болезнь Пюкетта). Клинически заболевание проявляется лихорадкой, потерей в массе, кожными высыпаниями, генерализованной лимфоаденопатией, часто в сочетании с гепато- и спленомегалией, имеется стойкая гиперглобулинемия и иногда признаки гемолиза. Гистологически характерна триада: разрастание мелких сосудов, пролиферация иммунобластов, отложения PAS-положительных аморфных масс в стенки сосудов и строму. Количество эозинофилов и гистиоцитов колеблется, однако иногда число последних бывает заметно увеличено. Возможно наличие гигантских клеток, мелких очагов некроза. В отношении сущности ангиоиммунобластной лимфоаденопатии в литературе отсутствует единое мнение. Ряд исследователей расценивают вышеописанные изменения не как злокачественную лимфому, а как реактивные изменения, связанные с нарушениями в В-иммунной системе при различных заболеваниях.

Для злокачественных негранулематозных лимфом характерно более частое, чем для лимфогранулематоза, первичное внепеченочное поражение, которое встречается у $\frac{1}{4}$ больных, главным образом, в области глоточного кольца, кожи, желудочно-кишечного тракта и костей. Первичное поражение периферических лимфоузлов более свойственно лимфоцитарным лимфомам, а лимфатических узлов средостения, забрюшинной и брыжеечных областей — недифференцированным и гистиоцитарным. Периферическая кровь и костный мозг в это время, как правило, интактны. При лимфоцитарных и особенно гистиоцитарных лимфомах наступает довольно быстрая генерализация процесса с вовлечением отдаленных друг от друга плацдармов лимфоидной ткани, костного мозга (рис. 69), печени, селезенки и других органов, что, скорее всего, объясняется преобладанием гематогенного пути диссеминации. При этом первоначально поражение этих органов носит узелковый характер. С развитием заболевания границы между очаговыми опухолевыми разрастаниями могут стираться и тогда, по существу, возникает картина диффузного поражения кроветворных органов, неотличимая от изменений, встречающихся при лейкозах. Описанный процесс лейкемизации лимфом рассматривается как выражение количествен-

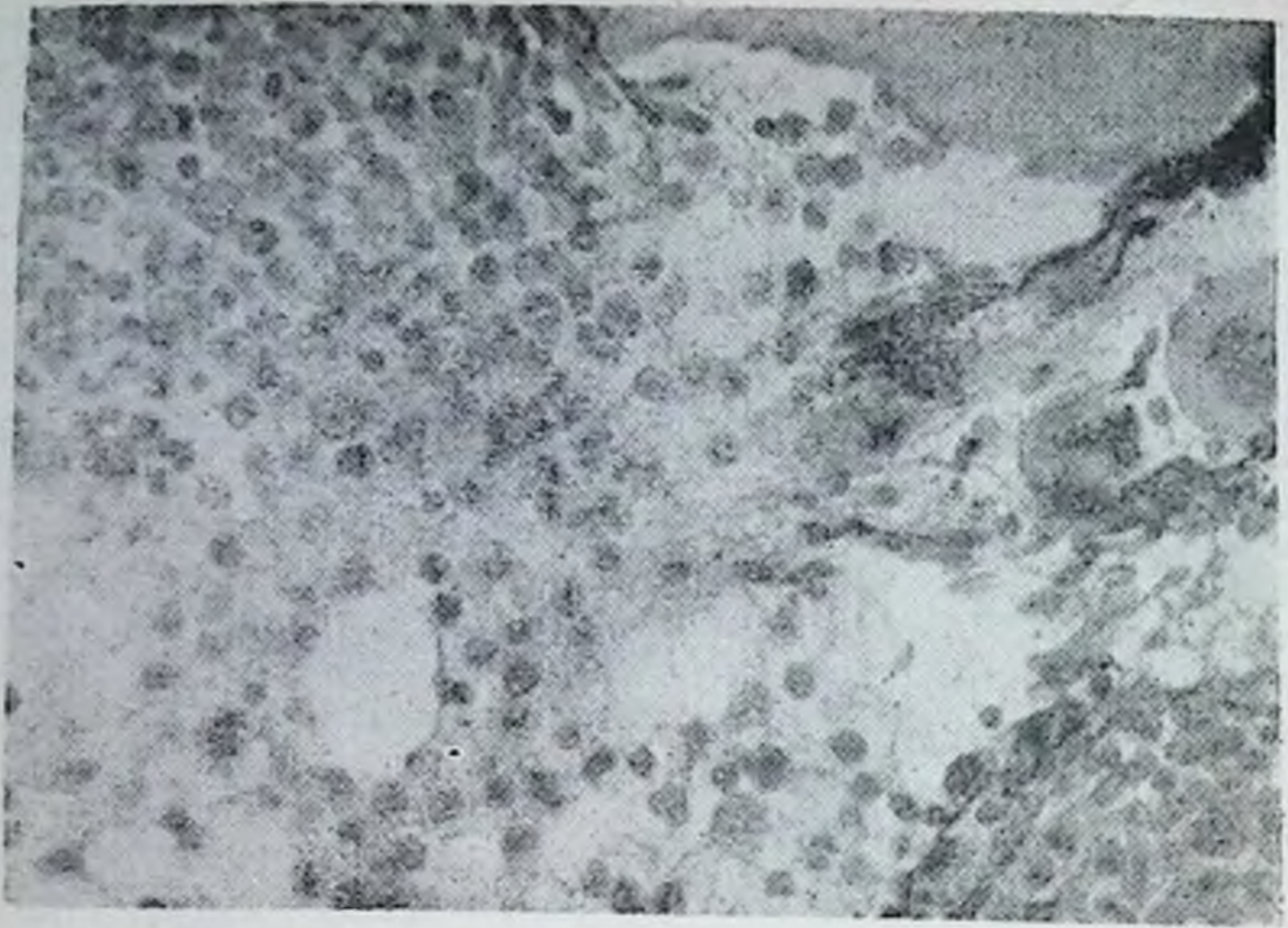


Рис. 69. Трепанобиоптат костного мозга. Метастазы в костный мозг лимфобластной лимфомы. Микрофото, $\times 280$.

ных, а не качественных изменений в течение неопластического процесса. Наиболее часто лейкемизация наблюдается при дифференцированной лимфоцитарной лимфоме, при этом заболевание приобретает черты сублейкемического варианта хронического лимфолейкоза. У детей с лимфобластной лимфомой лейкемизация развивается в $1/3$ всех случаев. В этой фазе заболевание практически не отличается от острого лимфобластного лейкоза, однако характеризуется большей резистентностью к современной химиотерапии. У взрослых с лимфобластной лимфомой лейкемизация процесса выявляется реже (5—10% больных) и подобные случаи описываются под названием «лимфосаркомноклеточный лейкоз». При недифференцированных и гистиоцитарных лимфомах лейкемизация отмечается менее чем в 5% случаев, при этом в периферической крови чаще обнаруживаются изменения, характерные для острого монобластного лейкоза.

Клиническая симптоматика злокачественных негранулематозных лимфом целиком зависит от локализации очагов поражения и степени нарушения функции наиболее близко расположенных органов. Так, значительное увеличение внутригрудных лимфоузлов может вызывать симптомы сдавления верхней полой вены, увеличение лимфоузлов в брюшной полости или забрюшинной области может приводить к нарушению функции кишечника или мочевыделительных органов.

Симптомы общей интоксикации в начальном периоде заболевания могут отсутствовать, однако в финальной фазе болезни у большинства больных отмечаются слабость, заметная потеря в массе, потливость и нередко лихорадка.

Диагностика злокачественных негранулематозных лимфом базируется на данных комплекса клинко-морфологических исследований. При этом обязательным является указание степени распространенности процесса и преимущественной локализации очагов поражения. Например, диагноз должен формулироваться так: злокачественная пролимфоцитарная лимфома, нодулярный тип, стадия IIА, протекающая с поражением шейных и подмышечных лимфоузлов слева.

Лимфоцитарные лимфомы в первую очередь приходится дифференцировать с соответствующими лейкемическими лимфопролиферативными заболеваниями. Основным критерием дифференциальной диагностики в этих случаях служит картина периферической крови и костного мозга. Интактный костный мозг и отсутствие абсолютного лимфоцитоза в периферической крови при наличии гиперплазии лимфатических узлов с соответствующей морфологической картиной свидетельствуют в пользу диагноза лимфоцитарной лимфомы. Трудности в дифференциальной диагностике возникают при лейкемизации лимфом, когда они практически не отличимы от соответствующего варианта лейкоза. В этих случаях только документированное в начале заболевания локализованное поражение лимфоузлов или наличие экстранодулярного инфильтрата позволяет поставить диагноз лимфоцитарной лимфомы.

Затруднения нередко вызывает дифференциальная диагностика негранулематозных лимфом и неспецифических лимфаденитов. Лишь динамическое наблюдение за больным с проведением повторных биопсий лимфоузлов дает возможность поставить правильный диагноз.

Недифференцированные и гистиоцитарные лимфомы чаще приходится дифференцировать с нелимфатическими опухолями: острым миелобластным лейкозом, недифференцируемыми опухолями, протекающими с метастазированием в лимфоузлы.

Лечение. В течение последних 10—15 лет терапия злокачественных лимфом претерпела значительные изменения. Установлено преимущество полихимиотерапии перед монохимиотерапией и влияние ее на выживаемость больных.

Выбор тактики лечения злокачественных лимфом определяется степенью распространенности процесса. Так, у больных с I и II А стадиями заболевания лучевая терапия дает достаточно выраженный эффект вплоть до полного излечения. При генерализованных формах (III и IV) злокачественных лимфом лучевая терапия может применяться на области наиболее агрессивного опухолевого роста в сочетании с химиотерапией, последняя при этих формах заболевания является основным методом лече-

ния. Такого же подхода к лечению требуют и больные с II Б стадией болезни, при которой, как правило, удается выявить скрытые очаги поражения.

Эффективность терапии злокачественных лимфом оценивается по следующим критериям:

— полная ремиссия — полное купирование объективных и субъективных признаков заболевания, нормализация размеров лимфоузлов, печени и селезенки; исчезновение экстранодальных инфильтратов, сохраняющееся не менее месяца;

— неполная ремиссия — исчезновение субъективных признаков заболевания, по крайней мере с 50% сокращением размеров пораженных лимфоузлов и экстранодальных инфильтратов, сохраняющееся не менее месяца;

— клиническое улучшение — исчезновение клинической симптоматики и менее чем 50% уменьшение пораженных лимфоузлов и экстранодальных инфильтратов;

— отсутствие эффекта с прогрессированием заболевания.

При лечении лимфогранулематоза I и II А стадий наибольшее распространение получили радикальные программы лучевой терапии, при которых большими полями облучаются не только определяемые очаги поражения, но и смежные с ними регионарные отделы лимфатической системы. Этот метод лучевой терапии предполагает не только возможно полную эррадикацию очагов поражения, но и направлен на предотвращение распространения элементов лимфогранулематоза по лимфатической системе. В настоящее время используются две модификации радикальной программы: многопольная, при которой производится последовательное облучение очевидных и возможных очагов поражения, и крупнопольная, или мантевидная, когда патологические очаги и зоны возможного поражения облучаются одновременно. Суммарная очаговая доза в очагах поражения обычно доводится до 4000—5000 рад за 4—6 нед, а в зонах профилактического облучения она не превышает 3000—3500 рад, при этом для избежания лучевых поражений экранируют гортань, легочную ткань, печень, почки и другие органы. Использование подобных методов лучевой терапии позволяет добиться полного излечения заболевания. Так, по данным различных радиологических центров, при лечении по радикальной программе спустя 5 лет были живы 55—88% больных лимфогранулематозом с I и II А стадиями, а спустя 10 лет — 44—82%.

Худшие результаты получены при лучевой терапии злокачественных негранулематозных лимфом, что объясняется более быстрой и преимущественно гематогенной диссеминацией при них. Последнее обстоятельство объясняет тот факт, что использование радикальных программ облучения и местная (локальная) лучевая терапия при негранулематозных лимфомах дают сходные результаты. Так, после лучевой терапии 5-летняя вы-

живаемость наблюдается в среднем более чем у 50% больных с I стадией негранулематозных лимфом и у 20% больных со II стадией. Меньшая эффективность лучевой терапии отмечена при экстранодальной локализации процесса.

При лечении злокачественных лимфом II Б и генерализованных III и IV стадий методом выбора является химиотерапия, которая в настоящее время осуществляется назначением не одного, а нескольких цитостатических средств с различным механизмом действия, не вызывающих перекрестной резистентности. С помощью полихимиотерапии делается попытка достигнуть максимальной эррадикации, от степени которой зависит глубина и стойкость первой ремиссии, во многом определяющей дальнейшее течение заболевания.

При лечении лимфогранулематоза наибольшее распространение получила схема МОПП (табл. 43) и ее модификация схе-

Таблица 43

Программы химиотерапии злокачественных лимфом

Программа, длительность курса	Препарат	Доза, метод введения	Дни курса
МОПП 14 дней	Мустарген (эмбихин) Онковин (винкристин) Прокарбазин (натулан) Преднизолон	6 мг/м ² внутривенно 1,4 мг/м ² внутривенно 100 мг/м ² per os 40 мг/м ² per os	1 и 8 1 и 8 ежедневно ежедневно
ЦОПП 14 дней	Циклофосфан Онковин (винкристин) Прокарбазин (натулан) Преднизолон	1000 мг внутривенно 1,4 мг/м ² внутривенно 100 мг/м ² per os 40 мг/м ² per os	1 и 8 1 и 8 ежедневно ежедневно
ЦВП 5 дней	Циклофосфан Винкристин Преднизолон	600 мг внутривенно 1,5 мг/м ² внутривенно 80 мг per os	ежедневно 1 ежедневно
ЦПП 14 дней	Циклофосфан Пафенция Преднизолон	1000 мг внутривенно 100 мг per os 60 мг per os	1 и 8 ежедневно ежедневно
ЦАОП 5 дней	Циклофосфан Адриамицин Онковин Преднизолон	750 мг/м ² внутривенно 50 мг/м ² внутривенно 1,4 мг/м ² внутривенно 100 мг/м ² per os	1 1 1 ежедневно

ма ЦОПП (см. табл. 43). Лечение по этим схемам проводится 2-недельными курсами с 2—3-недельными интервалами при содержании лейкоцитов не ниже 3000 и тромбоцитов не менее 150 000 в 1 мм³ крови. Обычно больные получают по 5—6 курсов. При этом полная ремиссия достигается у 58—81% больных со средней продолжительностью без поддерживающего лечения более 42 мес и частичная ремиссия — у 25—31,9% больных.

Для лечения больных с негранулематозными лимфомами также используется ЦОПП-терапия, с помощью которой полная ремиссия со средней продолжительностью 7 мес получена у 80% больных с ретикулосаркомаами. В терапии негранулематозных лимфом III и IV стадий используются также 5-дневная схема ЦОП (см. табл. 43). При проведении 6—8-пятидневных курсов лечения по схеме ЦОП с интервалом 10—14 дней больным с генерализованной лимфосаркомой у 57% достигнуты полные ремиссии; при этом у 79% длительность ремиссии сохраняется более года.

Применение схем ЦАМП и ВАМП, используемых для лечения острого лимфобластного лейкоза, вызывает полную ремиссию соответственно у 19 и 27,5% и неполную — у 54 и 62,2% больных с генерализованными злокачественными лимфомами.

Наряду с указанными программами в литературе систематически появляются новые комбинации цитостатических препаратов, используемых в лечении злокачественных лимфом. В частности, в схемы включают адриамицин (производное рубомицина), нитрозметилмочевину, блеомицин и другие препараты. В нашей клинике с хорошим непосредственным эффектом применена схема, включающая циклофосфан, преднизолон и новый отечественный препарат пафенцил (ЦПП).

Спленэктомия при злокачественных негранулематозных лимфомах не оказалась столь эффективной, как при лимфогранулематозе, и показаниями к ней должны являться в основном аутоиммунные конфликты или выраженные явления гиперспленизма. После спленэктомии (в случаях глубоких цитопений) становится возможным применение достаточных доз цитостатических препаратов.

Имеются обнадеживающие результаты использования при IV стадии злокачественных лимфом вакцинации ВСС.

Поскольку кроветворение у большинства больных злокачественными лимфомами длительное время остается сохранным, существует возможность проведения полихимиотерапии в амбулаторных условиях, что при четкой организации диспансерного наблюдения за больными заметно упрощает лечебный процесс, позволяет больным избежать тяжелых психологических воздействий онкологических и гематологических стационаров.

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Абакумов Е. М. Пневмонии при остром лейкозе. Автореф. дисс. канд., М., 1972.
- Абдулкадыров К. М., Теодорович В. П. Трепанобиопсия костного мозга при некоторых заболеваниях системы крови. Л., Медицина, 1977.
- Абрамов М. Г. Клиническая цитология. М., 1974.
- Алексеев Г. А., Андреева Н. Е. Миеломная болезнь. М., 1966.
- Алмазов В. А., Афанасьев Б. В., Зарицкий А. Ю., Забелина Т. С. и др. Изучение колониеобразующей способности клеток костного мозга и крови больных с различными формами острого лейкоза. В сб.: «Механизмы регуляции в системе крови», Красноярск, 1978, т. 1, с. 4—5.
- Альперович В. В. Цитологическая характеристика клеток периферической крови человека, способных к синтезу ДНК. Автореф. канд. дисс., М., 1975.
- Ананьев В. Г. Лимфограмма при злокачественных опухолях и заболеваниях системы крови. Автореф. канд. дисс., 1970.
- Андреева Н. Е. Дифференциальная диагностика моноклоновых гаммапатий. «Тер. архив», 1973, 9, с. 107—114.
- Андреева Н. Е., Антипова Л. Г. Диагностика и терапия генерализованной плазмочитомы (миеломной болезни). «Тер. архив», 1977, № 8, с. 76—85.
- Анкудинов В. Я. Мегавольтная лучевая терапия злокачественных лимфом. М., 1971.
- Байсоголов Г. Д., Хмелевская З. И. Актуальные вопросы лучевой терапии лимфогранулематоза. «Медицинская радиология», 1973, № 5, с. 26—31.
- Байсоголов Г. Д., Павлов В. В. О путях метастазирования при лимфогранулематозе. «Тер. архив», 1977, № 8, с. 42—45.
- Бергольц В. М. Проблема лейкозов. М., 1973.
- Бергольц В. М., Кисляк Н. С., Еремеев В. С. Иммунология и иммунотерапия лейкоза. М., 1978.
- Бутенко З. А. Стволовые кроветворные клетки и лейкоз. Киев, «Наукова думка», 1978.
- Бялушкина М. Д., Кошель И. В., Курмашов В. М., Нарциссов Р. П. Корреляция ферментного статуса лейкоэмической клетки с течением острого лейкоза у детей. «Проблемы гематологии и переливания крови», 1976, № 7, с. 18—23.
- Вахрушева М. В. Клиническая эффективность L-асперагиназы и карминомина при острых лейкозах с оценкой гранулоцитопоза по тесту колониеобразования. Автореф. канд. дисс., М., 1978.
- Вермель А. Е. Новые методы лечения и некоторые особенности клиники лимфогранулематоза. Автореф. докт. дисс., М., 1974.
- Висковатова Т. Н. Особенности неспецифической иммунологической реактивности больных лейкозами. Автореф. канд. дисс., М., 1976.
- Владимирская Е. Б. Кинетический анализ лейкоэмической гиперплазии при остром лейкозе. «Проблемы гематологии и переливания крови», 1970, № 1, с. 20—27.
- Волкова М. А. Клинико-патогенетическая основа современной терапии хронических лейкозов. Автореф. докт. дисс., М., 1975.
- Волкова М. А., Гриншпун Л. Д. Хронический миелолейкоз при современной терапии. В кн.: Новое в гематологии, М., 1974, с. 79—98.
- Воробьев А. И., Бриллиант М. Д. Хронический моноцитарный лейкоз. «Проблемы гематологии и переливания крови», 1973, № 4, с. 5—11.
- Воробьев А. И., Бриллиант М. Д. Патогенез и терапия лейкозов. М., 1976.
- Воробьев А. И., Бриллиант М. Д. Об этиологии лейкозов человека. «Тер. архив», 1978, т. 50, № 7, с. 3—10.
- Гаврилов О. К., Федоров Н. А., Хохлова М. П., Файн-

штейн Ф. Э. Состояние разработки проблемы лейкозов человека. В сб.: Вопросы экспериментальной и клинической лейкологии, М., 1976, с. 5—15.

Гаврилов О. К., Файнштейн Ф. Э., Арганенко В. А., Подьянская А. М., и др. Лечебный лейкоферез и лейкозы.— В сб.: IX Международный симпозиум по сравнительному изучению лейкоза и родственных заболеваний. Сухуми, 1979, с. 237—238.

Глузман Д. Ф. Диагностическая гистохимия гемобластозов. Киев, «Наукова думка», 1978.

Голосова Т. В., Мартынова В. А., Ковалева Л. Г., Абакумов Е. М. и др. Изменение факторов естественного иммунитета в динамике острого лейкоза. «Проблемы гематологии и переливания крови», 1974, № 3, с. 15—20.

Голосова Т. В., Файнштейн Ф. Э., Мартынова В. А., Абакумов Е. М. Инфекции при лейкозах. М., 1979.

Григорьева М. А. Клинико-морфологические особенности ремиссии при острых лейкозах. Автореф. канд. дисс., М., 1978.

Демидова А. В. Эритремия. Автореф. докт. дисс., М., 1969.

Дульцин М. С., Кассирский И. А., Раушенбах М. О. Лейкозы, М., 1965.

Дульцина С. М., Герасимова Н. А., Терентьева Э. И., Козинец Г. И. Изучение цитохимических и пролиферативных показателей в динамике острого лейкоза. «Проблемы гематологии и переливания крови», 1976, № 11, с. 8—12.

Заболеваемость лейкозами и лимфомами населения СССР (под ред. М. П. Хохловой, Г. Ф. Церковного, Н. Д. Яшановой), М., 1977.

Захарова А. В., Кореневская М. И., Мокеева Р. А. Хромосомные комплексы у больных лейкозами, эритремией, миелофиброзом. «Проблемы гематологии и переливания крови», 1971, № 5, с. 3—8.

Исаев В. Г. Комбинированная цитостатическая терапия при различных вариантах острого лейкоза. Автореф. дисс. канд., М., 1972.

Кассирский И. А., Алексеев Г. А. Клиническая гематология. М., 1970.

Кисляк Н. С. Острый лимфобластный лейкоз у детей. «Педиатрия», 1976, № 8, с. 17—25.

Кисляк Н. С., Махонова Л. А., Ивановская Т. Е. Клиническое течение и лечение острого лейкоза у детей. М., 1972.

Коба В. Д., Тарасев В. В. Вопросы диагностики и лечения лимфогранулематоза. Обнинск, 1975, с. 54—56.

Ковалева Л. Г. Современное лечение и клинический патоморфоз острого лейкоза. Автореф. дисс. докт., М., 1974.

Ковалева Л. Г., Козинец Г. И., Альперович В. В., Файнштейн Ф. Э. К вопросу о значении синхронизации клеточной лейкозной популяции в терапии больных острым лейкозом. «Пробл. гем.», 1975, № 3, с. 3—7.

Козинец Г. И. Функционально-морфологические исследования лимфоцитов в норме и при некоторых заболеваниях системы крови. Дисс. докт., Киев, 1973.

Козинец Г. И., Кореневская М. И. Клеточные и фармакологические аспекты химиотерапии лейкозов. «Мед. реферативный журнал», 1975, № 8, с. 3—8.

Козинец Г. И., Файнштейн Ф. Э., Хохлова М. П., Зедгендзе И. Л. Морфологические особенности острых лейкозов. Тбилиси, 1979.

Кошель И. В. Актуальные вопросы проблемы ремиссии острого лейкоза у детей. «Педиатрия», 1970, № 7, с. 12—26.

Кошель И. В. Клинико-патогенетическая оценка ремиссий острого лейкоза у детей. Авт. докт. дисс., М., 1971.

Кошель И. В., Курмашов В. И. Проблемы терапии осложнений при остром лейкозе у детей. «Педиатрия», 1973, № 9, с. 74.

Краевский Н. А. Проблемы патоморфоза опухолей. «Вестник АМН СССР», 1976, № 6, с. 3.

- Краевский Н. А., Неменова Н. М., Хохлова М. П. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза лейкозов. М., 1965.
- Круглова Г. В. Клиника, диагностика и лечение гематосарком. Автореф. докт. дис., М., 1975.
- Курдыбайло Ф. В. Лимфогранулематоз. Л., 1971.
- Лапин Б. А., Яковлева Л. А. О вирусной природе лейкоза человека. «Вестник АМН СССР», 1970, № 5, с. 60.
- Лечение лейкозов (методические рекомендации). Составитель Ф. Э. Файнштейн, М., 1977.
- Лорие Ю. И., Хватова Н. В. Побочные действия лекарственной терапии лейкозов. «Клиническая медицина», 1974, № 5, с. 135—139.
- Лорие Ю. И., Финогенова И. И. Клинические варианты нейрорлейкемии. «Клиническая медицина», 1976, № 6, с. 31—36.
- Лорие Ю. И., Каверзнева М. М., Вермель А. Е., Покровская Н. Н. Клиническая характеристика нодулярного склероза — одного из морфологических вариантов лимфогранулематоза. «Проблемы гематологии и переливания крови», 1972, № 8, с. 3—9.
- Мартыросов А. Р., Осеченский Н. В. Заболеваемость лейкозами и другими гемобластозами (Обзор литературы). «Клиническая медицина», 1975, № 4, с. 19.
- Мартынов А. Г., Ленская Р. В., Махонова Л. А. К вопросу о стабильных структурных нарушениях хромосом при остром лейкозе в динамике заболевания. «Проблемы гематологии и переливания крови», 1973, № 4, с. 38—41.
- Мартынова В. А., Абакумов Е. М., Севастьянова М. Г. Переваривающая способность нейтрофилов при лейкозах. «Лабораторное дело», 1975, № 1, с. 31—33.
- Махонова Л. А. Материалы к клинике и лечению (химиотерапия и иммунотерапия) острого лейкоза у детей. Автореф. докт. дисс., М., 1973.
- Митерев Ю. Г. Поражение печени при гемобластозах. Автореф. докт. дисс., М., 1977.
- Мокеева Р. А. Клинические аспекты макроглобулинемии Вальденстрема. В кн.: Новое в гематологии, М., 1974, с. 174—186.
- Мокеева Р. А. Клинические аспекты макроглобулинемии Вальденстрема. Автореф. докт. дисс., М., 1977.
- Мокеева Р. А., Файнштейн Ф. Э., Хохлова М. П., Терентьева Э. И. Сравнительное изучение первично злокачественных и вторичных парапротеинемий. «Проблемы гематологии и переливания крови», 1974, № 8, с. 3—8.
- Морозова В. Т. Лабораторная диагностика лейкозов. Л., «Медицина», 1977.
- Неменова Н. М., Хохлова М. П. Патологоанатомическая диагностика лейкозов и некоторых других форм гемобластозов (мед. реком.). МЗ СССР, М., 1975.
- Неменова Н. М., Протасова Т. Г., Воронин В. М. Биопсия костного мозга в диагностике заболеваний системы крови. «Архив патологии», 1971, т. 33, № 3, с. 3.
- Новикова Э. З., Ананьев В. Г. Особенности лимфографии при заболеваниях системы крови. Метод. реком., М., 1974.
- Новое в гематологии. Под ред. А. И. Воробьева и Ю. И. Лорие. М., 1974.
- Осеченский И. В., Яшанова Н. Д., Хохлова М. П. Изучение наследуемых факторов предрасположенности к лейкозам. Обзор литературы в МРЖ (раздел XVIII), 1975, № 3, с. 12—16.
- Перселегин И. А., Филькова Е. М. Лимфогранулематоз. М., 1975.
- Петров Н. С. Хронический миелолейкоз. Л., 1974.
- Полякова Л. А. Семейно-наследственный эритроцитоз. Автореф. канд. дисс., М., 1977.
- Полянская А. М., Козинцев Г. И., Изотова Т. А. и др. Клинико-морфологические и иммунологические сопоставления при хроническом

лимфолейкозе. «Проблемы гематологии и переливания крови», 1975, № 2, с. 3—8.

Полянская А. М., Маллер А. Р., Рутберг Р. А. и др. Лейка-
кровоизлияние при хроническом лимфолейкозе. «Проблемы гематологии и переливания
крови», 1976, № 3, с. 16—19.

Полянская А. М., Самойлова Р. С., Чернова М. К. и др.
Иммунологические аспекты хронического лимфолейкоза. «Советская медицин-
на», 1976, № 8, с. 28—42.

Попов В. М., Хохлова М. П., Исаев В. Г., Абакумов Е. М.
Причины смерти больных острыми лейкозами при современной терапии. В сб.:
Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии, М., 1974, с. 121—123.

Роль эндогенных факторов в развитии лейкозов (под ред. Раушенба-
ха М. О.), М., 1974.

Розанова Л. М., Луганова И. С., Абдулкадыров К. М.,
Шляпочникова Г. П. Характеристика клеток-предшественников при раз-
личных формах острого лейкоза. В кн.: «Клетки-предшественники кроветвор-
ной ткани», М., 1977, с. 96.

Сагидуллина С. С. Поражение нервной системы при остром лейкозе
у детей. Автореф. канд. дисс., М., 1974.

Самойлова Р. С., Митерев Г. Ю. и др. Иммунологическая харак-
теристика ядерных клеток периферической крови больных острым лимфобла-
стным лейкозом на различных стадиях заболевания. В сб.: Актуальные вопро-
сы диагностики и лечения заболеваний системы крови, Л., 1976, с. 65—66.

Серов В. В., Шамов И. А. Амилондоз, М., 1977.

Современные проблемы хронического лимфолейкоза. Материалы краевой
конференции терапевтов и гематологов (под ред. В. Н. Лебедева). Со-
чи, 1972.

Стренива Т. Н. Дифференцированная терапия острого лейкоза. Сверд-
ловск, 1975.

Терентьева Э. И., Козинец Г. И., Федоров Н. А. Некоторые
цитологические и биохимические особенности лейкозных клеток. В сб.: Про-
блемы гематологии и трансфузиологии, М., 1976, 11, 39—50.

Файнштейн Ф. Э., Ковалева Л. Г., Левитин Е. Н. Выживае-
мость больных острым лейкозом как критерий эффективности терапии. «Про-
блемы гематологии и переливания крови», 1977, № 5, с. 3—8.

Файнштейн Ф. Э., Голосова Т. В., Висковатова Т. Н. и др.
Иммуноглобулины при остром лейкозе. «Проблемы гематологии и перелива-
ния крови», 1976, № 11, с. 3—7.

Файнштейн Ф. Э., Ковалева Л. Г., Исаев В. Г., Абаку-
мов Е. М. Современная тактика терапии острого лейкоза. «Тер. архив», 1972,
№ 11, с. 3—10.

Файнштейн Ф. Э., Ковалева Л. Г., Исаев В. Г., Абаку-
мов Е. М. и др. Клинический патоморфоз острого лейкоза в условиях сов-
ременной терапии. «Советская медицина», 1975, № 9, с. 35—39.

Файнштейн Ф. Э., Хохлова М. П., Альпидовский В. К.,
Попов В. М. Злокачественные негранулематозные лимфомы. «Советская
медицина», 1976, № 9, с. 112—119.

Файнштейн Ф. Э., Зедгендзе И. Ш., Полянская А. М., Ко-
зинец Г. И. Хронический лимфолейкоз. Тбилиси, 1976.

Флейшман Е. В. Закономерности изменений кариотипа при некоторых
гемобластозах. Автореф. докт. дисс., М., 1975.

Френфурт О. С. Клеточные механизмы химиотерапии опухолей. М.,
1976, с. 388.

Хантов Р. М. Миграция Т- и В-лимфоцитов. В кн.: Итоги науки и тех-
ники, изд. ВНИИТИ, раздел: Общие вопросы патологии, т. 5, М., 1977,
с. 35—60.

Хватова Н. В. Острый лейкоз (клиника, лечение). Автор. докт. дисс.,
1974.

Хорошко Н. Д. Изучение некоторых свойств лейкоцитов перифери-

ческой крови больных хроническим миелолейкозом. Автореф. канд. дисс., М., 1971.

Хохлова М. П. Вопросы этиологии, эпидемиологии и патологии лейкозов. «Архив патологии», 1972, № 3, с. 3—14.

Хохлова М. П. Исследование проблемы взаимосвязи лейкозов человека и животных. «Советская медицина», 1975, № 9, с. 64.

Хохлова М. П., Осечинский И. В. Современные аспекты эпидемиологии лейкозов. «Советская медицина», 1973.

Хохлова М. П., Попов В. М. Особенности патогистологии острых лейкозов при применении комбинированной полихимиотерапии.— В сб.: Вопросы экспериментальной и клинической лейкологии. М., 1976, с. 98—107.

Хохлова М. П., Яшанова Н. Д., Осечинский И. В. Характеристика заболеваемости гемобластозами на различных территориях Советского Союза (по данным выборочных исследований). «Проблемы гематологии и переливания крови», 1978, т. XXIII, № 1, с. 3—9.

Цитогенетические исследования при системных заболеваниях крови (под ред. В. П. Дыгина), М., 1976.

Чернова М. К. Некоторые особенности хронического лимфолейкоза. Автореф. канд. дисс., М., 1972.

Чертков И. Л., Фриденштейн А. Я. Клеточные основы кроветворения (кроветворные клетки-предшественники), М., «Медицина», 1977.

Шерман С. Н., Абдулкадыров К. М., Шадлоренко С. К., Куралева В. В. Клинико-морфологические, цитогенетические и генеалогические исследования у больных хроническим моноцитарным лейкозом. «Вопросы онкологии», 1979, № 1, с. 38.

Штерн Р. Д. О новых классификациях опухолевых поражений кроветворных и лимфатической тканей и применение этих классификаций в прозекторской практике. «Архив патологии», 1976, т. 38, № 2, с. 24.

Яковлева Л. А., Лапин Б. В., Фоменко В. Н., Иванов М. Г. и др. Изучение этиологии лейкозов человека на павианах гамадрилах. «Вестник АМН СССР», 1973, № 4, с. 20.

Яковлева З. М., Ипзаров А. Р. Завершенный фагоцитоз и погложительная способность лейкоцитов при острых лейкозах. В сб.: Неспецифические факторы иммунитета в норме и патологии. Омск, 1973, с. 84—86.

Яворковский Л. И. Парапротеинемия и ее значение в клинике. Рига, 1975.

Яворковский Л. И., Пресс Б. О., Соловей Д. Я. Ворсинчатоклеточный лейкоз — особая форма В-клеточного лимфолейкоза. «Проблемы гематологии и переливания крови», 1977, № 1, с. 46—50.

Advances in Comparative Leukemia Research, 1977. Ed. P. Bentvelzen, J. Hilgers, D. S. John Elsevier/North-Holland.

Baka A. Morbus Waldenströmi., Vnitřni Lek., 1972, 18, 1, 73—78.

Bennet J. M., Catovsky D., Marie-Thérèse Daniel, et al. Proposal for the classification of the acute leukaemias—Br. J. Haematol., 1976, 33, N 4, p. 451—458.

Bennet J., Reed C. Acute leukemia cytochemical profile: diagnostic and clinical implications. Blood cell., 1975, VI, N 1, pp. 101—108.

Berard C. W. Histopathology of the lymphomas.—In: Hematology, New York, 1972, pp. 901—912.

Bernard J., Jacquillat C., et al.—In: Mathe G (Ed.) Advances in the Treatment acute (Blastic) Leukemias, New York, 1970, p. 3—8.

Bernard J. L'Hématologie géographique. Nouv. Rev. Franc. Hémat., 1975, t. 15, N 6, p. 683.

Berřebi A., Malaskova V., Oberling F., Mayers S. Sem. Hop. Paris, 1973, 49, N 49, pp. 633—643.

Bloch K. J., Marki D. G. Hyperviscosity syndromes assiated with immunoglobulin abnormalities. Seminars Hemat., 1973, 10, 2, 113—124.

Borella L., Sen L. T- and B-lymphocytes and lymphoblasts in untreated acute lymphoblastic leukemia. Cancer, 1974, 34, N 3, 646—654.

- Braun H. J., Bruchhaus K. T., Aly T. W. Monoklonale Makroglobulinämien. *Dtsch. med. Wschr.*, 1973, 98, 40, 1835—1842.
- Carbone P. P., Kaplan H. S., Musshoff K., et al. Report of the committee on Hodgkins disease staging classification. *Cancer Research*, 1971, 31, 1858—1864.
- Catovsky D., Frish B., Van Noorden. B., T- and «Null»-cell leukemias. *Electron cytochemistry and surface morphology. Blood cell*, 1975, 1, N 1, pp. 115—124.
- Catovsky D. Hairy-cell leukaemia and prolymphocytic leukaemia.—*Clin. Haemat.*, 1977, 6, 1, 245—268.
- Chabner B. A., Myers C. E., Coleman C. N., Gohns D. G. The clinical pharmacology of antineoplastic agents. *New England Journal of Medicine*, 1975, 292, 1107—1113, 1159—1168.
- Chi C. H., Lagerlöf B., Landz B., Reizenstein F. Autopsy Findings in Leukaemia. *Scand. J., Haemat.*, 1976, 17, N 4, p. 251.
- Clarkeon B. *Cancer*, vol. 30 N 6, pp. 1572—1582, 1972. «Acute myelocytic Leukemia in adults».
- Crowther D., Beard M., Bateman C., Sewell R. Factors influencing prognosis in adult with acute myelogenous leukemia. *Bril. J. Cancer*, 1975, 32, N 4, 456—464.
- Coeur P. Leucemie lymphoide chronique (L. L. C).—*J. med. Lyon*, 1974, 55, 217—243.
- Cooper M., Jawton A. Pathogenesis of primari immunodeficiency. *Folia allergol.*, 1973, 20, 303—315.
- Dameshek W., Gunz F., Baikie A. G. *Leukemia*. N. Y. 3-rd ed., 1976.
- Derulska D., Kolakowska-Polubiec K., Litwin J., et al. Badania cytochemiczne i cytoenzymatyczne u dzieci z ostrą białaczką. *Ped. Pol.*, 1974, 159, 11, 1343—1346.
- Diebold J. Affection malignes lymphoplasmocytaires et reticulo-histiocytaires. Propositions pour une nouvelle classification. *Arch. Anat. Path.*, 1973, 21, 2, 103—111.
- Dioguardi N. Discrasia plasmacellulare. *Minerva med.*, 1971, 62, 81, 3885—3900.
- Ellman L. Boue morrow biopsy in the evaluation of lymphoma, carcinoma and granulomatous disorders. *Amer. J. Med.*, 1976, 60, pp. 1—7.
- Engel E., McKee L. C., Flexner J. M., McGree B. J. 17 long and isochromosome. A common anomaly in malignant blood disorders. *Ann. Génét.*, 1975, 18, N 1, 56—60.
- Fairley H., Stransfeld A. G. Malignant disorders of Lymphnodes.—II: Blood and its disorders. London, 1974, 1273—1319.
- Fateh-Moghadam A., Lamerz R., Knedel M., Bauer B. Quantitative immunologische Bestimmung von Serumproteinen bei Paraproteinämien. *Dtsch. med. Wschr.*, 1973, 98, 7, 309—318.
- Feldges A., Aur R., Vergosa M., Daniels S. Periodic acid—Schiff reaction, a useful index of duration of complete remission in acute childhood lymphocytic leukemia. *Acta Haemat.*, 1974, 52, 1, 8—13.
- Flandrin G., Bernard J. Cytological classification of acute leukemias. A survey of 1400 cases. *Blood Cells*, 1975, 1, N 1, pp. 7—16.
- Flandrin G., Daniel M. Practical value of cytochemical studies for classification of acute leukemias. *Rec., Res. Cancer Res.*, 1973, 43, 43—56.
- Flandrin C., Daniel M., Fourcase M., Chelloue N. Leukemie a tricholeucocyte.—*Nouv Rev. Franc. Hemat.*, 1973, 13, 5, 607—613.
- Fitzgerald P. H., Crossen P. E., Hamer J. W. Abnormal karyotypic clones in human acute leukemia. Their nature and clinical significance. *Cancer (Philad.)*, 1973, 31, N 5, 1069—1077.
- Forte F. A., Prelli F., Yount W. J. L., Jerry L. M., Kochwa S., Franklin E. C., Kunkel H. G. Heavy chain disease of the M (γM) type: Report of the first case. *Blood*, 1970, 34, 2, 137—144.
- Frangicne B., Flanklin E. G. Heavy chain diseases: clinical Featu-

res and Molecular significance of Disordered Immunoglobuli Structure. *Seminars Hematol.*, 1973, 10, 1, 53—64.

Galton D., Goldman J., Wiltshaw E., Catovsky D. Prolymphocytic leukaemia.—*Brit. J. Haematol.*, 1974, 27, 1, 7—23.

Galton D., Dacie G. Classification of the acute leukemias. *Blood cells*, 1975, 1, 1, 17—24.

Göbel D. Zur Klinik der benignen essentiellen monoklonalen Gammopathie. *Münch. med. Wschr.*, 1974, 116, 47, 2059—2062.

Gunz P., Gunz J., Veale A., Chapman C., Houston I. Familial leukaemia: a study of 90 families.—*Scand. J. Haematol.*, 1975, 15, 117—131.

Haegert D. G., Cawley J. C., Karpas A., Goldstons A. H.—Combined T and B cells acute lymphoblastic leukaemia. *Brit. Med. J.*, 1974, 4, p 79—82.

Hayhoe F., Cawley J. Acute leukemia: cellular—clinical in morphology cytochemistry hematology and fine structure. 1972, 1, N 1, pp. 49—94.

Hansen M. Chronic lymphocytic leukaemia, Copenhagen, 1973, 152 s.

Hart J. S., Trujillo E. J., George S. L., Frei E. Cytogenetic studies and their clinical correlates in adults with acute leukemia. *Ann. Int. Med.*, 1971, 75, N 3, 353—360.

Hoerni B., Brunet R., Hoerni-Sihon G. Le syndrome de Richer Rapport de quarze observation et assai de demembrement. *Acta haemat. (Basel)*, 1973, 50, 4, 213—216.

Holland J. F., Frei E. *Cancer medicine*, Lea and Febiger, Philadelphia, 1973.

Ihde C. D., De Vite V. T., Canellos G. P., Young R. C. Effect of splenectomy on tolerance to combination chemotherapy in patients with lymphoma, *Blood*, 1976, 47, pp. 211—217.

Jam L., Si C., Wolfe H., May P. Histochemical study of acute leukemia. *Archives of Pathology*, 1974, 97, pp. 129—135.

Jourd'ain J. G., Civalte I. Mycosis fungoide.—*Rev. Fract.*, 1976, 26, 19, 1449—1465.

Kaminira S., Kinoshita K., Jzed S., Okabe N.—Cutaneous infiltration by neoplastic T-cells of patient with T-lymphoproliferative disorders of adult.—*Acta haemat. Jap.*, 1976, 39, 2, 145—148.

Laroche Cl., Detilleux M. Diagnostic des disglobulimmies. *J. Med. Strasbourg.*, 1974, 5, 8—9, 509—519.

Lawler S., Summersgil B. M., Lewis J. P. Factors influencing mitotic yields from suspension culture of normal and acute leukemic bone marrows. *J. Clin. Pathol.*, 1976, 29, N 7, 583—586.

Lindholm L., Westin J., Weinfeld A., Eyrich R. Heavy chain Disease. En preliminar stude av two fall. *Nord. Med.*, 1970, 34, p. 573.

Lukes R. J., Collins R. D. Immunologic characterisation of human malignant lymphoma. *Cancer*, 1974, 34, pp. 1488—1503.

Mackenzie M. R., Fudenberg H., O'Reilly R. A. The hyperviscosity syndrome in IgG myeloma. The role of protein concentration and molecular shape. *J. Clin. Invest.*, 1970, 49, 15—20.

Mathe G., Belpomme D., Dantohev D., et al. Leukemie Lymphosarcomas: respective prognosis of the three types: prolymphocytic, lymphoblastic (or lymphoblastoid) and immunoblastic, *Blood cells*, 1975, 1, 1, 25—36.

Mathe G., Rappaport H. Histological typing of the neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissue, Geneve, 1976.

Mathe G. Les hematosarcomas non Hodgkines (lymphosarcomes et reticulosarcomes). Intraduccions classification et inventaire topographique pretherapeutique. *Rev. Prat. (Paris)*, 1976, 26, pp. 1367—1392.

Meisser L. F., Inhorn P. D., Chprevich T. W. Cytogenetic analysis as a diagnostic aid in leukemia. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1973, 60, N 4, 435—444.

Mehrishi J. N., Zeiller K. T and B lymphocytes: Striking differences in Surface Membranes. *Brit. Med. J.*, 1974, 1, p. 360—362.

- Menret G. Disorders of the mononuclear Phagocyte system. An Analytical Review, *Blut*, 1977, 34, 4, 317—328.
- Mitrou P. S., Fischer M., Hüber K. Some aspects of erythropoietic cell proliferation in erythroleukaemia. *Acta haemat.*, 1975, 53, N 2, 65—74.
- Moore M., Spitzer G., Williams H., et al. Agar culture studies in 127 cases of untreated acute leukemia: the prognostic value of reclassification of leukemia according to in vitro growth characteristics. *Blood*, 1975, 44, 1, 1—18.
- Müller D., Beichert E., Lang H. D., Orywall D. Zellzyklusänderungen und ineffektive Zellneubildung bei gestörter Granulo- und Erythropoese. *Klin. Wschr.*, 1974, 52, N 8, 384—393.
- Pantazopoulos N., Sinks L. Morphological criteria for prognostication of acute lymphoblastic leukemia. *Brit. J. Haemat.*, 1974, 27, N 1, 25—30.
- Pouillart P. Le traitement des lymphoreticulosarcomes de l'adult. *Rev. Prat. (Paris)*, 1976, 26, 1393—1404.
- Preud'homme J. J., Griscelli C., Seligmann M. Immunoglobulin on the surface of lymphocytes in fifty patients with primary immunodeficiency diseases. *Clin. Immunol. a Immunopathol.*, 1973, 1, 241—256.
- Preud'homme J., Seligmann M. Surface-bound immunoglobulins as a cell marker in human lymphoproliferative disease.—*Blood*, 1972, 40, 777—784.
- Ritter J., Gaedicke G., Winkler K., Landbeck G. Immunologische Oberflächenmarker von Lymphoblasten bei der saure Phosphatase-positiven akuten Leukemie. *Z. Kinderheilk.*, 1975, 120, 211.
- Rowe D. S., Fahey J. L. A new class of human immunoglobulins. I. A unique myeloma protein. *J. Exp. Med.*, 1965, 121, p. 171—184.
- Rundles R. W. Hodgkin's disease. Lymphosarcoma. Reticulum cell sarcoma.—In: *Hematology*, New York, 1972, pp. 913—944.
- Seligmann M. a. Frangione B. Studies on Alpha chain disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1972, 190, 487.
- Seligmann M., Preud'homme J.—L., Brouet J. C. B- and T-cell markers in human proliferative blood disease and primary immunodeficiencies with special reference to membrane bound immunoglobulins.—*Transplant. Rev.*, 1973, 16, 85—113.
- Seligmann M., Brouet G., Preud'homme J. L'heterogeneite des leucemies lymphoides humaine. Releve par l'etude immunologique des marqueurs de membrane.—*Nouv. Rev. Franc. d'Hematol.*, 1977, 18, 2, 339—350.
- Sen L., Borella L.—Clinical importance of lymphoblasts with T markers in childhood acute leukemia. *New Engl. J. Med.*, 1975, 92, 828.
- Shackacy S. E. *G. theor. Biol.* v. 38, pp. 305—333, 1973. «A Cytokinetic Model for Heterogeneous Mammalian cell Populations. I cell Growth and Cell Death.
- Shackney S. E. *G. theor. Biol.* v. 44, pp. 49—90. 1974. «A Cytokinetic Model for Heterogeneous Mammalian Cell Populations». II. Tritiated Thymidine Studies: The per cent labeled mitosis (Plm) curve».
- Sondergaard-Petersen H. The Di Guglielmo—Syndrom: a study of 17 cases. *Acta med. scand.*, 1975, 198, N 3, 175—182.
- Stein H., Lennert K., Parwaresch M. R. Malignant lymphomas of B—cell type *lancet*, 1972, 2, 7782, 855—857.
- Vianna N. J., Greenwald P., Davies J. Extended epidemic of Hodgkin's disease in high-school students. *Lancet*, 1971, 1, 1204—1218.
- Vowels M., Willoughby M. Cyclic chemotherapy in acute lymphoblastic leukemia of childhood. 5—year survivals. *Arch. Dis. Childh.*, 1973, 48, 436—440.
- Waldenström J. *Diagnosis and Treatment of multiple Myeloma*. New York, 1970.
- Waldenström J. Benigne und maligne monoklonale Hypergammaglobulinämie (Gammopathie). *Schweiz., med., Wschr.*, 1970, 100, 7, 290—296.
- Wehinger H., Möbius W. Cytochemical studies on T and B lympho-

cytes and lymphoblasts with special reference to acid phosphatase. *Acta Haemat.*, 1976, 56, 3, 129—137.

Whitecar J., Bodey G., Freireich S. et al. Cyclophosphamide (NSC—26271, vincristine) NSC—67574, cytosin—Arabinoside (NSC—63878) and prednison (NSC—10023). (COAP)—combination chemotherapy for acute leukemia in adults.

Williams D. M., Scott Ch. D., Beck Th. M., Woodliff H. J. Premature chromosome condensation in human leukemia. *Blood*, 1976, 47, N 4, 687—693. *Leukaemia Cytogenetics*. London, 1971, 146 pp.

Wintrobe M. M. *Clinical Haematology*, Philadelphia, 1967.

Wurst Ch. Die Bedeutung von Sideroblasten und PAS-positive roten Vorstufen im Knochenmark bei hämatologischen und Allgemeinerkrankungen. Tübingen, 1975, Diss.

Yam L. T., Jacobs P., Tavassoli M. Differential characterisation of the reticulum cell in lymphoreticular neoplasma. *Amer. J. Clin. Path.*, 1975, 64, pp. 171—179.

Zittoun R., Bonchard M., Facquet-Danis J., et al. Prediction of the response to chemotherapy in acute leukemia. *Cancer*, 1975, 35, N 2, 507—513.

Zlotnick A., Levy M. α -Heavy Chain Disease. *Arch. Intern. Med.*, 1971, 128, N 3, 432—436.

ПРЕДЛЕЙКОЗНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Под термином «предлейкозные состояния, или предлейкоз» понимают разнообразные нарушения гемопоэза, предшествующие развитию лейкозов, чаще острого лейкоза.

Понятие предлейкоза впервые предложено Adams et al. (1951), наблюдавших больных гипопластической анемией, у которых впоследствии был диагностирован острый лейкоз.

Проявления предлейкоза разнообразны. У отдельных больных наблюдается немотивированная лихорадка, похудание, они часто подвергаются инфекционным заражениям. Основные жалобы сводятся к общей слабости, повышенной утомляемости и потливости. Иногда отмечается незначительно выраженное увеличение печени и (или) селезенки, периферических лимфатических узлов.

Однако наиболее постоянным признаком являются различные нарушения гемопоэза, которые носят количественный и (или) качественный характер.

Часто встречаются разнообразные анемические синдромы в виде сидероахрестической, сидербластной, сидеропенической, гемолитической (аутоиммунной или типа пароксизмальной ночной гемоглобурии), гипопластической и мегалобластической анемий. В костном мозге эритробластический росток обычно увеличен, что в сочетании с малокровием позволяет предполагать неэффективный эритропоэз. Иногда имеет место эритробластофтиз.

В эритропоэтических элементах обнаруживают различные качественные аномалии. Они могут выражаться снижением активности некоторых ферментов, особенно пируваткиназы и глутатионредуктазы, PAS-положительной реакцией в эритроблестах, изменениями эритроцитарных антигенов, повышением фетального гемоглобина — HbF, прото- и копропорфиринов. В

эритро- и нормобластах нередко выявляются морфологические признаки дизэритропоэза, особенно часто (в 88%) в случаях мегалобластоидного кроветворения. В периферической крови могут встречаться ядросодержащие предшественники эритроцитов, в 79% отмечается макроцитоз. Число ретикулоцитов снижено или повышено.

Как видно из перечисленных форм малокровия, большинство из них относится к гиперсидеринемическим. В связи с этим уровень транспортного железа сыворотки может быть повышенным или нормальным. Данные изучения теста с железом-59 указывают на сниженную утилизацию и избыточное накопление его в органах и тканях.

Одним из частых гематологических синдромов, предшествующих лейкозу, является сочетание эритро-, лейко- и тромбоцитопении, реже бицитопения.

Изолированная лейкоцитопения встречается редко, еще реже — одна тромбоцитопения. При этом снижение количества тромбоцитов обычно не сопровождается геморрагиями. Степень цитопении различна, но может достигать очень низкого уровня. Например, количество лейкоцитов — $1,2 \times 10^9/\text{л}$ и менее, тромбоцитов — до $2,0 \times 10^9/\text{л}$. У некоторых больных повышается количество моноцитов.

В некоторых случаях отмечены и качественные нарушения. Так, в сегментоядерных нейтрофилах выявляется ложная пельгеровская аномалия, повышение или снижение содержания щелочной фосфатазы. В мегакариоцитах обнаруживаются полиплоидные изменения, размеры их уменьшены, среди них встречаются клетки с одним — двумя круглоовальными ядрами и зрелой цитоплазмой, в тромбоцитах обнаруживается снижение активности АДФ/АТФ + АМФ.

Привлекают внимание результаты карниологического изучения костного мозга больных с различными изменениями кроветворения, на фоне которых развились лейкозы, чаще острые. Во всех этих случаях обнаруживались структурные и количественные нарушения в хромосомах (табл. 44).

Могут иметь диагностическое значение и данные колонисобразующей способности клеток-предшественников гранулоцитопоеза. При предлейкозных состояниях она снижена или отсутствует.

При конкретизации сущности процесса следует учитывать также результаты гистологического изучения костного мозга. В случаях предлейкоза на фоне полиморфного состава его могут выявляться очаговые скопления недифференцированных бластных клеток.

Обсуждая вопросы предлейкоза, нельзя не остановиться на группе врожденных (наследственных) заболеваний, при которых риск развития острых лейкозов значительно выше, чем у здоровых лиц. Так, он чаще возникает у больных с различными

Результаты кариологического исследования клеток костного мозга больных с различными гематологическими синдромами, предшествующими развитию острых лейкозов (Л. И. Дворецкий, 1978 — с нашими дополнениями)

Гематологический синдром	Число больных	Длительность гематологического синдрома	Хромосомные изменения	Формы и варианты лейкозов	Авторы, год
Гипопластическая анемия	7	2,5 мес—8,5 года	45,C—; 45,C—	Мелобластный 6 б—х; типа хронического мелолейкоза—I	Файнштейн Ф. Э., Турбина Н. С., Удалов Г. А., Розанова Н. С., 1974
Панцитопения	3	2,3 и 18 мес	45,C—; 47,4+	Мелобластный	Banke и HeimpeI, 1972
Панцитопения	1	1 год	47,D+	Мелобластный	Hellriegl, 1972
Панцитопения, анемия	4	2—4 мес	Анеуплоидные клоны 42—43 хромосомами	Мелобластный эритромиелоз	Nowell, 1971
Панцитопения, рефрактерная анемия	4	5—32 мес	45,C—47,C+, маркерные хро- мосомы	Мелобластный	Pierre, 1975
Анемия рефрактерная, тромбоцитопения	2	1—2 года	45,C—	Меломоноцитар- ный	Freireich et al., 1964
Анемия макроцитарная	1	1 год	47,C+,хроматид- ные разрывы	Мелобластный	Cuny et al., 1972
Анемия, тромбоцитопения, моноцитоз	1	3 года	45,C—	Мелобластный	Humbert et al., 1971
Анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз	1	4 года	47,C+	Мелобластный	Sanberg et al., 1964
Анемия макроцитарная	1	1 1/2	Псевдолипонидная (C—,E+) линия	Мелобластный	Sanberg et al., 1964

выраженными нарушениями половых хромосом (синдромы Клайнфелтера, Шерешевского—Тернера).

Описаны острые лейкозы у больных с врожденной атаксической телеангиэктазией, с врожденным агранулоцитозом (болезнь Костманна), анемией Фанкони.

Из приобретенных болезней в этом плане прежде всего следует назвать сидеробластную и гипопластическую анемию, на фоне которых острые лейкозы развиваются в 20 и 2,2% случаев соответственно.

Длительность предлейкозной фазы колеблется в довольно больших пределах — от 9 дней до 11—13 лет. Это может объясняться, в частности, различным темпом пролиферации мутировавшей клетки и ее потомства, иммунологическими механизмами, тормозящими процесс пролиферации патологического клона клеток, и другими факторами.

Особенности периода становления лейкоза в условиях отмеченных разнообразных нарушений гемопоэза еще, по существу, недостаточно полно охарактеризованы. В этом отношении привлекают внимание имеющиеся сведения о гипоплазии кроветворения. Данные повторных морфологических исследований пунктатов и трепанатов костного мозга показывают, что бластемия наступает остро.

На фоне предлейкозных состояний обычно развиваются миелобластный, миеломонобластный или недифференцированный острые лейкозы. Описаны единичные случаи возникновения острого лимфобластного лейкоза, хронического миелолейкоза, протекающего с отрицательной Ph'-хромосомой.

Лечение, как в фазе предлейкоза, так и в период уже развившегося на этом фоне лейкоза, как правило, неэффективно. Однако, имеются случаи, когда удавалось вывести больных, например из состояния депрессии гемопоэза, применением кортикостероидных препаратов, спленэктомией. При этом период благополучия чаще не превышал 3—4 мес, реже достигал 1—3 лет, в частности после удаления селезенки по поводу апластической анемии. У всех этих больных развился острый лейкоз и они вскоре погибли.

В заключение следует признать, что сейчас еще не существует достаточно совершенных критериев, позволяющих своевременно диагностировать предлейкоз. Обычно это состояние конкретизируется ретроспективно.

Вместе с тем, отдельные признаки с большей или меньшей долей вероятности все же могут быть использованы с диагностической целью. Среди них в первую очередь имеют значение кариологические и гистологические исследования костного мозга, отсутствие или снижение способности клеток-предшественников гранулоцитопоэза образовывать колонии в полутвердом агаровом геле. Учитываются также невозможность установле-

ния какой-либо определенной нозологической формы болезни, рефрактерность процесса к проводимой терапии.

Имеются основания предполагать, что различные проявления дизгемопоэза и депрессий кроветворения служат благоприятными условиями для возникновения мутации в стволовой клетке, завершающейся образованием лейкемического клона клеток. И тогда, вероятно, правомерно предлейкозные состояния и лейкозы, со свойственными им характерными чертами, по-существу, рассматривать как патогенетически единый процесс, что в свою очередь позволяет считать спорным самостоятельное выделение предлейкоза.

С другой стороны, не исключается и иная возможность. Изменения в кроветворении, даже в кариотипе гемопоэтических клеток, как показали динамические исследования, могут подвергнуться обратному развитию. Для этого, разумеется, необходимы определенные условия. Например, можно себе представить, что под влиянием иммунологических механизмов мутировавшая клетка уничтожается и, следовательно, не происходит развитие патологического клона клеток.

Исходя из всего изложенного, больные с различными нарушениями гемопоэза неясного генеза должны наблюдаться и находиться на диспансерном учете у врача гематолога.

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Абдулкадыров К. М., Розанова Л. М. О взаимосвязи между гипопластической анемией и острым лейкозом. «Терапевтический архив». 1965, № 2, с. 80.

Абдушелишвили Р. Г. Острый лейкоз и некоторые вопросы предлейкозных состояний. Тбилиси, 1977.

Воробьев А. И., Бриллиант М. Д. Патогенез и лечение лейкозов. М., 1976, с. 57.

Дворецкий Л. Н. К вопросу о так называемых предлейкозах. «Проблемы гематологии и переливания крови», 1978, № 8, с. 41.

Зедгендзе А. Г. Нарушения хромосом при некоторых предлейкозных состояниях человека, при дисплазиях кроветворения.— Сб. трудов НИИ гематологии и переливания крови, Тбилиси, 1977, 16, с. 55—68.

Морфология, клиника, диагностика, лечение предопухолевых процессов. Научные труды Кубанского государственного медицинского института. Краснодар, 1977.

Саперов В. Н., Бабушкина Г. Д. Длительные цитопении как предстадия лейкоза.— В кн.: Вопросы онкологии и трансфузиологии. Тезисы научно-практической конференции, Пермь, 1974, с. 61.

Файнштейн Ф. Э., Турбина Н. С., Розанова Н. С., Удалов Г. А. Гипопластическая анемия — предстадия лейкоза? «Проблемы гематологии и переливания крови», 1974, № 12, с. 3.

Askari E. La sindrome preleucemica. *Minerva. Med.*, 1977, 68, 6, 393—395.

Bernard J. Les aplasies pré-leucémiques. *Nouv. Rev. franç. Hémat.*, 1969, 9, 1, 41—48.

Janos J., Attila K. About preleukemia. *Orvosképzés*, 1976, 51, 4, p. 311—319.

Killmann S. A. Preleukemia: does it exist? *Blood Cells*, 1976, 2, 1—2, p. 81—105.

Linman J. W. The preleukemic syndrome. *Clin. Res.*, 1973, 21, 2, p. 191—191.

- Linman J. V., Saarni M. J. The preleukemic syndrome. *Semin. Hematol.*, 1974, 11, 1, p. 93—100.
- Nowell P. C. Marrow chromosome studies in preleukemia. *Cancer*, 1971, 28, 2, p. 513—518.
- Pierre R. W. Preleukemic states. *Semin Hematol.*, 1974, 11, 1, p. 73—92.
- Rothstein G., Wintrobe M. M. Preleukemia. В кн.: *Adv. in Int. Med.* Chicago, 1975, 20, p. 363—378.
- Sandberg A., Ishihara T., Grosswhite H. Group-C Trisomy in Myeloid Metaplasia with Possible Leukemia. *Blood*, 1964, v. 24, p. 716—721.
- Schoot G. Präleukämien. *Zachr. inn. Med.*, 1975, 30, 4, p. 159—161.
- Sroczyński J., Pigon-Wegiel A. Preleukemia conditions. *Pol. Tyg. Lek.*, 1977, 32, 14, p. 517—519.

ЛЕЙКЕМОИДНЫЕ РЕАКЦИИ

Термином «лейкемоидные реакции» обозначают изменения в крови и костном мозге, сходные с картиной, наблюдаемой при лейкозах. В отличие от лейкозов они характеризуются тенденцией к обратному развитию после купирования первичного процесса, их вызвавшего.

Иногда же отличить реактивные изменения в крови от истинно лейкозных бывает довольно трудно, и только длительное наблюдение за больным и разносторонние исследования позволяют конкретизировать диагноз.

Наиболее часто лейкемоидные реакции имеют место при инфекционных и паразитарных заболеваниях, злокачественных новообразованиях, интоксикациях, при аутоагрессивных, аллергических и других процессах.

Встречаются лейкемоидные реакции различных типов. К заболеваниям, на фоне которых развиваются лейкемоидные реакции гранулоцитарного типа, наблюдающиеся сравнительно чаще, относят туберкулез, дизентерию, сепсис, скарлатину, рожу, дифтерию, крупозную пневмонию, острую дистрофию печени, лимфогранулематоз, злокачественные опухоли с метастазами в костный мозг, коллагенозы, лекарственные интоксикации, гнойные и другие процессы.

Необходимо отметить, что лейкемоидная реакция, при которой основную массу клеток в крови и костном мозге составляют бластные клетки, не встречается.

Могут наблюдаться так называемые псевдобластные лейкемоидные реакции, характеризующиеся наличием в миелограмме большого процента крупных клеток с гомогенным ядром, которые нередко ошибочно принимаются за бласты. Подобные изменения иногда встречаются при иммунных агранулоцитах, спровоцированных такими лекарствами-гаптенами, как пирамидон, бутадон, сульфаниламиды, в ранней фазе восстановления гранулоцитопоэза. Следует иметь в виду, что в последующие дни течения процесса в костном мозге может обнаруживаться большое количество промиелоцитов — промиелоцитарная лейкемоидная реакция. Это нередко является причиной ошибочного диагноза острого промиелоцитарного лейкоза. Однако отсутствие

клеточного типизма, полиморфной зернистости, дающей положительную реакцию на кислые сульфатированные мукополисахариды, и таких признаков, как выраженного геморрагического синдрома, тромбоцитопении и анемии позволяют отвергнуть диагноз лейкоза. Естественно, в диагностически сомнительных случаях нельзя начинать химиотерапию, необходимо произвести повторную пункцию грудины, а если понадобится и трепанобиопсию подвздошной кости.

Лейкемоидная реакция промиелоцитарного типа может также наблюдаться при тяжелой септической интоксикации. В подобных ситуациях детальное изучение состояния кроветворения позволяет правильно интерпретировать изменения в крови и костном мозге.

Нейтрофильные лейкемоидные реакции с омоложением состава крови до миелоцитов и метамиелоцитов — наиболее частый вид лейкемоидных реакций при многих патологических процессах (бактериальных инфекциях, диссеминированном туберкулезе, злокачественных новообразованиях, массивной кровопотере и др.).

Очень редко приходится дифференцировать лейкемоидную гранулоцитарную реакцию с хроническим миелолейкозом. Диагностирование определенного заболевания не лейкозной природы, сопровождающегося общим тяжелым состоянием больного с признаками интоксикации и наличием сдвига влево в лейкоцитарной формуле до миелоцитов, свидетельствует в пользу реактивного характера изменений со стороны крови.

Эозинофильный тип лейкемоидной реакции встречается при различных аллергических заболеваниях. Среди последних наиболее часто сопровождаются эозинофилией анкилостомоз, аскаридоз, филяриоз, амебиаз, шистозомиаз, описторхоз. При некоторых формах зудящих дерматозов (псориаз), чешуйчатом лишае может также наблюдаться эозинофильная лейкемоидная реакция. Повышенное содержание эозинофилов в крови нередко отмечается при туберкулезе, сифилисе.

Лейкемоидные реакции моноцитарного типа наблюдаются при хронических инфекциях (туберкулез, пиелонефрит и др.), аутоиммунных заболеваниях. Как правило, вторичный характер этого типа реакций при четко диагностированных заболеваниях не вызывает сомнения. В диагностически сложных ситуациях рекомендуется исследование биоптата костного мозга, в котором в случае хронического моноцитарного лейкоза обнаруживают гиперплазию кроветворных клеток с преобладанием элементов моноцитарного ряда на фоне уменьшенного объема жировой ткани. Кроме того, одним из дифференциально-диагностических критериев хронического моноцитарного лейкоза является повышение (в десятки раз по сравнению с нормой) содержания лизоцима в сыворотке крови и моче.

Лейкемоидные реакции лимфоцитарного типа имеют место

при инфекционном лимфоцитозе, мононуклеозе, туберкулезе. В детской практике высокий лимфоцитоз иногда наблюдают при коклюше, скарлатине, заболеваниях дыхательных путей туберкулезного характера.

Лейкемоидные реакции лимфоцитарного типа описываются при злокачественных новообразованиях, некоторых вирусных инфекциях, аутоиммунных заболеваниях, в частности, хроническом аутоагрессивном гепатите, коллагенозах.

Поскольку лимфатическая система является основным источником иммунокомпетентных клеток и иммунный ответ на различного типа антигены наряду с лимфоцитозом характеризуется реактивным генерализованным увеличением лимфатических узлов, печени и селезенки, нередко в подобных случаях приходится проводить дифференциацию со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями (лимфомы, хронический лимфолейкоз, парапротеинемические гемобластозы).

Имеются основания цитопении, развивающиеся на фоне различных заболеваний, также рассматривать в плане лейкемоидных реакций, поскольку, как известно, существует лейкопеническая фаза острых лейкозов.

В последние годы накопилось достаточно фактов, свидетельствующих о развитии одно-, двух- и трехростковых цитопений при хроническом аутоагрессивном гепатите, коллагенозах. Нейтропенический тип цитопении встречается при брюшном тифе, вирусном гриппе, паратифе В, бруцеллезе, клещевом сыпном тифе, кори.

Острые цитопении, как правило, гранулоцитопения, в редких случаях могут явиться результатом быстрого потребления клеток (цитопения потребления) при тяжелых бактериальных инфекциях (крупозной пневмонии).

В заключение следует подчеркнуть, что хотя лейкемоидные реакции встречаются сравнительно нечасто, тем не менее, скрываясь под маской различных заболеваний системы крови, они нередко создают значительные дифференциально-диагностические трудности. В этих случаях необходимы убедительные клинико-морфологические подтверждения наличия какой-либо определенной нозологической формы болезни, так как неправильная интерпретация данных с последующим использованием необоснованной терапии может принести больному непоправимый вред.

Лейкемоидные же реакции, как правило, не требуют специального лечения, поскольку свойственные им разнообразные изменения со стороны кроветворения исчезают после излечения основного заболевания.

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Воробьев А. И., Бриллиант М. Д. Лейкемоидные реакции. — «Тер. архив», 1976, № 8, с. 88.
Кассирский И. А. Лейкемоидные реакции (клиника, патогенез, терапия). М., 1951.

Крашенинникова Е. И. Лимфоидные картины крови и лимфатические реакции. М., 1953.

Шилкина Н. П. Лейкемоидные реакции у людей, проживающих в условиях тропического климата. — Проблемы гематологии и переливания крови, 1977, № 7, с. 52.

Hasegawa M., Tomioka S., Toyama K. et al. Studies on pathogenesis on leukemoid reaction. Japan. J. Med., 1976, 15, 2, 175—176.

Ridolfini F. P., Fraioli G. Le geazioni leucemoidi. Policlinico, 1975, 82, 11, 419—437.

White D. R., George J. N., Sears D. A. Leukaemoid reactions in myeloproliferative diseases. Report of two patients. Scand. J. Haematol., 1975, 14, 3, 166—172.

ИНФЕКЦИОННЫЙ МОНОНУКЛЕОЗ

Инфекционный мононуклеоз (болезнь Филатова) — острое инфекционное заболевание, обычно поражающее детей и лиц молодого возраста. Источником заболевания является больной человек. Большое значение в распространении заболевания имеют, вероятно, не столько больные с развернутой клинической картиной, сколько стертые и abortивными формами. Контагиозность сравнительно невысокая. Ведущим путем передачи инфекции является воздушно-капельный. Однако заболевание передается и пероральным путем (при питье из одной посуды, поцелуях) и очень редко при переливании крови.

Возбудителем инфекционного мононуклеоза является вирус Эбштейна—Барра, относящийся к герпес-вирусам, локализующийся в лимфатической ткани. Здоровые люди часто могут быть носителями этого вируса. У заболевших инфекционным мононуклеозом почти во всех случаях обнаруживается высокий титр антител к антигену его.

В пользу вирусного происхождения заболевания свидетельствуют следующие факты: оно встречается как в виде спорадических случаев, так и в виде эпидемических вспышек, у больных преобладают пролиферативно-инфильтративные процессы над некротическими и отсутствует эффект от лечения антибиотиками и сульфаниламидами.

В большинство случаев инфекционный мононуклеоз, видимо, протекает в виде субклинической формы.

Инкубационный период неопределенный и может длиться от 3 дней до 35 недель. У большинства больных он равен 5—15 дням. Симптомы заболевания: выраженная утомляемость, недомогание и потливость, ознобы с повышением температуры до 38° и выше. У многих больных самым ранним симптомом могут быть изменения в ротоглотке. Клинически это проявляется жалобами на боль в горле, отмечается гиперемия зева, явления фарингита и ангины. В редких случаях возможен значительный отек миндалин и слизистой глотки. Помимо гиперемии на слизистой оболочке ротоглотки могут обнаруживаться точечные геморрагии, располагающиеся отдельными элементами

или группами на границе твердого и мягкого нёба, иногда на слизистой щек, и энантема в виде пятен, появляющихся на 2-й нед заболевания, через 48 ч она приобретает коричневый цвет и через 4—5 дней исчезает.

Анорексия в 80—85% случаев наблюдается обычно на 2—3 нед болезни. Ее интенсивность часто связана с болями в глотанные симптомы могут быть единственным признаком заболевания.

Головная боль появляется рано и обычно стихает на первой неделе. Она может быть ретроорбитальной локализации. Некоторые больные предъявляют жалобы на светобоязнь и боль в глазных мышцах, кашель и миалгии.

В течение первой недели болезни быстро увеличиваются лимфоузлы, которые, начиная с третьей недели, постепенно уменьшаются в размерах. Наиболее часто поражаются затылочные и шейные лимфатические узлы, подмышечные и паховые увеличиваются непостоянно. Они обычно плотной консистенции, подвижны, не спаяны между собой и, что особенно важно, болезненны при пальпации. Определяемая рентгенологически гиперплазия внутригрудных лимфатических узлов встречается очень редко и обычно незначительно выражена.

Селезенка увеличена во всех случаях, но в разной степени: в одних случаях нижний край с трудом пальпируется, в других — выступает из-под реберной дуги. Максимальных размеров селезенка достигает обычно к 7—10 дню от начала болезни. Она эластической консистенции, с гладкой поверхностью, безболезненна.

Небольшое увеличение печени плотноватой консистенции определяется у 15—25% больных, край ее чаще бывает острым, иногда закругленным. В разгар болезни у 10% больных иногда развивается желтуха, у 5—10% — хронический гепатит. Описан больной 24 лет, у которого инфекционный мононуклеоз осложнился почечной комой, приведшей к смерти.

У многих больных обнаруживаются небольшие нарушения функциональных почечных тестов в виде умеренного повышения уровня билирубина в сыворотке крови, активности щелочной фосфатазы, альдолазы и других ферментов, а также ускорения тимоловой пробы.

Моча обычно нормальна, лишь иногда наблюдается протеинурия, гематурия, незначительная пиурия.

Характерным для инфекционного мононуклеоза является наличие в периферической крови наряду со зрелыми лимфоцитами и моноцитами 60—70% мононуклеаров, большинство из которых составляют широкопротоплазменные лимфоциты различных размеров. Их ядра могут быть разнообразной формы — овальные, почкообразные, дольчатые, обычно содержат нуклеолы. Цитоплазма — базофильная, иногда вакуолизированная.

Мононуклеарные клетки представляют собой В-лимфоциты, подвергшиеся бластной трансформации в ответ на антигенную стимуляцию вирусом.

У большинства больных число лейкоцитов периферической крови повышается уже на первой неделе заболевания (до 10 000—12 000 в 1 мкл), достигая наивысших цифр на второй неделе (20 000—25 000), затем лейкоцитоз начинает снижаться, но может держаться еще в течение нескольких недель. У некоторых больных в течение первой недели отмечается лейкопения, иногда наблюдается агранулоцитоз.

Лейкоцитоз при инфекционном мононуклеозе обусловлен абсолютным увеличением количества циркулирующих нормальных или атипичных лимфоцитов, если только наслаивающаяся бактериальная инфекция не провоцирует повышение количества полиморфноядерных нейтрофилов. Лимфоциты обычно составляют более 60% от общего числа лейкоцитов. Иногда увеличивается число эозинофилов. Особенно же характерно наличие плазматических клеток (от 4—5 до 20—25%). С выздоровлением состав крови нормализуется, но еще в течение длительного времени может оставаться лимфоцитоз и моноцитоз, которые в отдельных случаях сохраняются от нескольких недель и месяцев до 1—1,5 года. Скорость оседания эритроцитов умеренно увеличена и обычно не превышает 30 мм/час.

Пунктат костного мозга клеточный с гиперплазией эритроидных, гранулоцитарных и мегакариоцитарных элементов. Как и в периферической крови, в нем могут выявляться широкопротоплазматические мононуклеары.

Заболевание чаще протекает благоприятно, однако в отдельных случаях имеет место атипичное течение, напоминающее брюшной тиф или инфекционный гепатит.

Из гематологических осложнений, встречающихся при инфекционном мононуклеозе, наблюдается гемолитическая анемия. При этом у 70% больных выявляется положительный прямой тест Кумбса и повышенный титр холодных агглютининов.

Тромбоцитопеническая пурпура — редкое осложнение, хотя умеренная тромбоцитопения обнаруживается у половины больных.

Депрессия костномозгового кроветворения отмечается редко, описаны случаи развития фатальной апластической анемии, чаще спустя 6 недель от начала диагностирования болезни.

Кардиальные осложнения наблюдаются редко. Изменения на электрокардиограмме, особенно зубца Т, выявляются у 10% больных, в отдельных случаях диагностируют перикардит.

Неврологические осложнения имеют место у 1—3% больных в виде быстро проходящих параличей черепно-мозговых и спинномозговых нервов, полирадикулоневрита, мозжечковых расстройств и поражений лицевого нерва; менингит, менин-

гоэнцефалит в 8—11% случаев могут привести к смерти. Встречаются и психические нарушения.

Возможно развитие асфиксии, обусловленной выраженной гиперплазией миндалин и отеком слизистой оболочки глотки и гортани. Исключительно редко появляются плевральный выпот, панкреатит.

Следует иметь в виду, что очень редко наблюдается разрыв селезенки, который может привести к смертельному исходу. Возможность разрыва этого органа при инфекционном мононуклеозе следует иметь в виду при появлении сильных или даже умеренных болей в левом подреберье, особенно, если боль сопровождается иррадиацией в левое плечо или периферическим сосудистым коллапсом. К другим признакам данного осложнения относятся раздражение брюшины, напряжение мышц живота, перемещающееся притупление в случае массивного внутрибрюшного кровотечения. Открытому разрыву селезенки нередко предшествует один или более эпизодов субкапсулярных геморрагий или небольших разрывов капсулы.

Обычно диагноз инфекционного мононуклеоза не представляет трудностей. Молодой возраст больных, острое начало, лихорадка неправильного типа, ангина и фарингит, увеличение лимфатических узлов, печени и селезенки, характерные изменения в крови подтверждают диагноз.

С диагностической целью используются серологические исследования, так как сыворотка больных инфекционным мононуклеозом часто (около 80%) содержит агглютинины против эритроцитов барана (проба Пауля—Буннеля в модификации Давидсона). Титр агглютининов от 1:28 и выше служит подтверждением диагноза инфекционного мононуклеоза. Эта проба положительна в течение первых двух недель заболевания. Диагностическую ценность имеет также реакция Томчика.

При диагностировании инфекционного мононуклеоза иногда возникает необходимость дифференцировать наблюдающиеся изменения в области зева с острым стрептококковым поражением его при дифтерии. При атипичных формах заболевания, протекающих с увеличением одной группы лимфатических узлов, и отсутствии типичной клинической картины приходится проводить дифференциальную диагностику со злокачественными лимфомами. Симптоматика острого лейкоза очень сходна с клинической картиной инфекционного мононуклеоза. Диагноз острого лейкоза основывается на выявлении в крови и костном мозге бластов, сочетающихся с анемией и глубокой тромбоцитопенией. Нужно иметь в виду также инфекционный лимфоцитоз, для которого характерны лимфоцитоз, обусловленный малыми лимфоцитами нормального вида, отсутствие аденопатии и спленомегалии без отрицательного теста на гетерофильные антитела.

При проведении дифференциальной диагностики необходимо

помнить и об эпидемическом паротите, сифилисе, туляремии, сальмонеллезе, бруцеллезе. Не следует забывать о возможности развития моноцитоза при ряде инфекционных заболеваний (малярии, подостром септическом эндокардите, коклюше и других).

Данные по патологической анатомии инфекционного мононуклеоза основаны, главным образом, на изучении биоптатов лимфатических узлов и печени. Описания секционных случаев немногочисленны ввиду редкости смертельных исходов. При гистологическом исследовании в лимфатических узлах выявляется гиперплазия лимфоцитов с обилием среди них бласттрансформированных лимфоцитов (иммунобластов). Последние имеют вид крупных клеток со светлым ядром, содержащим нуклеолы, и с широкой зоной базофильной цитоплазмы. Часть клеток имеет очень большие размеры. Могут встречаться элементы с 2—3 ядрами. Нередко отмечается увеличение числа плазматических клеток, эозинофилов. Возможно частичное стирание рисунка лимфатического узла вследствие слияния гиперплазированных фолликулов, скопления лимфоцитов в синусах, инфильтрации междольковых прослоек, капсулы лимфатического узла, однако, как правило, на большем протяжении структура узла сохранена, фолликулы имеют четкие очертания, бывают окружены зоной малых лимфоцитов. При резко выраженной гиперплазии, обилии клеток типа Ходжкина, наличии многоядерных элементов, полиморфизме клеточного состава могут возникать значительные трудности в дифференциальной диагностике реактивного лимфаденита, при инфекционном мононуклеозе — с лимфогранулематозом, а при преобладании иммунобластов — с неходжкинской злокачественной лимфомой. В таких случаях для уточнения диагноза решающее значение приобретает динамическое наблюдение за больным и при необходимости — повторная биопсия лимфатического узла. В секционных случаях резкая гиперплазия лимфоцитов с обилием иммунобластов выявлена в лимфатических узлах, миндалинах, селезенке, костном мозге, в вилочковой железе. Одновременно обнаружены множественные инфильтраты такого же клеточного состава в печени, легких, миокарде, иногда в оболочках головного мозга. Возможно развитие энцефалита. В печени, по данным биоптатов и посмертного исследования, отмечается дистрофия гепатоцитов, изредка развитие центрлобулярного некроза. Описаны отдельные случаи с очаговым некрозом мышечных волокон сердца.

Лечение. Специфической терапии инфекционного мононуклеоза нет. Применение антибиотиков нецелесообразно, если нет сопутствующего стрептококкового фарингита. Кортикостероиды применяют у больных с гемолитической анемией, тромбоцитопенией и неврологическими осложнениями, а также при ангине и начинающемся отеке дыхательных путей. Прогноз обычно благоприятный, заболевание заканчивается полным выздоровлением, однако имеются немногочисленные сообщения о смер-

тельных исходах вследствие неврологических осложнений, разрыва селезенки, присоединения вторичной инфекции, печеночной недостаточности, миокардита или панкардита.

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Абрамов М. Г. Клиническая цитология. М., 1974, с. 214—216.
- Гаспарян М. О., Тямарова Л. Д., Левина Э. И. К вопросу о дифференциальной диагностике инфекционного мононуклеоза у детей.— «Вопросы охраны материнства и детства», 1974, т. 19, № 12, с. 22—26.
- Гиллер Е. Е. О ранней диагностике инфекционного мононуклеоза в условиях поликлиники.— «Лабораторное дело», 1974, № 7, с. 392—394.
- Кассирский И. А. Инфекционный мононуклеоз.— «Клинич. медицина», 1971, № 6, с. 10.
- Краевский Н. А., Неменова Н. М., Хохлова М. П. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза лейкозов. М., 1965, с. 301—315.
- Маркова И. В., Орлова Л. Н. Особенности диагностики и клиники инфекционного мононуклеоза. Труды Ленинградского педиатрического медицинского института, Л., 1977, т. 75, с. 111—115.
- Нисевич Н. И., Казарин В. С., Гаспарян М. О. Инфекционный мононуклеоз у детей. М., 1975.
- Степина Р. А., Журавлева Л. И. Изменения в печени при инфекционном мононуклеозе с применением радиоизотопных методов исследования.— «Советская медицина», 1976, № 8, с. 151—153.
- Тамарова Л. Д., Филатов Ф. П., Гаспарян М. О., Баринский И. Ф. Серологические исследования антител к вирусу Эпштейна—Барра при инфекционном мононуклеозе.— «Вопросы вирусологии», 1976, № 2, с. 191—195.
- Ткешелашвили Л. Т., Минсеев И. Ф., Квиташвили А. А. О функциональных сдвигах сердечно-сосудистой системы при ангиах и инфекционном мононуклеозе. Труды Тбилисского медицинского института, 1974, т. 24, с. 333—336.
- Шилейкова В. И. Поражение печени при инфекционном мононуклеозе у детей.— «Вопросы охраны материнства и детства», 1974, т. 19, № 5, с. 42—46.
- Basser G. M., Davis J., Duncan C. Granular fever and specific viral infections: uptake of tritiated thymidine by circulating leucocytes. Brit. J. Haematol., 1, 1967, v. 13, N 2, p. 189—193.
- Glade P. R., Hirshaut Y., Stites D. P., Chessin L. N. Infectious Mononucleosis: In Vitro Evidence for Limited Lymphoproliferation. Blood, 1969, 33, 2 (2), p. 292—299.
- Klemola E., Essen R., Wager O., Hallia K. Cytomegalovirus Mononucleosis in Previously Healthy Individuals. Five New Cases and Follow-up of 13 Previously Published Cases. Ann. intern. Med., 1969, 71, 1, p. 11—19.
- Ragab A. H., Vietti T. J. Infectious Mononucleosis, Lymphoblastic Leukemia, and the E. B. Virus. Cancer, 1969, 24, 2, p. 261—265.
- Schumacher H. R., McFeely A. E., Mangel T. K. The Mononucleosis and Leukemic Cell. Acta haemat. (Basel), 1968, 40, 1—2, p. 28—38.
- Wager O., Rasanen J. A., Hagman A., Klemola E. Mixed Cryoimmunoglobulinaemia in Infectious Mononucleosis and Cytomegalovirus Mononucleosis. Int. Arch. Allergy, 1968, 34, 4, p. 345—361.

ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ТРОМБОЦИТЕМИЯ

Эссенциальная (идиопатическая) тромбоцитемия относится к миелопролиферативным заболеваниям, характеризуется увеличением количества тромбоцитов в периферической крови с одновременным повышенным содержанием мегакариоцитов в кост-

ном мозге с клиническими проявлениями повышенной кровоточивости и тромбоэмболических осложнений. Эссенциальная тромбоцитемия встречается редко, в основном у лиц среднего возраста, с одинаковой частотой у мужчин и женщин.

Клиника заболевания характеризуется повторными желудочно-кишечными и носовыми кровотечениями. Различные травмы или хирургические вмешательства могут привести к кровотечению.

Самым грозным осложнением являются тромбозы, возникающие в печеночной и мезентериальных венах и сосудах других областей. Окклюзия селезеночной вены развивается особенно часто. Нередко на фоне тромбозов любой локализации возникает эмболия сосудов легких.

Описаны больные, у которых наблюдался тромбоз венечных сосудов сердца с клинической картиной инфаркта миокарда, распространенный тромбоз сосудов нижней конечности с развитием гангрены, потребовавшей ампутации бедра.

Геморрагический синдром может быть связан с понижением факторов свертывающей системы крови или, напротив, с явлениями гиперкоагуляции, способствующими развитию тромбозов. Наблюдающееся нередко разное снижение количества тромбоцитов в период тромбообразования свидетельствует в пользу участия их в этом процессе. По существу в этих случаях имеет место синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Выраженная спленомегалия обнаруживается в 80% случаев, часто развиваются инфаркты селезенки. Однако у некоторых больных она может быть не увеличена. Нередко наблюдается умеренное увеличение печени.

Иногда при тромбоцитемии обнаруживают пептическую язву желудка, варикозное расширение вен и желудка, и пищевода, что скорее всего обусловлено развитием тромбозов. Клиническое течение тромбоцитемии крайне вариабельно и после эпизодов кровотечений или тромбозов часто следует длительный период спокойного течения заболевания. В некоторых случаях, несмотря на большое содержание тромбоцитов, наблюдается доброкачественное течение болезни. Тромбоэмболические осложнения обычно являются причиной смерти больных.

У большинства больных число тромбоцитов превышает 1 млн. в 1 мм^3 , в отдельных случаях оно достигает 14 млн. в 1 мм^3 . В мазках крови тромбоциты группируются в большие массы.

Среди тромбоцитов часто выявляются гигантские, микро- и уродливые формы, в крови обнаруживаются фрагменты мегакариоцитов. Продолжительность циркуляции тромбоцитов обычно не изменена, однако имеются сообщения, что она бывает увеличена. В ряде случаев, напротив, наблюдается укороченная продолжительность жизни пластинок как результат повышенной их деструкции в селезенке.

Электронно-микроскопическими исследованиями выявляются тромбоциты с тенденцией к микро- или макроцитозу. Независимо от этого они отличаются склонностью к адгезии, агрегации и образованию значительного количества отростков с последующим активным фибринообразованием.

Анемия развивается преимущественно в результате хронических кровопотерь и дефицита железа; в 30% случаев наблюдается незначительно выраженный эритроцитоз.

Число лейкоцитов обычно повышено и достигает 15—40 тыс. в 1 мм^3 за счет нейтрофилов различной степени зрелости. В лейкоцитарной формуле может быть увеличено число эозинофилов и базофилов.

Костный мозг в отличие от лейкозов характеризуется полиморфной картиной, представленной клетками лейко- и эритропоэза во всех стадиях созревания и участками гиперплазии мегакариоцитов различной степени зрелости, чаще располагающимися группами или массивными скоплениями. Эти очаговые пролифераты не носят характера лейкозной инфильтрации и не проникают за пределы костной ткани. В костномозговых полостях соотношение между миелоидной и жировой тканью приближается к норме. Не наблюдаются признаки диффузного рассасывания костной ткани, остеосклеротического процесса.

В селезенке обнаруживают изменения, встречающиеся при внепеченочной портальной гипертензии — картина фиброза и очагового склероза пульпы, глубокая перестройка сосудов и трабекулярного аппарата. В селезенке, печени, легких и почках мегакариоциты выявляются в основном в просветах капилляров.

Эссенциальную (идиопатическую) тромбоцитемию следует дифференцировать с вторичными тромбоцитозами, встречающимися при эритремии, хроническом миелолейкозе, остеомиелофиброзе и других заболеваниях системы крови.

Результаты изучения гемопоэза, рентгенологических исследований скелета и других тестов, разумеется с учетом особенностей клиники, выявляют изменения, присущие этим процессам.

У некоторых больных с циррозом печени наличие спленомегалии, варикозных вен, желудочно-кишечных кровотечений и тромбоцитоза может привести к ошибочному диагнозу тромбоцитемии.

Описан чрезвычайно редко встречающийся случай трансформации геморрагической тромбоцитемии в острый мегакариобластоз через фазу эритремии.

В лечении тромбоцитемии успешно применяют P^{32} . В соответствующих дозах этот изотоп уменьшает число тромбоцитов до желаемого уровня. Широко используются алкилирующие агенты, такие, как мельфалан, бусульфан и антимиотические препараты. Лечение проводят прерывистыми курсами в зависимости от числа тромбоцитов. Препарат отменяют при уменьше-

нии тромбоцитов до нормальных или слегка повышенных цифр и назначают вновь при их повышении.

Возможно использование поддерживающей терапии.

Поскольку для терапевтического эффекта P^{32} или алкилирующих агентов требуется сравнительно длительное время (2—6 нед) при необходимости срочного удаления больших количеств тромбоцитов, когда возникает вопрос о хирургическом вмешательстве, иногда применяют тромбоцитаферез.

Антикоагулянты, такие как гепарин и кумарины, используются для предупреждения и лечения тромбоэмболических осложнений.

Спленэктомия обычно противопоказана. После этой операции у многих больных неконтролируемо повышается число тромбоцитов и возникают фатальные осложнения. В некоторых случаях после спленэктомии развивается ранее латентно протекавшая тромбоцитемия.

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Сиаговецкая Э. А., Коростылев В. И. Геморрагическая тромбоцитемия в сочетании с портальным циррозом печени.— «Врачебное дело», 1976, № 3, с. 56—59.

Фриновская И. В., Неменова Н. М. Клиника и морфология геморрагической тромбоцитемии.— «Современные проблемы гематологии и переливания крови», М., «Медицина», 1966, вып. 38, с. 373.

Фриновская И. В., Анохина Ю. В. Тромбоцитемия с исходом в острый мегакариобластоз.— «Терапевтический архив», 1971, № 11, с. 112.

Шитикова А. С. Нарушение гемостаза при тромбоцитемии.— «Казан. мед. журнал», 1977, т. 58, № 6, с. 68—72.

Шитикова А. С., Кузьмичко Е. П. Состояние первичного гемостаза у больных с синдромом тромбоцитемии.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1978, т. 23, № 3, с. 14—19.

Amblard P., Leques B., Seigneurin D., et al. Manifestation cutanées des thrombocytémies. Ann. Derm. Venerol., 1977, 104, 2, p. 115—120.

Boccaccio P., Patrone F., Armoni U. La trombocitemia essenziale. Casistica personale a rassegna della letteratura. Recenti Progr. Med., 1977, 62, 2, p. 181—202.

Boergen K. P., Kremer H. Schwere beiseitige Augenhintergrundsveränderungen mit Neovaskularisation und Ablatio bei Thrombozythämie. Klin. Ubl. Augenheilk., 1976, 168, 2, p. 190—194.

Hartwich G., Schirmbeck H., Mori M. Thrombozythämie-gibt es eine primäre Form? Med. Klin., 1975, 70, 49, p. 2005—2008.

Tavassoli M., Yelenosky R. Platelet-derived acid phosphatase isoenzyme in the serum in thrombocythemia. Amer. J. Clin. Path., 1977, 67, 2, p. 177—179.

Tognella S., Mantovani G., Grifoni V. La trombocitemia emorragica. Considerazioni a proposito di un'osservazione personale. Recenti Progr. Med., 1976, 61, 1, p. 99—113.

ЗАБОЛЕВАНИЯ МОНОЦИТАРНО-МАКРОФАГАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Болезнь Гоше и Ниманна—Пика относятся к семейным сфинголипидозам («болезням накопления»), развивающимся вследствие врожденного энзиматического дефекта. Основные проявле-

ния этих заболеваний расцениваются как результат накопления неполностью катаболизированных тканевых продуктов в клетках моноцитарно-макрофагальной системы, которые нередко приходится дифференцировать с гемобластомами.

Липидозы характеризуются накоплением в клетках и тканях организма соединений керозина, являющегося ацилированным сфингозином. Керозин служит основой различных веществ, называемых сфинголипидами, которые несут основные структурные функции в большей части клеток организма. Например, соединение керозина — глобозид, обнаруживаемый в клеточных мембранах эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, может функционировать как гаптен и являться важным компонентом иммунологической специфичности клеточной поверхности. Антигены групп крови также являются соединениями керамида.

Предполагают, что липиды могут накапливаться в результате увеличения их синтеза клетками, потребления из внешних источников, нарушения катаболизма липидов, вследствие дефекта строения или энзимов их катаболизма.

БОЛЕЗНЬ ГОШЕ

Это — редкое, семейное заболевание, характеризующееся хроническим течением, гепато- и спленомегалией, кожной пигментацией, желтыми пятнами на склерах, поражением костного мозга и в последней стадии — анемией, тромбоцитопенией, лейкоцитопенией. Диагноз ставится при обнаружении в селезенке, костном мозге, печени больших клеток, содержащих керозин, представляющий собой цереброзидное вещество. Оно по своим физико-химическим свойствам является типичным липидом. При гидролизе они распадаются на непредельный аминоспирт, сфингозин, галактозу и различные жирные кислоты. Метаболическим дефектом при болезни Гоше является недостаточная активность фермента β -глюкоцереброзидазы, вследствие чего нарушается отщепление глюкозы от керамида; глюкоза-керамид накапливается в лизосомальных мембранах. При болезни Гоше основным источником накопления глюкоцереброзида в тканях являются стареющие лейкоциты.

Клиническая картина. Различают три формы болезни — детскую, юношескую и взрослую, последние две формы отличаются довольно быстрым течением.

У взрослых ретроспективно болезнь Гоше можно проследить с детства или юности. Обычно обнаруживают значительно увеличенную селезенку, часто и печень. Наряду с этим нередко выявляют увеличение лимфоузлов. Важным диагностическим признаком болезни является обнаружение клеток Гоше в костном мозге, селезенке, печени, коже, в участках деструкции костей. Асцит развивается редко. Сравнительно часто наблюдаются носовые, десневые кровотечения и геморрагии другой локализации. Кожная пигментация охряного или коричневого цвета с

желтым или серым оттенками обнаруживается у 45—75% больных.

Деструкция костей выявляется рентгенологически у 75% больных. В основном поражается бедро, особенно шейка и головка, нередко нижняя треть его, имеющая обычно веретенообразное утолщение. Объем кости увеличивается, кортикальный слой истончается, рентгенологически отмечаются участки разрежения и уплотнения. Изменениями скелета обусловлены патологические переломы, компрессии позвонков.

Детская форма болезни Гоше характеризуется замедленным развитием ребенка, ранним появлением признаков поражения нервной системы (сходящееся косоглазие, дисфагия, опистотонус, множественные признаки вовлечения ствола головного мозга), гепато- и сплено-мегалией, кахексией. Как правило, смерть наступает до 2-летнего возраста.

Юношеский тип болезни встречается у молодых людей, родители которых состоят в кровном родстве. Начало заболевания прослеживается с 6-месячного — 6-летнего возраста. Признаки поражения нервной системы появляются позже, чем при детском типе заболевания.

Эти две формы часто выявляются у нескольких членов семьи и могут передаваться аутосомно-рецессивным путем.

При болезни Гоше анемия носит нормоцитарный характер. В случае значительного увеличения селезенки уменьшение показателей гемоглобина и эритроцитов может быть обусловлено гемодилюцией вследствие увеличения объема плазмы (объем эритроцитов нормальный), нарушением микроциркуляции эритроцитов и их разрушением в большой селезенке.

У некоторых больных анемию связывают с неэффективным эритропоэзом в связи с нарушением инкорпорации железа в эритроидные элементы.

Деструкция лейкоцитов и тромбоцитов в селезенке определяет также развитие лейкопении и тромбоцитопении, лежащих в генезе геморрагического синдрома. После спленэктомии число лейкоцитов и тромбоцитов нормализуется.

Клетки Гоше — крупные, их диаметр 20—40 мк. Морфологически ядра клеток неоднородны — от круглых до вытянутых, они характеризуются нежно-сетчатым строением. Цитоплазма этих клеток имеет пенистый вид, содержит вакуоли, иногда отмечается ее исчерченность. Нередко в цитоплазме обнаруживают гемосидерин, капли жира. Могут встречаться многоядерные формы клеток Гоше.

В цитоплазме клеток Гоше выявляется значительная активность кислой фосфатазы, плохо ингибируемая α -гартратом. Обычно увеличена активность щелочной фосфатазы сыворотки при использовании в качестве субстрата фенилфосфатазы. У некоторых больных выявляется моноклоновая гаммапатия.

Диагноз основывается на обнаружении клеток Гоше в биоп-

татах и пунктатах тканей или органов (костный мозг, селезенка, кожа, кости, лимфоузлы и др.), кожной пигментации, в ряде случаев желтых пятен на конъюнктиве, рентгенологических изменений костей, гепато- и спленомегалии, явлений гиперспленизма.

Лечение и прогноз. При спокойном течении заболевания, отсутствии значительного увеличения селезенки, признаков гиперспленизма проводится лишь симптоматическое лечение. Основным показателем к спленэктомии является глубокая цитопения, геморрагический синдром, симптомы абдоминального дискомфорта, обусловленные спленомегалией, рецидивирующие инфаркты селезенки. Больным с очень малым содержанием в крови фермента глюкоцереброзидазы назначают этот фермент, полученный из бычьей или человеческой селезенки.

При медленном прогрессировании заболевания больные могут доживать до старости, при детской форме болезни — умирают рано.

БОЛЕЗНЬ НИМАННА—ПИКА

Заболевание встречается очень редко, передается аутосомно-рецессивным путем. Встречается у младенцев, детей более старшего возраста и редко у взрослых.

В основе заболевания лежит избыточное накопление липида сфингомиелина в результате дефицита фермента сфингомиелиназы.

Клинико-морфологическая картина. Существуют 5 клинических вариантов заболевания, каждый из которых характеризуется наличием в тканях «пенистых» клеток накопления. Клетки эти овальной или полигональной формы, от 20 до 90 мк в диаметре. Их цитоплазма наполнена гроздьями маленьких округлых капель. Ядро клеток Ниманна—Пика маленькое, эксцентрично расположенное, содержит не более одной нуклеолы. Вакуоли имеют слабо голубой оттенок.

В электронном микроскопе в клетках видны малые липидные тельца (1—2 мк в диаметре), в гепатоцитах и купферовских клетках и некоторых клетках центральной нервной системы выявляют связанные с мембраной включения. В пораженных органах обнаруживается увеличение общих липидов, особенно сфингомиелина, а также и других фосфолипидов и холестерина.

Классическая А-форма болезни Ниманна—Пика у младенцев характеризуется признаками задержки умственного развития, гепато- и спленомегалией, иногда лимфаденопатией. У 50% больных на глазном дне, в макулярной области обнаруживают вишнево-красные пятна. Тип А составляет 85% случаев болезни. Ранняя упорная желтуха, увеличение в объеме живота и пониженное питание являются общими начальными признаками болезни. Также рано увеличиваются печень и лимфоузлы. Заболевание осложняется частыми бронхитами и бронхопневмониями.

Смерть обычно наступает в первые три года жизни. Гистологическими посмертными исследованиями обнаруживают нейроны, имеющие характерные вздутия. В электронном микроскопе в этих измененных нейронах обнаруживают многочисленные перепончатые цитоплазматические тельца, содержащие большие количества сфингомиелина. Содержание сфингомиелина также велико в клетках печени, селезенке, в мышцах скелета, сердца наряду с выраженным дефицитом сфингомиелиназы.

Висцеральная В-форма характеризуется более хроническим течением, началом с гепатоспленомегалии. У младенцев обнаруживают увеличение печени и селезенки без выраженных признаков поражения нервной системы. В тканях этих больных также накапливается сфингомиелин и обнаруживается дефицит сфингомиелиназы.

Третий тип характеризуется значительно медленным развитием болезни, диагностируется в возрасте 2—4 лет. Однако поражения висцеральных органов и нервной системы приводят больных к смерти в детстве или ранней юности.

Гистологические изменения в центральной нервной системе такие же, как и при типе А, но поскольку сфингомиелин и холестерол откладываются во внутренних органах, концентрация фосфолипидов в сером веществе человеческого мозга нормальна. Активность сфингомиелиназы у этих больных не уменьшена.

Четвертый тип (Д-вариант) характеризуется медленным развитием и прогрессированием неврологической симптоматики в детстве и смертью в юности. Энзиматический дефект не установлен. «Пенистые» клетки обнаруживают у гетерозигот.

Пятый — Е-тип — характеризуется медленным хроническим течением без неврологической симптоматики. У этих больных также отмечается заметное накопление сфингомиелина и холестерина. Энзиматический дефект не обнаружен.

Кровь. Анемия отсутствует или обнаруживается в умеренной степени. Число лейкоцитов может быть нормально, уменьшено или повышено. В цитоплазме лимфоцитов и моноцитов даже в световом микроскопе обнаруживаются вакуоли. Обычно они округлые, от 0,5 до 1 мк в диаметре, часто встречаются группами от 2 до 20 в одной клетке. Иногда они могут растягивать клеточную мембрану или перемещать ядро. В электронном микроскопе вакуоли выглядят как малые липидсодержащие цитостомы, происхождение которых неизвестно.

Редко наблюдается умеренная тромбоцитопения. Уровень сывороточных липидов обычно нормален, но у некоторых больных может быть увеличено содержание холестерина и фосфолипидов.

Диагноз основывается на выявлении клеток, имеющих «пенистый» вид, содержащих липиды; эти клетки чаще обнаруживают в костном мозге, селезенке.

Лечение симптоматическое. Спленэктомия обычно мало эф-

фективна, производится при больших размерах органа, создающих состояние абдоминального дискомфорта. Некоторое улучшение отмечают после локальной лучевой терапии.

ГИСТИОЦИТОЗЫ

В течение многих лет обсуждается вопрос о принадлежности эозинофильной гранулемы костей, болезней Хенда—Шюллера—Крисчена и Леттерера—Сиве к единому процессу, названному гистиоцитозом X. Полагают, что свойственная ему стадийность течения, по существу характеризуется особенностями клиники, присущей каждому из трех перечисленных заболеваний.

Вместе с тем некоторые авторы полагают нелогичным объединять в единую нозологическую форму гистиоцитоза X заболевания с различной генерализацией процесса, остротой течения и неоднозначным прогнозом.

Морфологической основой поражения многих органов и костей при этих формах гистиоцитозов также является пролиферация клеток гистиоцитарного типа с накоплением в их цитоплазме липидов.

Этиология эозинофильной гранулемы костей, болезней Хенда—Крисчена и Леттерера—Сиве, как и другие формы гистиоцитозов, неизвестна. Высказываются мнения об их неопластической природе или инфекционном генезе (выраженный лечебный эффект на фоне интенсивной терапии антибиотиками, нередко развитие болезни после вирусных инфекций, выявление заболевания у нескольких членов одной семьи и др.).

ЭОЗИНОФИЛЬНАЯ ГРАНУЛЕМА КОСТЕЙ

Эозинофильную гранулему костей многие авторы предлагают называть болезнью Таратынова. По сравнению с другими заболеваниями, объединенными в одну группу под названием «гистиоцитоз X», она отличается сравнительно наиболее доброкачественным течением. Однако иногда процесс захватывает несколько костей или даже органов и тогда заболевание протекает неблагоприятно.

В большинстве случаев продолжительность болезни исчисляется месяцами, иногда 1—1,5 года и несколько лет. Описан случай эозинофильной гранулемы костей длительностью 12 лет. Столь значительные различия в сроках течения заболевания связаны с характером костных поражений, вовлечением в процесс различных органов, примененным лечением, возрастом больных и другими факторами.

Наиболее часто поражается костная система, преимущественно кости черепа, ребра, таз, длинные трубчатые кости. Встречаются и внекостные локализации — в лимфатических узлах, печени, почках, мочевом пузыре, головном мозге, деснах, коже, легких, желудке. Описаны случаи сочетанных поражений костей и внутренних органов.

Эозинофильная гранулема чаще встречается у мужчин, преимущественно в возрасте от 2—3 до 12—14 лет и между 20 и 30 годами.

Различают множественную форму заболевания и чаще встречающуюся солитарную форму, которая может явиться одной из фаз развития болезни, когда вслед за одиночным очагом поражения наступает генерализация процесса.

Выделяются 3 стадии в развитии гранулемы: прогрессирующей деструкции, стабилизации процесса и восстановления. Клинически картина эозинофильной гранулемы костей характеризуется местными симптомами: беспокоят ноющие боли постоянного характера, чаще ночью, усиливающиеся при движении, при поражении костей черепа наблюдается упорная головная боль. При пальпации определяется болезненная припухлость, которая первоначально имеет плотную консистенцию, в дальнейшем становится мягкой, а затем совершенно исчезает. В ряде случаев наблюдается недомогание, субфебрилитет, умеренный лейкоцитоз с эозинофилией, повышение СОЭ. Описаны случаи бессимптомного течения, когда очаги деструкции обнаруживались лишь при рентгенологическом исследовании.

Рентгенологически в костях выявляются дефекты в диплоэ, при прогрессировании гранулема разрушает наружную и реже внутреннюю кортикальную пластины. Дефект неправильной овальной формы, очертания его четкие, но неровные, иногда двухконтурные. Размеры очагов деструкции от 10 до 30 мм. Структура дефекта обычно гомогенная.

В стадии восстановления очаг деструкции прорастает соединительной тканью с последующим образованием новой кости, с полным восстановлением нормальной костной структуры.

При цитологическом исследовании эозинофильной гранулемы выявляется повышенное количество ретикулярных клеток и эозинофильных лейкоцитов, последние располагаются в виде небольших групп или обширных полей. Среди описанных клеточных элементов встречаются крупные многоядерные с уродливыми ядрами клетки.

Лечебная тактика при эозинофильных гранулемах включает и лучевое лечение в различных комбинациях, гормонотерапию, антибиотикотерапию.

Описаны случаи самопроизвольного излечения эозинофильной гранулемы черепа.

БОЛЕЗНЬ ХЕНДА—ШЮЛЛЕРА—КРИСЧЕНА

Это заболевание встречается редко; оно поражает людей всех возрастов, чаще детей.

Классическая клиническая картина болезни представлена экзофтальмом, несхарным мочеизнурением, поражением костей. У 25—50% больных обнаруживают гепато- и спленомегалию, лимфаденопатию. Заболевание характеризуется хроничес-

ким течением, в острой фазе у большинства имеет место лихорадка, часто начинается с появления болезненных припуханий в различных частях скелета, полидипсии и полиурии. Отмечаются экзофтальм, дерматит, выпадение зубов.

Чаще поражаются кости черепа. Вследствие специфической инфильтрации глазницы и турецкого седла появляется пучеглазие. Развивающиеся изменения в области альвеолярных отделов нижней челюсти приводят к вытеснению зубов из альвеол. Могут поражаться тазовые, бедренные, плечевые кости, ребра, позвоночник. В губчатых костях процесс охватывает диафизы, часто наблюдается периостальная реакция.

Поражения кожи и слизистых оболочек напоминают таковые при болезни Леттерер—Сиве или ксантоматозе. Безболезненные папуло-пустулезные желтовато-коричневые элементы располагаются на лице, вокруг глаз, рта, на туловище, в промежности, под мышками. Во рту, под языком, в гортани и глотке обнаруживают фибротические поражения, связанные с внеклеточными липидными отложениями. Билатеральная интерстициальная легочная инфильтрация приводит к фиброзу, «ячеистым» легким и эпизодам спонтанного пневмоторакса. Могут развиваться альвеолярно-капиллярный блок, легочное сердце и недостаточность правого желудочка. Плевральные поражения не характерны.

Увеличение печени, селезенки, лимфоузлов развивается постепенно и, как правило, поначалу остается незамеченным. Поражения желудочно-кишечного тракта могут симулировать язву желудка или двенадцатиперстной кишки, полипы или даже карциному. Поражения нервной системы редки, преимущественно изменения обнаруживаются в гипоталамусе.

Анемия развивается не всегда. Она может сопровождаться лейкопенией и тромбоцитопенией. Редко развивается миелофтиз. Описан случай заболевания с парапротеинемией, ошибочно диагностированный как множественная миелома.

Прогноз менее благоприятен при возникновении заболевания в раннем возрасте. Смерть может явиться результатом легочного фиброза, пневмоторакса или других причин. Возможны периоды спонтанного улучшения или даже ремиссий.

Лечение. В случаях локальных поражений положительных результатов удается достигнуть применением малых доз лучевой терапии. Кортикостероидные гормоны способствуют иногда обратному развитию дефектов скелета и висцеральных поражений. Преднизолон назначают по 40 мг/м^2 ежедневно в течение 6—8 нед. Продолжительность ремиссии при таком лечении составляет 12—30 мес. При распространенности процесса используют также полихимиотерапию. Одной из схем выбора является применение преднизолона в сочетании с циклофосфаном (по $300\text{—}400 \text{ мг/м}^2$ внутривенно через день) и внутривенно 1 раз в неделю винбластин в дозах $7,5\text{—}10,0 \text{ мг/м}^2$ или винкристина по $1,4 \text{ мг/м}^2$. Общая продолжительность одного курса 14 дней.

Обычно назначают не менее 2—3 курсов с промежутком в 2—3 недели. Полные ремиссии достигаются у 20—50% больных, частичные — у 50—60%.

БОЛЕЗНЬ ЛЕТТЕРЕР—СИВЕ

Заболевание отличается быстрым фатальным течением. Большая часть летальных исходов имеет место в первые два года жизни.

Клиника его характеризуется гепато- и спленомегалией, лимфаденопатией, локальными опухолями костей, часто с дефектами, определяемыми рентгенологически; обнаруживается анемия, нормальное или несколько сниженное число тромбоцитов; иногда выявляют незначительные изменения в лейкоцитарной формуле в виде моноцитоза. В редких случаях имеет место лейкомицетическая картина крови.

Экзофтальм и несахарный диабет встречаются реже, чем при болезни Хенда—Шюллера—Крисчена. Кожные поражения с тенденцией к изъязвлению папул, покрытых чешуйками и корками, располагаются преимущественно на коже туловища и головы.

Диагноз устанавливается на основании специфической инфильтрации гистиоцитами, содержащими липиды, обнаруживаемой в аспиратах селезенки, при биопсии костей, лимфатических узлов и печени, распространенного поражения костей, кожи. Кожные поражения иногда ошибочно трактуют как себорейный дерматит, изменения костей — как остеомиелит или неоплазму, а рентгенологическую картину в легких расценивают как туберкулез, гистоплазмоз или фиброзные кисты.

В пунктатах и биоптатах из мест инфильтрации обнаруживают большое количество гистиоцитов, содержащих липиды, возможно наличие гигантских клеток.

Прогноз и лечение. Начало болезни в возрасте до 6 мес обычно имеет худший прогноз. Общая летальность составляет свыше 30%.

Лечение в стадии прогрессирования должно быть интенсивным. Используются винкристин или винбластин, а также циклофосфамид. По данным ряда авторов, у 20—50% больных развиваются полные ремиссии, другие сообщают о частичных ремиссиях в 50% случаев. Хороших результатов удалось достигнуть у больных, леченных антибиотиками, преднизолоном.

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Ергунов И. М., Борисов В. Г., Никифоров Р. К. О болезни Гоше.— В кн.: Актуальные проблемы современной клинической хирургии. Чебоксары, 1977, т. 3, с. 102—104.

Кайлаков А. М. О болезни Ханда—Кристиана—Шюллера.— «Проблемы эндокринологии», 1976, т. 22, № 2, с. 56—57.

Кассирский И. А. Пролиферативнообменные системные ретикулогистиоцитозы.— В кн.: Клиническая гематология. М., 1970, с. 599.

Квачадзе И. М., Вахтадзе Л. В., Маринашвили Т. Д. Болезнь Гоше у детей. Материалы 4 съезда детских врачей Грузии. Тбилиси, 1976, с. 336—339.

Ким В. Ю. Об эозинофильных гранулемах. «Хирургия», 1972, № 4, с. 125—126.

Ленская Р. В., Ковригин А. Е. Некоторые данные по морфологии и цитохимии клеток пунктатов костного мозга при гистиоцитозе X у детей.— В кн.: Физиология и патология кроветворения у детей, 1972, т. 2, с. 101—108.

Ростовцев Т. Ф. К вопросу о самопроизвольном излечении эозинофильной гранулемы костей свода черепа.— «Вестник рентгенологии и радиологии», 1974, № 3, с. 29—34.

Соколов В. А., Кочурова Н. В. Два случая легочной формы гистиоцитоза X.— «Вестник рентгенологии и радиологии», 1974, № 5, с. 84—86.

Узунова З. П., Юсим И. М. Семейный случай болезни Гоше.— «Вопросы охраны материнства и детства», 1975, 20, 1, с. 88—89.

Beutler E., Kuhl W. The diagnosis of the adult type of Gaucher's disease and its carrier state by demonstration of deficiency of betaglucosidase activity in peripheral blood leukocytes. J. Lab. Clin. Med., 1970, 76, 5, p. 747—755.

Fischer H. Über das eosinophile Granulom des Knochens Unter besonderes Berücksichtigung des Lokalisation im Schädel. 13, Hainburg, 1971.

Hancock B. D. An unusual presentation of Gaucher's disease. Brit. J. Clin. Pract., 1971, 25, 7, p. 329—330.

Kicken K. H. Morbus Gaucher. Eine synopsis. Med. Welt., 1976, 27, 43, p. 2065—2069.

Lothaller H. Morbus Gaucher. Verlaufsbeobachtung. Pediat. Praxis, 1975, 16, 1, p. 83—90.

Slyck E. J., Weiss L., Waldmann R. Medical conference: Gaucher's disease Henry Ford Hosp. Med. J., 1974, 22, 2, p. 51—62.

Warnke R. A., Kim H., Doriman R. F. Malignant histiocytosis (histiocytomedullary reticulosis). J. Clinico-pathologic study of 29 cases. Cancer, 1975, 35, 1, p. 215—230.

АНЕМИИ

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ АНЕМИИ

Анемии, обусловленные дефицитом железа, описаны под различными названиями. Многие из них использованы для того, чтобы отметить своеобразие механизмов развития этого малокровия (идиопатическая гипохромная анемия, хлороз, гипохромная анемия беременных и др.). Железодефицитная анемия впервые была описана Lange в 1554 г. как «De Morbo virgineo». Приведенный в этом описании синдром дефицита железа позднее был назван «хлороз». Для лечения хлороза железо впервые было использовано в 1600 г. Sydenham. Дальнейшее расширение представлений о формах железодефицитной анемии, механизмах их развития связано с прогрессом знаний об обмене железа в организме.

Железодефицитная анемия составляет 80—95% всех форм малокровия. Она встречается преимущественно у детей, подростков и женщин.

Метаболизм железа. Среди биоэлементов железо занимает доминирующее положение, поскольку является наиболее распространенным в природе веществом, служит активатором мно-

гих каталитических процессов в организме и участвует в транспортировке газов.

Наличие в атоме железа восьми пар свободных электронов делает элемент способным к комплексообразованию и к участию в реакциях окисления — восстановления.

Биологически активные соединения железа делятся на геминную и негеминную группы. К первой относятся цитохромы, гемоглобин, миоглобин, пероксидаза и каталаза. Ко второй — дыхательные ферменты типа железофлавопротеидов, сидерофиллин, железоскорбиновая кислота и др.

Дыхательный пигмент крови человека и позвоночных — гемоглобин — представляет собой сложный белок, состоящий из белковой (глобин) и железосодержащей (гем) частей. Гем — соединение железа с протопорфирином. В настоящее время подробно изучены пути биосинтеза гема (рис. 70).

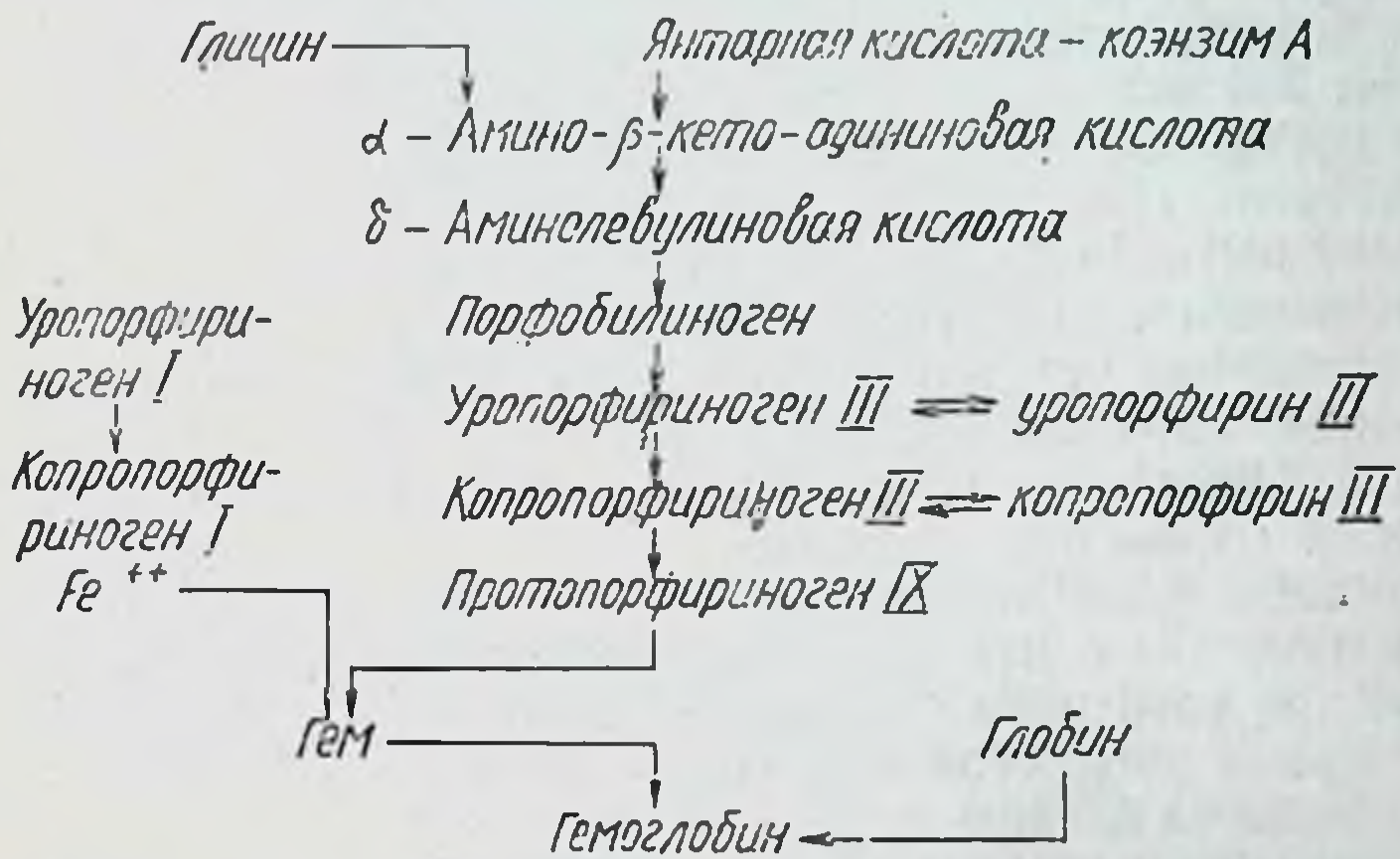


Рис. 70. Схема синтеза гема (по Л. И. Идельсону, 1968).

Каждый этап биосинтеза гема осуществляется с помощью ряда ферментов. Фермент, принимающий участие в образовании гема при взаимодействии протопорфирина с железом, носит название гемсинтетазы. Последняя активизируется восстановленным глутатионом, аскорбиновой кислотой и другими редуцирующими веществами.

Частой причиной нарушения синтеза гема является дефицит железа, обуславливающий недостаточное поступление элемента в эритробласт.

В организме здорового человека ориентировочно содержится 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, гемосидерин), транспортного железа и метаболического железа клеток (миоглобин, дыхательные ферменты и др.).

Наибольшую часть (2,8—2,9 г) железа организма составляет железо эритрона, а около 2,7 г последнего относится к железу гемоглобина.

Транспортное железо — это железопротеиновый комплекс, содержащийся в плазме крови и интерстициальной жидкости. Концентрация железа в плазме крови составляет 100 мкг%, общее содержание его во всем объеме циркулирующей плазмы достигает 3 мг. Ежедневно в плазму поступает 30 мг железа. Источником последнего являются разрушившиеся эритроциты, всосавшееся из кишечника пищевое железо, а также запасное железо. Основная часть плазменного железа используется костным мозгом.

В крови содержится также сидерофиллин (трансферрин, железосвязывающий белок), вырабатываемый в основном печенью. Общее содержание его в плазме крови здорового человека составляет 300 мкг%. Сидерофиллин обладает способностью вступать в соединение с железом. Обычно все железо плазмы крови бывает связанным с сидерофиллином и на это используется $\frac{1}{3}$ его емкости. Остальная часть сидерофиллина плазмы насыщается железом при всасывании последнего.

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. Это объясняется тем, что в ней накапливаются запасы железа, мобилизуемые при необходимости для компенсации потребностей эритрона. Кроме того, гепатоцитам присуща способность захватывать железо из плазмы.

Обмен железа тесно связан с процессами всасывания и выделения данного вещества.

Всасывание железа имеет определяющее значение в поддержании необходимого уровня этого металла в организме человека. Железо поступает в организм в основном с пищевыми продуктами и частично с водой. Содержание его в различных продуктах питания варьирует в широких пределах. Имеющееся в них железо представлено металлопротеинами и комплексными его соединениями.

Местом всасывания железа является двенадцатиперстная кишка и начальная часть тощей кишки.

Механизм всасывания железа еще окончательно не раскрыт.

По современным представлениям всасывание железа является активным процессом и протекает в два этапа: вначале железо захватывается слизистой оболочкой кишки, затем — транспортируется в кровь.

Железо, содержащееся в пищевых продуктах, имеет окисную (Fe^{3+}) и закисную (Fe^{2+}) формы. Наблюдения последних лет показали, что в кислой среде желудка происходит образование комплексных соединений железа.

Образовавшиеся в желудке комплексные соединения железа остаются устойчивыми в щелочной среде двенадцатиперстной кишки. Здесь ионизированная форма железа подвергается гидролизу и образует нерастворимую закись—окись. Следовательно, железо пищевых продуктов попадает в тонкий кишечник в виде комплексных соединений и в ионизированной форме. Первые из них всасываются так же, как ионы железа, то есть без предварительного разложения на составные части. Важно также знать, что не каждый комплекс железа способствует эффективному всасыванию вещества. Например, такие соединения железа, как фитаты и фосфаты, оказывают тормозящее влияние на процесс всасывания железа. Аскорбиновая кислота и фруктоза, наоборот, ускоряют процесс абсорбции железа. Приведенные выше факты полезно учитывать при лечении и профилактике железодефицитной анемии.

До сих пор был освещен процесс всасывания неорганического ионизированного железа. От него отличается абсорбция гемоглобинового железа. Последнее, перед захватом клетками кишечного эпителия, не ионизируется, а остается в соединении с порфирином (в форме гема). В клетке кишечного эпителия захваченный гемовый комплекс разрушается под влиянием перекиси водорода и в результате образуется двухвалентное железо.

Установлено, что гемоглобиновое железо всасывается значительно лучше, чем неорганическое ионизированное железо.

У практически здоровых лиц всасывается около 1 мг железа, что составляет примерно 10% пищевого железа. У детей 2—14 лет всасывается 25% введенной дозы железа. По некоторым данным, всасывание железа из пищи растительного происхождения происходит меньше, чем из животных продуктов. Смешение животных продуктов с растительной пищей заметно повышает абсорбцию железа, что объясняют увеличением комплексобразования под влиянием аминокислот, в частности, метионина, гистидина, цистеина, аспарагиновой и глютаминовой кислот.

Всасывание железа усиливается при беременности, кровотоке, мышечной работе, что связано с повышением потребности в нем организма. При низком содержании белка в рационе всасывание железа замедляется. Аналогичное влияние оказывает и высокое содержание жира в диете.

У лиц, перенесших гастроэктомию, всасывание железа остается нормальным или несколько сниженным.

Имеются указания на снижение всасывания железа под влиянием антибиотиков, что зависит от нарушения связи железа с белком слизистой оболочки кишечника.

Эритропоэтический эффект гипоксии является общепризнанным. Она, стимулируя кроветворение, приводит к повышению всасывания железа. Существуют различные мнения о механизме влияния гипоксии, однако ни одно из них не раскрывает сущность вопроса.

Достаточно дискуссионным остается вопрос о регуляции всасывания железа.

Накопленные данные позволили сформулировать гипотезу о кишечной регуляции всасывания железа, которая утверждает, что двенадцатиперстная кишка и верхние отделы тощей кишки обладают способностью «блокировать» излишне поступающее железо.

Возникновение представления о гуморальной регуляции эритропоэза привело к попыткам выдвинуть аналогичный механизм регуляции всасывания железа. Однако последний не получил соответствующего подтверждения.

В регуляции процесса всасывания железа определенное место отводилось сидерофиллину, что также было поколеблено противоположными данными. Так, например, установлено, что при избыточном поступлении железа в организм, когда свободный сидерофиллин отсутствует, железо начинает откладываться в печени.

В регуляции всасывания железа имеют определенное значение его запасы и интенсивность эритропоэза. В частности доказано, что истощение запасов железа и усиление эритропоэтической активности костного мозга сопровождается повышением всасывания железа.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о роли многих факторов в регуляции всасывания железа. Из них первостепенное значение имеют факторы слизистой оболочки двенадцатиперстной и тощей кишки, состояние запасов железа и интенсивность эритропоэза.

В норме организм человека постоянно теряет железо. Выделение его происходит десквамированными клетками слизистой кишечника, отшелушивающимся эпителием кожи, с волосами, ногтями, мочой и потом. Женщины детородного возраста теряют железо еще при менструальных кровотечениях, затрачивают этот биоэлемент при беременности, родах и лактации. По некоторым расчетам, мужчины за сутки выделяют из организма 1—1,5 мг железа, а женщины — 2—2,5 мг.

Этиология. Железодефицитная анемия может быть обусловлена самыми разнообразными причинами: недостаточным поступлением железа с пищей, нарушением всасывания его, повышенной потребностью в период роста, беременностью, лактацией, кровотечениями из различных органов, *hiatus hernia*, дивертикулезом, гемоглобинурией, меноррагиями и др. Может иметь место комбинация указанных факторов. Однако наиболее частой причиной развития железодефицитной анемии являются кро-

вопотери. Однократные обильные или повторные, даже незначительные и скрытые, они ведут к массивной потере металла, истощению его запасов в организме и развитию сначала субклинически протекающего состояния дефицита железа, а в последующем — хронической постгеморрагической железодефицитной анемии.

Хроническая постгеморрагическая железодефицитная анемия нередко является следствием кровотечений различного происхождения. Кровопотери, наблюдающиеся при фибромиоме, продолжительных и обильных менструациях, дисфункциональные, климактерические маточные кровотечения приводят к развитию данной формы малокровия. В происхождении хронической постгеморрагической железодефицитной анемии второе место после маточных кровотечений занимают желудочно-кишечные кровотечения, возникающие при грыже пищеводного отверстия диафрагмы, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, дивертикулах, язвенном колите, геморрое, анкилостомозах, раке желудка и др. Иногда хроническая постгеморрагическая анемия является результатом значительной кровопотери при оперативных вмешательствах, травмах, продолжительных гематуриях, легочных, носовых кровотечениях.

Общезвестно, что острая постгеморрагическая анемия характеризуется изменениями со стороны гемодинамических показателей (объем циркулирующей крови, плазмы и эритроцитов, скорость кровотока, артериальное и венозное давление, пульс и т. п.) и при ней дефицита железа не наблюдается. Лишь массивные острые кровопотери могут создать почву для развития дефицита железа в организме, вследствие большой потери железа и повышенного использования его резервов усиленным эритропоэзом (точнее, гемоглобинообразованием) в постгеморрагическом периоде.

Железодефицитная анемия может развиваться под влиянием экзогенных факторов. Сюда относится анемия, связанная с недостатком железа в пище.

Суточная потребность железа для женщин определяется в 15 мг, для мужчин — 10 мг. Количество поступающего в организм железа зависит от характера потребляемой пищи. Включение в рацион пищевых продуктов, содержащих достаточное количество железа, компенсирует потребности организма в данном веществе. Резкое ограничение потребления богатой железом пищи (при соблюдении диеты по болезни, религиозных и традиционных обычаев), наоборот, ведет к развитию дефицита железа в организме.

В ряде стран Азии и Африки питание населения наряду с недостаточностью в нем других пищевых факторов отличается и малой концентрацией железа, что приводит к частым случаям железодефицитного состояния. Распространению железодефицитной анемии в этих районах способствует также пораженность

населения инфекционными заболеваниями и глистной инвазией (чаще всего *Necator Americanus* и *Ancylostoma duodenale*).

Анемия, связанная с недостатком железа в пище, чаще наблюдается у детей, находящихся на однообразном молочном питании (особенно при искусственном вскармливании коровьим и козьим молоком).

При инфекции и воспалении, относящимся к экзогенным факторам, железо, как это подтверждено изучением кинетики радиоактивного железа, усиленно захватывается ретикулярными клетками, однако при этом в организме его истинного дефицита не наблюдается. Исходя из этого представляется, что при инфекционных и воспалительных заболеваниях в организме развивается перераспределительная недостаточность железа.

Эндогенный дефицит железа часто возникает как результат повышенного использования железа в периоды роста, беременности, лактации. В этом плане большой интерес представляет железодефицитная анемия, возникающая у девушек в пубертатный период (ювенильный хлороз).

В последние годы получены убедительные данные, указывающие на развитие раннего хлороза у лиц с врожденным дефицитом железа (формируемого у недоношенных детей и у детей, матери которых во время беременности и кормления имели железодефицитное состояние). Вместе с тем, отдельные исследователи считают тканевый дефицит железа менее характерным для данной формы анемии. Ими эта форма малокровия представляется как юношеский вариант железодефицитной анемии, развивающийся в связи с несоответствием между повышенными потребностями в железе, обусловленными ростом организма, начавшимися менструальными кровопотерями и недостаточным содержанием его в рационе.

По мнению ряда исследователей, беременности часто способствуют развитию эндогенного дефицита железа. Это обусловлено тем, что у беременных появляются дополнительные затраты для нужд плаценты, плода и на повышенное гемоглобинообразование в связи с возрастанием массы эритроцитов. Потребность в железе значительно увеличивается во втором и третьем триместрах. Повышенная потребность обеспечивается за счет использования запасов железа и увеличения всасывания вещества из пищевых продуктов.

Процесс лактации также требует дополнительных затрат железа. Если железо, выделяемое из организма в период лактации, не восполняется полностью, то это приводит к эндогенному дефициту железа, с развитием в последующем железодефицитной анемии. Продолжительное грудное вскармливание ребенка, иногда сочетающееся с возобновившимися после родов менструациями, заметно снижая в организме запасы железа, является иногда причиной железодефицитной анемии.

Имеющийся большой риск развития железодефицитной ане-

мии при беременности и лактации можно яснее представить на основании количества теряемого организмом железа при указанных состояниях, превышающего 1000 мг.

В формировании дефицита железа различают три стадии.

1. Прелатентный дефицит тканевых запасов железа, распознаваемый по отсутствию гемосидерина в макрофагах ретикуло-гистиоцитарной системы костного мозга. Косвенным признаком данного состояния является повышение кишечной резорбции железа.

2. Латентный дефицит железа, проявляющийся гипосидеремией, повышением общей, латентной железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС и ЛЖСС) и концентрации протопорфирина в эритроцитах.

3. Манифестная форма дефицита железа — железодефицитная анемия, отличающаяся от предыдущих стадий значительным снижением содержания железа в организме, нарушением синтеза гемоглобина и наличием клинических проявлений болезни. Кровопотери, недостаточное поступление железа с пищей или нарушение его всасывания в тощей кишке и другие причины вызывают гипосидеремию, повышение ОЖСС и ЛЖСС, уменьшение процесса насыщения сидерофилина. Это приводит к уменьшению доставки железа в клетки эритропоэтического ряда и тем самым создаются условия для недостаточного синтеза гема. Нарушение гемообразования, следовательно и гемоглобинообразования, может быть обусловлено как истинным, так и перераспределительным дефицитом железа. Важно также подчеркнуть, что на ранних этапах дефицита железа для нужд эритропоэза (гемоглобинообразования) используются запасы железа, депонированные в костном мозге, печени и др.

У лиц с гастроэктомией вначале дефицит железа носит латентный характер и через 1—3 года после операции развивается железодефицитная анемия. 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.

Важно подчеркнуть, что нередко агастральные и энтерогенные анемии сопровождаются дефицитом не только железа, но и витамина В₁₂, фолиевой кислоты, белков, что придает им смешанный характер.

Алиментарная анемия, чаще встречающаяся у детей и подростков, является результатом однообразного рациона, содержащего недостаточное количество железа. Иногда она наблюдается и у взрослых, придерживающихся лечебных диет, включающих продукты с малым содержанием железа.

Важно отметить, что несмотря на значительные достижения в изучении железодефицитных анемий, иногда причину дефи-

цита железа не удается установить. В подобных случаях ставится диагноз: «эссенциальная железодефицитная анемия».

Еще в начале XX века была высказана мысль об обусловленности железодефицитной анемии атрофией желез желудка с вторичной ахлоргидрией. В последующем такая точка зрения была принята большинством гематологов и это привело к возникновению самостоятельной формы железодефицитного синдрома — гастрогенной анемии.

Однако по современным представлениям, при железодефицитной анемии любой природы во всех отделах пищеварительного тракта развиваются распространенные процессы дистрофии и атрофии. Эти изменения связаны с дефицитом железа в клетках слизистой желудочно-кишечного тракта, который имеет ключевое значение в формировании гастрита. В дальнейшем дефицит железа способствует углублению структурных изменений железистых элементов желудка. Кроме того, доказано, что ахлоргидрия является типичным проявлением железодефицитной анемии и в большинстве случаев возникает на фоне прогрессирования структурных нарушений слизистой оболочки желудка. Из вышеприведенных данных становится понятным вторичный характер изменений желудка и его секреции при дефиците железа.

При бластоматозах к развитию анемии могут привести миелотоксическое влияние основного процесса на гемопоэз, алиментарная недостаточность, обусловленная понижением аппетита и отвращением к пище, метастазы в костный мозг, а в поздних стадиях — кровотечения, возникающие вследствие распада опухоли. В последнем случае анемия носит характер хронического постгеморрагического малокровия.

Диагностика. Железодефицитная анемия устанавливается на основании комплексной оценки предъявляемых больными жалоб, данных анамнеза, клинических проявлений заболевания, результатов инструментальных и лабораторных исследований.

Больные с железодефицитной анемией 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, вздутие живота и другие диспепсические симптомы.

Наличие в анамнезе таких больных повторных (больших или незначительных) кровопотерь, указания на совпадение развития малокровия с подростковым периодом, беременностью и лактацией, а также с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (агастритическое состояние, энтериты) позволяют предполагать у них железодефицитный характер анемии.

У лиц с железodefицитным синдромом наблюдается бледность кожи и слизистых оболочек, одутловатость лица, психическая вялость. Отмечаются трофические нарушения, связанные с дефицитом железа: выпадение волос, повышенная ломкость ногтей, усиленное разрушение зубов и сухость кожи; сосочки языка бывают резко сглажены и он напоминает таковой при гентеровском глоссите (рис. 71). В некоторых случаях больные отмечают затруднения при проглатывании (дисфагия — симптом Россалимо—Бехтерева) сухой и твердой пищи. Нередко у этих больных язык имеет выраженную малиновую окраску, обнару-



Рис. 71. Сглаживание сосочков языка у больной железodefицитной анемией.

живаются заеды, сухость и бледность слизистой рта. При эзофагоскопии и рентгенологическом исследовании видны атрофические изменения слизистой оболочки глотки и пищевода, а также спастическое сужение начальной части последнего.

Существует предположение, что дефицит железа может привести к нарушению тканевого дыхания в глоточной мускулатуре, с последующим развитием в ней дистрофии. В пользу этого говорит исчезновение вышеотмеченных изменений в глотке и пищеводе после устранения дефицита железа.

Трофические изменения ногтей, кроме их ломкости, приводят также к образованию продольной или поперечной исчерченности; нередко ногти становятся ложкообразно изогнутыми (симптом койлонихия, рис. 72).

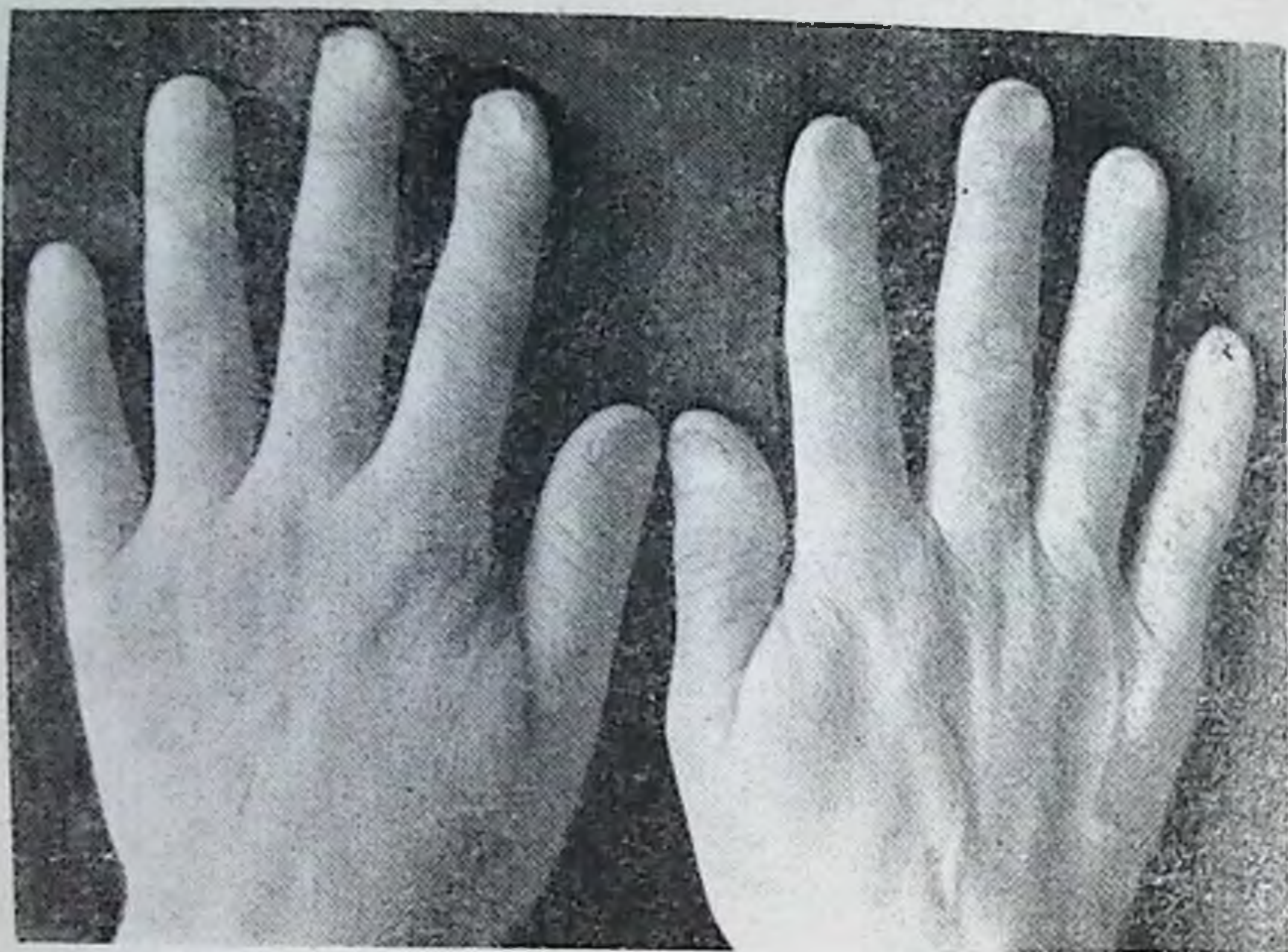


Рис. 72. Койлонихии при железодефицитных анемиях.

Дефицит железа проявляется извращением вкуса (*рiса chlorotica*). Появляется пристрастие к еде мела, зубного порошка, сухой крупы, угля, извести, земли, глины, льда, к запахам бензина, керосина, выхлопных газов, мыла и др., что свидетельствует о нарушении периферической вкусовой чувствительности. Нарушения вкуса усиливаются обычно в период менструации и беременности и исчезают к концу лечения больных препаратами железа.

Гипоксия и тканевый дефицит железа, наблюдающиеся при железodefицитной анемии, 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. Часто прослушивается под яремной веной шум «волчка». На электрокардиограмме выявляются низкий вольтаж зубцов, уплощение зубцов Р и Т, деформация комплекса QRS, смещение сегмента S—T ниже изолинии, увеличение интервала Р—Q, отмечаются синусовые тахикардия и аритмия. Динамические исследования ЭКГ показывают, что после курса лечения препаратами железа эти изменения исчезают.

У лиц с дефицитом железа экспериментально-клиническими наблюдениями установлено повышение объемной и линейной скорости кровотока, что обусловлено необходимостью максимального обеспечения тканей кислородом.

Изменения в сердце представляются как результат биохимических расстройств в миокарде вследствие дефицита железа и снижения активности железосодержащих ферментов, принимающих участие в тканевом дыхании.

Поражение нервной системы при железodefицитной анемии характеризуется наличием у больных выраженной быстрой утомляемости, сонливости и понижения способности к сосредоточению внимания.

Ахлоргидрия, поверхностный или атрофический гастрит, дуоденит и снижение абсорбционной способности двенадцатиперстной и тонкой кишки, выявляемые у больных с железodefицитной анемией, как представляется сейчас многими исследователями, обусловлены непосредственно дефицитом железа в клетках слизистой желудочно-кишечного тракта.

Длительное и тяжелое течение железodefицитной анемии может сопровождаться развитием функциональной недостаточности печени, проявляющейся гипопротейнемией и гипоальбуминемией, гипопротромбинемией и гипогликемией. В некоторых случаях наблюдается развитие спонтанной фруктозурии и снижение активности АЛТ, АСТ и альдолазы.

Отмеченные выше сдвиги в функциональном состоянии печени, являясь следствием анемической гипоксии органа, в свою очередь способствуют углублению нарушений эритропоэза и гемоглобинообразования.

Железодефицитная анемия имеет характерные гематологические признаки. В частности, отмечается понижение содержания гемоглобина при почти нормальном количестве эритроцитов. Уменьшение количества эритроцитов наблюдается лишь при постгеморрагической форме железодефицитной анемии. Цветовой показатель в основном снижен. Давно было обращено внимание на наличие микроцитоза при железодефицитной анемии. Морфологически отмечается также анизо- и пойкилоцитоз эритроцитов. При обнаружении макроцитоза, сочетающегося с гипохромией эритроцитов, можно предполагать одновременный дефицит железа и витамина В₁₂ (возможно и фолиевой кислоты). Количество ретикулоцитов при железодефицитной анемии обычно бывает в пределах нормы. Однако у лиц с постгеморрагической формой железодефицитной анемии в ближайшие сроки после кровопотери иногда наблюдается умеренный ретикулоцитоз. При гипорегенераторной форме постгеморрагической анемии на фоне усугубления малокровия и повышения цветового показателя может иметь место склонность к ретикулоцитопени.

В миеелограмме лиц с железодефицитной анемией выявляются повышенное содержание эритро- и нормобластов. Гистологическое исследование костного мозга методом трепанобиопсии у большей части больных дает картину гиперплазии костного мозга, однако степень последней бывает умеренной и значительно отличается от выраженной гиперплазии при гемолитической анемии.

При железодефицитном синдроме число миеелокариоцитов в пунктате костного мозга несколько увеличено. В эритробластограмме доминируют нормобласты полихроматофильного типа, при постгеморрагическом варианте его преобладают базофильные нормобласты. В тяжело и длительно протекающих случаях у больных железодефицитной анемией в нормобластах обнаруживаются дистрофические изменения: вакуолизация цитоплазмы, голые ядра и др.

Следовательно, гематологические признаки дефицита железа достаточно специфичны и служат важным критерием в диагностике заболевания.

Как было отмечено выше, при железодефицитной анемии развиваются ахлоргидрия и атрофический гастрит. Для диагностики ахлоргидрии с успехом используются максимальный гистаминовый тест и биотелеметрический метод, основанный на применении радиокапсул. Аппарат «Фермент», оснащенный радиокапсулами, позволяет исследовать кислотообразующую функцию желудка и ферментный спектр в секретах желудка и кишечника.

Такие медицинские инструменты, как эзофагофиброскоп, гастроэнтерофиброскоп (японской фирмы «Олимпия»), позволяют обнаружить источники кровотечения, локализованные в верхних отделах пищеварительного тракта, осуществить прицельную биопсию слизистой пищевода, желудка, двенадцатиперстной и начальной части тонкой кишки для ее прижизненного исследования.

С помощью метки эритроцитов изотопом хром-51 удастся установить скрытые кровопотери из желудочно-кишечного тракта, не выявляемые общеизвестными биохимическими и инструментальными методами. Это значительно улучшает диагностику постгеморрагических форм железодефицитной анемии, связанных с заболеванием желудочно-кишечного тракта.

Распознавание железодефицитной анемии, обусловленной резорбционной недостаточностью железа, становится возможным только на основании изотопного теста, проведенного с помощью Fe-59.

В диагностике железодефицитной анемии решающее значение имеют показатели обмена железа (сывороточное железо, железосвязывающая способность сыворотки, общий запас железа в организме и др.).

При железодефицитной анемии наблюдается резкое снижение содержания сывороточного железа и насыщения трансферрина железом, общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) оказывается либо нормальной, либо выше нормы.

Снижение уровня сывороточного железа может наблюдаться и при сохранности запасов данного элемента в организме, например, при анемии инфекционно-воспалительного генеза, при назначении витамина B₁₂ больным анемией Аддисона—Бирмера.

Нормальное содержание железа в сыворотке может быть зафиксировано 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 нормальных условиях сохраняется в организме на одном уровне. Для оценки резервов железа на ранних этапах была предложена 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 организме. Поиск новых способов оценки резервов железа открыл возможность использования для этих целей комплексонов (десферал, тетацин кальция) — соединений, способных связывать и выводить железо из депо органов. В частности доказано, что низкая экскреция железа с мочой будет указывать на истощенность запасов железа в организме.

Дифференциальная диагностика. Своевременно и правильно осуществленная дифференциальная диагностика железодефицитной анемии от схожих с ней состояний, повышает эффективность

терапии и сокращает сроки лечения больных, предупреждает ненужные назначения препаратов железа, как это иногда наблюдается на практике.

Железодефицитную анемию следует отличать от сидероахрестической анемии, гемоглобинопатий (талассемии и др.), болезни Маркиафавы—Микели, анемий, возникающих при воспалении, инфекции и интоксикации и при заболеваниях печени.

При сидероахрестической анемии, в отличие от железодефицитной, гипохромия эритроцитов сопровождается нормальным или высоким содержанием железа в сыворотке; в костном мозге выявляются повышенное содержание сидеробластов, богатых гранулами ферритина. Больные с сидероахрестической анемией рефрактерны к лечению препаратами железа.

При гемоглобинопатиях, в особенности при талассемии, так же как и при железодефицитной анемии, обнаруживается гипохромия. Однако для гемоглобинопатий характерны типичные анамнестические, клинко-генетические данные, наличие мишеневидной формы эритроцитов, качественные и количественные изменения гемоглобина, а также высокое содержание сывороточного железа, не свойственные железодефицитному состоянию.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы—Микели), протекающая с постоянным внутрисосудистым гемолизом, сопровождается выведением железа с мочой. Последнее может привести к сидеропении и гипохромии. Следовательно, при обнаружении гипохромной анемии, сочетающейся с сидеропенией, необходимо исключить и болезнь Маркиафавы—Микели.

При анемии, связанной с воспалением, инфекцией и интоксикацией за счет блокирования железа в ретикуло-гистиоцитарной системе, наблюдается перераспределительный дефицит металла. Последний можно дифференцировать от истинной недостаточности железа с помощью десфераловой пробы, установив на фоне гипохромии и гипосидеринемии повышенную мочевую экскрецию железа.

При поражениях печени иногда выявляется дефицит железа и гипохромная анемия. Последняя 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 оцениваются и данные функциональных проб печени. Значительные сдвиги со стороны последних должны наводить на мысль о первичном поражении печени.

Таким образом, современная гематологическая клиника располагает достаточными возможностями для четкой диагностики и уточнения конкретной формы железодефицитной анемии, дифференциации последней от других форм малокровия.

ХРОНИЧЕСКАЯ ПОСТГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

Железодефицитная природа данной анемии была показана выше. Она развивается чаще у лиц с варикозным расширением вен пищевода и желудка (на почве цирроза печени, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы), язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенным энтероколитом, кровоточащими дивертикулами, полипозом, новообразованиями желудочно-кишечного тракта.

Носовые, легочные, почечные и геморроидальные кровотечения, поражения человека глистными инвазиями — *Necator Americanus* и *Ancylostoma duodenale* — также приводят к формированию железодефицитной анемии постгеморрагического типа.

У женщины преимущественная часть постгеморрагических анемий бывает обусловлена маточными кровотечениями различного происхождения.

Для развития хронической постгеморрагической анемии достаточно даже незначительных кровопотерь, повторяющихся длительное время. В этой связи полезно указать, что нередко больные при изложении истории развития своего страдания не сообщают врачу о наблюдающихся у них либо носовых, либо незначительных геморроидальных и т. п. кровопотерях, считая их абсолютно безобидными. Только тщательно собранный анамнез и обследование больных позволяют установить наличие у них «безвредных» или «незначительных» кровопотерь и объяснить механизм развития анемии.

АНЕМИИ ПРИ ГРЫЖЕ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ

Частота грыжи пищеводного отверстия диафрагмы достигает более чем 3% от общего числа производимых рентгенологических исследований желудка, а у лиц старше 60 лет — еще выше. Диафрагмальная грыжа может быть врожденной и приобретенной. К последней относится и грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, развивающаяся у больных кардиоспазмом и кардиостенозом, перенесших операции эзофагокардиофренопластику и эзофагогастроанастомоз.

Постоянная кровопотеря из застойно расширенных вен ущемленной части желудка, протекающая по скрытому (оккультному) типу, постепенно приводит к развитию железодефицитной анемии. Анемия может возникать быстро и быть тяжелой при острой и значительной кровопотере.

Диагностика данной формы анемии основывается на выявлении характерных для постгеморрагической (железодефицитной) анемии жалоб, клинико-лабораторных данных и типичной рентгенологической картины грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Последняя характеризуется (при исследовании больного в положении лежа) нахождением кардиальной части

желудка под куполом диафрагмы, обнаружением на месте грыжевых ворот перешнуровки с типичными складками рельефа слизистой оболочки желудка. При исследовании больного в вертикальном положении на фоне сердечной тени или позади нее (в заднем средостении) определяется газовый пузырь, содержащий горизонтальный уровень жидкости; собственно желудочный пузырь уменьшен в размерах или отсутствует. В отдельных случаях, в частности при небольших и нефиксированных грыжах, диагностическое значение могут иметь радионуклидный метод изучения оккультного кровотечения и эзофагоскопия.

АНКИЛОСТОМНАЯ АНЕМИЯ

Своеобразно происхождение постгеморрагической анемии, вызываемой глистными инвазиями — *Necator Americanus* и *Ancylostoma duodenale*. По данным некоторых авторов, 450 млн. населения тропических и субтропических стран страдает этими инвазиями. В некоторых районах Закавказья и Средней Азии встречается анкилостомоз.

Анкилостома и некатор паразитируют в тонкой кишке человека. Меняя места прикрепления, гельминты оставляют после себя длительно кровоточащие ранки, что обуславливает развитие анемии, которая иногда протекает в тяжелой форме.

Клинически имеют место упомянутые выше проявления постгеморрагической анемии. Гематологические сдвиги характеризуются снижением уровня гемоглобина (нередко до 80 г/л и ниже), числа эритроцитов (до $1,0 \times 10^{12}$ /л и менее) и цветового показателя (до 0,3—0,5). Отмечаются также анизо- и пойкилоцитоз, микроцитоз, гипохромия и полихромазия эритроцитов. Выявляется ретикулоцитоз. В миелограмме — микронормобластическая регенерация. Обнаружение эозинофилии, особенно при наличии указаний на недавнее выявление у больных инфильтратов в легких, сосудистой пневмонии, трахеита или ларингита, протекающего с повышением температуры, высокой эозинофилией (до 30—60% и более), с повышенной СОЭ, должно служить основанием для исключения анкилостомозов. Диагностика последних осуществляется анализом кала на яйца глистных инвазий.

ЭНТЕРОГЕННАЯ АНЕМИЯ

Резекция обширного участка тонкой кишки, ее заболевания (дуодениты, энтериты) сопровождаются развитием анемии, чаще гипохромного типа.

При резекциях тонкой кишки в основе патогенеза развивающейся анемии лежит недостаточное всасывание железа и белка. Иногда на ранних этапах или через 5—10 лет после резекции на фоне железодефицитного состояния появляются признаки макромегалоцитарной анемии.

Часто энтерит влечет за собой симптомы дефицита нужных организму пищевых веществ, в том числе и гемопоэтических факторов.

Хронические энтериты, которые нередко осложняются развитием анемии, относятся к весьма распространенным заболеваниям. Они редко бывают изолированными, обычно встречаются хронические энтероколиты.

Известно, что хронический энтероколит возникает из острого при недостаточном или неправильном его лечении. Однако чаще наблюдается постепенное самостоятельное развитие хронического энтероколита без предшествующей острой формы болезни. Формирование первично хронических форм энтероколита часто бывает обусловлено преимущественно углеводистым нерегулярным питанием и другими систематическими длительными алиментарными погрешностями. Особенно неблагоприятно потребление большого количества сырых фруктов и овощей в условиях жаркого климата, где благодаря отмечаемому угнетению секреторной функции желудочно-кишечного тракта и снижению ферментативной активности кишечного содержимого имеются предпосылки для развития бродильной диспепсии. Последняя может привести к развитию хронического энтероколита.

Следует отметить, что в сельской местности хронические энтероколиты выявляются в 3 раза чаще, чем в городе.

Анемия, возникающая при хроническом энтероколите, носит преимущественно гипо- или нормохромный характер, встречается и гиперхромный ее вариант. Генез указанных вариантов энтерогенной анемии различен: при гипохромном варианте имеет место дефицит железа, нормохромном — дефицит железа, витамина B_{12} и фолиевой кислоты, гиперхромном — дефицит витамина B_{12} и фолиевой кислоты.

В развитии энтерогенной анемии придается значение и дефициту белков, витаминов (B_6 , C), микроэлементов (медь, кобальт), всасывание которых при хронических энтероколитах нарушается так же, как и антианемических факторов (железо, витамин B_{12} , фолиевая кислота).

При проведении профилактики энтерогенных анемий необходимо учитывать, что у больных с хроническим энтероколитом развитию анемии предшествует период, когда на фоне снижения абсорбции изотопа $Fe-59$ и витамина $B_{12}-Co^{58}$ обнаруживается дефицит железа, витамина B_{12} и фолиевой кислоты в сыворотке крови.

АЛИМЕНТАРНАЯ АНЕМИЯ

Большинство алиментарных анемий составляют железодефицитные формы.

Понятно, что количество усвояемого организмом железа в первую очередь зависит от фактического содержания его в ра-

ционе. То количество пищевого железа, которое при условии его усвоения компенсирует физиологические потери и потребности организма в нем при всех физиологических состояниях (включая рост и беременность), может быть принято как оптимальная доза алиментарного железа.

Алиментарная анемия развивается обычно при преобладании в питании углеводистых и молочных продуктов (обычно у лиц, длительное время соблюдающих однообразную лечебную диету с малым содержанием железа и других ингредиентов).

Алиментарная анемия диагностируется (после исключения других форм железодефицитной анемии) на основании соответствующих сидеропеническим состояниям жалоб, клинико-лабораторных данных и аргументированных анамнестических указаний об имевших место диетических погрешностях.

ЮВЕНИЛЬНЫЙ ХЛОРОЗ

Эта форма малокровия встречается у лиц обоего пола, но у девушек пубертатного возраста значительно чаще. Наличие у последних врожденного дефицита железа в организме, дополнительно к этому появление менструаций, интенсивный рост, особенно при нарушениях нормального питания, увеличивают риск заболевания анемией. Начало болезни почти всегда совпадает с периодом полового созревания. Из клинических проявлений на первом плане стоит бледность кожи и видимых слизистых оболочек. В тяжелых случаях анемический цвет кожи имеет слегка зеленоватый оттенок (отсюда происходит название «хлороз»). Больные предъявляют жалобы на повышенную утомляемость, их беспокоят головокружения, потемнение перед глазами, обмороки, тягостные сердцебиения, одышка, отсутствие аппетита. У многих появляется склонность к употреблению кислых и острых продуктов, извести, мела, угля и т. п. Менструации бывают обычно скудными или совсем отсутствуют. Однако в некоторых случаях, напротив, наблюдаются обильные менструации, появляющиеся иногда через более короткие промежутки времени; наступление менструации в этих случаях сопровождается головными болями, общим недомоганием, болями в животе и т. п. У страдающих хлорозом содержание гемоглобина снижено. В мазках периферической крови отмечается анизоцитоз, микроцитоз, пойкилоцитоз эритроцитов. Хлороз имеет благоприятное течение и исход, особенно при лечении больных препаратами железа.

АНЕМИЯ БЕРЕМЕННЫХ И КОРМЯЩИХ ЖЕНЩИН

В литературе встречаются определения «анемия при беременности» и «анемия от беременности», между которыми существуют патогенетические различия. Первая из них наблюдается

до наступления беременности и бывает обусловлена другими этиологическими факторами, вторая возникает в результате самой беременности.

По современным представлениям, процесс перехода железа из крови матери в плод сходен с процессом абсорбции железа из пищеварительного тракта в кровь и осуществляется через плаценту. С помощью радиоизотопных исследований установлено, что железо, принятое *per os* матерью, через 40 мин появляется в плазме плода, а через 2 ч в его эритроцитах. За счет железа, поступившего от матери, плод не только покрывает все свои потребности, но в последние месяцы внутриутробной жизни создает запасы элемента в органах депо (печень, селезенка, костный мозг). Как было отмечено выше, женщина во время беременности, родоразрешения и лактации теряет более 1000 мг железа. Если учесть, что такая значительная потеря железа у большинства женщин остается фактически не компенсированной, то становится понятным частое возникновение железодефицитного состояния при беременности и лактации.

Клинически у беременных женщины различают состояние скрытого дефицита железа, протекающего с субклиническими проявлениями (лабораторно — снижением содержания сывороточного железа и увеличением железосвязывающей способности сыворотки) и железодефицитную анемию, характеризующуюся клинико-лабораторными признаками глубокого дефицита железа. Обычно скрытая сидеропения, имеющая место у большинства беременных, усугубляется и переходит в манифестную форму под влиянием ряда отягощающих причин (понижение аппетита, рвота, недостаток железа в рационе и т. д.).

Железодефицитная анемия встречается у беременных женщины в 25—90% случаев. Она наблюдается иногда в период первой беременности, но чаще развивается при повторных беременностях. Если промежутки между беременностями небольшие, то опасность возникновения анемии возрастает в период очередной беременности.

Кормящие женщины за период лактации теряют более 300 мг железа, что может способствовать развитию анемии. Особенно продолжительные лактации (более 2—3 лет), встречающиеся спорадически среди сельского населения отдельных районов среднеазиатских республик, создают условия для развития железодефицитной анемии как у матерей, так и у их детей.

В генезе железодефицитной анемии беременных и кормящих женщин, по-видимому, определенное место занимает врожденный дефицит железа. Такой вывод основывается на том, что некоторые женщины в детстве и в период полового созревания страдали малокровием, связанным с дефицитом железа, а беременность способствовала еще более выраженному снижению содержания его в организме.

Железодефицитное состояние беременных нередко сочетается с недостатком витамина В₁₂ и (или) фолиевой кислоты, обусловленным повышенным их потреблением для кроветворения плода. Если в этих случаях возникает малокровие мегалобластного типа, то обычно на 4—5 мес беременности. Однако оно развивается не во всех случаях с низкой концентрацией витамина В₁₂, фолиевой кислоты в сыворотке. Среди тех, у кого имеет место такого характера анемия, дефицит этих витаминов обнаруживается обычно еще до беременности.

Прогрессирующий дефицит фолиевой кислоты и витамина В₁₂ без соответствующего лечения может привести к тяжелой анемической коме.

Клиническая картина и гематологическая характеристика анемий, развитие которых обусловлено недостатком этих факторов, освещены в разделе «Мегалобластные анемии».

В заключение следует подчеркнуть, что при длительном течении железодефицитных анемий кроветворение приобретает гипорегенераторный характер, развивающиеся явления гипоксии сопровождаются определенными функциональными нарушениями со стороны внутренних органов.

ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ АНЕМИЙ

В последнее десятилетие особенно интенсивно разрабатывались вопросы рациональной терапии железодефицитных анемий, что позволило определить оптимальные программы их лечения. В основе терапии железодефицитных анемий лежат этнологический и патогенетический принцип.

В тех случаях, когда известны причинные факторы железодефицитного состояния, устранение их имеет большое значение в купировании анемии. Например, перевязка кровоточащих геморроидальных узлов, частичная резекция желудка при осложненной кровотечением язвенной болезни желудка, дегельминтизация при анкилостоме.

Патогенетическая терапия железодефицитных анемий заключается в применении препаратов железа. Наиболее удобным и широко доступным является пероральное использование их.

Рационально назначение больным железодефицитной анемией средних доз препаратов железа. При хорошей переносимости препарата возможно увеличение его суточной дозы. В случаях присоединения признаков непереносимости доза железа уменьшается или больной переводится на парентеральный способ лечения. Следовательно, при выборе дозы препаратов железа врач должен учитывать индивидуальную переносимость больного.

Для лучшей абсорбции имеет значение и время назначения препаратов железа. Вопреки прежним рекомендациям о назначении препаратов железа после еды, сейчас считается оправданным прием железа в промежутках между приемами пищи.

Это основывается на результатах специальных исследований, показавших значительное всасывание железа именно в этот период. Если при этом отмечается плохая переносимость, то железо можно назначать после еды (чтобы снизить раздражающее влияние препарата на слизистую оболочку желудка и тонкой кишки).

Наблюдающиеся 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.

Когда признаки желудочно-кишечной непереносимости значительно выражены и сочетаются с явлениями общетоксического действия железа (тахикардия, удушье, боли за грудиной и т. п.), то пероральное лечение отменяется и больному препараты железа вводятся парентерально с осторожностью. Пренебрежение этими особенностями приема препаратов железа может привести к развитию шока, а при длительном приеме больших доз — некробиотическим поражениям желудочно-кишечного тракта.

Издавна уделяется внимание выявлению факторов, усиливающих всасывание железа через тонкую кишку. В результате таких поисков стала известной активация процесса всасывания железа при участии аскорбиновой кислоты, фруктозы и янтарной кислоты.

Сейчас известен целый ряд препаратов железа, применяемых рег ор для лечения больных железодефицитной анемией. К их числу относятся железо, восстановленное водородом, сульфат железа, таблетки Бло, лактат железа, железоаскорбиновая кислота, гемостимулин, феррамид, ферроалоз, ферроцерон, сироп алоз с железом, ферроплекс, орферон, резоферон, ферроградумент, феоспан, эрифер.

Из перечисленных препаратов восстановленное водородом железо хотя и является активным, однако плохо всасывается через тонкую кишку, вызывает токсические и диспепсические явления. Менее эффективным оказался и лактат железа.

Сульфат железа отличается от восстановленного водородом железа хорошей всасываемостью через тонкую кишку и лучшей переносимостью больными. Феррокаль, один из его препаратов, содержит закисного сульфата железа (0,2 г), кальция фруктозофосфата (0,1 г), cerebro-лецитина (0,02 г). Он хорошо переносится больными и отличается эффективностью. Феррокаль назначается по 2—6 таблеток 3 раза в день. Таблетки Бло также содержат железа закисного сульфата, но в значительно меньшем количестве (0,028 г). Препарат более пригоден для профилактики железодефицитных анемий.

Гемостимулин — комплексный препарат, состоящий из мо-

лочнокислого железа (0,246 г), сульфата меди (0,005) и сухого альбумина, полученного из бычьей крови, обычно принимается по 1 таблетке 3 раза в день.

Ферроцерон является натриевой солью о-карбоксибензоил ферроцерона. Выпускается в таблетках по 0,3 г. Назначается по 1 таблетке 3 раза в день.

Сравнительное изучение показало, что по клиническому действию ферроцерон превосходит гемостимулин в 1,5—2 раза. Однако ферроцерон нередко вызывает диспепсические явления и раздражение мочевыводящих путей.

Хороший среднесуточный прирост гемоглобина наблюдается при лечении ферроплексом, ферраמידом, резофероном, орфероном и ферроградументом.

При плохой переносимости или наличии противопоказаний к назначению железа per os (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, обширная резекция тощей кишки, энтериты), малой эффективности пероральной железотерапии, а также при тяжелых формах железодефицитной анемии, особенно, когда требуется быстрая компенсация дефицита железа в организме, используется парентеральный способ лечения. К препаратам железа для парентерального введения относятся ферковен, фербитол Ferrum-Lek, Imferon, Myofer, Ferlecet, Jectofer, Astrofer и др., представляющие комплексные соединения железа с полимальтозой, декстраном, лецитином, сорбитолом, декстрином, полигидроксикарбогидратом.

Ферковен выпускается в ампулах по 5 мл, в которых содержится 100 мг сахара железа и 0,45 мг кобальта. Перед инъекцией содержимое ампулы разводится в 15 мл физиологического раствора или 5%-ой глюкозы. В первый день вводится в вену 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.

Суточный прирост гемоглобина при лечении ферковеном колеблется от 0,22 до 0,67%.

Ферковен противопоказан при заболеваниях печени, коронарной и гипертонической болезнях.

Фербитол — первый отечественный препарат для внутримышечного введения, представляет собой комплексное соединение трехвалентного железа с сорбитом. 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 применяется при всех формах железодефицитной анемии, он особенно показан больным с тяжелой формой анемии, сопровождающей патологию желудочно-кишечного тракта. Имеются данные о лучшей эффективности фербитола по сравнению с гемостимулином и ферроцероном.

Для противорецидивного лечения железодефицитных анемий рекомендуется вводить фербитол по 2 мл 2—4 раза в месяц.

На стадии внедрения в широкую клиническую практику находятся препараты ферраль и декстрафер, разработанные в Центральном институте гематологии и переливания крови МЗ СССР.

Ферраль в одноразовой дозе (50 мл) содержит 100 мг железа и 2,5 г альбумина, соединенного с железом хелатной связью. Препарат предназначен для внутривенного введения, не токсичен и является апирогенным. Ферраль особенно эффективен при терапии агастральных анемий. Может быть рекомендован при железодефицитных анемиях, сопровождающихся недостаточностью белка.

Установлена высокая эффективность имферона; среднесуточный прирост гемоглобина при его назначении достигает 0,21 г%. Препарат вводится внутривенно медленно капельным методом. В одноразовой дозе имферона содержится 3500 мг железа.

Феррум-Лек (для внутримышечного введения) является комплексом железа с полимальтозой; 1 мл препарата содержит 50 мг сахара железа, вводится 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). Вводится внутримышечно из расчета 1,5 мг железа на 1 кг массы больного, на курс 10—20 инъекций.

Униферон — комплексный препарат железа для внутримышечного введения, выпускается в ампулах по 2 мл (содержит 100 мг элементарного железа).

Активность любого препарата железа оценивается по скорости наступления ретикулоцитарного криза, приросту гемоглобина, повышению содержания сывороточного железа, снижению железосвязывающей способности сыворотки и увеличению процента насыщения сидерофилина железом.

Критерием эффективности лечения препаратами железа служат прирост гемоглобина по 0,15—0,3 г% в сутки, нормализация уровня железа сыворотки и насыщения трансферрина. Желательно определение резерва железа с помощью десфераловой пробы.

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.

Так как аскорбиновая кислота положительно влияет на процесс всасывания железа, то ее назначают по 0,3 г 3 раза в день, одновременно с препаратами железа.

Гемотерапия при железодефицитных анемиях проводится в случаях малой эффективности препаратов железа, при необходимости получения быстрого терапевтического эффекта у больных с критическими показателями гемоглобина (ниже 60 г/л) и при анемиях, протекающих по гипорегенераторному типу.

Гемотрансфузии целесообразно проводить на фоне железотерапии. Рекомендуется переливать эритроцитную массу, размороженные эритроциты, кровь средних сроков хранения (до 5—7 дней). Интервалы между переливаниями варьируют в зависимости от тяжести анемий и в среднем составляют 3—5 дней.

При хронических постгеморрагических анемиях, сопровождающихся усилением регенеративных процессов в костном мозге, препараты железа полезно сочетать с оротовой кислотой, обладающей анаболическим действием. Известно, что оротовая кислота является исходным продуктом для биосинтеза уридин фосфата, входящего в состав нуклеиновых кислот, которые участвуют в синтезе белковых молекул. Препарат назначается по 1,0 г 3 раза в день, курс лечения — 20 дней. Применение оротовой кислоты способствует улучшению показателей красной крови, во многих случаях исключает необходимость переливания крови.

Иногда приходится наблюдать больных с железодефицитными анемиями, плохо поддающимися лечению железом и гемотрансфузиями. В таких случаях рекомендуется назначать небольшие дозы стероидных гормонов.

Итоги многолетних исследований, проведенных в Институте питания АМН СССР, позволили разработать концепцию сбалансированного питания. Согласно этой концепции, нормальная жизнедеятельность организма возможна не только при условии снабжения необходимыми количествами энергии и белка, но и при содержании в пище незаменимых компонентов, которые в обмене веществ выполняют специфическую роль.

При составлении диеты больным железодефицитной анемией целесообразно учитывать, что для обеспечения нормального синтеза гемоглобина требуется наличие в пище белка, железа, меди, цинка, витаминов (С, В₆).

При постгеморрагических и энтерогенных анемиях, при анемиях беременных и кормящих женщин в силу недостаточности (из-за избыточного выделения или повышенного расхода) белка в организме, необходимо включить в рацион больных блюда с достаточным содержанием белка.

Диета больных железодефицитной анемией, рекомендованная Ф. К. Меньшиковым, включает 130 г белков, 90 г жиров, 350 г углеводов, 40 мг железа, 5 мг меди, 7 мг марганца, 30 мг цинка, 5 мкг кобальта, витамины группы В и С, 2 г метионина, 4 г холина и др., всего 3200 кал.

При выборе пищевых продуктов для рациона больных железодефицитной анемией полезно обратить внимание и на высокие питательные качества таких продуктов, как кумыс и мед. Кумыс целесообразно использовать наряду с препаратами железа для лечения больных анемией. Суточная доза его должна составлять 0,75—1 л, при хорошей переносимости — до 1,5 л. В первые два дня больному на каждый прием дают не более 100 мл кумыса, начиная с 3-го дня суточную дозу можно разделить на 3—4 приема (по 250 мл). Лучше назначать кумыс за час до и после завтрака, за 2 часа и за час до обеда и ужина.

Мед — естественный растительно-животный продукт, известен как весьма ценное лечебное средство при многих заболеваниях. В нем содержатся белки, сахара, витамины, ферменты, минеральные соли и т. д. В меде имеется до 40% фруктозы, которая, по современным представлениям, способна повышать всасывание железа. Присутствующие в меде микроэлементы имеют наиболее подходящие для усвоения организмом формы. Установлено, что в сортах темного меда железа содержится в 4 раза больше, меди — в 2 раза, марганца — 14 раз, чем в светлых сортах. При лечении анемии темным медом достигается более выраженный эффект. Суточная доза, назначаемого с лечебной целью меда равняется 100 г (принимается в несколько приемов). Больным с пониженной секреторной деятельностью желудка и низкой кислотностью мед необходимо употреблять непосредственно перед приемом пищи. У больных анемией, имеющих повышенную кислотность, прием меда рекомендуется производить за 1,5—2 ч до приема пищи.

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Под названием гемолитических анемий объединяются состояния, главным проявлением которых является снижение уровня гемоглобина и, почти как правило, укорочение срока жизни эритроцитов.

Значительный прогресс науки, особенно заметный за последние десятилетия, способствовал формированию и развитию новых направлений в биологии и медицине: молекулярной биологии, медицинской генетики, медицинской радиологии, иммунологии и др. Это, в свою очередь, привело к расширению имеющихся представлений об этиопатогенезе и улучшению диагностики гемолитических анемий, а также открытию ранее неизвестных их вариантов — нозологических форм. В частности, было установлено существование аутоиммунных гемолитических анемий, гемоглобинопатий, энзимопатий и других заболеваний, характеризующихся избыточным разрушением элементов эритропоэза.

Классификация. В классификациях, предложенных на ранних этапах, гемолитические анемии подразделялись главным образом по принципу локализации гемолиза на внутриклеточные и внутрисосудистые группы. В настоящее время в основу их классификации положено разделение на наследственные и приобретенные формы.

Наиболее полно современная классификация гемолитических анемий представлена в монографии Л. И. Идельсона и соавт. «Гемолитические анемии» (1975).

Согласно этой классификации, среди наследственных форм гемолитических анемий выделяются формы, связанные с нарушением мембраны эритроцита, дефицитом активности ферментов, изменениями структуры или синтеза гемоглобина. Среди приобретенных гемолитических анемий выделяются формы малокровия, связанные с воздействием антител (к этой группе гемолитических анемий С. М. Бахрамовым отнесена анемия, связанная с опсонинами); с изменением структуры мембраны эритроцитов; с механическим повреждением оболочки эритроцитов; дефицитом витаминов; разрушением эритроцитов паразитом.

В большинстве случаев на основании комплекса клинических проявлений определить наличие гипергемолиза нетрудно.

К сожалению, иногда это производится недостаточно внимательно и, как убеждают клинические наблюдения, иной раз у больных гемолитической анемией заболевание диагностируется неверно. Наиболее часто ставится диагноз «эпидемический гепатит», «цирроз печени», а при наличии болей в животе, рвоте при «остром животе» больные направляются в хирургические стационары.

В связи с этим представляется весьма важным при подозрении на гемолитический процесс установить сам факт гемолиза.

Для этой цели изучаются показатели, указывающие на наличие избыточного разрушения эритроцитов: данные гемограммы (прежде всего уровень гемоглобина, количество эритроцитов и ретикулоцитов), содержание в сыворотке крови фракций билирубина, уробилиногена в кале и моче. Определяется уровень сывороточного железа, продолжительность жизни эритроцитов с помощью метки их хромом-51 или другими методами. Гипергемолиз часто сопровождается повышением количества элементов эритропоэза в костном мозге.

Наличие желтушности склер, слизистых и кожных покровов, выраженной в различной степени, увеличенной селезенки, иногда и печени, темный цвет мочи, темно-коричневый цвет испражнений дают основание считать, что у больного гемолитический синдром. Обнаружение у таких больных нормохромного (реже гипохромного) типа анемии, ретикулоцитоза, увеличения содержания сывороточного железа, непрямой фракции билирубина и

уробилиногена кала, а также раздражение эритроидного ростка делают более убедительным предполагаемый диагноз гемолитической анемии.

Следует отметить, что наличие гипергемолиза должно верифицироваться одновременно несколькими тестами, так как ни один из них не является абсолютно достоверным; кроме того, даже наиболее информативные из них иногда остаются неизмененными. Так, иногда при наличии приведенных выше клинических проявлений гемолитической анемии содержание ретикулоцитов и непрямая фракция билирубина могут быть нормальными. Это отнюдь не исключает гемолитическую анемию, так как аналогичная картина может наблюдаться в периоде ремиссии заболевания, при нормальном функциональном состоянии печени или в случаях, когда показатели гемоглобина низкие. В последнем случае за единицу времени образуется меньшее количество билирубина. Чтобы избежать диагностических трудностей, целесообразно пользоваться рекомендованным Ю. И. Лорие коэффициентом $\frac{\text{гемоглобин (г\%)}}{\text{билирубин (мг\%)}}$, равным в норме от 13 до 30 и имеющим тенденцию к резкому снижению при гемолитических анемиях.

Анемия может отсутствовать, в частности, при некоторых формах наследственных анемий. Это обусловливается компенсацией эритропоэзом имеющегося в нем дефекта.

При выявлении признаков гипергемолиза следует иметь в виду также и то, что изменение перечисленных критериев не всегда отражает его наличие. Например, увеличение непрямой фракции билирубина не является специфичным только для гемолитических анемий. Данный признак может быть проявлением резервных возможностей печени, результатом распада в костном мозге мегалобластов при анемии Аддисона—Бирмера, вызван нарушением активности ферментов, участвующих в транспорте билирубина в печеночную клетку и наследственным дефектом ферментов, необходимых для обмена билирубина (синдром Жильбера и др.).

Ретикулоцитоз и раздражение эритропоэза, если они оцениваются отдельно от показателей несвязанного билирубина, не могут служить достаточно надежным диагностическим критерием возможного гемолиза, ибо они наблюдаются и при кровопотерях.

Таким образом, лишь на основании вышеупомянутой клиники может быть допущена возможность наличия гемолитического синдрома. В сомнительных случаях для верификации диагноза используется тест укорочения продолжительности жизни эритроцитов.

Далее уточняются наследственный или приобретенный характер гемолитической анемии и место локализации гемолиза.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ АНЕМИИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ПАТОЛОГИЕЙ МЕМБРАНЫ ЭРИТРОЦИТОВ

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ МИКРОСФЕРОЦИТОЗ

Среди наследственных форм гемолитических анемий одной из наиболее распространенных является микросфероцитарная гемолитическая анемия (болезнь Минковского—Шоффара). Так, по данным Ю. И. Лорие, из 100 больных с различными наследственными гемолитическими анемиями наследственный микросфероцитоз наблюдался у 83.

Данная форма анемии наследуется по доминантному типу аутосомно. Встречается в основном гетерозиготная форма заболевания. Когда оба родителя являются гетерозиготными носителями гена микросфероцитоза, то возможно, что кто-то из их детей явится гомозиготным носителем гена данной болезни.

Распространенность. Известно, что наследственная микросфероцитарная гемолитическая анемия широко распространена в Европе, меньше — на Африканском континенте, Японии и некоторых других странах. В Советском Союзе данная форма гемолитической анемии встречается повсеместно и довольно часто.

Патогенез. Как предполагается в настоящее время, патогенез наследственного микросфероцитоза обусловлен нарушением в мембране эритроцитов молекулы белка, близкого по своей структуре к актину. Морфологические изменения эритроцитов больных с наследственным микросфероцитозом сопровождаются и некоторыми функциональными нарушениями. В частности, наблюдается повышение проницаемости натрия через мембрану эритроцитов. Избыточное поступление натрия способствует накоплению в клетке воды. Вследствие этого эритроциты приобретают сферическую форму. Микросфероциты подвергаются разрушению в селезенке при прохождении их через межсинусовые пространства или по мере изнашивания оболочки клетки.

Диагностика. Наследственная микросфероцитарная гемолитическая анемия проявляется в любом возрасте, но чаще всего в детско-подростковом периоде и у взрослых. Манифестация болезни наблюдается как у детей раннего возраста, так и у пожилых. Это заболевание часто встречается у родителей и близких родственников больного. Вместе с тем, иногда среди них не удается выявить лиц с признаками наследственного микросфероцитоза, что позволило допустить возможность существования бессимптомного носительства гена микросфероцитоза. Наряду с этим высказывается мнение, что это может быть связано с вариабельностью экспрессивности болезни, зависящей от особенностей кровообращения в селезенке.

Основными жалобами больных являются общая слабость, быстрая утомляемость, головокружение, шум в голове, одышка и сердцебиение при физических нагрузках, желтушность кожи и склер, неприятные ощущения в левом подреберье (особенно при

наличии значительно увеличенной селезенки), иногда (при образовании пигментных камней в желчевыводящих путях) боли в правом подреберье, а также периодическое потемнение мочи.

Клиническое течение наследственной микросфероцитарной гемолитической анемии отличается большой вариабельностью. Наряду с вариантами, протекающими на протяжении многих лет без признаков активного гемолиза, встречаются случаи с частыми тяжелыми рецидивами гемолитического криза.

У лиц с наследственным микросфероцитозом нередко наблюдаются такие аномалии, как высокое (готическое) небо, башенный череп, реже — косоглазие, вывих тазобедренного сустава, деформация первого ребра и др. Клинические проявления заболевания характеризуются желтухой, увеличением размеров селезенки, образованием пигментных камней в желчевыводящих путях; желтушность склер, слизистых и кожных покровов тела имеет лимонно-желтый оттенок и разную степень интенсивности.

Со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой системы наблюдаются компенсаторные сдвиги (одышка, сердцебиение), обусловленные анемией и, возможно, общетоксическим влиянием продуктов распада эритроцитов.

При отсутствии частых гемолитических кризов у больных микросфероцитозом печень имеет нормальные размеры. У лиц же с длительным течением заболевания, сопровождающегося повторными гемолитическими кризами и образованием пигментных камней в желчевыводящих путях, отмечается заметное увеличение печени, но без особого нарушения ее функции.

Частое осложнение наследственной микросфероцитарной гемолитической анемии — образование камней желчевыводящих путей, особенно у больных старше 10 лет. Камни по своей структуре относятся к билирубиновым, порою они носят характер холестерин-билирубиновых. Первые из них при бесконтрастном рентгенологическом исследовании обычно не выявляются.

При наследственном микросфероцитозе изредка встречаются трофические язвы голени, кожные изменения типа пигментации, экзем, гемангиом и др.

В диагностике наследственной микросфероцитарной гемолитической анемии определяющее место занимают лабораторные данные.

У большинства больных микросфероцитозом выявляется умеренная анемия. При частых и тяжелых гемолитических кризах анемия может протекать в более тяжелой форме. Встречаются случаи, когда диагноз наследственного микросфероцитоза достоверно установлен и болезнь продолжается длительный период, но без анемии. Это своего рода компенсированное течение наследственного микросфероцитоза. Наличие у таких больных увеличенного количества ретикулоцитов на фоне нормальных показателей эритроцитов и гемоглобина указывает на гиперрегене-

раторное состояние костного мозга, что и подтверждается обнаружением в миелограмме эритробластической реакции.

Важнейшим признаком в диагностике указанной формы гемолитической анемии является микросфероцитоз эритроцитов.

Микросфероциты представляют собой небольшие равномерно и интенсивно окрашенные эритроциты (рис. 73). Средний диа-

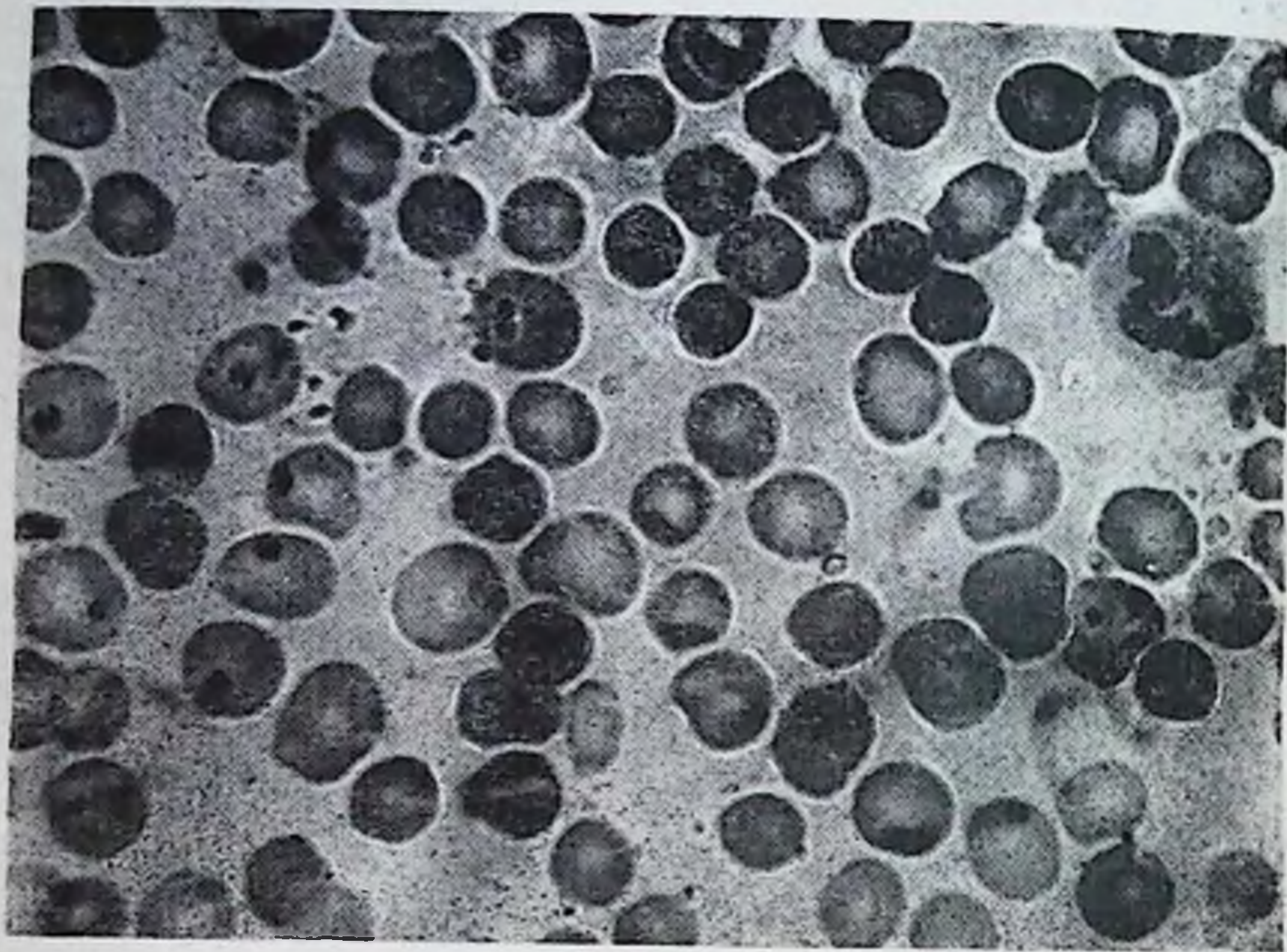


Рис. 73. Картина периферической крови при наследственном микросфероцитозе.

метр их бывает меньше 6,3 мкм, средний объем — зачастую нормальным, средняя толщина заметно увеличенной (больше 2,1 мкм). Сфероцитарный индекс (отношение между диаметром и толщиной эритроцита) у больных с наследственным микросфероцитозом всегда снижен в среднем до 2,7 (вместо 3,4—3,9 в норме).

Кривая Прайс—Джонса при микросфероцитозе характеризуется сдвигом влево и уширением ее основания. Последнее объясняется наличием анизоцитоза.

Важно отметить, что в случае преобладания в периферической крови микросфероцитов гемолиз у больных происходит более интенсивно, при малом их содержании клинические признаки гемолиза почти отсутствуют.

Известно, что микросфероциты обнаруживаются и при других формах малокровия, например, аутоиммунных гемолитических, железододефицитных и т. д. Это необходимо учитывать при

диагностике наследственной микросфероцитарной гемолитической анемии.

У большинства больных анемия носит нормохромный характер. Среднее содержание гемоглобина в эритроците нормальное или повышенное.

Количество лейкоцитов и тромбоцитов нередко находится в пределах нормы. При гемолитических кризах наблюдается иногда небольшой лейкоцитоз со сдвигом формулы влево. При наслоении гиперспленизма возможны умеренная лейкоцитопения и тромбоцитопения.

Количество ретикулоцитов бывает повышенным и обычно находится в пределах 50—100%. В некоторых случаях после гемолитического криза содержание ретикулоцитов может превысить эти цифры в несколько раз.

У больных с наследственной микросфероцитарной гемолитической анемией наблюдается понижение осмотической резистентности эритроцитов (минимальная — 0,7—0,8, максимальная — 0,3—0,12) и повышение аутогемолиза, корригируемое глюкозой. Аналогичные сдвиги имеют место и при других (аутоиммунных и несфероцитарных) формах гемолитических анемий. Показатели осмотической резистентности, в комплексе с другими данными, составляют основу диагностики наследственного микросфероцитоза, хотя иногда они могут оказаться в пределах нормы.

При наследственном микросфероцитозе в диагностических целях используется метод кислотных эритрограмм. При этом выявляются специфические для данной формы анемии изменения кислотных эритрограмм: удлинение гемолиза и сдвиг максимума вправо.

Костный мозг больных наследственной микросфероцитарной гемолитической анемией характеризуется увеличением его массы. В нем преобладают эритро- и нормобласты, что указывает на наличие раздражения красного ростка костного мозга. Интенсивное кровообразование иногда приводит к истощению запасов фолиевой кислоты и витамина В₁₂ в организме. При этом в костном мозге могут появиться мегалобласты.

При наследственном микросфероцитозе, хотя и очень редко, но могут наблюдаться апластические (или арегенераторные) кризы.

Продолжительность жизни эритроцитов, устанавливаемая с помощью метки клеток Сг-51, у лиц с микросфероцитозом бывает уменьшена почти в два раза по сравнению с нормой. Секвестрация меченных Сг-51 эритроцитов при этой форме анемии происходит преимущественно в селезенке.

Дифференциальная диагностика. В клинической практике возникает необходимость дифференцировать наследственный микросфероцитоз с другими формами наследственных гемолитических анемий и аутоиммунными формами гемолитических анемий.

Микросфероцитоз отличается от других форм наследственных гемолитических анемий сферичностью эритроцитов и характерной кислотной эритрограммой.

Как было упомянуто выше, при аутоиммунных гемолитических анемиях, как и при наследственном микросфероцитозе, в мазке периферической крови обнаруживаются микросфероциты и выявляются признаки гемолиза. Однако аутоиммунным гемолитическим анемиям не свойственны такая длительность течения заболевания, различные аномалии (башенный череп, высокое небо, косоглазие и т. п.), наличие подобного заболевания у родителей и близких родственников и те сдвиги кислотных эритрограмм, которые выявляются у больных с наследственным микросфероцитозом. Кроме того, результаты проб на аутоантигена при наследственном микросфероцитозе, в отличие от анемии аутоиммунного происхождения, всегда отрицательные. Исключения составляют случаи возможного сочетания этих двух форм гемолитических анемий.

Лечение. Наиболее эффективным методом лечения больных наследственным микросфероцитозом является удаление селезенки. Спленэктомия приводит к клиническому выздоровлению. Хотя после спленэктомии микроцитоз и сфероцитоз остаются, но степень гемолиза значительно уменьшается, что предупреждает развитие осложнений. Следует отметить, что несмотря на разительный эффект от спленэктомии показания к ней должны быть определены обоснованно. Так, оперативному лечению подлежат больные, у которых наследственный микросфероцитоз протекает с частыми кризами, значительной анемией или без нее, но с повышенным содержанием билирубина в крови. При микросфероцитозе с компенсированным течением гемолиза, особенно у детей раннего и младшего возраста, целесообразно воздержаться от спленэктомии.

При наличии желчнокаменной болезни наряду со спленэктомией решается вопрос и о холецистэктомии.

Показанием к холецистэктомии является желчнокаменная болезнь, протекающая с частыми болевыми приступами, непроходимостью желчных путей, признаками нарастания неполноценности функции билиарной системы и явлениями панкреатита. Однако в каждом конкретном случае при решении вопроса о комбинированном хирургическом вмешательстве нужно учитывать возраст, общее состояние больного, интенсивность гемолиза и степень анемизации, состояние сердечно-сосудистой системы и органов дыхания. Исходя из этого, удастся уточнить необходимость реализации либо одной спленэктомии, либо холецистэктомии или только вскрытие и дренирование общего желчного протока.

При подготовке к избранному оперативному вмешательству больным обычно назначаются гемотрансфузии, глюкоза, кокарбоксилаза, АТФ, аскорбиновая кислота, витамины группы В. Это

необходимо потому, что длительная анемия, интоксикация продуктами распада эритроцитов и гемоглобина могут привести к дистрофическим изменениям в миокарде и печени, а вышеуказанная терапия направлена на улучшение метаболических процессов в повреждаемых органах.

При микросфероцитарной гемолитической анемии и, особенно, после спленэктомии возможно развитие тромбозов в различных сосудах. В таких случаях показано применение антикоагулянтов.

Известны различные подходы к лечению наследственного микросфероцитоза у беременных женщин. Многолетний опыт хирургической клиники ЦНИИГПК МЗ СССР показывает, что при компенсированном течении заболевания с менее выраженной анемией целесообразно сохранить беременность, так как раннее ее прерывание или кесарево сечение, спленэктомия в период беременности могут иметь нежелательные последствия.

У больных с выраженной степенью анемии, но имеющих противопоказания к спленэктомии или отказавшихся от нее, лечение проводится гемотрансфузиями, глюкозой, желчегонными и спазмолитическими средствами. Можно также применять иногда дуоденальное зондирование и слабительные. В качестве гемотрансфузионных сред используются обычная эритроцитарная масса или размороженные эритроциты одноименной группы и резус-принадлежности.

Препараты железа, кортикостероиды и витамин В₁₂, которыми иногда без достаточного патогенетического обоснования лечат больных микросфероцитозом, оказываются неэффективными.

Больные, которые лечатся консервативно или оперированы (в ближайшие месяцы после спленэктомии), должны находиться под диспансерным наблюдением.

Прогноз в целом благоприятный, так как спленэктомия обеспечивает клиническое выздоровление больных. Однако наблюдаются и случаи с летальным исходом.

Причиной смерти больных чаще являются присоединившиеся инфекционные осложнения, тромбозы сосудов, реже — гемолитические кризы.

Патологоанатомические данные. При наследственном микросфероцитозе в плоских и трубчатых костях выявляется сочный вишневого цвета костный мозг, что является следствием гиперплазии его красного ростка. Кожа и органы выглядят бледными и желтушными.

Селезенка значительно увеличена. На разрезе — пульпа вишневого цвета, фолликулы плохо различимы. При микроскопическом исследовании пульпа переполнена цельными и гемолизированными эритроцитами, синусы имеют суженные и расширенные участки, заполнены эритроцитами. Клетки эндотелия синусу-

сов находятся в состоянии гиперплазии. Число фолликулов и их размеры уменьшены, часто не имеют центров размножения и преимущественно состоят из зрелых лимфоцитов. В стенках сосудов и трабекулах выявляются значительные отложения гемосидерина.

Печень увеличена незначительно, в желчных путях нередко выявляются пигментные камни. Микроскопически наблюдается разрастание элементов глассоновой сумки с обилем новообразованных желчных протоков, наличием скоплений клеток красного ряда, нейтро- и эозинофильных лейкоцитов. Клетки печени набухшие, в цитоплазме видны отложения мелкозернистого железосодержащего пигмента, различной величины вакуоли жира. В цитоплазме клеток Купфера обнаруживаются эритроциты и гемосидерин. В просветах капилляров содержатся гемолизированные эритроциты.

В группе гемолитических анемий, обусловленных нарушением мембраны эритроцитов, помимо наследственного микросфероцитоза, рассматриваются редко встречающиеся наследственный эллиптоцитоз, наследственный стоматоцитоз, гемолитическая анемия, сочетающаяся с Rh-null фенотипом.

Однако при дифференциальной диагностике болезни Минковского—Шоффара следует иметь в виду эти заболевания, имеющие немало одинаковых клинических проявлений. Представляется целесообразным кратко представить основные сведения об особенностях указанных форм малокровия.

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ЭЛЛИПТОЦИТОЗ

В мазке периферической крови здоровых лиц удастся обнаружить до 10—15% эллипсообразных (овальных) эритроцитов.

При наследственном эллиптоцитозе количество аномальных эритроцитов может варьировать в широких пределах (от 25 до 90%).

Распространенность наследственного эллиптоцитоза мало освещена в литературе. По некоторым данным, частота гена аномалии достигает 0,04%. В СССР описаны отдельные случаи овалоклеточных анемий.

Эллиптоцитоз наследуется по аутосомно-доминантному типу. Заболевание имеет формы бессимптомного носительства патологического гена и клинически явной эллиптоцитарной гемолитической анемии. Первая из них встречается более часто, вторая — составляет не многим более 10% всех выявляемых случаев наследственного эллиптоцитоза.

Этиология наследственного эллиптоцитоза не выяснена.

В патогенезе данной формы аномалии придается значение понижению содержания АТФ и 2,3-ДФГ в эритроцитах. Существует мнение, что гемолиз при наследственном эллиптоцитозе

обусловлен нарушением электролитного баланса между K/Na, в котором АТФ играет значительную роль.

За последние годы при эллиптоцитарной гемолитической анемии выявлено отсутствие нескольких фракций белка мембраны эритроцитов, что не наблюдалось при бессимптомной аномалии. В связи с этим предполагается, что эллиптоцитарная гемолитическая анемия, по аналогии с наследственным микросфероцитозом, связана с нарушением структуры белка мембраны эритроцитов.

Однако остается неясным вопрос, почему у одних лиц наследственный эллиптоцитоз сопровождается нарушением структуры белка мембраны, а у других — нет.

Известны некоторые концепции, объясняющие клинический полиморфизм наследственного эллиптоцитоза. Одна из них предполагает, что бессимптомный эллиптоцитоз обусловлен гетерозиготным характером наследования аномального гена, а эллиптоцитарная гемолитическая анемия — гомозиготным наследованием последнего. Такое представление не получило подтверждения при анализе родословных лиц с наследственным эллиптоцитозом.

Согласно другой концепции, наследственный эллиптоцитоз проявляется в манифестной форме при сочетании его с другим наследственным дефектом эритроцитов, природа которого пока не выявлена.

Диагностика. Бессимптомная форма наследственного эллиптоцитоза обнаруживается случайно при анализе периферической крови, проведенном по различным причинам.

Анамнестические и клинические данные больных эллиптоцитарной гемолитической анемией почти такие же, как у лиц с наследственным микросфероцитозом.

Лабораторные данные характеризуются наличием анемии, ретикулоцитоза, увеличением непрямой фракции билирубина. В мазке периферической крови имеются эллиптоциты (рис. 74), отмечается анизо- и пойкилоцитоз.

Объем эритроцитов, концентрация гемоглобина в эритроцитах в норме.

У больных эллиптоцитарной гемолитической анемией осмотическая резистентность эритроцитов понижена, процесс аутогемолиза повышен. Последний хорошо корригируется глюкозой.

В миелограмме больных имеются признаки раздражения эритропоэза, иногда встречаются оксифильные нормобласты.

Изотопным исследованием (метка эритроцитов Cr-51) у больных эллиптоцитарной анемией устанавливается укорочение срока жизни эритроцитов и преимущественная их секвестрация в селезенке.

Описываемое заболевание имеет хроническое течение, которое усугубляется в периоды гемолитических кризов. Частой причиной гемолитических кризов является присоединение инфекции.

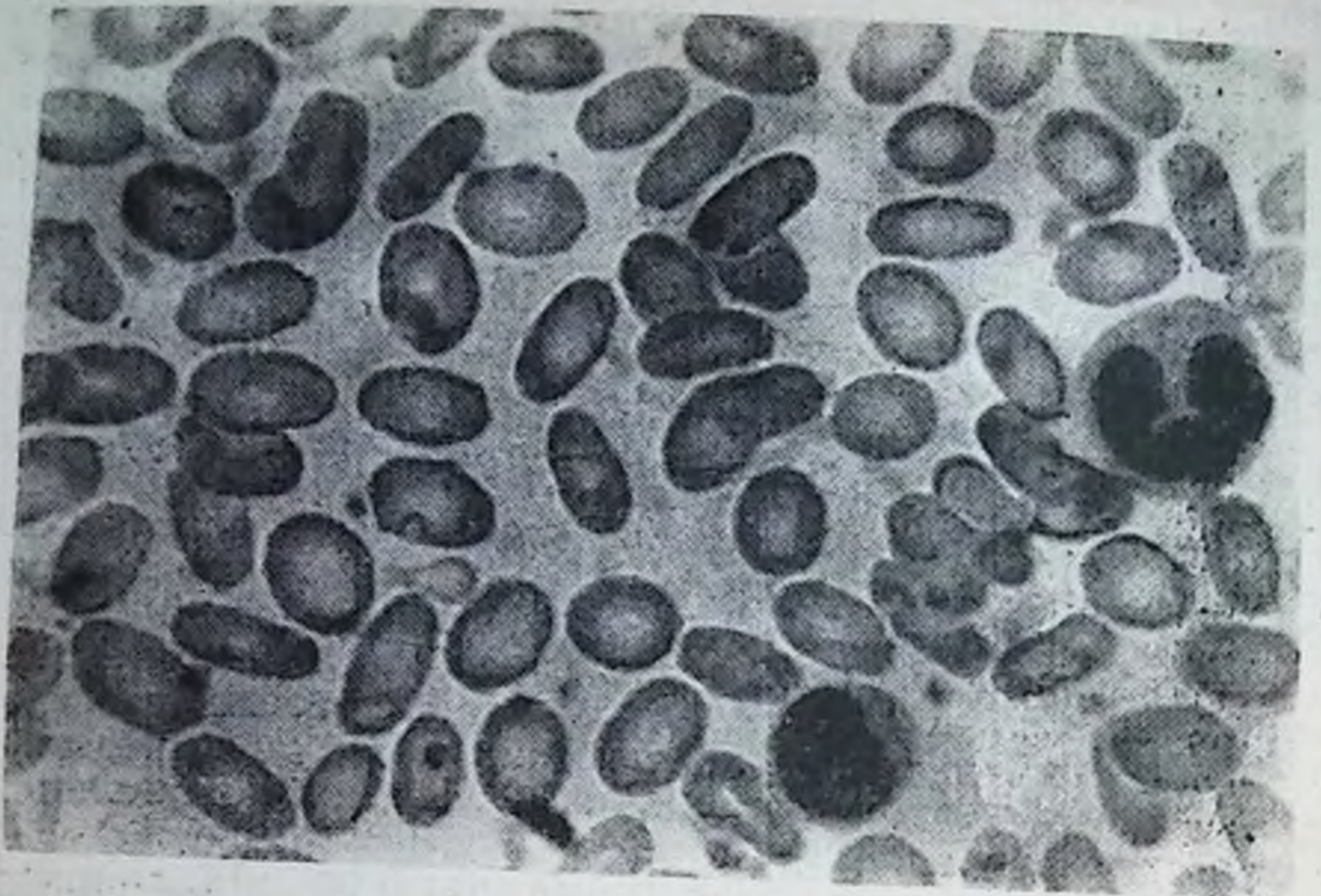


Рис. 74. Картина периферической крови при наследственном эллиптоцитозе.

Дифференциальная диагностика. Наследственный эллиптоцитоз необходимо дифференцировать прежде всего с другими формами наследственной гемолитической анемии. При этом необходимо помнить, что в некоторых случаях отдельные формы гемоглобинопатий, анемии различного происхождения могут сочетаться с наследственным эллиптоцитозом. На такое сочетание указывает выявление носительства эллиптоцитоза у членов семьи больного.

Лечение. При эллиптоцитарной гемолитической анемии спленэктомия приводит к клиническому выздоровлению и предупреждает развитие осложнений.

Вопросы консервативного лечения, требуемого в отдельных случаях, диспансеризации больных решаются так же, как и при наследственном микросфероцитозе.

Прогноз благоприятный у больных, перенесших спленэктомию. У остальных возможно развитие тяжелой анемии, желчно-каменной болезни и других осложнений.

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ СТОМАТОЦИТОЗ

В основе данной патологии, как предполагается, лежит первичное нарушение структуры белка мембраны и повышенное поступление в эритроциты натрия.

У больных с наследственным стоматоцитозом обнаруживаются клинические признаки анемии и гемолиза. Имеет место увеличение селезенки.

В мазке периферической крови выявляются эритроциты с неокрашенным участком в центре, напоминающим форму рта, откуда и происходит название аномальных элементов крови.

Содержание гемоглобина может быть снижено от умеренной до резко выраженной степени. Осмотическая резистентность понижена. Описаны случаи арегенаторного криза, сопровождавшегося резким снижением содержания гемоглобина и количества ретикулоцитов.

В семейно-генетических исследованиях удается иногда выявить стоматоцитоз среди родственников больных.

Лечение. Имеются указания на определенную эффективность спленэктомии при данной форме гемолитической анемии.

АНЕМИЯ, СОЧЕТАЮЩАЯСЯ С ОТСУТСТВИЕМ РЕЗУС-АНТИГЕНОВ

Эта форма гемолитической анемии носит название болезни Rh-null, поскольку она характеризуется отсутствием агглютинабельности эритроцитов сывороткой против любой разновидности резус-фактора. Патогенез ее связан с наследственной аномалией (отсутствием) антигенов системы резус, представляющих собой липопротейны. Дефицит последних отражается на проницаемости мембраны, тем самым создаются условия для повышенной ломкости эритроцитов.

Клиническая картина болезни во многом сходна с клиникой наследственного сфероцитоза. У больных выявляются анемия различной выраженности, ретикулоцитоз, понижение осмотической резистентности, укорочение срока жизни эритроцитов, меченных Cr-51.

Болезнь Rh-null относится к редким формам гемолитических анемий.

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ АКАНТОЦИТОЗ

У больных с наследственным акантоцитозом наблюдаются изменения холестерина и фосфолипидов в плазме крови и в мембране эритроцитов. Допускается, что морфологические изменения в эритроцитах связаны с преобладанием холестерина над фосфолипидами.

Клиническими проявлениями заболевания являются анемия, пигментный ретинит, атаксия, нистагм и тремор.

Лабораторные исследования обнаруживают умеренный ретикулоцитоз, повышение гемолиза, корригируемое витамином E,

незначительное укорочение продолжительности жизни меченных C^{51} эритроцитов. Самым характерным для данной формы гемолитической анемии является наличие эритроцитов с зубчатым контуром, получившим название акантоцитов.

Наследственный акантоцитоз встречается довольно редко.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ АНЕМИИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ДЕФИЦИТОМ ФЕРМЕНТОВ (ЭНЗИМОПАТИИ)

АНЕМИЯ ВСЛЕДСТВИЕ ДЕФИЦИТА АКТИВНОСТИ ГЛЮКОЗО-6-ФОСФАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ

Распространение. По данным ВОЗ, миллионы людей на земном шаре страдают различными формами наследственных эритроцитарных энзимопатий, среди которых чаще всего встречается дефицит активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ).

Дефицит активности Г-6-ФДГ имеет широкое распространение среди жителей тропического и субтропического поясов земного шара. Особенно часто он регистрируется в странах Средиземноморья и Африки, почему и возникли названия средиземноморских и африканских вариантов дефицита активности Г-6-ФДГ.

В некоторых районах Италии и Греции дефицит активности Г-6-ФДГ встречается у 36% населения, на острове Сардиния процент распространения его доходит до 48%. Данная наследственная аномалия с различной частотой зарегистрирована в Алжире, Иране, АРЕ, Турции, Пакистане, Чехословакии, Англии, Франции, Венгрии и других странах мира. Между тем, известны районы, где дефицит активности Г-6-ФДГ не выявляется. Например, среди америанских индейцев и аборигенов островов Тихого океана и Австралии не удалось обнаружить случаи дефицита активности данного фермента.

В Советском Союзе случаи острых гемолитических анемий, развивающихся в связи с приемом лекарств и бобов, начали описываться с 50-х годов настоящего столетия. Эти формы анемий были отнесены к несфероцитарному варианту гемолитических анемий. Дальнейшие наблюдения показали, что в основе наследственных несфероцитарных гемолитических анемий и фавизма лежит дефицит активности Г-6-ФДГ и ряда других ферментов в эритроцитах.

В настоящее время установлено, что дефицит активности Г-6-ФДГ выявляется в различных регионах СССР и у лиц различных национальностей.

Популяционно-генетические исследования, проведенные в различных республиках, показали, что в Армянской ССР частота дефицита активности Г-6-ФДГ среди мужчин колебалась от 0,12 до 0,94%, в Азербайджанской ССР от 4,6 до 37,3%. Очень

высокая частота дефицита активности Г-6-ФДГ обнаружена в Геокчайском районе Азербайджанской ССР, где в 18 селах более 15% мужчины оказались носителями дефектного гена, в том числе в 3 селах пораженность доходила от 31,2 до 38,7%.

В исследованиях, проведенных на территории ряда областей Российской Федерации, в Латвии удалось выявить незначительное распространение описываемой энзимопатии в популяции русских и латышей.

Дефицит активности Г-6-ФДГ среди жителей Таджикистана, по данным различных авторов, составляет от 1 до 5,7%. В изоляционной группе узбеков из Таджикистана дефицит фермента равен 11,4%.

По наблюдениям отдельных исследователей, среди мужчин-узбеков частота данной энзимопатии варьировала от 0 до 2,8%, среди мужчин-таджиков от 0 до 3%, среди мужчин-евреев от 2 до 3%, среди мужчин-арабов — от 2,45 до 7,6%.

В Казахской ССР не удалось обнаружить случаи дефицита активности Г-6-ФДГ.

Таким образом, результаты популяционных исследований, проведенных на территории Средней Азии, показали, что здесь имеет место небольшая, неравномерная распространенность дефицита активности Г-6-ФДГ с отдельными очагами более высоких концентраций аномального гена.

Этиология. В основе энергообеспечения эритроцитов лежит обмен глюкозы. Основное количество энергии поставляется за счет гликолитического расщепления углеводов. Гликолиз в зрелых эритроцитах происходит анаэробным и пентозофосфатным путями. Анаэробный путь, являясь главным, обеспечивает катаболизмом 90% глюкозы. Пентозофосфатным путем осуществляется катаболизм всего 10% глюкозы.

Анаэробный путь гликолиза имеет две стадии. На первой стадии глюкоза фосфорилируется ферментативным путем за счет АТФ и образуется глюкозо-6-фосфат, который в конечном счете расщепляется на две молекулы глицеральдегид-3-фосфата. На второй стадии гликолиза глицеральдегид-3-фосфат окисляется за счет никотинамидадениндинуклеотида (НАД⁺), присоединяя с помощью фермента глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназы неорганический фосфат. В результате образуется 1,3-дифосфоглицерат, который отдает свою высокоэнергетическую фосфатную группу аденозиндифосфату (АДФ) с образованием аденозинтрифосфата (АТФ). Дальнейший продукт этой реакции — 3-фосфоглицерат — подвергается последующим превращениям с образованием 2 молекул лактата. В реакциях анаэробного гликолиза принимают участие 11 ферментов.

Как видно из представленной схемы (рис. 75), на первой стадии гликолиза расходуется две молекулы АТФ, а на второй образуется четыре молекулы, следовательно, при расщеплении одной молекулы глюкозы синтезируется две молекулы АТФ.

зи с применением противомаларийных препаратов. Так, в Средней Азии наблюдались случаи так называемой гемоглобинурической лихорадки у больных малярией, лечившихся препаратами хининового ряда. В годы второй мировой войны среди американских военнослужащих, принимавших с профилактической целью примахин, было замечено появление острого гемолиза. По современным представлениям, это были эпизоды энзимдефицитных состояний, спровоцированные противомаларийными препаратами, обладающими окисляющими свойствами.

В настоящее время известно довольно большое количество веществ-окислителей (лекарственного, растительного, вирусного и другого происхождения), способных вызывать повышение гемолиза у лиц (чаще у детей) с дефицитом активности Г-6-ФДГ. К их числу можно отнести противомаларийные средства хининового ряда (хинин, памахин, примахин, делагин, резохин и др.), сульфаниламиды (сульфапиридин, сульфамеразан, сульфадимезин, норсульфазол, стрептоцид), сульфоны (тиазолсульфон, сульфоксан, дисулон, диаминодифенилсульфон), нитрофураны (фуразолидон, фурадонин, фурагин), 5-НОК, невидграмон, обезболивающие и жаропонижающие (ацетанилид, амидопирин, антипирин, ацетилсалициловая кислота, фенацетин), антибиотики (новобиноцин), противотуберкулезные препараты (фтивазид, ПАСК, тубазид, изониазид), некоторые бобовые и стручковые растительные продукты, вирусы гепатита и гриппа, а также витамин К, нафталин и пр. Окисляющее действие вышеприведенных средств связано с наличием в их структуре фенольной группы.

Механизм гемолитического действия веществ-окислителей заключается в следующем. Попадая в организм, они превращаются в активные формы, затем связывают отщепляющиеся (под влиянием Г-6-ФДГ) от глюкозо-6-фосфата активные атомы водорода. Это у лиц с дефицитом активности Г-6-ФДГ затрудняет восстановление НАДФ, от чего зависит и восстановление глутатиона. Вследствие же замедления восстановления глутатиона создаются предпосылки для наступления гемолиза. В частности, уменьшаются сульфгидрильные группы в мембране эритроцитов, накапливаются перекиси водорода, в итоге, как предполагается, повышается проницаемость мембраны клеток для ионов Na и K. Кроме того, наблюдается нарушение восстановления комплекса глутатиона с гемоглобином, образующегося под влиянием перекиси водорода. В результате этого глобиновая часть гемоглобина выпадает в осадок и, связываясь с белками мембраны эритроцитов, приводит к появлению телец Гейнца. Проходя через селезенку, такие эритроциты теряют тельца Гейнца, что сопровождается частичным повреждением мембраны клетки. Эритроциты с поврежденной поверхностью быстро гемолизуются.

Варианты дефицита Г-6-ФДГ. В настоящее время известно около 100 различных мутантных форм Г-6-ФДГ. Они отличаются

друг от друга электрофоретической подвижностью, внутриклеточной стабильностью или сразу тем и другим. В основе подобных различий мутантных вариантов Г-6-ФДГ лежит замена в молекуле фермента одной аминокислоты другой.

Г-6-ФДГ имеет следующие варианты: а) с измененной структурой, но с нормальной или немного сниженной ферментативной активностью; такие варианты встречаются часто и не сопровождаются развитием болезни; б) с измененной структурой, пониженной активностью и благоприятными кинетическими свойствами. Они проявляются тяжелым эпизодическим гемолизом, вызываемым лекарствами, приемом определенных пищевых продуктов или некоторыми вирусами; в) с измененной структурой, резко сниженной активностью фермента и неблагоприятными кинетическими свойствами; они встречаются редко и связаны с хроническим гемолизом, то есть они независимо от внешних факторов вызывают хроническую несфероцитарную гемолитическую анемию. У носителей таких вариантов Г-6-ФДГ прием лекарств с окисляющими свойствами провоцирует острый гемолиз.

Здесь важно также отметить, что хотя тяжелый гемолиз наблюдается при резком снижении активности Г-6-ФДГ, известны варианты данного фермента с относительно высокой активностью, имеющие неблагоприятные кинетические свойства и проявляющиеся клинически хронической гемолитической анемией.

Наиболее изученными и распространенными вариантами дефицита Г-6-ФДГ являются африканский (А) и средиземноморский (В) типы.

При африканском типе дефицита Г-6-ФДГ имеется слабо выраженное снижение активности (8—20% нормы) и высокая электрофоретическая подвижность фермента. Снижение активности фермента наблюдается в старых эритроцитах, тогда как в клетках моложе 50 дней активность фермента бывает нормальной или немного сниженной. В связи с этим по мере разрушения старых эритроцитов гемолиз прекращается и не угрожает жизни.

При средиземноморском варианте дефицита Г-6-ФДГ недостаточность фермента составляет значительный процент (0—4% активности фермента), его электрофоретическая подвижность бывает нормальной. Дефицит фермента охватывает и молодые клетки, и нередко развивается тяжелый опасный для жизни гемолиз.

Африканский тип дефицита Г-6-ФДГ распространен среди негров США, средиземноморский тип часто встречается среди жителей стран Средиземноморья и Ближнего Востока.

Генетика недостаточности Г-6-ФДГ. Недостаточность Г-6-ФДГ наследуется как сцепленный с X-хромосомой признак. У мужчин из-за наличия у них лишь одной X-хромосомы, контролирующей образование Г-6-ФДГ, дефект данной хромосомы в виде дефици-

та Г-6-ФДГ проявляется во всех случаях. У женщин, обладающих двумя X-хромосомами, дефект одной пары хромосом чаще не проявляется из-за компенсации его функции здоровой хромосомой, тогда как наличие двух дефектных хромосом, то есть гомозиготное состояние, протекает в манифестной форме.

У женщин-гетерозигот существуют две популяции эритроцитов: с нормальной активностью Г-6-ФДГ, контролируемой нормальной X-хромосомой, и со сниженной активностью, обусловленной дефектной X-хромосомой («мозаицизм»). У женщин-гетерозигот с высоким процентным содержанием энзимдефицитной популяции эритроцитов наблюдаются лекарственно спровоцированные гемолитические эпизоды.

Роль малярии, миграции и родственных браков в распространении дефицита Г-6-ФДГ. Еще в ранних исследованиях, посвященных изучению дефицита Г-6-ФДГ, было обращено внимание на распространение данной наследственной патологии в тропических и субтропических зонах земного шара, являющихся эндемичными по малярии. Это дало основание некоторым исследователям выдвинуть гипотезу о селективном значении дефицита Г-6-ФДГ в преодолении тропической малярии. Согласно данной концепции, дефицит Г-6-ФДГ эритроцитов обеспечивал резистентность к малярии и тем самым выполнял роль фактора естественного отбора.

За последние два десятилетия накоплено много данных, свидетельствующих о распространенности дефицита Г-6-ФДГ в эндемичных и неэндемичных по малярии местностях. Анализ этого материала позволяет считать, что селективная роль малярии при дефиците Г-6-ФДГ еще окончательно не доказана.

Немаловажное значение придается миграции населения, что сопровождается обычно дрейфом патологических генов (в частности, и дефицита активности Г-6-ФДГ). Последний может оказать влияние и на генную структуру популяции.

Изучение частоты распространения дефицита Г-6-ФДГ среди разных этнических групп населения, проживающих издавна в одной и той же местности с одинаковыми географическими и ландшафтными условиями, нередко показывает различие полученных данных. Это ставится в связь с рядом причин: наличием панмиксии в одних популяциях и изолятных условий, а также эндогамии в других.

Дефицит активности Г-6-ФДГ имеет следующие клинические варианты.

1. Бессимптомное носительство гена дефицита Г-6-ФДГ, проявляющееся гемолитическими эпизодами при приеме некоторых лекарств, обладающих окислительными свойствами, или при воздействии вирусов гепатита и гриппа.

2. Фавизм, возникающий после употребления в пищу конских бобов, стручковых растений и т. п.

3. Гемолитическая желтуха (анемия) новорожденных, не

связанная с иммунологическим конфликтом (резус- или АВО-несовместимостью) или гемоглобинопатией.

4. Наследственная гемолитическая анемия несфероцитарного типа, поддерживаемая без непосредственного воздействия внешних факторов. У лиц с данной формой анемии прием веществ-окислителей сопровождается развитием гемолитического криза.

Диагностика. Анамнестические данные части лиц с дефицитом активности Г-6-ФДГ содержат указания на развитие у них острого гемолиза после приема некоторых лекарств или употребления в пищу бобовых и стручковых, а иногда на фоне заболевания вирусным гепатитом или гриппом.

Клиническая симптоматика медикаментозно спровоцированного гемолиза проявляется на 3—5-й день после поступления в организм обычных доз лекарств-окислителей. Гемолиз длится около недели, затем он прекращается независимо от продолжения приема лекарственного препарата, вызвавшего его. Гемолитический криз протекает с повышением температуры, появлением признаков общей интоксикации (головные боли, разбитость, рвота и т. п.), одышки, болей в животе, желтушности, черного или бурого цвета мочи, в отдельных случаях развитием почечной недостаточности; содержание гемоглобина при этом может быть значительно сниженным, наблюдается ретикулоцитоз, лейкоцитоз со сдвигом формулы влево.

Фавизм, название которого происходит от названия конских бобов (*Vicia faba*), характеризуется развитием гемолитического криза сразу же после вдыхания цветочной пыльцы или в ближайшие часы после употребления конских бобов. При этом вначале появляются общее недомогание, разбитость, повышение температуры, озноб, тошнота, рвота и боли в животе. Вслед за этим развиваются анемия, желтуха с гемоглобинурией. Изредка наблюдается анурия с уремическими явлениями.

Показатели эритропоэза могут характеризоваться резким уменьшением количества эритроцитов и гемоглобина, ретикулоцитозом, появлением нормобластов. Эритроциты имеют склонность к макроцитозу. Со стороны белой крови отмечается гиперлейкоцитоз со сдвигом формулы влево (до миелоцитов). На высоте гемолитического криза в миелограмме выявляется картина эритробластической реакции, в последующем она сменяется картиной нормобластической реакции. Следует также заметить, что в отдельных случаях костный мозг (соответственно и периферическая кровь) содержит значительное количество эозинофилов.

Гемолитическая желтуха новорожденных, обусловленная дефицитом активности Г-6-ФДГ, возникает сразу же после рождения. Клиническая симптоматика ее почти ничем не отличается от проявлений гемолитической желтухи, возникшей на почве

иммунологического конфликта по антигенным системам АВО и Rh.

Наследственная («несфероцитарная») гемолитическая анемия, развившаяся на почве дефицита активности Г-6-ФДГ, имеет клинические проявления, аналогичные с наследственным микро-сфероцитозом.

В диагностике дефицита активности Г-6-ФДГ наряду с вышеуказанными анамнестическими и клиническими данными решающее значение имеют и показатели лабораторных тестов.

В настоящее время известно много различных методов для определения активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов. Среди них наибольшее признание получил качественный метод Бернштейна, который позволяет диагностировать дефицит активности Г-6-ФДГ у всех гемизиготных мужчин и у 50% гетерозиготных женщин. Метод основан на обесцвечивании краски 2,6-дихлориндофенола при ее восстановлении. В присутствии Г-6-ФДГ происходит окисление глюкозо-6-фосфата и восстановление НАДФ с образованием НАДФ · Н₂. Это вещество восстанавливает феназин-метасульфат, который в свою очередь восстанавливает 2,6-дихлорфенолиндофенол. Феназин-метасульфат действует в этой реакции как очень активный переносчик электронов НАДФ · Н₂ и краски. Без феназин-метасульфата реакция длится несколько часов, тогда как с ним обесцвечивание происходит за 15—30 мин.

Метод Бернштейна относится к категории скринирующих (отборочных) тестов.

Наиболее точным методом диагностики дефицита активности Г-6-ФДГ является количественное определение активности фермента в эритроцитах.

В нашей стране большинством исследователей принят количественный метод Мочульского в модификации Идельсона и Жуковской. По этой методике нормальная активность Г-6-ФДГ эритроцитов у здоровых лиц равняется в среднем $2,3 \pm 0,2$ мкМ/мин/10¹⁰ эритроцитов (возможные колебания 1,2—3,3 мкМ/мин/10¹⁰ эритроцитов).

Существует ряд косвенных методов установления активности Г-6-ФДГ: определение содержания телец Гейнца, тест на стабильность восстановленного глутатиона (по Beutler) и другие, которые могут применяться для диагностики дефицита активности Г-6-ФДГ самостоятельно (лишь при отсутствии условий для проведения качественного и количественного тестов).

Тельца Гейнца не являются строго специфичными для дефицита активности Г-6-ФДГ. Они обнаруживаются при гемоглобинопатиях, обусловленных нестабильными гемоглобинами, при дефиците глутатиона, глутатион-редуктазы, 6-фосфатглюконатдегидрогеназы, при отравлениях анилиновыми красками, сульфаниламидами. Несмотря на это, при наличии характерных для дефицита активности Г-6-ФДГ анамнестических и клинических

данных выявление в эритроцитах (в нормальных эритроцитах содержатся 1—2) повышенного количества телец Гейнца имеет диагностическое значение (рис. 77).

В последние годы предложен также графический способ регистрации активности Г-6-ФДГ эритроцитов человека, с помощью которого можно диагностировать случаи недостаточности фермента и достаточно точно определить уровень активности Г-6-ФДГ.

Таким образом, сегодня гематологическая клиника располагает надежными критериями достоверной диагностики дефицита активности Г-6-ФДГ.

Дифференциальная диагностика. Целесообразно остановиться на двух клинических вариантах дефицита активности Г-6-ФДГ: гемолитической болезни новорожденных и наследственной («не-

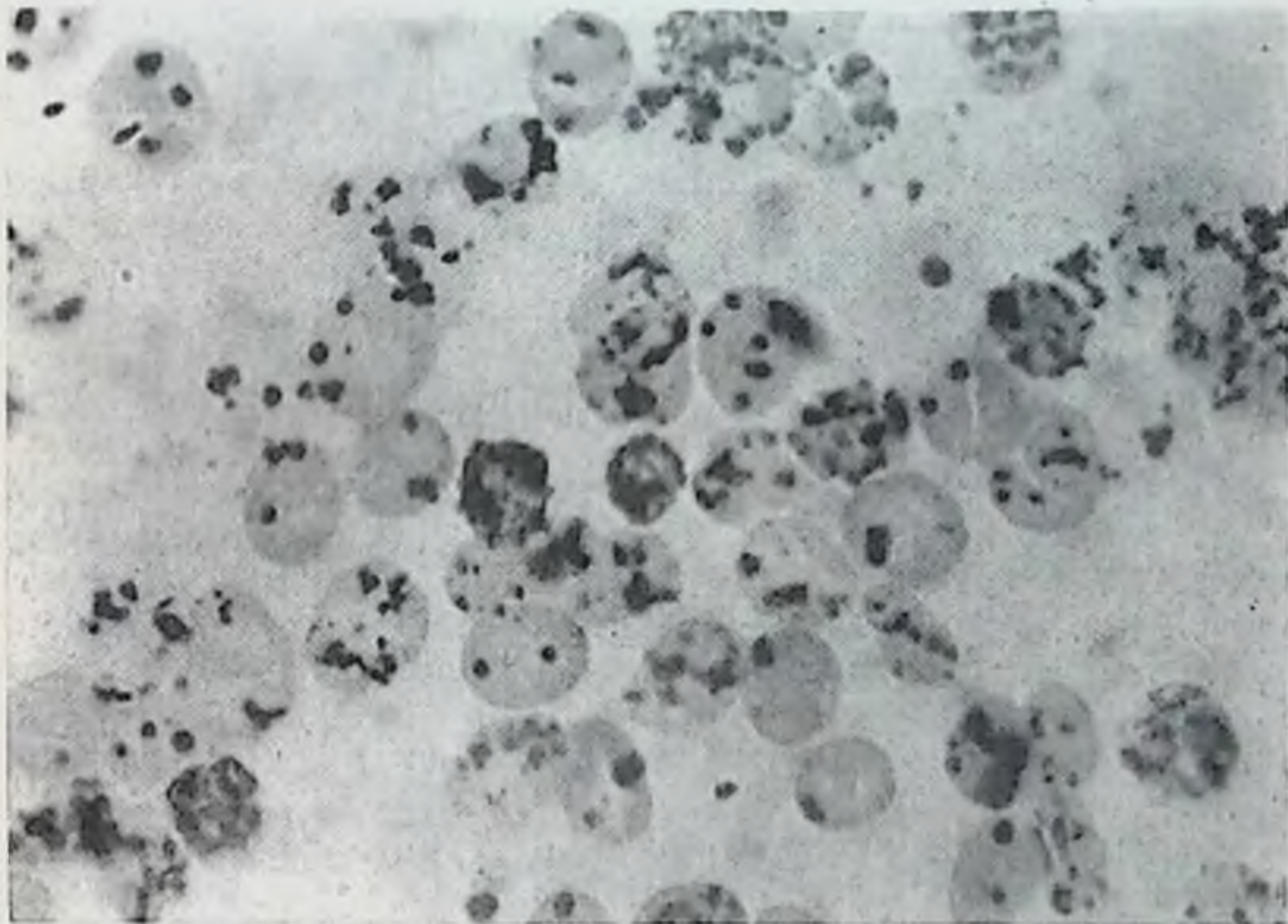


Рис. 77. Тельца Гейнца в эритроцитах больной с гемолитической анемией, связанной с дефицитом активности Г-6-ФДГ.

сфероцитарной») гемолитической анемии, которые в процессе диагностики больше нуждаются в дифференциации от сходных с ними состояний.

Гемолитическую желтуху новорожденных, обусловленную дефицитом активности Г-6-ФДГ, необходимо дифференцировать с аналогичным состоянием, возникающим на почве Rh- и ABO-несовместимости, а также с гемоглобинопатией.

Несфероцитарную гемолитическую анемию от наследственного микросфероцитоза удастся отличить по отсутствию свойствен-

ного последнему микросфероцитозу с резким снижением осмотической резистентности эритроцитов.

Фавизм. Клинические признаки, показатели гемограммы и миелограммы фавизма были уже описаны.

Фавизм наблюдается только у лиц со средиземноморским вариантом дефицита Г-6-ФДГ. Интересно заметить, что не все случаи дефицита активности Г-6-ФДГ приводят к фавизму. Предполагается, что фавизм возникает в случаях сочетания дефицита Г-6-ФДГ с недостаточностью фермента (наследуемого аутосомно), ответственного за обезвреживание в печени токсических веществ, содержащихся в конских бобах. Указанные токсические вещества, по-видимому, способны оказывать отрицательное влияние на мембраны эритроцитов, особенно у лиц с дефицитом активности Г-6-ФДГ.

Содержание Г-6-ФДГ в эритроцитах у больных фавизмом бывает резко сниженным. Низкое содержание фермента отмечается даже в острой стадии заболевания. Для фавизма характерны также низкий уровень восстановленного глутатиона и нестабильность последнего при инкубировании эритроцитов с ацетилфенилгидразином.

Большую часть больных фавизмом составляют дети, из них около 50% в возрасте до трех лет. Многие авторы указывают на преобладание среди больных фавизмом лиц мужского пола.

Фавизм наследуется как в гетерозиготной, так и в гомозиготной форме.

В тех регионах, где фавизм имеет широкое распространение, в силу частого вступления в брак лиц — носителей патологических генов, возрастает число гетерозигот-женщин, а $\frac{1}{4}$ часть девочек рождаются гомозиготами. У женщин-гетерозигот отмечается значительная вариабельность фенотипической экспрессивности, что объясняется особенностями наследования патологии. У девочек-гомозигот фавизм протекает в очень тяжелой форме.

Фавизм широко распространен на территории Средиземноморья, Ближнего и Среднего Востока. В СССР зоной высокой степени поражения фавизмом является Азербайджанская ССР, в Латвии и в Ленинградской области описаны спорадические случаи заболевания.

Заболеваемость фавизмом достигает своего апогея в весенние месяцы, что совпадает с периодом сбора урожая конских бобов. Употребление в пищу свежих бобов приводит к возникновению фавизма. Констатировано также развитие фавизма при потреблении человеком и сухих бобов.

Поскольку фавизм возникает при приеме в пищу не только свежих, но и вареных и сухих бобов, предполагается термостабильность их токсических компонентов. Частота возникновения фавизма зависит от потребления в пищу кожуры бобов, что свидетельствует о локализации в них токсического фактора.

У детей, вскармливаемых грудным молоком женщины, употреблявших в пищу конские бобы, отмечена картина фавизма. Это указывает на возможность проникновения токсического фактора конских бобов в грудное молоко.

Веществами токсического влияния при фавизме являются вицин, дивицин и ДОФА. Установлено, что вицин, дивицин и изоурамил конских бобов окисляют восстановленный глутатион в эритроцитах с дефицитом Г-6-ФДГ.

АНЕМИЯ ВСЛЕДСТВИЕ ДЕФИЦИТА АКТИВНОСТИ 6-ФОСФОГЛЮКОНАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ

В процессе восстановления НАДФ, необходимого для поддержания глутатиона в восстановленной форме, наряду с Г-6-ФДГ принимает участие и 6-фосфоглюконатдегидрогеназа (6-ФГДГ). Несмотря на это, дефицит 6-ФГДГ не всегда сопровождается изменениями в глутатионовой системе, клинически проявляется слабо выраженными признаками гемолитического процесса или протекает бессимптомно.

Дефицит 6-фосфоглюконатдегидрогеназы передается по аутосомно-рецессивному типу. Чаще встречается гетерозиготная форма данной наследственной аномалии.

Манифестные формы дефицита 6-ФГДГ сопровождаются наличием у больных желтушности склер, кожных покровов и слизистых, умеренным увеличением селезенки, иногда и печени. Провоцирующими гемолиз факторами у таких лиц являются переутомления, различные инфекции, прием некоторых медикаментов (сульфаниламидные препараты и др.).

При данном заболевании обнаруживаются в основном нормальные показатели гемоглобина, либо анемия различной степени (чаще легкой формы).

У больных выявляются также выраженный спонтанный аутогемолиз, корригируемый глюкозой, большое число телец Гейнца в инкубированных с бета-ацетилфенилгидразином эритроцитах; осмотическая резистентность эритроцитов бывает нормальной или повышенной.

При семейно-генетических исследованиях, проводимых у пробандов, удается выявить среди родственников случаи дефицита 6-ФГДГ, протекающие бессимптомно.

АНЕМИЯ ВСЛЕДСТВИЕ ДЕФИЦИТА АКТИВНОСТИ ПИРУВАТКИНАЗЫ

Среди гемолитических анемий, развитие которых связано с дефицитом различных ферментов гликолиза (пируваткиназа, гексокиназа, фосфофруктокиназа, гексофосфоизомераза, триозофосфатизомераза, глицеральдегидфосфатдегидрогеназа и др.), относительно чаще встречается анемия вследствие дефицита пируваткиназы. Описано значительное число гомозиготных носителей аномалии. Заболевание зарегистрировано среди жителей стран Европы, Азии, Африки и Советского Союза.

Патогенез. Пируваткиназа принимает участие в синтезе АТФ. Наследственного происхождения дефицит данного фермента ведет к снижению содержания АТФ в эритроцитах. Последнее, в свою очередь, приводит к нарушению концентрации ионов натрия и калия в эритроцитах, в частности, первый из них увеличивается, а второй — уменьшается. В результате такого сдвига в содержании ионов натрия и калия в эритроцитах возникает морфофункциональная неполноценность этих клеток.

Диагностика. Клинические признаки дефицита активности пируваткиназы могут появиться начиная с периода новорожденности. У младенцев с дефицитом данного фермента нередко возникают гемолитические кризы с развитием тяжелых форм анемий. В ряде случаев манифестация бессимптомно протекающей формы дефицита пируваткиназы наступает в юношеском и взрослом возрастах.

У больных обнаруживаются общие для всех гемолитических синдромов клинико-лабораторные признаки. Выявляется некоторое увеличение селезенки и печени, в мазках крови нормо- или макроцитоз эритроцитов. Осмотическая резистентность эритроцитов бывает нормальной. Гемолитические кризы возникают нередко на фоне сопутствующих дефициту фермента инфекционных заболеваний, либо развиваются спонтанно.

Решающее значение в диагностике дефицита активности пируваткиназы имеют определение степени активности самого фермента и проба аутогемолиза.

У больных с описываемой формой патологии активность пируваткиназы зачастую оказывается сниженной, однако степень дефицита активности фермента может варьировать в широких пределах. Когда определение активности пируваткиназы не позволяет окончательно установить диагноз энзимопатии можно использовать определение кинетических свойств пируваткиназы.

При гемолитической анемии, связанной с дефицитом активности пируваткиназы, отмечается усиление спонтанного гемолиза, корригируемого только АТФ. Однако известны случаи дефицита данного фермента с отсутствием спонтанного гемолиза.

Гетерозиготные формы дефицита активности пируваткиназы клинических проявлений не имеют. Они диагностируются в основном среди родственников пробандов при семейно-генетическом обследовании по обнаружению у них дефицита этого фермента.

АНЕМИЯ ВСЛЕДСТВИЕ ДЕФИЦИТА АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ ИЗ СИСТЕМЫ ГЛЮТАТИОНА

К этой группе анемий относятся гемолитические синдромы, связанные с дефицитом глутатион-редуктазы, синтетазы глутатиона, глутатионпероксидазы. Чаще встречается гемолитическая анемия, обусловленная дефицитом активности глутатионредук-

тазы. Описано около 100 случаев дефицита активности глутатионредуктазы.

Диагностика. Дефицит активности глутатионредуктазы в большинстве случаев проявляется гемолитической анемией от тяжелой до легкой степени. Встречаются и бессимптомные носители дефектного признака.

У больных наряду с картиной гемолитической анемии выявляются иногда признаки депрессии всех ростков костного мозга, спазматические явления и симптомы нарушения нервной системы. Гемолитические кризы, возникающие на фоне применения сульфаниламидов, ацетилсалициловой кислоты и других препаратов, приводят к развитию выраженной анемии, требующей коррекции с помощью трансфузий крови.

Из лабораторных данных следует отметить обнаружение большого числа телец Гейнца, снижение активности редуктазы глутатиона, снижение уровня глутатиона и наличие других положительных гемолитических тестов.

При данной форме энзимопатии эритроцитов назначение рибофлавина иногда дает положительный эффект.

Таким образом, ферментопатии, обусловленные дефицитом активности разнообразных групп ферментов эритроцитов, на сегодняшний день могут быть четко дифференцированы, что позволяет проводить их патогенетическую терапию.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ АНЕМИИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ НАРУШЕНИЕМ СИНТЕЗА ГЕМОГЛОБИНА (ГЕМОГЛОБИНОПАТИИ)

Заболевания, связанные с наследственным нарушением синтеза гемоглобина, получили название гемоглобинопатий. Гемоглобинопатии делятся на количественные (структурные) и качественные формы.

Количественные гемоглобинопатии (гемоглобинопатии S, C, D, E, носительства нестабильных гемоглобинов и гемоглобинов с повышенным сродством к кислороду и др.) сопровождаются изменением первичной структуры гемоглобина; при них могут нарушаться стабильность и функции гемоглобина.

При качественных гемоглобинопатиях структура гемоглобина бывает нормальной и лишь снижается скорость синтеза тех или иных полипептидных цепей глобина.

Распространенность. Среди известных форм гемоглобинопатий наибольшее распространение имеют гемоглобиноз S (серповидноклеточная анемия) и талассемии.

Аномальный гемоглобин S в основном встречается у жителей стран Центральной и Восточной Африки, побережья Средиземного моря (Италия, Греция, Кипр, Турция и др.), Ближнего и Среднего Востока, а также Индии. В тропической зоне Африки распространенность HbS варьирует от 15 до 45%, число гетерозиготных носителей данного гемоглобина достигает 40 млн.

человек. Среди населения Северной и Южной Африки данная аномалия гемоглобина встречается спорадически. В Советском Союзе HbS обнаружен у жителей Азербайджанской ССР и Дагестанской АССР, единичные случаи — в Средней Азии.

Бета-талассемия с той или иной частотой встречается среди народов всех континентов. В настоящее время накапливаются данные и о характере распространения альфа-талассемии.

Значительное распространение (10—15% гетерозиготных носителей) талассемий наблюдается главным образом в зоне побережья Средиземного моря, Южной Европе, Северной Африке, Южной и Юго-Восточной Азии. Первые сообщения о талассемии в Советском Союзе сделаны в начале 50-х годов нынешнего столетия. Исследования, проведенные в Закавказье, позволили установить наличие эндемических очагов талассемии в Азербайджанской ССР. Изучение географии талассемий в Узбекской и Таджикской ССР выявило в них неравномерное распространение данной аномалии гемоглобина. Кроме того, здесь отмечено наличие этнической зависимости в распространении талассемий. Так, например, бета-талассемия среди обследованных групп узбеков выявлялась в Ташкентской, Сурхандарьинской и Андижанской областях в 0,4—0,7% случаев, в г. Ташкенте — в 6,5%, в Самаркандской области и г. Хиве — в 4,2 и 4,3% соответственно. У арабов, таджиков и бухарских евреев, издавна проживающих в Узбекистане, сохраняющих изолированный образ жизни и обычай вступления в родственные браки, процент бета-талассемии был довольно высоким.

В процессе изучения распространенности талассемии в различных регионах Советского Союза доказана их генетическая гетерогенность и существование различных клинических и биохимических фенотипов данной патологии.

Гемоглобинопатия С имеет ограниченную распространенность и встречается преимущественно в Западной Африке. Наибольшая концентрация Hb С отмечена у жителей северной части Ганы. Спорадические случаи носительства данного аномального гемоглобина описаны в Алжире, Италии и у нас в Таджикской ССР.

Гемоглобинопатия D обнаружена среди населения Индии (штат Пенджаб), Италии, Греции, Турции, Ирана, Северной и Западной Африки, а также у американских негров. Единичные случаи носительства Hb D выявлены среди азербайджанцев, таджиков и узбеков.

Гемоглобинопатия E имеет распространение в районе Юго-Восточной Азии. В частности, в Таиланде и Бирме HbE обнаруживается примерно у 15% населения. Данная аномалия изредка (около 2%) встречается и в южных районах Таджикистана, в спорадических случаях — в Узбекистане.

В доступной литературе пока отсутствуют какие-либо подробные данные о характере распространенности так называемых

нестабильных гемоглобинов, обусловленных аминокислотными замещениями (или делецией) в α - и β -цепях глобина.

Здесь уместно отметить, что особенно в тех районах, где аномальные гемоглобины имеют широкое распространение, наблюдается немало случаев сочетания их различных форм. Например, HbS может сочетаться с гемоглобинами С, D, Е и талассемией, в результате чего возникают двойные гетерозиготные состояния: SC-, SD-, S-талассемия. HbD, HbE при сочетании с бета-талассемией приводят к гетерозиготным состояниям: D/бета-талассемия, E/бета-талассемия.

Проводимые в настоящее время на обширной территории Союза исследования по географии гемоглобинопатий позволят составить карту распространения этой патологии в нашей стране.

Этиологию и патогенез гемоглобинопатий трудно представить без таких понятий, как структура гемоглобина, регуляция его синтеза и генетические основы аномальных гемоглобинов.

Строение гемоглобина. Гемоглобин относится к хромопротеидам и состоит из железосодержащей (гем) и белковой (глобин) частей. Глобиновая часть молекулы гемоглобина представлена 2 α - и 2 β - полипептидными цепями. Одна альфа-цепь содержит 141, бета-цепь — 146 аминокислотных остатков. Одинаковая последовательность расположения аминокислот в α - и β -цепях гемоглобина человека составляет 42%.

Еще в 1866 г. профессор Юрьевского университета Е. Кербер установил гетерогенность гемоглобина человека. В настоящее время с помощью методов щелочной денатурации, хроматографии, электрофореза нормальный гемоглобин взрослого человека удается разделить на A₁-, A₂-, F-фракции. Все эти фракции гемоглобина являются тетрамерами. В них повторяются одна или две формы альфа-цепи, с которыми комбинируется тот или иной вариант γ -, δ - и β -цепей.

В норме у взрослых Hb A₁ (от слова «adultus» — взрослый) составляет 95—98%, Hb A₂ — 2—3,6%, Hb F (от слова «fetus» — плод) — 1—2%. У новорожденных содержание Hb F равняется 60—90%, остальную часть их гемоглобина составляет A-фракция. Гемоглобин полугодичного ребенка бывает представлен уже всеми фракциями гемоглобина взрослого человека.

Генетическая регуляция синтеза гемоглобина. По современным представлениям, синтез полипептидных цепей глобина осуществляется под контролем структурных и, возможно, регуляторных генов; структурные гены обуславливают определенную аминокислотную последовательность в полипептидных цепях, регуляторные — скорость синтеза.

У человека имеются α -, β -, γ -, δ -, ϵ -, ξ -типы генов. Одна пара генов (один локус) направляет синтез β - и δ -цепей, множественные локусы могут направлять синтез α - и γ -цепей. В целом у

человека число пар структурных генов, контролирующих синтез гемоглобина, может колебаться от 7 до 10.

В настоящее время установлено наличие у человека четкой и хорошо сбалансированной генетической регуляции синтеза разных гемоглобинов. В первой половине внутриутробного развития у человека активны главным образом локусы α -, ξ -, γ и ϵ -цепей. После рождения «выключаются» локусы γ -цепей и активируются локусы β - и δ -цепей. Такое «переключение» приводит к замене фетального гемоглобина (HbF) гемоглобином взрослых (HbA) с малой фракцией — HbA₂.

Генетическая информация, определяющая последовательность расположения аминокислот в полипептидных цепях глобина, закодирована в ДНК с помощью составляющих гены оснований. Заключенная в ДНК информация в процессе транскрипции передается из ядра в цитоплазму с помощью и-РНК. Складываются синтезированные глобиновые цепи и в образующиеся при этом карманы «вкладывается» гемовая часть молекулы гемоглобина. Далее происходит сочетание завершенных цепей гемоглобина с образованием тетрамера.

Генетические основы гемоглобинопатий. Известно, что в основе наследственно обусловленных заболеваний лежат мутации. Мутация одного гена обычно приводит к замещению единственной аминокислоты в одной паре полипептидных цепей. Например, HbS, являющийся результатом мутации, отличается от HbA₁ содержанием в β -цепи остатка валина на месте остатка глутаминовой кислоты.

По современным представлениям, наследственные аномалии первичной структуры молекулы гемоглобина могут быть результатом следующих ее изменений: замещения единственной аминокислоты в полипептидной цепи; двойных аминокислотных замещений; делеции (выпадения) аминокислоты; чрезмерного удлинения (элонгации) цепи вследствие мутации терминирующего кодона (Hb Constant Spring и др.); сдвигов в нормальной аминокислотной последовательности цепи (мутации типа «сдвига рамки»), что происходит в случае, когда один (или более) нуклеотид делетируется из гена или, наоборот, «вставляется» в него; слияния некоторых полипептидных цепей (сюда относятся мутанты типа Hb Lepore, ant-Lepore, Kenya).

Известно более 250 структурных вариантов гемоглобина, большая часть которых является результатом замены единственной аминокислоты в α - и β -цепях. Многие замещения аминокислот в молекуле гемоглобина оказываются доброкачественными. Среди замещений аминокислот, вызывающих ощутимые изменения, различают следующие категории:

— замещения некоторых аминокислот, находящихся на поверхности молекулы, которые изменяют внутримолекулярные взаимодействия (замещения в HbS и HbC);

— замещения аминокислот, влияющие на стабильность молекулы, и тем самым предрасполагающие к преципитации гемоглобина и последующему повреждению мембраны эритроцита (HbH, Hb Цюрих и т. д.);

— замещения аминокислот, возникающие около геминового кармана, которые стабилизируют молекулу в форме метгемоглобина (HbM);

— замещения аминокислот, меняющие сродство гемоглобина к кислороду.

Гетерозиготное носительство HbS, HbC, HbE, HbD и др. может быть бессимптомным или иметь картину различной степени тяжести гемолитической анемии.

Классификация. Одной из последних клинических классификаций наследственных гемоглобинопатий является классификация, предложенная Huehns и модифицированная в 1974 г. Ю. Н. Токаревым.

I. Гемоглобинопатии, обусловленные аномалией первичной структуры молекулы гемоглобина («качественные» гемоглобинопатии).

1. Серповидноклеточная болезнь, включающая собственно серповидноклеточную анемию и ее варианты (S-гемоглобинопатии).

2. Гомозиготные гемоглобинопатии (СС, ЕЕ), характеризующиеся доброкачественным течением.

3. Гемоглобинопатии, при которых аномалии молекулы ведут к повышенному метгемоглобинообразованию и нарушению способности эритроцитов переносить кислород (М-гемоглобинопатии).

4. Гемоглобинопатии, обусловленные наличием нестабильных гемоглобинов и характеризующиеся наличием несфероцитарной гемолитической анемии.

5. Гемоглобинопатии, приводящие к изменению сродства гемоглобина к кислороду.

6. Лерогге-гемоглобинопатия, возникающая вследствие расщепления частей β - и δ -цепей и клинически напоминающая талассемию.

7. Бессимптомные гемоглобинопатии (гемоглобин G и др.).

II. Гемоглобинопатии, вызванные нарушением синтеза полипептидных цепей, входящих в состав нормальных гемоглобинов («количественные» гемоглобинопатии или талассемии).

1. Нарушения синтеза α -цепей: α -талассемия (заболевания, обусловленные наличием гемоглобинов H и Bart).

2. Нарушения синтеза β - и δ -цепей: β -талассемия, $\delta\beta$ -талассемия (A₂ — талассемия, F-талассемия).

3. Сходный с талассемией синдром — бессимптомное наследственное «персистирование» фетального гемоглобина (то есть генетически обусловленное повышение содержания гемоглобина F у взрослых).

III. Гемоглобинопатии, обусловленные двойными гетерозиготными состояниями по гену талассемии и гену одной из «качественных» гемоглобинопатий (например, гемоглобиноз S-талассемия, микродрепаноцитоз).

СЕРПОВИДНОКЛЕТОЧНАЯ БОЛЕЗНЬ (ГЕМОГЛОБИНОЗ S)

Как уже отмечалось выше, гемоглобиноз S значительно чаще встречается в Центральной и Восточной Африке, на побережье Средиземного моря. В Советском Союзе обнаружены отдельные районы с более высоким или спорадическим распространением HbS среди населения. По некоторым данным, число носителей генов HbS в мире превышает 50 млн. человек и только в Африке ежегодно умирает приблизительно 80 000 человек.

Этиология. Серповидноклеточная болезнь является наследственной патологией, обусловленной изменениями структуры молекулы гемоглобина. Так, если в HbA₁ шестым аминокислотным остатком в бета-цепи является глутаминовая кислота, то в HbS место этой аминокислоты занято валином.

Патогенез. Измененная последовательность аминокислотных остатков в гемоглобине S приводит к замедлению его электрофоретической подвижности. HbS свойственна также низкая растворимость (в 50 раз ниже чем у HbA), что и лежит в основе одного из важных признаков гемоглобиноза S — серповидности эритроцитов.

Образование серповидных эритроцитов приводит к повышению вязкости крови, замедлению кровотока и возникновению стаза крови в капиллярах. Стаз крови, в свою очередь, способствует развитию в пораженной зоне гипоксемии, что также усиливает серповидное изменение эритроцитов. Нарушения процессов гликолиза, уменьшение уровня аденозинтрифосфата и некоторые другие сдвиги в обменных процессах серповидноизмененных эритроцитов повышают аутогемолиз этих эритроцитов.

Феномен серповидности эритроцитов у гетерозигот с HbAS в обычных условиях *in vivo* не возникает. Серповидность эритроцитов появляется при понижении (60 мм рт. ст. и ниже) парциального давления кислорода в первую очередь в эритроцитах с концентрацией HbS 90—100%; при концентрации HbS 25—50% серповидность эритроцитов возникает при парциальном давлении кислорода 10 мм рт. ст.

При понижении парциального давления кислорода или при действии восстанавливающих веществ у лиц с гемоглобинозом гемоглобин, переходя в гелевое состояние, образует полукристаллические овальной формы тактоиды, изменяющие форму эритроцитов.

Патогенез серповидноклеточной болезни довольно полно раскрыт в нижеследующей схеме (рис. 78).

В патогенезе серповидноклеточной болезни определенное участие принимают печень и, особенно, селезенка, в которых имеется богатая капиллярная сеть, способствующая стазу крови с развитием гипоксемии.

Диагностика. Гемоглобиноз S имеет гомозиготную и гетерозиготную форму. Он встречается также в виде двойного гетерозиготизма (S-талассемии, гемоглобиноз SC, SD, SE), получившего название «гемоглобинозы S группы».

Серповидноклеточная анемия (гемоглобиноз SS) — гомозиготное состояние, при котором HbS составляет 80—100% гемоглобина клетки. Впервые она описана Неггик в 1910 году.



Рис. 78. Патогенез серповидноклеточной болезни (по Ю. Н. Токареву, 1969).

Серповидноклеточная анемия чаще встречается у детей. Заболевание протекает очень тяжело и нередко приводит к смерти. Случаи серповидноклеточной анемии у подростков, тем более у взрослых, наблюдаются реже.

Обычно к пятимесячному возрасту у ребенка, наследовавшего от своих родителей гены HbS, появляются первые клинические признаки серповидноклеточной анемии: гемолитические кризы и болезненная припухлость стоп, кистей рук, голеней, а также суставов.

Гемолитические кризы, возникая нередко на фоне пневмонии, кори и других инфекций, протекают очень тяжело. У больных детей вначале отмечаются озноб, повышение температуры, ге-

моглобинурия, прогрессирующая анемия, затем появляется иктеричность склер, видимых слизистых и кожных покровов тела, повышается содержание непрямой фракции билирубина в крови, уробилина в моче и стеркобилина в кале. Повторные гемолитические кризы нередко приводят к смерти детей.

Припухлость конечностей носит воспалительный характер и бывает обусловлена тромбозами сосудов серповидными эритроцитами. Описаны случаи асептических некрозов головок бедренной и плечевой костей, проявляющихся мучительными болями и припухлостью мягких тканей вокруг места поражения.

У больных серповидноклеточной анемией наблюдаются инфаркты легких, селезенки, печени, почек, головного мозга и других органов, астеническое телосложение (удлиненная фигура, узкие плечи, бедра, тонкие и длинные конечности), снижение массы тела и образование трофических язв на голенях и верхних конечностях, являющееся результатом тромбоваскулярных изменений. Кроме того, у больных с этой формой анемии обнаруживаются башенного типа череп, гепато- и спленомегалия с увеличением объема живота, возможны кифоз грудного отдела позвоночника или лордоз поясничного отдела его. Рентгенологически у лиц с серповидноклеточной анемией выявляется остеопороз, а в поздних этапах болезни остеосклероз с утолщением кортикального слоя.

Со стороны сердца определяются систолический шум на верхушке, тахикардия, расширение границ органа влево и вправо, по данным ЭКГ — признаки ишемии миокарда (инверсия зубца Т и снижение сегмента ST).

У части (до 10%) больных с серповидноклеточной анемией обнаруживаются пигментные камни в желчном пузыре.

Сосудистые поражения, наблюдаемые при серповидноклеточной анемии, вызывают изменения в печени, почках, органах зрения, нервной системе и нарушения их функционального состояния.

Стаз и тромбоз сосудов печени серповидными эритроцитами приводят иногда к появлению в органе очагов дегенерации и некроза клеток. В подобных случаях отмечается повышение содержания прямой фракции билирубина и возникает необходимость в дифференциации с обтурационной желтухой или болезнью Боткина.

Описаны случаи абдоминальных кризов, обусловленных образованием тромбозов в капиллярах брыжейки. Это состояние протекает по типу острого живота. Поражения со стороны почек характеризуются появлением гематурии и развитием хронической почечной недостаточности.

При вовлечении в патологический процесс нервной системы у больных отмечаются головокружения, головные боли, парестезии, возможно развитие признаков очаговых изменений.

Поражение органов зрения может сопровождаться кровоизлиянием в сетчатку, хрусталик, привести к отслойке сетчатки и слепоте.

Следовательно, в клинике серповидноклеточной болезни доминируют гемолитические и сосудисто-тромботические кризы. Кроме них отмечаются также гипопластические (апластические) кризы, проявляющиеся гипоплазией костного мозга, ретикулоцитопенией и выраженной анемией, и секвестрационные кризы, связанные с внезапным удалением печенью и селезенкой из общего кровообращения значительного количества эритроцитов. Секвестрационные кризы вызывают у больных резкую слабость, уменьшение количества эритроцитов и содержания гемоглобина при отсутствии признаков гемолиза.

У больных, доживших до зрелого возраста, в анамнезе имеются указания на перенесенные повторные гемолитические кризы, костно-суставные проявления и инфаркты легких. Наряду с этим известны случаи, когда серповидноклеточная анемия в детском и юношеском возрасте проявлялась в более легкой форме.

У женщин, страдающих серповидноклеточной анемией, отмечаются позднее начало менструации, частое наступление самопроизвольных аборт и преждевременных родов, беременность протекает с такими осложнениями, как нарушение мозгового кровообращения, развитие сердечной недостаточности и т. д.

Картина крови больных серповидноклеточной анемией характеризуется наличием нормохромной, реже гипохромной, анемии. Количество эритроцитов в зависимости от тяжести анемии может варьировать в пределах $3,5 \times 10^{12}/л$ — $1,0 \times 10^{12}/л$. Выявляются ретикулоцитоз, лейкоцитоз со сдвигом до миелоцитов, бывает повышено содержание непрямого билирубина. В мазках периферической крови обнаруживаются анизопойкилоцитоз, анизохромия и базофильная пунктация эритроцитов, нередко встречаются мишеневидные эритроциты и нормобласты. Серповидные эритроциты в этих мазках встречаются редко. В миелограмме определяется раздражение красного ростка. Срок циркуляции меченных хромом-51 эритроцитов бывает укороченным.

Для диагностики серповидноклеточной анемии используется ряд лабораторных тестов. Из них наиболее простой и доступной является проба на серповидность эритроцитов, которую можно проводить в следующих вариантах.

На основании пальца обследуемого накладывается жгут на 5 мин, затем из пальца берется кровь и исследуется под микроскопом без окраски. При наличии серповидноклеточной болезни под влиянием искусственно вызванной местной гипоксии аномальный гемоглобин эритроцитов восстанавливается и образует кристаллической формы тактоиды, серпообразно изменяющие форму клеток (рис. 79).

Серповидность лучше выявляет проба с метабисульфитом. Из пальца обследуемого берется капля крови, которая поме-

щается на предметное стекло, и к ней добавляется капля 2% свежезаготовленного раствора метабисульфита (или гипосульфита натрия). После перемешивания делают тонкий мазок, который покрывают обычным покровным стеклом, на края его наносят вазелин или парафин для создания герметичности. Мазок инкубируется в термостате при 37°. Оценка результата пробы производится микроскопированием мазка через 20 мин, через 1 ч и через сутки после инкубации.

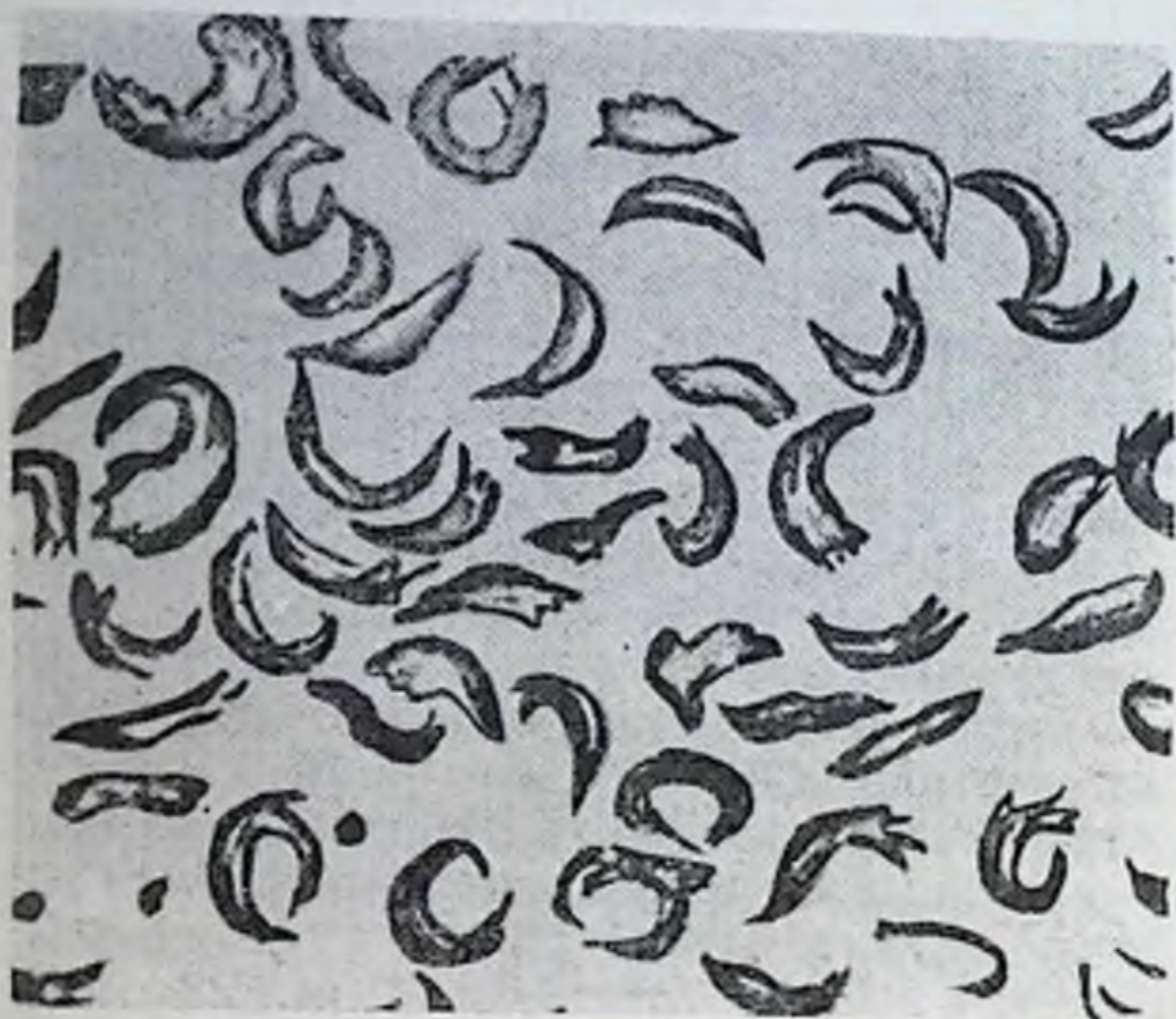


Рис. 79. Серповидные эритроциты (по Кононяченко и Юшковой, 1968).

У гомозигот серповидное изменение эритроцитов выявляется в течение первого часа, а у гетерозигот — через сутки.

В последние годы используется новый тест на помутнение (основанный на плохой растворимости HbS), который рекомендуется наряду или вместо пробы на серповидность эритроцитов.

Окончательный диагноз серповидноклеточной анемии устанавливается на основании электрофоретического разделения гемоглобина и семейно-генетического исследования.

Для серповидноклеточной анемии характерно выявление на электрофореграмме гемоглобина только HbS или его сочетания с HbF.

Дифференциальная диагностика серповидноклеточной болезни, в зависимости от характера клинических проявлений в каждом конкретном случае, проводится с желтухами различного происхождения и прежде всего с болезнью Боткина, ревматического и инфекционно-неспецифического типа полиартритами, малярией, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, патологией почек и т. д.

Особенности течения различных вариантов серповидноклеточной болезни

Гемоглобиноз S — талассемия (микродрепаноцитоз). Это двойное гетерозиготное состояние, возникающее при сочетании гетерозиготного носительства гена талассемии с носительством гена HbS. Обычно такое сочетание чаще встречается в тех районах, где имеется значительное распространение гена бета- или альфа-талассемии и гена HbS. Различают варианты этой патологии с тяжелым и легким течением. Первый из них наблюдается в случаях, когда HbS составляет 60—80%, одновременно с этим повышено содержание HbF, возможно и HbA₂, увеличена селезенка, второй — при HbS равном 40—50%, с отсутствием повышения HbA₂, HbF и увеличения селезенки.

Однако такое деление микродрепаноцитоза является весьма условным, так как встречаются случаи, когда прямая зависимость между тяжестью клиники и количеством аномального гемоглобина S отсутствует.

Существует предположение, что у компаундов HbS/ β -th возможны следующие мутации гена β -талассемии: полная блокада синтеза β -цепей (β^0 -th), значительное снижение синтеза β -цепей (β^+ -th) и частичное уменьшение синтеза β -цепей (β^{++} -th). Количественным определением HbA показано отсутствие последнего при HbS/ β^0 -th, снижение в разной степени при HbS/ β^+ -th и HbS/ β^{++} -th. Эти данные позволили констатировать, что отсутствие HbA не может служить критерием диагностики серповидноклеточной анемии.

Дифференциальная диагностика вышеуказанных форм HbS/ β -талассемии основывается на клинико-генеологических исследованиях и количественном определении HbA, который при различных мутациях β -th имеет разные значения.

Сочетание носительства гена HbS и гена β -талассемии всегда протекает значительно тяжелее, чем при отдельном течении этих состояний в гетерозиготной форме. Лабораторно у больных выявляются повышение осмотической резистентности эритроцитов, ретикулоцитоз, повышение уровня непрямой фракции билирубина.

Другие варианты гемоглобиноза S (гемоглобинозы SC, SD) по своим клиническим проявлениям почти идентичны с серповидноклеточной болезнью, но их отличает более доброкачественное течение.

При гемоглобинозе SC на электрофореграмме появляются HbS и HbC.

При гемоглобинозе SD проба на серповидность бывает положительной лишь у одного из родителей — носителя гена HbS, поэтому при данной форме гемоглобиноза решающее значение имеют семейно-генетические исследования.

Носительство гена серповидности. Гетерозиготное носительство аномального HbS описано впервые в 1924 г.

У носителей гена серповидности в эритроцитах от 15 до 45% гемоглобина составляет фракция S, остальную часть последнего — HbA. Носители аномального гена HbS в основном являются практически здоровыми, лишь у части из них патологический гемоглобин может проявиться в виде легкой формы серповидноклеточной анемии.

Если носители гена HbS подвергаются действию некоторых факторов (подъем на большую высоту, длительное пребывание под водой, общий наркоз и др.), способствующих возникновению в организме гипоксемического состояния, то их эритроциты приобретают серповидность. Это приводит к наступлению тяжелого гемолитического криза с развитием глубокой анемии.

Случаи носительства аномального гемоглобина чаще обнаруживаются при семейных обследованиях с помощью пробы на серповидность. Лица с серповидной аномалией не могут быть донорами крови и признаются не годными к военной службе.

Лечение. При серповидноклеточной анемии проводится в основном симптоматическое лечение. При наличии глубокой анемии показаны гемотрансфузии, иногда в сочетании с кортикостероидными и анаболическими гормонами.

Присоединение к заболеванию интеркуррентной инфекции требует назначения антибиотиков и гамма-глобулина.

При тромботических кризах рекомендуется назначать больным аспирин, болеутоляющие, седативные и сосудорасширяющие средства, а также вводить щелочные соли и жидкости. Последнее предупреждает развитие ацидоза.

Для профилактики истощения запасов фолиевой кислоты, которая в значительных количествах расходуется для нужд эритропоэза, при серповидноклеточной болезни требуется введение больших доз этого препарата.

Для профилактики возможного гемосидероза органов назначается десферал.

В стадии обострения больные должны находиться на постельном режиме, их пища должна содержать достаточные количества белков и витаминов. В случаях появления признаков гиперспленизма целесообразно производить спленэктомию.

Прогноз при серповидноклеточной анемии всегда серьезный. Носительство аномального HbS, если отсутствуют факторы, приводящие к развитию гипоксемического состояния, не создает опасности для жизни.

ТАЛАССЕМИИ

Первое описание талассемии было сделано в 1925 г. Cooley и Lee. В последующем это заболевание описывалось в литературе под различными названиями: средиземноморская анемия,

мишеневидноклеточная анемия, семейная микроцитемическая анемия, болезнь Кули и т. д.

В настоящее время талассемия представляется как гетерогенная группа гемоглобинопатий. В основе данной патологии лежит снижение синтеза полипептидных цепей, входящих в структуру нормального гемоглобина А.

Углубленные изучения структуры и закономерностей синтеза гемоглобина создали предпосылки к разработке классификации талассемий. В частности, предложенная Г. А. Алексеевым и Ю. Н. Токаревым (1976) классификация, построенная по генетическому принципу, подразделяет талассемии на следующие группы:

I. β -талассемия

А. A_2 -талассемия (формы: «немая», легкая, тяжелая)

Б. F (δ, β)-талассемия

В. A_2F -талассемия

II. α -талассемия (формы «немая», легкая, тяжелая)

III. Талассемиеподобные синдромы

А. Гемоглобинопатия Lероге

Б. Наследственное персистирование фетального гемоглобина (легкая и выраженная формы).

Талассемия встречается в гомо- и гетерозиготных формах, клинически делится на большую, промежуточную, малую и минимальную варианты.

Бета-талассемия

Гомозиготная бета-талассемия (большая талассемия, анемия Кули) характеризуется резким снижением образования HbA_1 , значительным увеличением содержания HbF , низким, нормальным или повышенным содержанием HbA_2 . Содержание HbF может колебаться от 30 до 90%, но иногда оно бывает ниже 10%.

Диагностика большой талассемии основывается на выявлении тяжелой гемолитической анемии, проявляющейся к концу первого года жизни ребенка, гепато- и спленомегалии (за счет этого, увеличения живота), монголоидности лица и башенного типа черепа, отставания ребенка в физическом развитии (рис. 80).

На фоне этих проявлений заболевания у больных зачастую выявляется желтушность, иногда бледность кожных покровов.

Рентгенологически обнаруживается симптом «ежика», или «щетки». По данным Э. З. Новиковой с соавт. (1974), существуют две формы большой талассемии — с симптомом «ежика» и без него. Установлено, что при увеличении содержания HbF симптом «ежика» положителен, а при увеличении процента HbA_2 он отрицателен. У детей в возрасте от 6 месяцев до 1 года, страдающих большой бета-талассемией, в мелких костях стоп, кистей выявляется истончение коркового слоя со вздутием кости и



Рис. 80. Внешний вид мальчика (7 лет), страдающего бета-талассемией.

образованием грубосетчатой структуры костного мозга. Начиная с первого года жизни, у них отмечается нарушение в развитии костей, которое быстро прогрессирует до периода полового созревания.

Длительно продолжающийся гемолиз, частые переливания крови приводят к развитию гемосидероза органов (печени и селезенки) и нарушению их функций.

В периферической крови больных с гомозиготной бета-талассемией обнаруживаются мишеневидные эритроциты (рис. 81, 82), отличающиеся от нормальных клеток малым содержанием гемоглобина и укороченным продолжительностью жизни. Кроме того, в мазке крови отмечается анизопойкицитоз и значительное содержание эритро- и нормобластов. Выявляется лейкопения (в период гемолитического криза, наоборот, наблюдается лейкоцитоз), число тромбоцитов почти не изменяется. Иногда возникает апластический криз или вторичный гиперспленизм. У части больных образуются язвы в области голеней.

Одним из характерных симптомов анемии Кули считается повышение осмотической стойкости эритроцитов.

Из признаков гемолиза чаще наблюдаются умеренный ретикулоцитоз, увеличение непрямой фракции билирубина, уробилинурия, гиперсидеремия, заболеванию нередко сопутствует образование билирубиновых камней в желчных путях и т. п.

По степени выраженности клинических проявлений различаются следующие формы заболевания: тяжелая, заканчиваю-

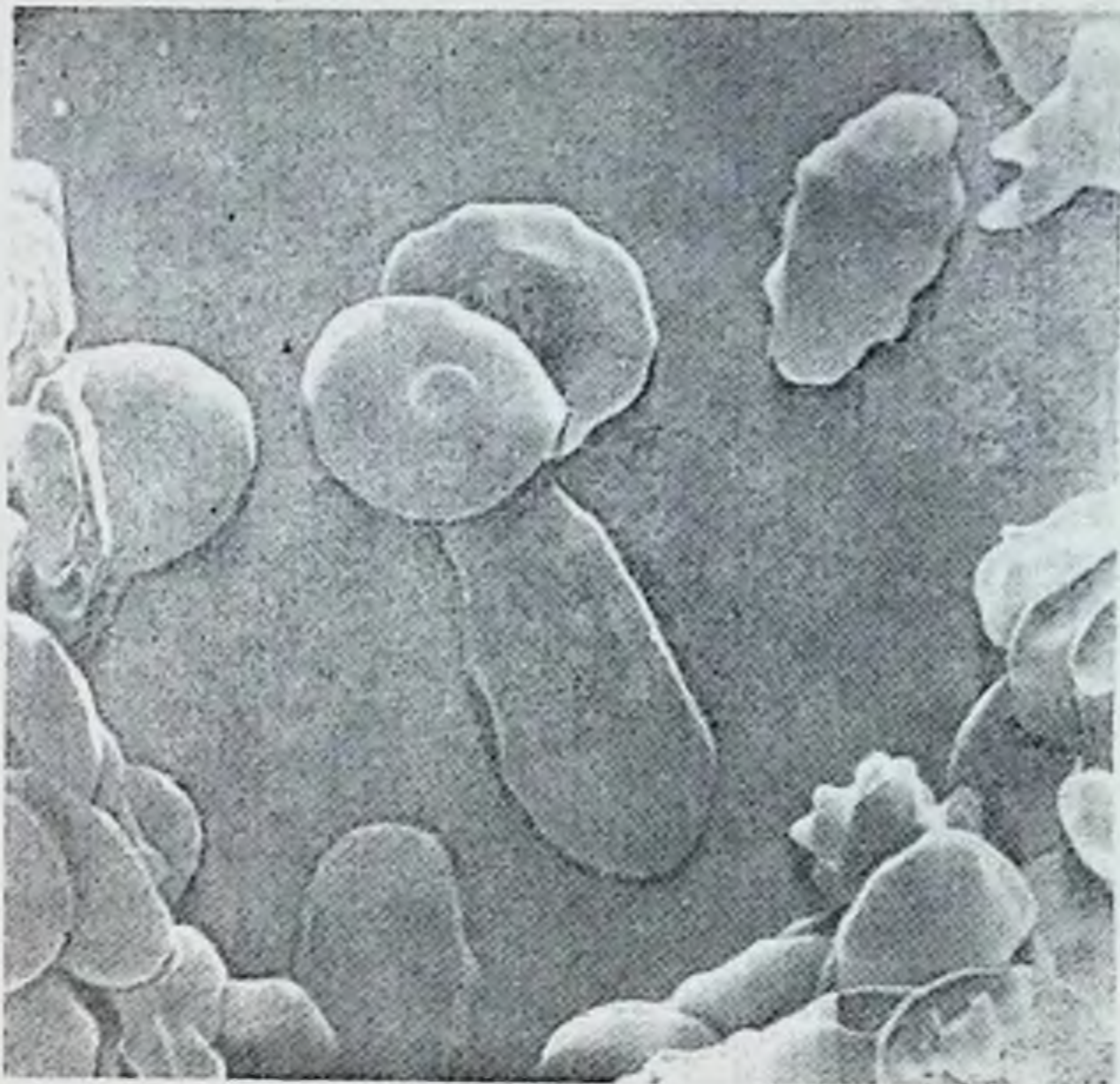


Рис. 81. Талассемия. Видны мишеневидная клетка, эритроцит в виде слезы, дискоциты со множественными выростами (ростровая электронная микроскопия).

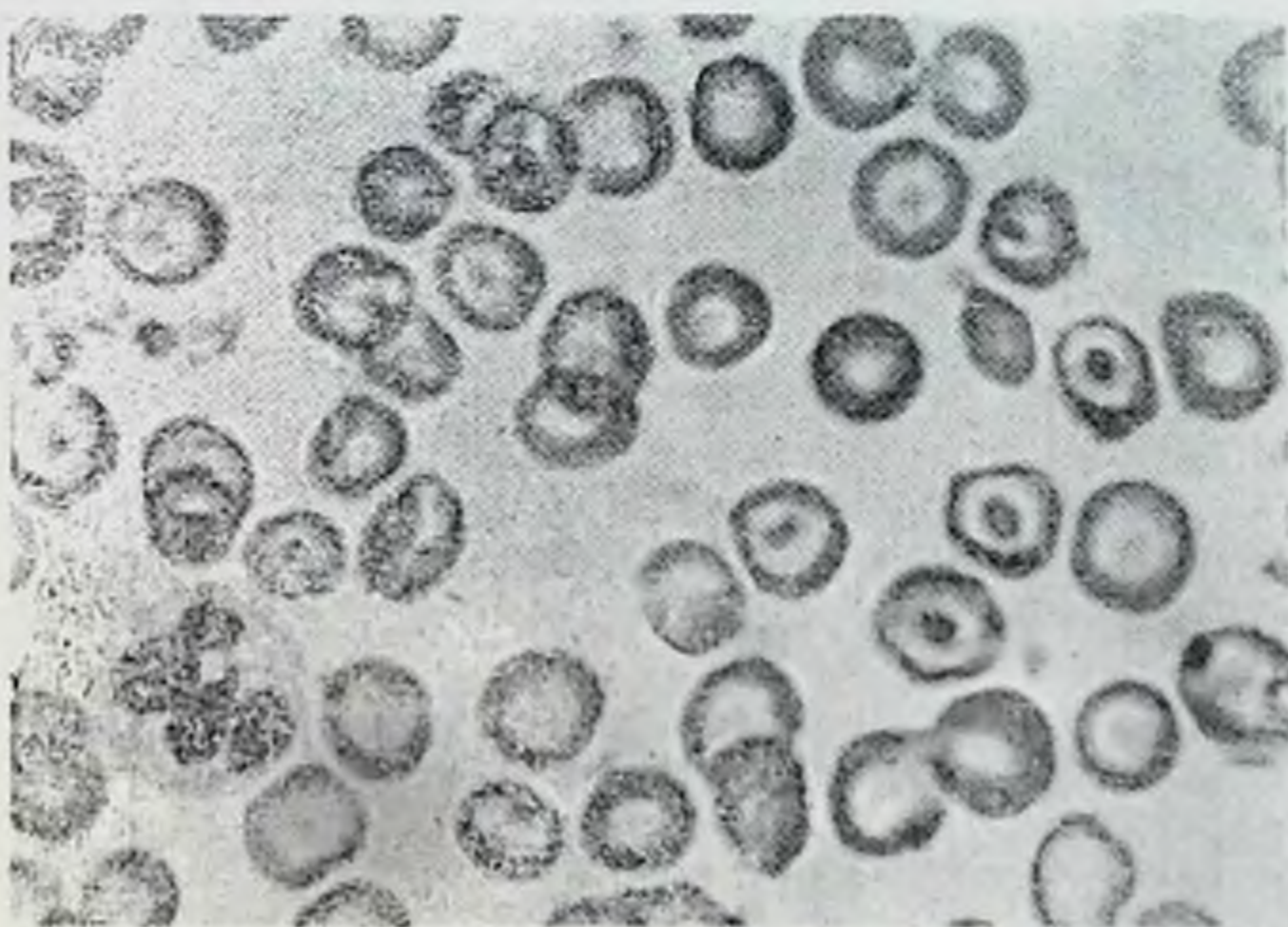


Рис. 82. Картина периферической крови больного бета-талассемией. Видны мишеневидные эритроциты.

шаяся смертью больного еще в периоде новорожденности, хроническая со средней тяжестью течения, при которой больные доживают до школьного возраста, и хроническая с более легким течением, при которой больные доживают до зрелого возраста.

Гомозиготная бета-талассемия является результатом унаследования ребенком от обоих родителей гена данной патологии (рис. 83).

Гетерозиготные формы бета-талассемий можно предположить при наличии таких признаков, как «беспричинная» гипохромная анемия, не поддающаяся длительному лечению препаратами железа, нормальное и повышенное содержание железа в сыворотке и депо, обнаружение мишеневидных, а также базофильно пунктированных эритроцитов, анизо- и пойкилоцитоза. У таких больных выявляется повышенная осмотическая резистентность эритроцитов к гипотоническим растворам хлористого натрия, увеличение селезенки, а иногда и печени.

Гетерозиготная β -(A_2)-талассемия развивается при наследовании только одного мутантного аллеля, обуславливающего снижение скорости синтеза β -цепей. Заболевание имеет как бессимптомные, так и манифестные формы, протекающие со спленомегалией и специфическими для талассемии костными изменениями. Отягощающими клиническое течение факторами являются беременность и инфекция.

У больных выявляется легкая гипохромная анемия, анизо- и пойкилоцитоз, мишеневидность эритроцитов, которые отличаются повышенной осморезистентностью. Электрофоретическое разделение гемоглобина (рис. 84), с последующим количественным определением его фракций, позволяет установить наличие увеличения количества HbA_2 (примерно, до 8% от общего гемоглобина), у части больных — HbF (до 5%). Замечено, что при наличии у больных β -талассемией сопутствующего железодефицитного состояния наблюдается снижение содержания HbA_2 , что создает определенные трудности в диагностике основного заболевания.

Гетерозиготная $\delta\beta$ -(F)-талассемия представляет собой результат мутации гена, вызывающего одновременное угнетение скорости синтеза δ - и β -цепей. При этой форме талассемии отмечается высокое содержание HbF при нормальном уровне HbA_2 . Клинические признаки и гематологические сдвиги аналогичны соответствующим показателям гетерозиготной β -талассемии.

Гомозиготные формы $\delta\beta$ -(F)-талассемии проявляются почти теми же клинико-гематологическими нарушениями, что и гомозиготная β -талассемия. У больных с этой формой заболевания обнаруживается только HbF .

A_2F -талассемия. Среди больных талассемией удается выделить лиц с гетеро- и гомозиготной формой A_2F -талассемии, у которых заболевание по клиническим и гематологическим пока-

зателям протекает почти идентично с β -талассемией, но имеет более мягкое течение.

Как показывают клинические наблюдения, среди больных бета-талассемией случаи большой талассемии встречаются реже,

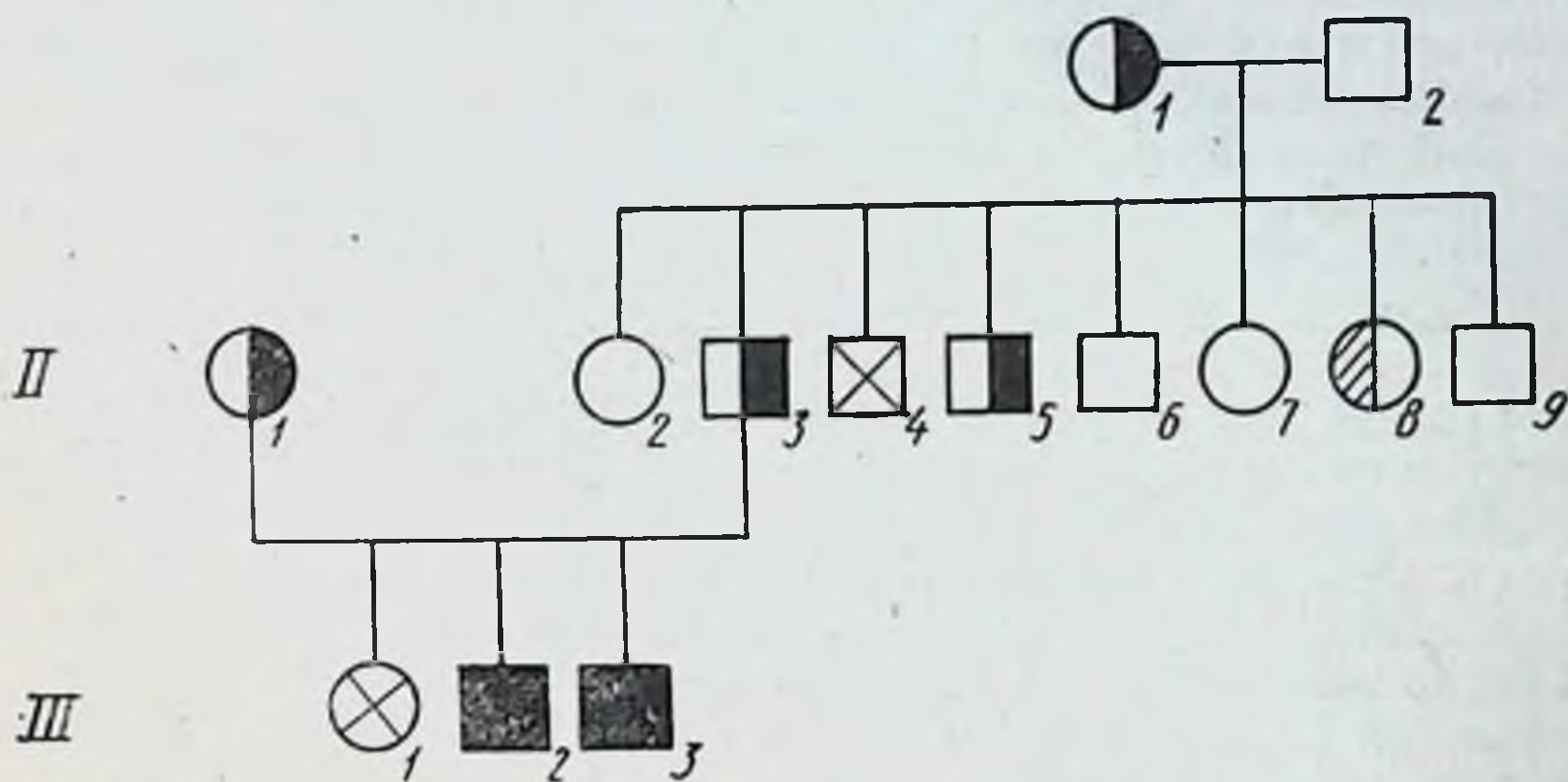


Рис. 83. Родословная больного β -талассемией.

I. 1—гетерозигота (бабушка пробанда по отцу). II. 1, 3, 5, 8—гетерозиготы (мать и отец пробанда, его дядя и тетя по отцу). III. 2—пробанд-гомозигота. III — гомозигота (брат пробанда).

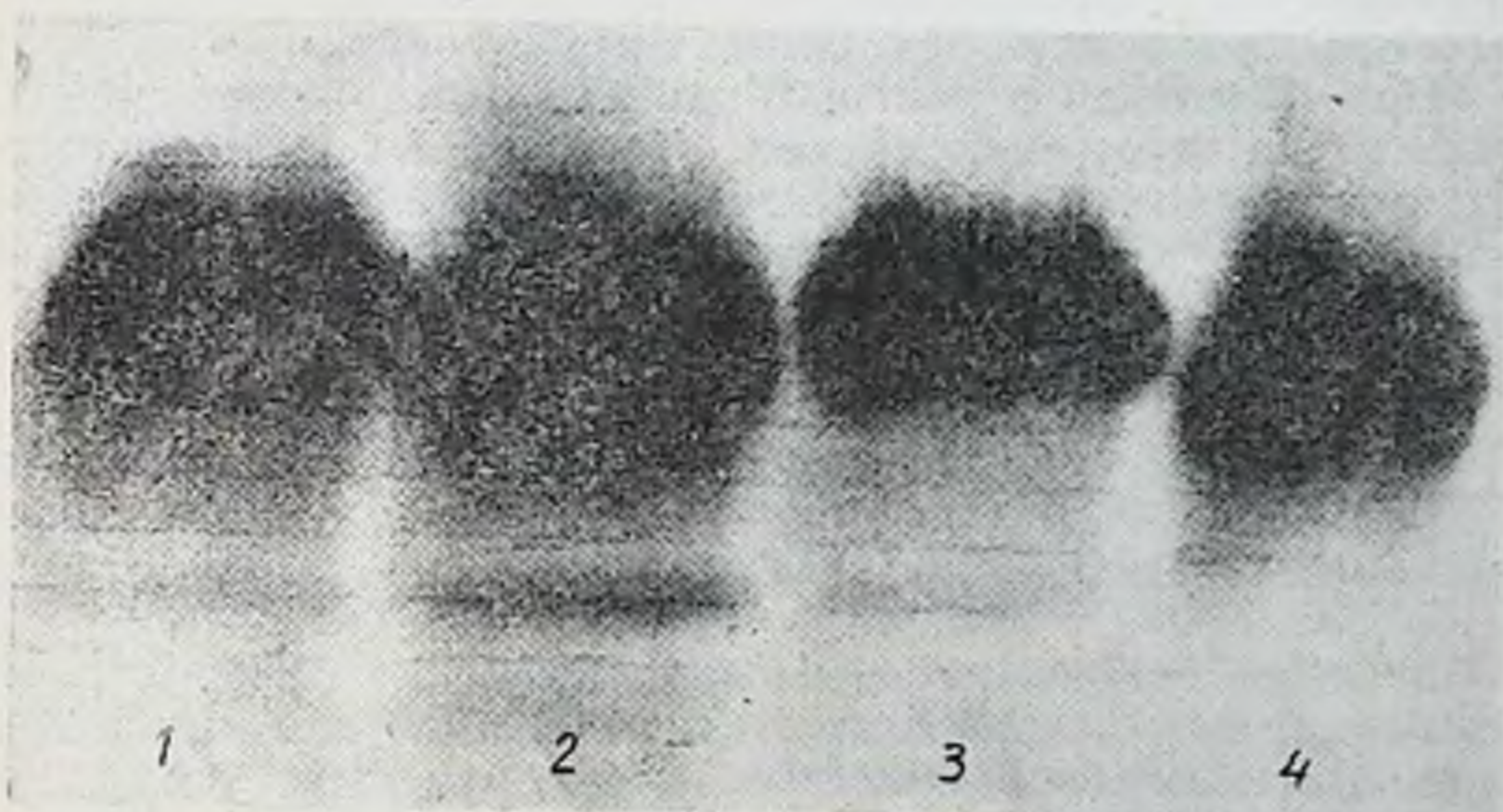


Рис. 84. Электрофореграммы гемоглобинов доноров, больной β -талассемией и новорожденного:

2—увеличение HbA_2 и HbF у больной. 4—увеличение HbF у новорожденного. 1, 3 — донор.

чем промежуточные и малые формы. Минимальная форма талассемии обнаруживается чаще при обследовании родственников больных большой, промежуточной и малой талассемией.

Большая талассемия (анемия Кули) от промежуточных и малых форм талассемии отличается высокой степенью выражен-

ности клинических проявлений. При минимальной форме бета-талассемии клинические проявления патологии отсутствуют. Ее характеризуют повышенная или нормальная осмотическая резистентность эритроцитов, наличие гипохромии. В мазке периферической крови обнаруживаются анизо- и пойкилоцитоз, единичные мишеневидные эритроциты. Отмечается снижение среднего содержания гемоглобина эритроцитов.

Для всех гетерозиготных форм бета-талассемии свойственно увеличение HbA_2 (в среднем до 5,1%), в части случаев и HbF (до 10%).

Дифференциальная диагностика бета-, дельта- бета- и A_2F -талассемий от схожих с ними состояний довольно трудна и не всегда своевременно проводится. Это связано, во-первых, с тем, что эти формы талассемий иногда расцениваются как другие формы гемолитических анемий, гепатоспленомегалические синдромы, железодефицитные анемии и т. д., во-вторых, они как заболевания, ставшие известными только за последние десятилетия, во многих местах лишь начинают приобретать значение в плане их диагностики и лечения, профилактики и изучения вопросов эпидемиологии.

В настоящее время для выявления талассемий используются следующие скринирующие тесты: изучение морфологии эритроцитов, определение среднего объема отдельного эритроцита и среднего содержания в нем гемоглобина, одномоментное определение осмотической резистентности эритроцитов.

При выявлении с помощью скринирующих тестов подозрительных на талассемию случаев установлению окончательного диагноза помогают методы определения фетального гемоглобина по Бетке и электрофоретическое разделение гемоглобина с последующим определением концентраций его фракций.

А л ь ф а - т а л а с с е м и я

Альфа-талассемия впервые описана в 1955 г. одновременно в Греции и США. В дальнейшем было установлено, что заболевание имеет довольно широкое распространение в районе Юго-Восточной Азии.

В основе альфа-талассемии лежит нарушение синтеза α -цепей. Поскольку данная цепь входит в состав всех нормальных фракций гемоглобина, при альфа-талассемии наблюдается равномерное снижение их.

В настоящее время выделяют следующие формы α -талассемии: водянка плода с гемоглобином Bart's (γ_4), гемоглобинопатия H(β_4), α -талассемия-1 и α -талассемия-2.

Водянка плода представляет собой гомозиготное состояние (по генам α -th-1), которое несовместимо с жизнью. Беременность в подобных случаях произвольно прерывается и у мертворожденных детей выявляются водянка мозга, гепатомегалия. Электрофоретическим исследованием гемоглобина обнаружива-

ется Hb Bart's (80—90%), сочетающийся со следами HbH. Относительная подвижность гемоглобинов, в том числе Hb Bart's и HbH, при электрофорезе на ацетат-целлюлозных пленках представлена на рис. 85. Предполагают, что у комбинаций по аллелям α -талассемии-1 и α -талассемии-2 развивается гемоглобинопатия H (промежуточная форма альфа-талассемии), проявляющаяся в виде гемолитической анемии различной степени выраженности. У больных обнаруживается увеличение селезенки, при тяжелых вариантах заболевания отмечаются признаки костных изменений. Уместно заметить, что при альфа-талассемии, в отличие от бетаталассемии, специфические костные изменения встречаются не постоянно, содержание сывороточного железа понижено. Картина периферической крови больных характеризуется понижением содержания гемоглобина, анизо- и пойкилоцитозом, иногда мишеневидностью эритроцитов, ретикулоцитозом и наличием внутриэритроцитарных включений.

У больных при электрофоретическом разделении их гемоглобина, наряду с HbA₁ и HbA₂, выявляется также H-фракция (рис. 86). Возможно обнаружение Hb Bart's (следы).

α -талассемия-1 (малая форма заболевания) возникает при сочетании гена α -th-1 с нормальным геном α -цепочкового синтеза. Она характеризуется наличием легкой анемии, умеренного анизо- и пойкилоцитоза, внутриэритроцитарных включений, повышенной осмотической резистентностью эритроцитов. У взрослых больных α -талассемией-1 гемоглобиновые фракции бывают в пределах нормы, у новорожденных выявляется Hb Bart's (5—10%).

α -талассемия-2 (минимальная форма заболевания) развивается при сочетании гена α -th-2 с нормальным геном α -цепочкового синтеза. Клинических проявлений не имеет. Лишь у новорожденных с α -талассемией-2 обнаруживается Hb Bart's в 1—2% случаев.

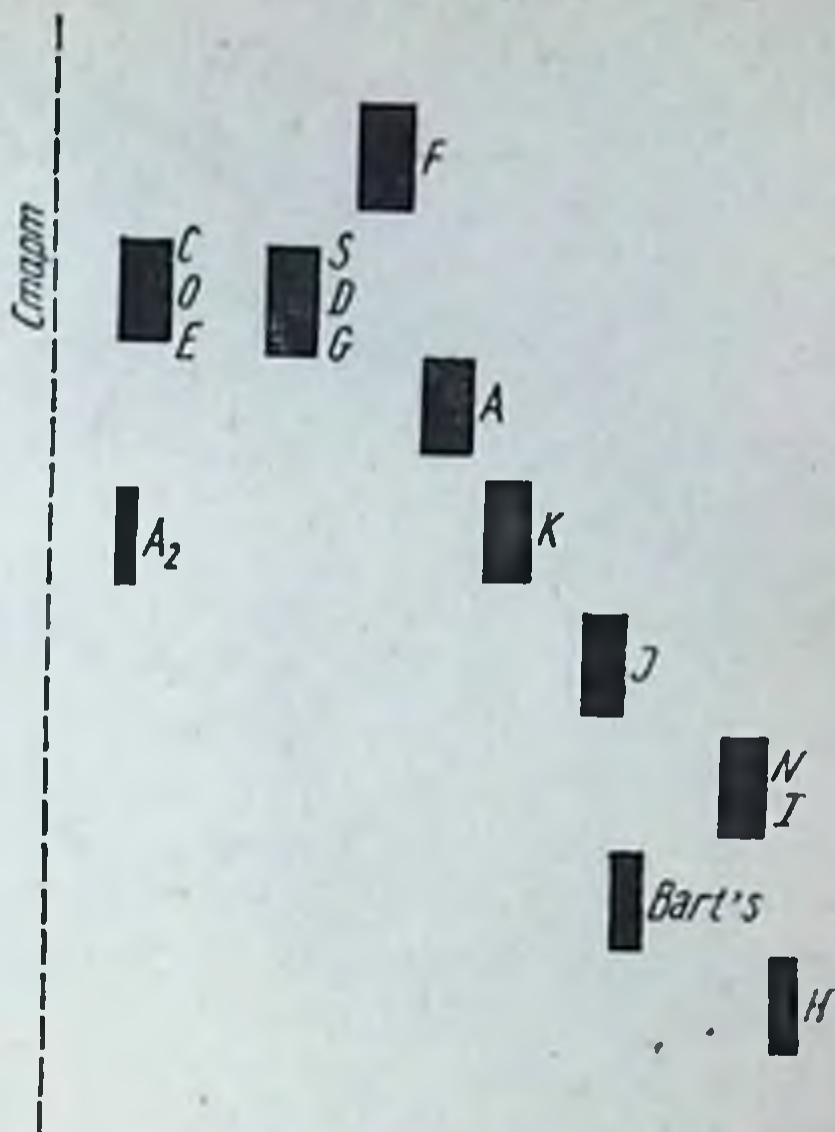


Рис. 85. Относительная подвижность гемоглобинов при электрофорезе на ацетатцеллюлозных пленках (трис ЭДТА-боратный буфер, pH-8.4) (по Schmidt, 1976).

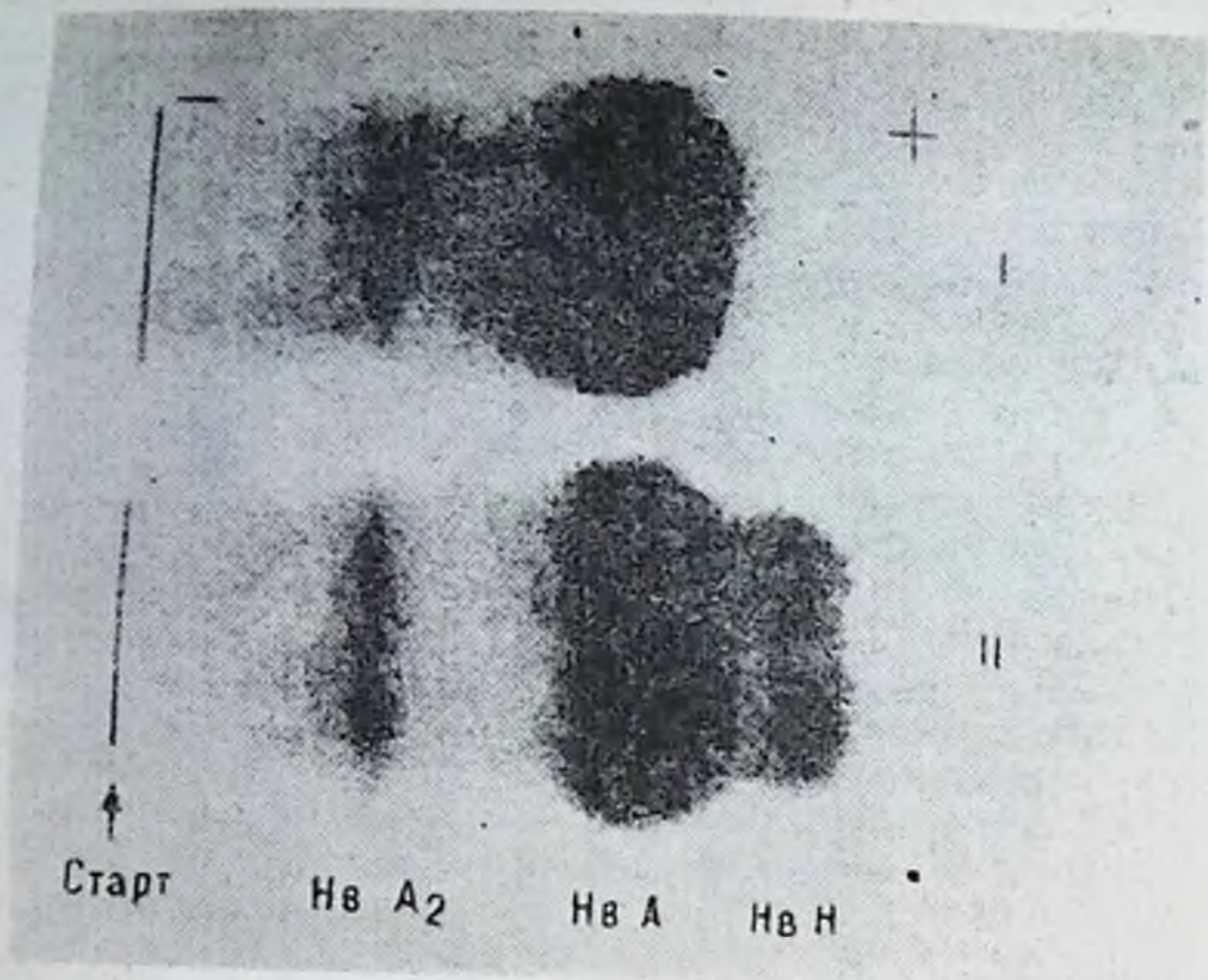


Рис. 86. Электрофореграмма гемоглобинов донора (I) и больного гемоглобинопатией Н (II) (по Н. А. Дидковскому, 1975). Определяется быстрая фракция.

Гетерозиготные формы α -талассемии выявляются у родственников больных гемоглобинопатией Н. Для достоверной диагностики их используется определение специфической активности альфа- и бета-цепей глобина.

Лечение. Переливание эритроцитарной массы (отмытой и размороженной), фолиевая кислота, спленэктомия.

Наследственное персистирование фетального гемоглобина. Эта аномалия сопровождается нарушением синтеза β - и δ -цепей. Однако, этот дефицит в достаточной степени компенсируется за счет интенсивно синтезируемых γ -цепей.

Наследственное персистирование HbF может иметь гомозиготную и гетерозиготную формы и обе они клинически ничем не проявляются. У гомозигот этой аномалии лабораторным исследованием обнаруживаются мишеневидные эритроциты, повышение осмотической стойкости эритроцитов, отсутствие А-фракций гемоглобина и, наоборот, повышение содержания фетального гемоглобина. Последний, в отличие от $\delta\beta$ -талассемии, имеет равномерное распределение в эритроцитах.

Следовательно, изложенный выше материал указывает на наличие четких критериев диагностики бета-, альфа-талассемий и наследственной персистенции фетального гемоглобина. Вместе с тем, диагностика этих состояний иногда может оказаться

нелегкой. В подобных случаях применяется метод определения скорости синтеза цепей глобина, основанный на использовании меченых аминокислот.

АНЕМИИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ НОСИТЕЛЬСТВОМ НЕСТАБИЛЬНЫХ ГЕМОГЛОБИНОВ

При некоторых аминокислотных замещениях в полипептидных цепях возникают не устойчивые к действию окислителей, нагревания и других факторов формы гемоглобина, получившие название нестабильных. К настоящему времени известно около 100 форм подобных гемоглобинов.

Диагностика. Клинически выделены следующие формы носительства нестабильных гемоглобинов:

- бессимптомное носительство нестабильного гемоглобина;
- гемолитическая анемия средней тяжести и признаками внутриклеточного гемолиза. У больных с данной формой анемии отмечаются желтушность склер, кожных покровов тела, увеличение размеров селезенки, постоянное или периодическое выделение темной мочи, снижение уровня гемоглобина до 80 г/л, ретикулоцитоз, укорочение продолжительности жизни меченных хромом-51 эритроцитов, раздражение красного ростка костного мозга и увеличение непрямой фракции билирубина;
- гемолитическая анемия тяжелой формы, сопровождающаяся значительным снижением содержания гемоглобина (ниже 80 г/л) и более выраженными признаками гемолитического синдрома.

Тяжелые формы гемолитической анемии отмечены у носителей нестабильных гемоглобинов *Vibba*, *HammerSmith* и др. Больные этой группы погибают до достижения половозрелого возраста, что исключает передачу от них тяжелых форм аномалии в другие поколения.

У носителей нестабильных гемоглобинов типа *Zügich* и *Togi* по развитию гемолитических кризов предшествуют приемы сульфаниламидных и ряда других препаратов.

Носительство нестабильных гемоглобинов наследуется по доминантно-аутосомному типу. Все описанные в литературе больные являются гетерозиготными носителями нестабильных гемоглобинов. Известны ряд спорадических случаев, в которых нестабильный гемоглобин не обнаруживался у родителей пробанда. Это явление рассматривается как результат вновь возникшей мутации у самого пробанда.

Диагностика манифестных форм носительства нестабильных гемоглобинов основывается на выявлении общих признаков, характерных для гемоглобинопатий (анемия, чаще нормохромного, реже гипохромного, типа, анизо- и пойкилоцитоз, мишеневидность и базофильная пунктация эритроцитов, ретикулоцитоз, внутриклеточный гемолиз с преимущественной секвестрацией

эритроцитов в селезенке, увеличение содержания непрямой фракции билирубина, повышенный гемолиз, частично корригируемый глюкозой и др.), и специфичных для нестабильных гемоглобинов проявлений. К последней группе признаков относятся обнаружение внутриэритроцитарных включений при окраске бриллиантовым крезильным синим и телец Гейнца при окраске с кристалл фиолетовым и другими красками, выявление термолabileных форм гемоглобина по видоизмененной Н. А. Дидковским и др. методике Dacie et al., повышенного метгемоглобинообразования и содержания диппиролов (мезобилифусцина). Методики исследования вышеперечисленных тестов подробно изложены в справочниках по лабораторному делу.

Из известных в настоящее время видов нестабильных гемоглобинов большая часть при электрофоретическом разделении гемоглобина имеет подвижность, меньшую, чем HbA. Однако, нормальная электрофоретическая картина не позволяет исключить наличие данной аномалии гемоглобина, поскольку многие нестабильные гемоглобины имеют не отличающуюся от HbA подвижность.

Описанные лабораторные методы позволяют с достаточной степенью точности установить диагноз наследственной гемолитической анемии, обусловленной носительством нестабильного гемоглобина, но не дают возможности идентифицировать аномальный гемоглобин. Для этого необходимо применение метода пептидных карт, позволяющего установить место и характер аминокислотной замены.

Носительство нестабильного гемоглобина необходимо дифференцировать, в первую очередь, с одной из форм α -талассемии—гемоглобинопатией H, при которой аминокислотные замещения отсутствуют, но отмечается снижение скорости синтеза α -цепей глобина. В результате значительного избытка β -цепей они образуют молекулу, состоящую из 4 β -цепей — HbH, который неустойчив и дает положительные тесты на нестабильность.

Большинство нестабильных гемоглобинов обычно не отличается подвижностью от HbA или имеют меньшую электрофоретическую подвижность, однако все они отстают от HbH. Кроме того, для гемоглобинопатии H характерны выраженная мишеневидность и гипохромия эритроцитов, тогда как при носительстве нестабильного гемоглобина анемия чаще носит нормохромный характер. При гемоглобинопатии H выявляется (как и при других формах талассемии) заметное повышение содержания железа в сыворотке и в депо. Если при гемоглобинопатии H имеет место значительное снижение скорости синтеза α -цепей, то при носительстве нестабильного гемоглобина она бывает нормальной. Дифференциальная диагностика носительства нестабильных гемоглобинов и бета-талассемий бывает за-

труднительной, если у носителей нестабильного гемоглобина обнаруживается увеличение А₂- и F-фракций гемоглобина. В таких случаях β-талассемию отличает наличие выраженной гипохромии. Внутриэритроцитарные включения при бета-талассемии бывают в большом количестве клеток и единичными.

Лечение. Тактика лечения носительства нестабильного гемоглобина исходит из патогенеза гемолиза. При носительстве нестабильного гемоглобина значительная роль в разрушении эритроцитов придается образующимся в них тельцам Гейнца, представляющим собой выпавшие в осадок денатурированные цепи глобина, иногда целиком денатурированный метгемоглобин.

В части случаев селезенка отщепляет часть мембраны вместе с тельцами Гейнца. Потеря поверхности эритроцита ведет к нарушению прочности и укорочению продолжительности его жизни. Поэтому при носительстве нестабильного гемоглобина рекомендуется спленэктомия, которая, по данным литературы, у значительного числа описанных больных эффективна.

По наблюдениям Л. И. Идельсона (1976), введение флави-надениндинуклеотида или прием рибофлавина повышает у больных содержание восстановленного глутатиона, концентрация которого при носительстве нестабильных гемоглобинов бывает сниженной.

Для предупреждения гемолитических кризов носители нестабильных гемоглобинов должны избегать приема лекарств-окислителей (сульфаниламиды, анальгетики, нитрофураны и др.), провоцирующих гемолиз.

ПРИБРЕТЕННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

АУТОИММУННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Иммунные гемолитические анемии могут возникать под влиянием антиэритроцитарных изо- и аутоантител, поэтому они подразделяются на изоиммунные и аутоиммунные группы.

К изоиммунной группе относятся гемолитические анемии новорожденных, обусловленные АВО и резус-антигенной несовместимостью между матерью и плодом. Сюда же причисляют посттрансфузионные гемолитические анемии, связанные с антигенным несовпадением по системам АВО, резус и редким антигенам.

К аутоиммунной группе относятся гемолитические анемии, связанные с образованием антител к собственным неизменным антигенам эритроцитов. Ниже будут представлены данные, касающиеся только этой группы гемолитических анемий.

Распространенность. По данным некоторых исследователей, частота обнаружения аутоиммунных гемолитических анемий составляет 1 случай на 75—80 тыс. населения. В общей группе гемолитических анемий аутоиммунные гемолитические анемии представляют одну из частых форм.

Этиология и патогенез. Этиология аутоиммунных гемолитических анемий неоднородна.

Формирование современных представлений о причинах развития аутоиммунных гемолитических анемий базировалось на тех знаниях, которые накопились в области неинфекционной иммунологии.

Как известно, опытами И. И. Мечникова, его учеников и последователей было показано, что против любых тканей организма могут выработаться антитела, оказывающие вредное (цитотоксическое) влияние на клетки. В настоящее время известен ряд заболеваний, в основе патогенеза которых лежит аутоиммунный механизм. Вместе с тем истинный механизм самого процесса аутоиммунизации пока не раскрыт.

Для объяснения механизмов развития аутоиммунного заболевания был выдвинут ряд теорий, среди которых наибольшую популярность получила клонально-селекционная теория иммунитета (или концепция «запрещенных» клонов), разработанная Ф. Бернетом. Согласно этой теории предполагалось, что толерантность к собственным антигенам закладывается еще в эмбриональном периоде, когда обычно клон клеток при контакте с антигеном удаляется последним. В случае сохранения элиминирующейся иммунокомпетентной клетки происходит выработка антител против собственных клеток организма.

W. Dameshek (1966), развивший клонально-селекционную теорию, установил, что в механизме аутоиммунных болезней определенную роль играют и патологические изменения в самом иммунологическом аппарате, перестающем распознавать «свое» и «чужое». В норме иммунный механизм распознавания «чужого» постоянно элиминирует «запрещенные» клетки или клоны «запрещенных» клеток, предотвращая какие-бы то ни было аутоиммунные расстройства. Существующий гомеостаз может нарушаться при активизации образования «запрещенных» клонов или вследствие нарушения иммунных механизмов их удаления.

Таким образом, исходя из основных положений клонально-селекционной теории, в настоящее время предполагается следующая схема развития аутоиммунных болезней: нарушение гомеостатического механизма, поддерживающего иммунологическое постоянство внутренней среды организма → появление и накопление «запрещенного» клона, агрессивного против нормальных антигенов тела, → аутоиммунная реакция этого клона против тех или иных нормальных тканей → развитие длительно текущего самоподдерживающегося аутоиммунного поражения.

В настоящее время существует несколько взглядов на механизм развития аутоиммунных гемолитических анемий.

Клонально-селекционная теория аутоиммунную гемолитическую анемию рассматривает как результат сохранения иммунокомпетентной клетки, удаляемой обычно в эмбриональном пери-

оде. Эта клетка обладает способностью к выработке антител против собственных эритроцитов.

Согласно теории W. Dameshek, иммунокомпетентная клетка, подвергаясь соматической мутации, приобретает способность синтезировать антитела к антигену аутологичных эритроцитов, распознаваемого как «чужой».

В разделе «Иммуногематология» было отмечено, что современные представления об иммунном ответе базируются на участии в этом процессе больших мононуклеарных клеток, моноцитов-макрофагов, лимфоцитов тимусного (Т) и костномозгового (В) происхождения, стволовой клетки. В частности, макрофагальные клетки выполняют функцию подготовки антигена. Т-лимфоциты несут антиген распознающую роль, В-лимфоциты — обеспечивают антителообразующую функцию. Стволовая клетка увеличивает количество Т- и В-лимфоцитов. Функциональный синергизм Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и макрофагов-моноцитов обеспечивает оптимальный иммунный ответ.

По современным представлениям, толерантность в низких дозах антигена индуцируется у Т-клеток, тогда как толерантность в высоких дозах антигена обусловлена поражением как Т-, так и В-лимфоцитов. Предполагается, что такой механизм толерантности распространяется как на чужеродные антигены, так и на аутоантигены.

При аутоиммунных гемолитических анемиях имеет место срыв иммунологической толерантности на неизменные антигены собственных эритроцитов. Иногда такой срыв может наступить и на антигены, имеющие сходные с эритроцитами детерминанты. Антитела, образующиеся против подобных антигенов, способны вступать во взаимодействие и с неизменными антигенами собственных эритроцитов.

Патогенез аутоиммунных гемолитических анемий зависит от серологической характеристики антител, обусловивших их развитие. Исходя из этого, вопросы патогенеза гемолиза будут освещены при описании отдельных серологических вариантов аутоиммунной гемолитической анемии.

Классификация. В настоящее время большое признание получил серологический принцип деления аутоиммунных гемолитических анемий, согласно которому, в данной группе заболеваний различаются формы, обусловленные неполными тепловыми агглютинами, тепловыми гемолизинами, холодowymi агглютинами и двухфазными холодowymi гемолизинами (типа Доната—Ландштейнера).

Кроме того, предлагается выделять самостоятельную форму гемолитических анемий с антителами против антигена нормобластов костного мозга (Л. И. Идельсон, 1975) и аутоиммунную гемолитическую анемию, обусловленную антиэритроцитарными аутоантителами, для диагностики которой рекомендуется

использование оригинальной пробы аутоэритрофагоцитоза (С. М. Бахрамов, 1978).

Все аутоиммунные гемолитические анемии делятся на идиопатические и симптоматические. По локализации же деструкции эритроцитов в данной группе анемий различают варианты с внутрисосудистым и внутриклеточным гипергемолизом.

Диагностика аутоиммунных гемолитических анемий должна основываться прежде всего на целенаправленно и тщательно собранных анамнестических данных и факте обнаружения при внимательном осмотре больного клинических проявлений заболевания. Однако окончательный диагноз конкретных форм аутоиммунных гемолитических анемий удается установить с помощью серологических проб, выявляющих те или иные разновидности антител.

Гемолитические анемии, обусловленные неполными тепловыми агглютинами. Неполные тепловые агглютинины являются наиболее частой разновидностью антител, способных вызывать развитие аутоиммунных гемолитических анемий. Эти антитела относятся к IgG, редко могут быть IgM, IgA. Для их фиксации на эритроцитах присутствие комплемента (фракций C₃ и C₄) не требуется. У части больных наблюдается положительное выпадение реакции Вассермана, имеющее неспецифическое происхождение.

У больных с аутоиммунной гемолитической анемией, вызванной тепловыми агглютинами, собственные эритроциты, проходя через селезенку, теряют часть своей поверхности. Эти клетки, обладая способностью восстанавливать целостность поверхности, приобретают форму сфероцитов, которым свойственны повышенная ломкость и легкая разрушаемость в селезенке.

Гемолитические анемии с неполными тепловыми агглютинами могут проявиться остро, подостро и хронически.

В случаях острого начала заболевания у больных появляются быстро нарастающая слабость, одышка и сердцебиение; наблюдаются боли в области сердца, иногда в пояснице, повышение температуры и рвота. Эти проявления заболевания сочетаются с интенсивно развивающейся желтухой.

Больные с подострым развитием процесса предъявляют жалобы на общую слабость, повышение температуры, боли в суставах. Они часто бледны и желтушны.

При хроническом течении заболевания больные отмечают относительно удовлетворительное самочувствие даже при наличии значительной анемии, что обусловлено их адаптацией к гипоксии. Они могут долгое время не обращаться к врачу.

Чаще встречаются больные с хронической формой гемолитической анемии, обусловленной неполными тепловыми агглютинами. Она характеризуется постепенным нарастанием малокровия, резко выраженными гемолизом и желтухой, в большинстве случаев отмечается увеличение селезенки, иногда и пе-

чени. Заболевание обычно носит длительный характер с чередованием периодов обострения и ремиссии. Наряду с этим наблюдаются случаи с более тяжелым течением процесса. Эта форма аутоиммунной гемолитической анемии носит нормохромный, а в отдельных случаях, гиперхромный характер. У больных при тяжелых гемолитических кризах содержание гемоглобина имеет тенденцию к резкому снижению (до 20 г/л и ниже). У большинства больных обнаруживается умеренный ретикулоцитоз, хотя возможны различные колебания содержания ретикулоцитов. Описаны случаи гемолитических анемий с неполными тепловыми агглютинами, протекавшие с ретикулоцитопенией.

По морфологической характеристике эритроцитов различают варианты с макроцитозом и микросфероцитозом. В периферической крови больных возможно появление нормобластов. Скорость оседания эритроцитов в большинстве случаев ускорена. Содержание лейкоцитов при хронической форме гемолитических анемий бывает нормальным, при острых формах возможен лейкоцитоз, достигающий иногда высоких цифр (до 50 тыс.) и сопровождающийся значительным сдвигом влево. При описываемой форме аутоиммунных гемолитических анемий иногда может иметь место также лейкоцитопения.

Содержание тромбоцитов обычно нормальное. При синдроме Фишера—Ивенса аутоиммунная гемолитическая анемия сочетается с тромбоцитопенией аутоиммунного происхождения.

Костный мозг больных характеризуется раздражением красного ростка. В отдельных случаях он содержит мегалобласты. У преимущественной части больных осмотическая резистентность эритроцитов оказывается сниженной. Последнее особенно характерно для больных, в периферической крови которых содержится значительное число микросфероцитов.

Кислотная эритрограмма больных имеет следующие сдвиги: процент повышенистойких эритроцитов значительно увеличен за счет уменьшения среднестойких и пониженностойких. Левая ветвь кривой кислотного гемолиза становится более пологой по сравнению с нормой; время полного гемолиза изменяется незначительно (составляет 7,5—8 мин).

Содержание билирубина увеличено за счет непрямой фракции. Повышено и содержание стеркобилина в кале.

При этой форме гемолитических анемий отмечается повышение содержания IgG, изредка IgM и IgA.

В комплексе диагностических критериев ведущее место занимает проба Кумбса. Неполные тепловые агглютинины обнаруживаются с помощью прямой пробы Кумбса с поливалентной антиглобулиновой сывороткой. При положительном выпадении данного теста с помощью отдельных антисывороток (анти-IgG, анти-IgM и т. д.) уточняется, к какому классу иммуноглобулинов относятся выявляемые антитела.

При данной форме аутоиммунной гемолитической анемии не

всегда проба Кумбса бывает положительной. Это объясняется тем, что при содержании на поверхности эритроцитов менее 500 фиксированных молекул иммуноглобулина G она оказывается негативной. Подобное явление наблюдается обычно у больных с хронической формой аутоиммунной гемолитической анемии или перенесших острый гемолиз. Кумбс-негативными оказываются и случаи, когда на эритроцитах фиксированы антитела, принадлежащие к IgA или IgM (по отношению которых поливалентная антиглобулиновая сыворотка менее активна).

Для обнаружения антиэритроцитарных антител, особенно в случаях небольшого их содержания, недавно А. М. Оловниковым, Л. И. Идельсоном и другими рекомендована агрегат-гемагглютинационная проба. Она, по данным авторов, во много раз чувствительнее, чем проба Кумбса.

Гемолитическая анемия, обусловленная тепловыми гемолизинами. Изредка гемолитическая анемия бывает связана с тепловыми гемолизинами, с оптимумом их действия 37°. Доминирующим признаком данной формы анемии является наличие гемоглобинурии, что клинически проявляется выделением мочи черного цвета. Заболевание протекает с чередованием периодов острого гемолитического криза и ремиссий. Гемолитический криз приводит к развитию у больных анемии, ретикулоцитоза, в отдельных случаях — тромбоцитоза и увеличению селезенки. Кроме того, отмечается повышение непрямой фракции билирубина, гемосидеринурия. Методом обработки донорских эритроцитов папаином удается обнаружить у больных монофазные гемолизины. У некоторых больных оказывается положительной и проба Кумбса.

Провоцирующими острым гемолитическим кризом факторами являются трансфузия крови, менструации и т. д. Холод при этой форме гемолитической анемии не обладает провоцирующим гемолиз действием.

Гемолитические анемии, обусловленные холодowymi агглютинионами. Холодовая гемагглютининовая болезнь имеет хроническое течение. Она развивается в случаях резкого повышения титра холодowych гемагглютининов, имеющих в норме у значительной части людей в низких титрах (ниже 1:32), относится к числу редких форм гемолитических анемий. Различают идиопатические и симптоматические формы заболевания. Идиопатическая форма холодовой гемагглютининозой болезни чаще встречается у взрослых (преимущественно у пожилых), а симптоматическая — у детей. Ведущим проявлением болезни является чрезмерно повышенная чувствительность больных к холоду. Холод у лиц с холодовой гемагглютининозой болезнью вызывает посинение и побеление пальцев рук и ног, ушей, кончика носа, что связано с расстройством периферического кровообращения и приводит у некоторых больных к развитию синдрома Рейно, а у некоторых — к развитию

тромбофлебитов, тромбозов и трофических изменений вплоть до акрогангрены. Иногда наблюдается холодовая крапивница.

Полагают, что возникновение вазомоторных расстройств связано с образованием при охлаждении крупных внутрисосудистых конгломератов из агглютинированных эритроцитов с последующим спазмом сосудистой стенки.

Сосудистые нарушения у больных сочетаются с усиленным гемолизом агглютинированных эритроцитов, носящих преимущественно внутриклеточный характер.

Из клинических проявлений заболевания следует также отметить встречающееся у определенной части больных увеличение печени и селезенки.

Гемограмма больных характеризуется наличием лишь умеренно выраженной анемии нормохромного или гиперхромного типа. Наблюдается ретикулоцитоз, количество лейкоцитов и тромбоцитов — в пределах физиологических колебаний.

Холодовой гемагглютининовой болезни свойственна агглютинация эритроцитов, возникающая при комнатной температуре и исчезающая при подопревании.

При этом заболевании увеличена скорость оседания эритроцитов, незначительно повышено содержание непрямой фракции билирубина, наблюдаются высокий титр полных холодových агглютининов (выявляемый методом агглютинации в солевой среде), иногда признаки гемоглобинурии.

Следовательно, диагностика холодовой гемагглютининовой болезни основывается на комплексе анамнестических, клинических и лабораторных данных. При невозможности выполнения иммунологических тестов диагностическое значение приобретает провокационная проба с охлаждением, суть которой состоит в том, что в сыворотке крови, полученной от перетянутого жгутом пальца, после опускания его в ледяную ванну определяется повышенное содержание свободного гемоглобина.

Холодовая гемагглютининовая болезнь отличается от пароксизмальной холодовой гемоглобинурии тем, что при ней гемолитический криз и вазомоторные нарушения возникают только от переохлаждения тела и гемоглобинурия, начавшаяся в условиях холода, прекращается с переходом больного в теплое помещение.

Симптомокомплекс, свойственный холодовой гемагглютининовой болезни, может возникнуть на фоне различных острых инфекций и некоторых форм гемобластозов.

При идиопатических формах заболевания полного выздоровления не наблюдается. Прогноз при симптоматических формах зависит главным образом от тяжести основного патологического процесса.

Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия относится к числу редких форм гемолитических анемий. Ею заболевают лица обоего пола, чаще дети.

Патогенез описываемой формы аутоиммунной гемолитической анемии представляется следующим образом. Двухфазные гемолизины, впервые обнаруженные в 1904 г. Донатом и Ландштейнером у лиц с пароксизмальной гемоглобинурией, с охлаждением тела оседают на эритроциты больного и гемолитический эффект их наступает при переходе больного в теплое помещение.

Диагностика. У больных с пароксизмальной холодовой гемоглобинурией после пребывания их на холоде вначале могут появиться общее недомогание, головная боль, ломота в теле и некоторые другие неприятные ощущения. Вслед за этим начинается озноб, повышается температура, появляются тошнота и рвота. Моча приобретает черную окраску. Одновременно с этим иногда появляются желтушность, увеличение селезенки и вазомоторные нарушения. На фоне гемолитического криза у больных обнаруживаются умеренная анемия, ретикулоцитоз, повышение содержания непрямой фракции билирубина, гемосидеринурия и протеинурия.

Следует подчеркнуть, что для пароксизмальной холодовой гемоглобинурии не характерна аутоагглютинация эритроцитов, постоянно наблюдающаяся при холодовой гемагглютинационной болезни.

Окончательный диагноз пароксизмальной холодовой гемоглобинурии устанавливается на основании обнаружения двухфазных гемолизинов по методу Доната—Ландштейнера.

Гемолитическая анемия, обусловленная эритроопсонинами. Существование аутоопсонинов к клеткам крови признается всеми. Рядом исследователей при приобретенной идиопатической гемолитической анемии, циррозе печени и гипопластической анемии с гемолитическим компонентом, лейкозах обнаружен феномен аутоэритрофагоцитоза и показано также, что в происхождении его принимают участие факторы, не вызывающие положительный тест Кумбса. Кроме того отмечено, что явление эритрофагоцитоза не наблюдается при наследственных формах гемолитических анемий и болезни Маркиафавы—Микели.

Патогенез. Опытами *in vitro* удалось установить, что в первой стадии эритрофагоцитоза один или более опсонизированных эритроцитов прилипали к поверхности лейкоцита (нейтрофилов и моноцитов). Во второй стадии эритрофагоцитоза лейкоцит дает тонкий поток цитоплазмы вокруг эритроцита, а в третьей стадии этот эритроцит опускается в цитоплазму лейкоцита. Стадии II и III повторялись с одним и тем же лейкоцитом несколько раз, охватывая от 2 до 8 эритроцитов. В IV стадии поглощенный эритроцит терял свою структуру и угасал в цитоплазме лейкоцита. В последней стадии фагоцитирующий лейкоцит становился неподвижным и на окрашенных мазках наблюдались только ядерные фрагменты этих клеток.

Установлено ярко выраженное различие между эритрофаго-

цитозными индексами прямых мазков из периферической крови больных и из инкубированных элементов (лейкоциты совместно с эритроцитами) крови: на прямых мазках эритрофагоцитоз не обнаруживался, тогда как на мазках инкубированных элементов четко выявлялся феномен аутоэритрофагоцитоза. Это явление находит свое объяснение в том, что в тестовой пробирке эритрофагов в несколько раз больше, чем в циркулирующей крови. Кроме того, вполне возможно, что многие лейкоциты, фагоцитировавшие эритроциты, разрушаются в процессе кровообращения или элиминируются в синусоидах печени и селезенки, а также в легочных капиллярах. Многие пораженные или измененные эритроциты *in vivo* удаляются из кровообращения с помощью макрофагов ретикулоэндотелиальной системы.

Диагностика. Приобретенная идиопатическая (Кумбс-отрицательная) гемолитическая анемия, сопровождающаяся положительным феноменом аутоэритрофагоцитоза, имеет хроническое течение. Периоды ремиссии, длящиеся иногда значительное время, сменяются гемолитическим кризом. Он проявляется развитием иктеричности склер, видимых слизистых, потемнением мочи, анемией, ретикулоцитозом и повышением непрямой фракции билирубина, в ряде случаев — увеличением селезенки и печени.

При симптоматических формах гемолитических анемий (при гипопластических анемиях, циррозе печени и т. д.) положительный феномен аутоэритрофагоцитоза сочетается с клинико-лабораторными признаками гемолиза. При лейкозах проба аутоэритрофагоцитоза нередко выпадает положительной и при отсутствии явных признаков гемолиза. Это дало основание предполагать возможное участие аутоэритрофагоцитоза в происхождении скрытого (оккультного) гемолиза при данном страдании.

Диагностика идиопатических и симптоматических гемолитических анемий, связанных с эритроопсонинами, исходя из того, что они по своим клиническим проявлениям имеют большое сходство с гемолитической анемией, обусловленной неполными тепловыми агглютининами, и возможности сочетания эритроопсонинов с другими антиэритроцитарными антителами, должна быть проведена весьма объективно, основываясь на результатах оригинальной пробы аутоэритрофагоцитоза. Так, в случаях идиопатических и симптоматических гемолитических анемий выявление положительной пробы аутоэритрофагоцитоза, при отсутствии данных, указывающих на наличие других форм аутоиммунных гемолитических анемий (включая и результаты пробы Кумбса), дает основание отнести их к гемолитической анемии, обусловленной эритроопсонинами. Диагностическая проба аутоэритрофагоцитоза проводится в прямом и непрямом вариантах. Прямая проба: 0,2 мл лейкоцитной массы больного вносится в узкую агглютинационную пробирку и инкубируется в течение часа при температуре 37° С. Непрямая проба: 0,2 мл лейкомассы

O(1) резус-положительной крови донора + 0,1 мл сыворотки крови больного вносятся в узкую агглютинационную пробирку и смесь инкубируется при тех же условиях, как при прямой пробе. В контрольных опытах используется лейкомаасса и сыворотка O(1) Rh+ донорской крови в тех же соотношениях. В реакциях применяются сыворотки свежей заготовки и лейкоциты хорошей подвижности. Выделение последних производится на антикоагулянте. В опытных и контрольных пробах из осадка элементов крови готовят мазки, фиксируемые по Май—Грюнвальду—Гимза. В окрашенных мазках подсчитывается количество фагоцитов (на 500 клеток нейтрофилов и моноцитов), содержащих эритроциты (рис. 87). В норме индекс фагоцитоза (отношение лейкоцитов, фагоцитировавших эритроциты, ко всему их подсчитанному количеству) не превышает 0,1%.

В настоящее время установлено, что патологическое влияние антител зависит от подкласса Ig. При фиксации на поверхности эритроцитов IgG₃ или IgG₁ происходит процесс опсонизации. Сенсибилизированные таким путем эритроциты легко подвергаются фагоцитозу как циркулирующими, так и стационарного типа фагоцитами.

Иммуногемолитические анемии, обусловленные приемом лекарств. В последние годы в группе аутоиммунных гемолитических анемий выделяется форма, связанная с приемом медикаментов (стибофен, хиини, допегит, сульфаниламидные препараты, пенициллин, тетрациклин, цепорин и др.).

Патогенез большинства анемий медикаментозного происхождения представляется следующим образом. Лекарства, способные вызывать гемолиз, образуют комплекс со специфическим гетероантителом, затем оседают на эритроциты и присоединяют к себе комплемент. Последний и приводит к разрушению эритроцитов. Такое объяснение механизма медикаментозно обусловленных гемолитических анемий подтверждается выявлением на эритроцитах больных комплемента при отсутствии на них иммуноглобулинов.

У больных с описываемой формой гемолитической анемии наблюдается острое начало заболевания, протекающего с признаками внутрисосудистого гемолиза, гемоглобинурией, у них выявляются ретикулоцитоз, повышение содержания непрямой фракции билирубина, раздражение эритропоэза. На фоне гемолитического криза иногда развивается картина острой почечной недостаточности.

Несколько по-иному протекают гемолитические анемии, развивающиеся при назначении пенициллина и препаратов метилдофа.

Введение за сутки 15 млн. и более ЕД пенициллина может привести к развитию гемолитической анемии, протекающей по внутриклеточному типу. У больных наряду с общими клинико-лабораторными признаками гемолитического синдрома обнару-

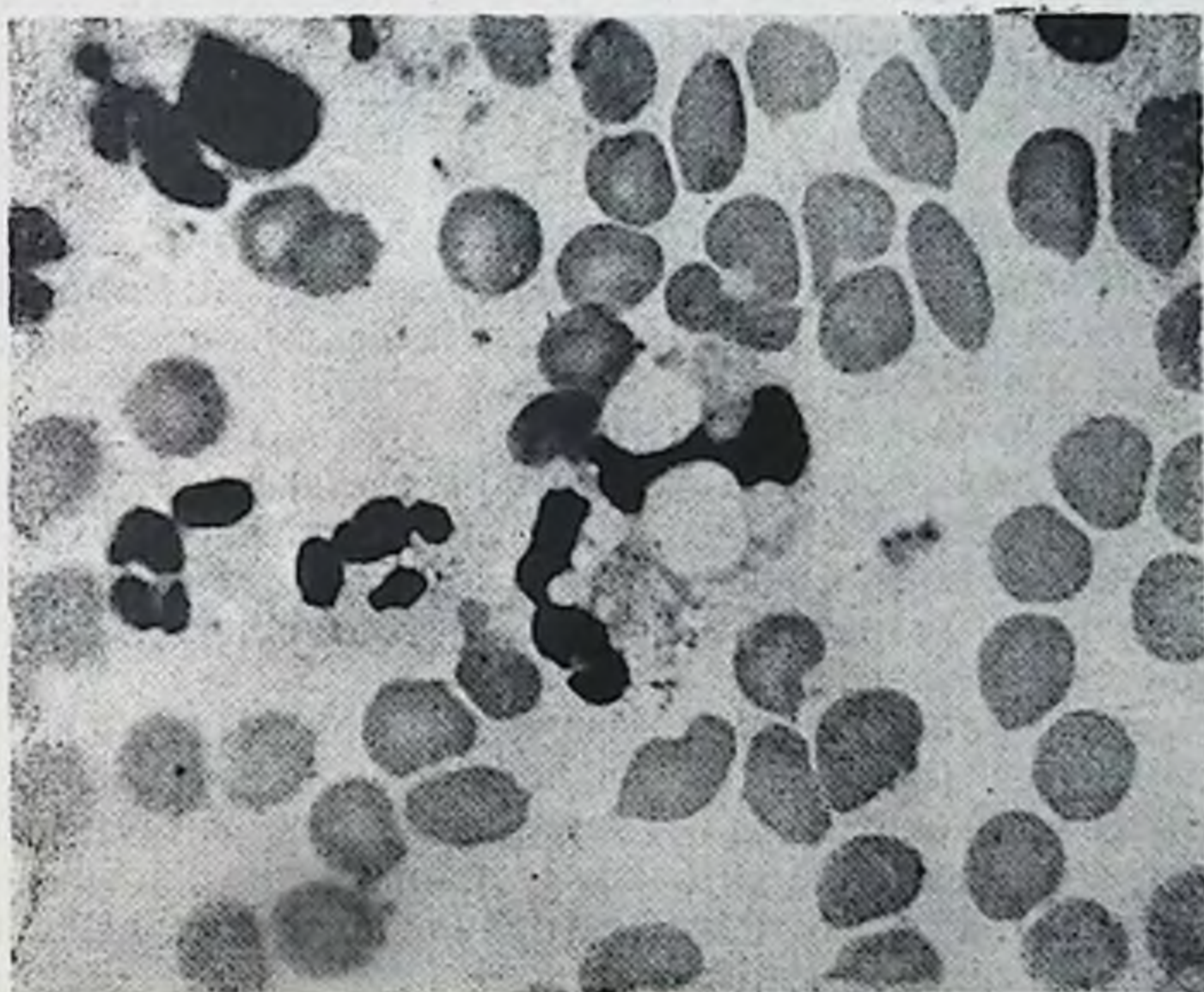
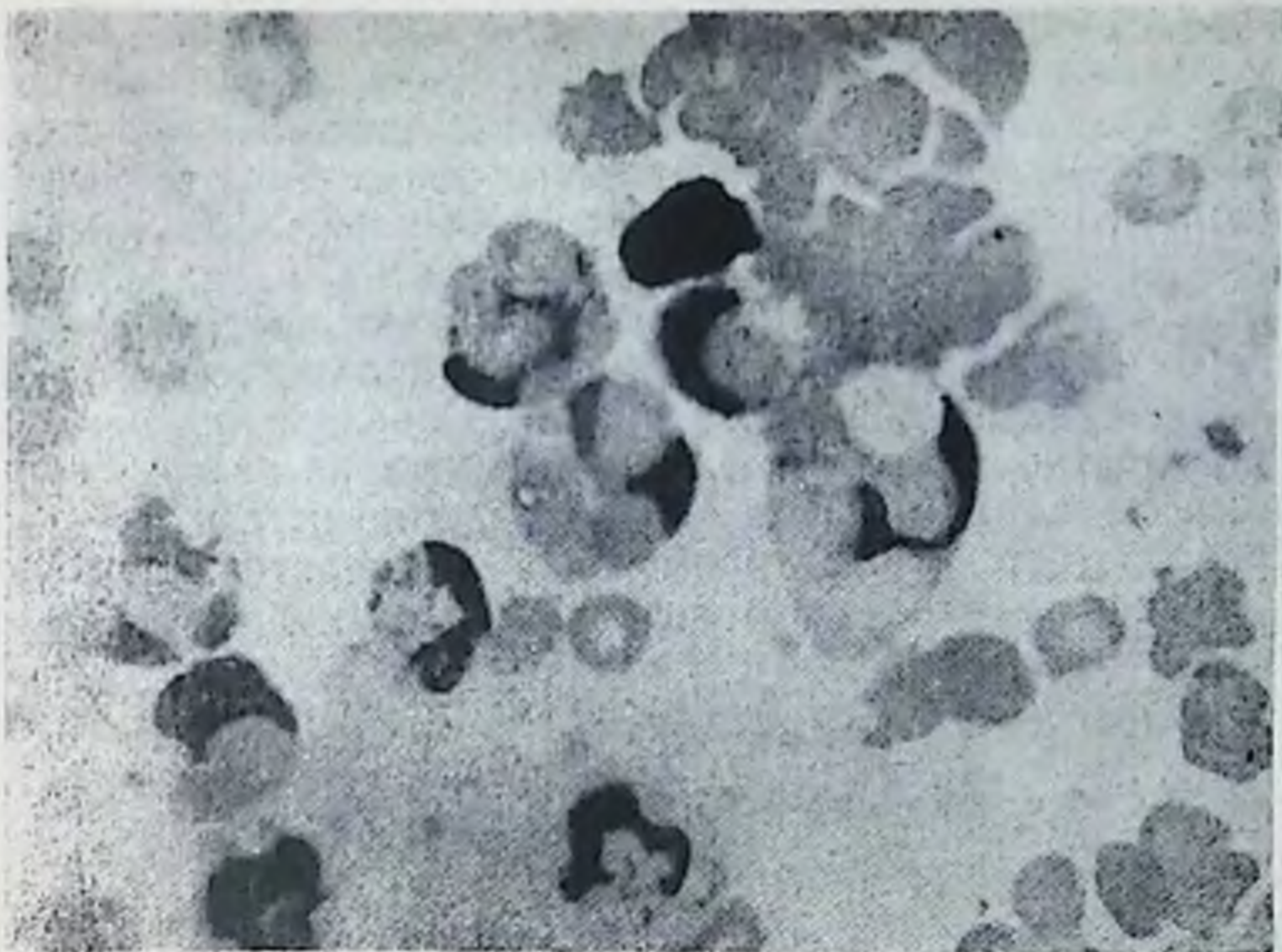


Рис. 87. Феномен эритрофагоцитоза у больного аутоиммунной гемолитической анемией.

живается также положительная прямая проба Кумбса; выявляемые антитела относятся к IgG. Механизм развития анемии объясняется таким образом: пенициллин, связываясь с антигеном мембраны эритроцита, образует комплекс, против которого иммунологическая система организма вырабатывает антитела.

При длительном применении препаратов метилдофа (например, допегита) у части больных возникают признаки гемолитического синдрома, имеющего черты идиопатической формы аутоиммунной гемолитической анемии. Заболевание чаще протекает латентно, выявляемые при нем антитела являются идентичными с тепловыми агглютинидами и относятся к IgG.

Предполагается, что применение препаратов метилдофа способствует изменению толерантности иммунокомпетентных клеток к неизменным антигенам эритроцитов, чем и объясняется патогенез описываемой формы анемии.

Лечение аутоиммунных гемолитических анемий

За последние годы в лечении аутоиммунных гемолитических анемий (АИГА) достигнуты определенные успехи. Особенно значительными являются результаты применения при данной патологии кортикостероидных гормонов (преднизолона, триамсинолона и др.). У больных, лечившихся этими препаратами, обычно быстро снижается температура, уменьшается интенсивность желтухи, улучшается общее состояние и показатели эритропоэза, в случаях последовательного и рационального назначения кортикостероидных гормонов может наступить полное излечение.

Накопленный до сих пор клинический опыт позволил уточнить оптимальный способ лечения кортикостероидными гормонами больных аутоиммунными гемолитическими анемиями различных форм и стадий.

При острых формах аутоиммунной гемолитической анемии для купирования гемолитического криза назначается по 40—60 мг преднизолона. Если эта доза препарата оказывается неэффективной, ее можно увеличить до 150 мг и больше. Суточная доза препарата делится на 3 части в соотношении 3:2:1 и принимается в течение дня.

По мере ослабления гемолитического криза доза преднизолона снижается (по 2,5—5 мг в день) до половины исходной. Дальнейшее снижение дозы препарата во избежание гемолитического криза осуществляется очень осторожно (по 2,5 мг в течение 4—5 дней). У части больных полная отмена преднизолона вызывает обострение гемолитического процесса. В таких случаях устанавливается пороговая суточная доза преднизолона, что обычно составляет от двух до 1/2 таблетки. Прием этой дозы препарата предупреждает усиление гемолиза.

У отдельных больных медленным снижением дозы (по $\frac{1}{4}$ таблетки с интервалом 10 и более дней) удается отменить и пороговую дозу преднизолона, что позволяет предупредить у них развитие кортикостероидзависимого состояния и возникновение возможных побочных проявлений длительной гормонотерапии.

При хронической аутоиммунной гемолитической анемии, проявляющейся менее интенсивным гемолизом, терапевтический эффект отмечается и от малых доз кортикостероидных гормонов. Таким больным достаточно назначить вначале 20—25 мг преднизолона и по мере улучшения общего состояния и показателей эритропоэза переводить на поддерживающую дозу (5—10 мг) препарата.

При холодовой гемагглютининовой болезни показаны небольшие дозы (20—30 мг в сутки) преднизолона.

У некоторых больных с синдромом Блекфена—Дайемонда оказывались эффективными малые дозы преднизолона, при идиопатической красноклеточной аплазии — большие дозы (150 мг и более в сутки) препарата, назначенные прерывистыми (8—10-дневными) курсами с быстрым снижением суточной дозы после каждого курса терапии.

При лечении кортикостероидными гормонами необходимо помнить, что более эффективным является их пероральное применение. Кроме того, длительный прием кортикостероидных препаратов целесообразно сочетать с анаболическими гормонами. Следует также иметь в виду, что нередко гормональная терапия оказывает лишь временное положительное влияние на течение аутоиммунной гемолитической анемии.

Еще до использования кортикостероидной терапии делались попытки лечить больных аутоиммунной гемолитической анемией путем спленэктомии. При этом в значительном числе случаев отмечался хороший эффект. Однако летальные исходы, наблюдавшиеся при спленэктомии, несколько сдерживали активность клиницистов в определении показаний к этой операции. В настоящее время, когда значительно улучшилась оперативная техника, возникли хорошо слаженные анестезиологическая и реанимационная службы и имеется возможность предупредить стрессовые ситуации со стороны гормональной системы больных назначением в до- и послеоперационном периоде больших доз кортикостероидных гормонов, спленэктомия вновь стала методом выбора при лечении аутоиммунных гемолитических анемий.

Одним из критериев при определении показаний к спленэктомии является секвестрация меченных Cr-51 аутологичных эритроцитов преимущественно в селезенке. Отмечена эффективность спленэктомии и у больных с одинаковым уровнем разрушения эритроцитов как в печени, так и в селезенке. Это, в частности, объясняется тем, что селезенка способна не только повредить

мембраны эритроцитов с превращением последних в легко разрушающиеся микросфероциты, но она является и местом выработки аутоантител, поэтому удаление этого органа способствует ослаблению аутоагрессивного процесса.

У больных гемолитической анемией, обусловленной гемолизинами, спленэктомия не предотвращает гемолитические кризы. Однако, они наблюдаются реже, чем до операции, и легче купируются с помощью кортикостероидных гормонов.

Несмотря на эффективность спленэктомии при аутоиммунных гемолитических анемиях, связанных с тепловыми агглютинами и аутоэритроопсонинами, она должна быть рекомендована лишь больным, у которых кортикостероидная терапия сопровождается непродолжительными ремиссиями (до 6—7 мес) или имеется резистентность к этому лечению. Следует с осторожностью подходить к назначению спленэктомии больным детям раннего возраста и пожилым.

В лечении аутоиммунных анемий нашли применение такие иммунодепрессанты, как 6-меркаптопурин, имуран, хлорбутин, метотрексат, циклофосфамид, а также антилимфоцитарный глобулин.

Первое сообщение о положительных результатах лечения больных с аутоиммунной гемолитической анемией 6-меркаптопуринном было сделано К. Schwartz и W. Dameshek (1958). Позднее в этих же целях стал использоваться и имуран (азатиоприн) — производное 6-меркаптопурина, близкий к нему по своим фармакологическим свойствам, но обладающий меньшей токсичностью.

При лечении холодовой гемагглютининовой болезни более эффективен хлорбутин.

Иммунодепрессивные средства, рекомендованные для лечения больных с аутоиммунной гемолитической анемией, применяются обычно в сочетании с преднизолоном. В процессе лечения появляется возможность уменьшить или полностью отказаться от гормонального препарата. Несмотря на такие благоприятные обстоятельства, связанные с применением иммунодепрессантов, эти препараты следует назначать только тем больным, у которых имеется рефрактерность к другим видам терапии. Такое сдержанное отношение к применению иммунодепрессантов при аутоиммунных гемолитических анемиях объясняется тем, что они могут угнетать и другие ростки костного мозга. Кроме того, длительное подавление ими иммунологической активности, особенно у детей, не безразлично для поддержания общей резистентности организма.

Поиски новых препаратов иммунодепрессивного действия, которые не оказывали побочных влияний и обладали бы лучшей терапевтической эффективностью, способствовали получению антилимфоцитарного глобулина, содержащего только IgG. В предварительных клинических испытаниях препарат дал об-

надеживающие результаты при лечении аутоиммунной гемолитической анемии.

Больным с аутоиммунной гемолитической анемией в стадии гемолитического криза для снижения эндогенной интоксикации целесообразно назначать кровезаменители дезинтоксикационного действия (гемодез, полидез). В частности, введение таким больным гемодеза по 400 мл ежедневно или через день улучшает общее состояние. При наличии у них выраженной анемии (Hb ниже 70 г/л) возникает необходимость в гемотрансфузиях. В таких случаях осуществляется переливание эритроцитарной массы, подобранной с помощью непрямой пробы Кумбса.

Следовательно, на современном этапе основным в лечении больных с идиопатическими и симптоматическими аутоиммунными гемолитическими анемиями являются применение кортикостероидных гормонов и спленэктомия. Иммунодепрессивные препараты, гемотрансфузии и прочее лишь дополняют эти методы терапии.

Патологическая анатомия. Причиной летальных исходов при аутоиммунных гемолитических анемиях являются главным образом разнообразные тяжелые осложнения — пневмонии, холецистит, холангит, сепсис, иногда тромбоз сосудов с развитием инфарктов. Реже смерть бывает обусловлена общим резким малокровием. Макроскопически имеет место желтуха, выраженная гиперплазия костного мозга плоских и трубчатых костей (сочный, красного цвета с ржавым оттенком). Селезенка, как правило, увеличена, но не столь значительно, как при наследственном микросфероцитозе. Могут обнаруживаться кровоизлияния в кожу и внутренние органы, тромбозы сосудов. Описаны случаи смерти в связи с массивными кровоизлияниями в вещество головного мозга. При микроскопическом исследовании характерно обилие гемолизированных эритроцитов в просветах сосудов, выраженный распространенный эритрофагоцитоз и гемосидероз (селезенка, костный мозг, печень и др.). В отличие от ПНГ гемосидероз почек обычно бывает небольшим. Подчеркивается, что при всех формах аутоиммунных гемолитических анемий интенсивность гемосидероза в определенной мере связана с количеством крови, перелитой в течение заболевания. В отличие от наследственного микросфероцитоза в селезенке выявляется большое количество клеток, представленных ядерными формами красного ряда, гранулоцитами, ретикулярными клетками. В костном мозге возможно развитие участков гипоплазии, нередко встречаются лимфоидные узелки. В некоторых случаях мелкие скопления эритро- и нормобластов выявляются в печени, лимфатических узлах, других органах. Постоянно обнаруживаются дистрофические изменения во внутренних органах, в частности в печени, вплоть до образования очажков некроза гепатоцитов. Патологоанатомические картины при гемолитических анемиях, обусловленных тепловыми и холодowymi агглютинидами, сход-

ны между собой. Однако в литературе указывается, что при последней в почках постоянно наблюдается значительное отложение гемосидерина.

ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ НОЧНАЯ ГЕМОГЛОБИНУРИЯ (БОЛЕЗНЬ МАРКИАФАВЫ—МИКЕЛИ)

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ), или болезнь Маркиафавы—Микели (болезнь Штрюбинга—Маркиафавы), относится к группе приобретенных гемолитических анемий, обусловленных изменениями структуры мембраны эритроцитов.

Впервые это заболевание было описано Strübing в 1882 г. В дальнейшем работы Marckiafava и Nazari, а затем Micheli дали основание назвать эту форму гемолитической анемии болезнью Маркиафавы—Микели. ПНГ относится к редким формам гемолитической анемии, встречается у 2-х из 1 млн. человек (Crosbi, 1953) различного возраста и пола.

Многие вопросы этиологии и патогенеза ПНГ остаются еще не решенными. В основе заболевания лежит дефект мембраны эритроцитов, обусловленный соматической мутацией, в результате которой появляется клон ПНГ-дефектных эритроцитов. Сущность дефекта мембраны эритроцитов остается неясной. В эритроцитах при этом заболевании выявляются определенные биохимические нарушения, в частности, снижение ацетилхолинэстеразы и повышение уровня свободного ацетилхолина. Вместе с тем, описаны случаи врожденной недостаточности ацетилхолинэстеразы, протекающей без признаков, свойственных ПНГ. Установлена также способность мембраны ПНГ-дефектных эритроцитов образовывать повышенное количество липидных перекисей. Однако и эти изменения нельзя признать специфичными для ПНГ, поскольку они обнаруживаются и при других формах гемолитических анемий. Кроме того, описаны нарушения со стороны белков и ненасыщенных жирных кислот, входящих в состав липидов мембраны эритроцитов.

Вследствие дефекта мембраны, эритроциты больных ПНГ чрезвычайно чувствительны к воздействию комплемента. Этот признак специфичен для ПНГ и лежит в основе ведущих клинических проявлений болезни.

Существует ряд факторов, способствующих гемолизу ПНГ-дефектных эритроцитов (кислая среда, тромбин, антитела и др.). Известно также, что при этом заболевании происходят изменения не только в эритроцитах, но и в лейкоцитах и тромбоцитах, которые, по-видимому, имеют тот же дефект мембраны, что и эритроциты. Это свидетельствует о том, что при ПНГ соматическая мутация, вероятно, происходит на уровне частично детерминированных клеток-предшественников миелопоэза.

ПНГ чаще развивается постепенно, иногда остро с возникновения гемолитического криза. Этому может предшествовать инфекция, интоксикация, контакт с токсическими веществами.

Жалобы больных на слабость, одышку, сердцебиения, головокружения обычно связаны с наличием анемии. Больные обращают внимание на желтушность склер и кожных покровов, мочу темного цвета. Их часто беспокоят головные боли, иногда боли в животе, тромбофлебиты различной локализации.

Анемия различной степени, умеренный ретикулоцитоз, лейкоцито- и тромбоцитопения — характерные признаки гемограммы. На микрофото (рис. 88) представлены измененные эритроциты.

В связи с тем, что при ПНГ имеет место преимущественно внутрисосудистый гипергемолиз, у больных повышается уровень свободного гемоглобина плазмы. Во время гемолитического

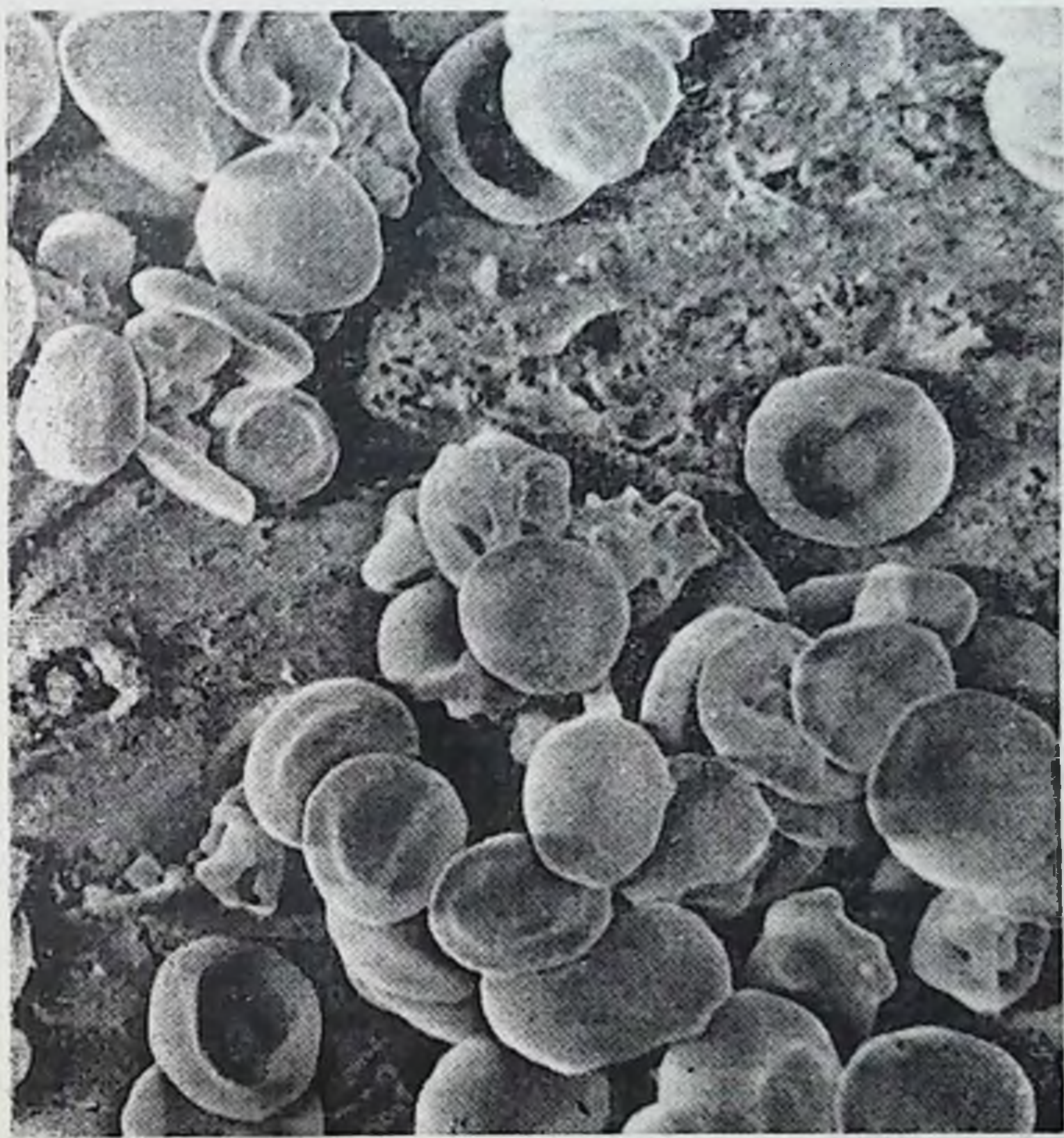


Рис. 88. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия. На микрофото представлены дискоциты со множественными выростами, характерные перекрученные дегенеративно измененные эритроциты, куполообразные эритроциты. Отчетливо различаются нормоциты, микроциты и макроциты (растровая электронная микроскопия).

криза, когда система гаптоглобинов не может связать весь гемоглобин, освобождающийся при распаде эритроцитов, гемоглобин проходит через почечный фильтр и возникает гемоглобинурия. Хотя она рассматривается как характерный признак, тем не менее не является обязательным симптомом болезни. Более постоянно выявляется гемосидеринурия, однако в начале заболевания и она может отсутствовать. В результате систематической потери железа с мочой часто развивается дефицит железа, который играет определенную роль в генезе анемии.

Изменения со стороны костномозгового кроветворения при ПНГ не специфичны и могут наблюдаться и при других формах гемолитической анемии. В миелограмме на фоне клеточного костного мозга обычно обнаруживаются признаки усиления эритропоэза. При трепанобиопсии в костном мозге имеет место гиперплазия кроветворной ткани за счет увеличения количества эритро- и нормобластов, скопления гемолизированных эритроцитов в просветах расширенных синусов, обширные участки кровоизлияний. Возможно увеличение числа плазматических и тучных клеток. Количество гранулоцитов и мегакариоцитов, как правило, снижено. В некоторых случаях выявляются поля опустошения, представленные отежной стромой, жировыми клетками. Заметное увеличение жировой ткани в костном мозге обнаруживается в случаях, когда заболевание сопровождается развитием гипоплазии кроветворения.

У больных ПНГ может иметь место увеличение печени и селезенки. Увеличение последней обычно отмечается при развитии осложнений (тромбозы, инфаркты и др.). Посттрансфузионный гемосидероз также может явиться причиной увеличения этих органов. Однако для ПНГ не характерен гемосидероз внутренних органов, за исключением почек.

Хорошо известна склонность больных ПНГ к тромботическим осложнениям. Это связывается с тем, что при внутрисосудистом распаде эритроцитов освобождаются факторы, способствующие свертыванию крови.

Нередко тромботические осложнения являются причиной смерти больных (тромбозы сосудов головного мозга, коронарных сосудов, сосудов брюшной полости и печени). Следует также отметить склонность больных к инфекциям.

Течение ПНГ у некоторых больных имеет особенности. Так, заболевание может начинаться с предшествующей фазы гипоплазии кроветворения. Иногда она возникает и на более поздних стадиях процесса. В то же время наблюдаются случаи гипопластической анемии с появлением на различных этапах болезни признаков внутрисосудистого гемолиза, характеризующегося положительными кислотной и сахарозной пробами. В таких случаях говорят о ПНГ-синдроме при гипопластической анемии. Следует отметить, что взаимоотношение гипопластической болезни с синдромом ПНГ и болезнью Маркиафавы—Микели,

протекающей с гипоплазией кроветворения, еще недостаточно изучены и их дифференциальная диагностика нередко представляет определенные трудности.

Описаны случаи развития на фоне ПНГ острого миелобластного лейкоза и эритромиелоза, а также транзиторного синдрома ПНГ при остром миелобластном лейкозе. Синдром ПНГ встречается при остеомиелосклерозе и метастазах раковой опухоли в костный мозг. При наследственной дизэритропоэтической анемии с многоядерными нормобластами может выявляться положительный тест Хема.

В настоящее время считается, что наиболее специфичными тестами для ПНГ являются проба Хема (кислотная проба) и особенно сахарозная проба, так как они основаны на наиболее характерном для этого заболевания признаке — повышенной чувствительности ПНГ-дефектных эритроцитов к комплементу. Поэтому они широко используются с диагностической целью.

В отдельных случаях приходится проводить дифференциальную диагностику ПНГ и аутоиммунной гемолитической анемии с тепловыми гемолизинами, когда сахарозная проба может давать ложноположительный результат. Правильной диагностике помогает перекрестная сахарозная проба с использованием сыворотки больного и эритроцитов донора, выявляющая наличие гемолизинов.

Основным методом терапии больных ПНГ являются трансфузии отмытых (не менее 5 раз) эритроцитов, которые, как правило, хорошо переносятся больными в течение длительного времени и не вызывают изосенсибилизации. Переливания свежезаготовленной цельной крови или эритроцитарной массы сроком хранения менее 7 дней противопоказаны, поскольку они обычно сопровождаются усилением гемолиза, развитием кризов гемоглобинурии. Полагают, что основной причиной таких посттрансфузионных реакций является присутствие в свежей цельной крови и в неотмытой эритроцитарной массе лейкоцитов, что приводит к быстрому образованию антилейкоцитарных антител и активации комплемента. Перспективными могут оказаться также переливания размороженных эритроцитов.

Объем и частота переливаний зависят от состояния больного, степени анемии и ответа на проводимую гемотрансфузионную терапию. Однако, следует учитывать, что у больных ПНГ довольно быстро при частых гемотрансфузиях вырабатываются изоантиэритроцитарные и антилейкоцитарные антитела и переливания начинают сопровождаться посттрансфузионными реакциями. Кровь в этих случаях приходится подбирать по непрямой пробе Кумбса и полученную эритроцитарную массу отмывать не менее 5 раз.

При лечении больных ПНГ применяется неробол в суточной дозе 30—50 мг в течение не менее 2—3 месяцев. Однако, у ряда больных после отмены препарата наблюдается быстрое усиле-

ние гемолиза, а у некоторых из них оно может произойти и во время лечения анаболическими гормонами. Иногда прием препаратов этой группы сопровождается изменением функциональных проб печени, как правило, носящих обратимый характер.

Вопрос применения кортикостероидов остается еще не решенным. В некоторых случаях они оказывают благоприятное влияние на течение процесса. Однако следует иметь в виду, что кортикостероиды могут способствовать развитию тромботических осложнений.

Как было отмечено, у больных ПНГ в связи с постоянной потерей железа часто развивается его дефицит в организме. Поэтому в комплекс терапии следует включать препараты железа. Вместе с тем, известно, что нередко на фоне такого лечения наблюдается усиление гемолиза. Поэтому железотерапия требует большой осторожности, препараты железа назначаются только в небольших дозах.

Улучшает переносимость препаратов железа сочетание их с анаболическими гормонами, с препаратами группы токоферола (витамин Е, эревит), так как последние являются антиоксидантами (железо активирует окислительные процессы).

Антикоагулянты в виде гепарина или препаратов непрямого действия применяются по специальным показаниям, при наличии тромботических осложнений.

При обычном течении ПНГ спленэктомия не показана. Вместе с тем, в случаях, когда имеется спленомегалия с развитием синдрома гиперспленизма, который обуславливает необходимость частых гемотрансфузий, глубокую и стойкую панцитопению, эта операция может оказаться оправданной.

МЕГАЛОБЛАСТНЫЕ АНЕМИИ

ПЕРНИЦИОЗНАЯ АНЕМИЯ

Пернициозная анемия (болезнь Аддисона—Бирмера) представляет собой одну из форм заболеваний в группе В₁₂-дефицитных анемий. Впервые это заболевание описал Addison в 1855 г. Термин «пернициозная» анемия, предложенный Biermer в 1872 г., означает «злокачественная анемия», и поэтому сегодня имеет чисто историческое значение, так как эта форма В₁₂-дефицитной анемии полностью излечима.

Различают обычную форму у взрослых и врожденную. Чаще пернициозная анемия развивается в пожилом возрасте, редко у людей моложе 30 лет. С одинаковой частотой поражаются мужчины и женщины.

Этиология и патогенез. Кастл с сотрудниками в 1929 г. наблюдали положительные результаты у больных с тяжелой, неизвестного генеза анемией, которые употребляли говяжье мясо, предварительно обработанное нормальным желудочным соком, в то время как ни мясо, ни желудочный сок в отдельности по-

добным эффектом не обладали. В результате этих экспериментов Кастл предположил, что мясо содержит «внешний» фактор, который комбинируется с желудочным «внутренним» фактором.

В 1948 г. одновременно Smith с соавторами и Rickes с соавторами выделили витамин B_{12} . Было установлено, что именно он является «внешним» фактором, а «внутренний» фактор представлен связывающим протеином, необходимым для абсорбции пищевого витамина B_{12} .

При пернициозной анемии взрослых выявляется тяжелая атрофия слизистой желудка с потерей или значительной недостаточностью секреции, включая внутренний фактор Кастла. Причины повреждения желудка неясны. Возможно, что в развитии заболевания играют роль генетические факторы.

Вместе с тем, в ряде случаев при пернициозной анемии (ПА) обнаруживаются аутоантитела против париетальных клеток желудка, у части больных — к внутреннему фактору.

Врожденные формы заболевания наследуются по аутосомно-рецессивному типу, что подтверждается случаями заболевания в раннем возрасте, частотой родственных браков среди родителей, заболевания сиблингов.

Гастрит при пернициозной анемии имеет тенденцию к прогрессированию. Гистологически при этом заболевании различают несколько стадий — поверхностный и атрофический гастрит. В последней стадии имеет место разрушение железистых структур наряду с прогрессирующим уменьшением желудочной секреции. Вначале исчезает соляная кислота, затем пепсин и внутренний фактор. У больных с тяжелой степенью атрофического гастрита нарушается абсорбция витамина B_{12} . К известным причинам гастрита относятся химические, термические и механические повреждения слизистой, алиментарный дефицит железа, аскорбиновой кислоты, эндокринная недостаточность (тиреоидная, надпочечниковая, панкреатическая), генетические аномалии и аутоиммунные механизмы. Часто причины развития гастрита остаются невыясненными.

Существует также мнение, что генетические нарушения при пернициозной анемии вызывают как заболевание желудка, так и злокачественное малокровие.

В сыворотке больных пернициозной анемией обнаруживают несколько видов антител, которые реагируют с антигенами человеческой ткани. Чаще выявляют антитела против антигенов цитоплазмы париетальных клеток желудка, которые определяют комплемент-фиксацией или методом иммунофлюоресценции. Реже выявляют антитела к внутреннему фактору, они являются более специфичными, поскольку обнаруживаются только у больных пернициозной анемией. Имеется два типа антител к внутреннему фактору. Это так называемые блокирующие антитела, предотвращающие комплексирование витамина B_{12} с внутрен-

ним фактором. Более редкими являются «связывающие» (преципитирующие) антитела, которые редко обнаруживаются в отсутствие блокирующих антител, связываясь или с одним внутренним фактором, или комплексом — внутренний фактор + витамин В₁₂, или, вероятно, реагируют с частью молекул без участия витамина В₁₂. Все эти сывороточные антитела принадлежат к IgG классу. У больных пернициозной анемией также обнаруживаются циркулирующие цитотоксические антитела, направленные против лимфоцитов. Их значение неизвестно, но они встречаются у лиц с аутоиммунными заболеваниями, такими как системная красная волчанка, ревматоидный артрит. Антитела обнаруживаются также в желудочном соке, где они могут быть класса IgG или IgA, последние — производные самого желудка. Антитела желудочного сока трудно определить, так как они часто образуют комплексы с внутренним фактором. У родственников больных пернициозной анемией также обнаруживают компонент-фиксированные антитела к цитоплазме клеток.

У больных с пернициозной анемией сравнительно часто наблюдаются заболевания щитовидной железы, диабет. Описаны сочетания пернициозной анемии с аддисоновой болезнью (надпочечниковая атрофия), ревматоидным артритом, аутоиммунной гемолитической анемией.

Диагностика. Пернициозная анемия характеризуется преимущественным поражением кроветворной, нервной систем и желудочно-кишечного тракта. Начало болезни постепенное. Диагностической триадой является слабость, парестезии, боли и жжение в языке. Обычно больные обращаются к врачу в состоянии выраженной анемизации. Кожные покровы имеют лимонно-желтый оттенок, что обусловлено бледностью и слабой иктеричностью. На коже может быть диффузная или пятнистая коричневая пигментация. Потеря в весе небольшая, как правило, похудание можно объяснить анорексией. В случае тяжелой анемии может наблюдаться повышение температуры различной степени при отсутствии инфекции. Лихорадка обычно исчезает после лечения.

Глоссит при пернициозной анемии имеет место у 50% больных и является классическим, но не обязательным признаком заболевания. Язык очень болезненный, на его спинке и по краям появляются ярко-красные участки воспаления. Иногда поражаются слизистые щек, десен, глотки, пищевода. Интенсивность глоссита может через несколько дней уменьшиться, но боли вновь появляются через различные промежутки времени. Эпителий языка лишается сосочков, становится гладким, блестящим. Одним из проявлений пернициозной анемии является диарея, наблюдающаяся, по данным разных авторов, у 7—50% больных, возможно как следствие ахлоргидрии.

Иногда жалобы больных на потерю аппетита, изжогу, эпигастриальный дискомфорт, тошноту, рвоту, боль заставляют пред-

положить наличие злокачественной опухоли, пептической язвы, воспаления желчного пузыря.

Печень может быть несколько увеличенной. Селезенка увеличена практически у всех больных, что не всегда обнаруживается. Одышка, сердцебиение, ощущение экстрасистол, слабость, головокружение, шум в ушах и другие симптомы, обусловленные анемией, могут приводить к ошибочной диагностике первичного сердечно-сосудистого заболевания.

Жалобы, свидетельствующие о поражении нервной системы, отмечаются у большинства больных пернициозной анемией; тяжелая степень поражения имеет место у $\frac{1}{3}$ больных. Степень поражения нервной системы не коррелирует со степенью анемии. В редких случаях выраженная нейропатия обнаруживается при отсутствии каких-либо гематологических нарушений.

При применении фолатов с целью коррекции анемии неврологическая симптоматика может прогрессировать, что, вероятно, связано с повышением расходования тканевого витамина В₁₂ при их использовании.

Неврологический синдром обусловлен поражением белого вещества задних и боковых столбов спинного мозга (фуникулярный миелоз) и церебральными нарушениями, иногда дегенерацией периферических нервов.

Чаще всего больные жалуются на ощущение пощипывания или покалывания в кончиках пальцев конечностей.

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 не координированной и атаксичной. Наблюдаются также понижение вибрационной, позиционной чувствительности. При этой патологии нервной системы нарушается проба Реберга с указательным пальцем. В тяжелых случаях заболевания поражаются боковые столбы (пирамидный тракт), что выражается слабостью, появлением спастической походки, симптома Бабинского.

Нередко развивается гиперрефлексия и клонус. Иногда у больных с пернициозной анемией церебральные нарушения предшествуют другим признакам заболевания.

Редкими, но наиболее серьезными, изменениями психики являются галлюцинации, маниакальные вспышки, параноидное и шизофреническое состояние, которые исчезают при своевременно начатом лечении. Менее частыми неврологическими проявлениями являются офтальмоплегия, атония мочевого пузыря, извращение вкуса, запаха, ретробульбарные невриты.

Кровь и костный мозг. Наблюдается различной степени анемия мегалобластного типа. В мазках крови выявляют две принципиальные особенности — гиперсегментацию гранулоцитов и макрооцитарную эритроцитоз. Появляются гигантские сегменто-

ядерные нейтрофилы, ядра которых имеют до 8—10 сегментов, в то время как в норме они содержат менее 5. Гиперсегментация ядер нейтрофилов — один из наиболее чувствительных индикаторов биохимических нарушений при мегалобластной анемии. Основной продукцией мегалобластического эритропоэза являются макроциты, часто овальной формы. Такие клетки содержат много гемоглобина, вследствие чего зона центрального просветления уменьшена или отсутствует.

Вместо с тем, может наблюдаться анизоцитоз и пойкилоцитоз эритроцитов. Эти изменения наиболее заметны при длительной анемии. Могут обнаруживаться внутриклеточные включения — базофильная пунктация, тельца Жолли, кольца Кебота, диффузная полихроматофилия клеток. Иногда обнаруживаются ортохромные, полихроматофильные, базофильные ядерные клетки красного ряда. Структура ядерного хроматина этих клеток очень тонка, поэтому они ошибочно принимаются за мегалобласты.

Костный мозг обычно гиперпластичный. Характерной чертой мегалобластов являются их большие размеры и тонкий ядерный хроматин, сетчатоподобный, отличный от плотного ядерного хроматина нормобластов. Эти морфологические изменения отмечаются на всех стадиях мегалобластного эритропоэза: промегаалобластов, базофильных, полихроматофильных и ортохромных мегалобластов. Цитоплазма очень ранних стадий базофильна. Идентификация ортохромных мегалобластов используется для распознавания мегалобластной анемии, поскольку они хорошо отличаются от клеток нормального костного мозга. В ортохромных мегалобластах широкая цитоплазма характеризуется признаками зрелости, в то время как ядро сохраняет черты незрелости, в результате чего отмечают ядерно-цитоплазматическую диссоциацию. Среди элементов эритропоэза обнаруживают необычно большие фигуры митозов.

Доказательствами аномального лейкоцитопоэза является наличие необычно больших размеров (20—30 мкм) гранулоцитов разных стадий созревания, чаще всего метамиелоцитов. Ядра гигантских метамиелоцитов увеличены абсолютно или относительно размера клетки.

Гигантские метамиелоциты содержат более чем диплоидное количество ДНК и представляют собой элементы в премитотической стадии развития. Наряду с этим сохраняется популяция нормально развивающихся элементов гранулоцитопоэза.

Мегакариоцитопоэз страдает меньше, однако при тяжелых нарушениях эритропоэза число мегакариоцитов уменьшено и имеются изменения ядерного хроматина.

Различная степень всех этих нарушений зависит от количественной недостаточности. При небольшом количестве дефицита витамина В₁₂ анемия умеренная, и тогда мегалобласты в костном мозге обнаружить трудно. Термин «транзиторный ме-

галобластоз» используют для описания минимальных изменений в эритропоэзе.

Лечение. После эффекта, полученного Minot и Murphy в 1926 г. при лечении больных пернициозной анемией сырой (телячьей) печенью, стало очевидным, что заболевание обусловлено дефицитом фактора, имеющегося в печени. Поэтому с 1930 г. при лечении пернициозной анемии стали применять печеночные экстракты. Однако наилучших результатов удалось достигнуть при применении витамина B_{12} в форме цианкобаламина и оксикобаламина. Преимуществом последнего является лучшее связывание его с белками сыворотки (после введения 1 мг цианкобаламина в организме остается лишь 50—80 мкг). Нормальные запасы витамина B_{12} в организме человека составляют 3,5—11 мг. У больных с признаками дефицита витамина B_{12} они снижены до 0,5 мг. Невозможно восстановить нормальные резервы организма однократной инъекцией витамина B_{12} , поскольку из 50 мг цианкобаламина через 48 ч остается около 90—95%, из 100 мг — только 45%, а из 1000 мг — не более 15% за тот же период. Большая часть введенного витамина B_{12} выводится с мочой в течение 24 ч после инъекции, однако затем 4—8 последующих недель выделение витамина продолжается. Поэтому введение малых доз витамина предпочтительно.

Необходимая доза витамина определяется тяжестью заболевания. Рекомендуют внутримышечное введение препарата по 100—200 мкг ежедневно в течение 6—7 дней до появления ретикулоцитарного криза. Ретикулоцитарный криз развивается на 4—6-й день. Он является показателем перехода мегалобластического кроветворения в нормобластическое с ускоренным делением и дифференцировкой элементов эритропоэза. Нормализация эритропоэза наступает в первые 24 ч после инъекции витамина, поэтому исследование стерильного пунктата с диагностической целью необходимо производить до начала лечения.

После появления ретикулоцитарного криза рекомендуется введение тех же доз витамина B_{12} через день вплоть до наступления гематологической ремиссии, критериями которой является нормализация состава периферической крови, костномозгового кроветворения, уровня витамина B_{12} в сыворотке и моче.

Курсовая доза витамина B_{12} составляет 1500—3000 мкг. Обязательным условием является поддерживающая терапия в течение всей жизни, состоящая из профилактического введения витамина B_{12} по 100 мкг 2—3 раза в месяц.

В более тяжелых случаях, при уменьшении числа эритроцитов ниже 1 млн в 1 мм^3 , явлениях фуникулярного миелоза рекомендуют по 500—1000 мкг витамина ежедневно или через день в течение 5—10 дней, в дальнейшем при улучшении состояния больного витамин вводят 1—2 раза в неделю до получения стойкой ремиссии. Длительность курса лечения при явлениях фу-

никулярного миелоза обычно составляет 2 мес. Суммарная курсовая доза препарата в подобных случаях колеблется от 10 000 до 25 000 мкг.

При глубокой анемии, анемической коме наряду со специфической терапией показаны трансфузии эритроцитной массы, цельной крови как средство реанимации. Рекомендуют переливать 300—500—1000 мл крови — до выведения больного из коматозного состояния.

При отсутствии эффекта от витаминотерапии и при наличии аутоантител в качестве иммунодепрессанта используют кортикостероидные гормоны, способствующие в ряде случаев регенерации слизистой желудка, повышению секреции, снижению титров аутоантител к париетальным клеткам.

В исключительных случаях витамин В₁₂ назначают внутрь больным, которые отказываются от парентерального введения, у которых обнаруживается гиперчувствительность к парентерально введенному препарату. Пероральное применение витамина В₁₂ сочетают с приемом гастромукопротекта — желудочного антианемического фактора. Однако нужно иметь в виду, что больные становятся рефрактерными к действию гетерологичного внутреннего фактора вследствие образования антител.

Улучшение самочувствия может наблюдаться еще до появления положительных изменений в крови в течение 48 ч с момента начала лечения. Больные становятся более активными, контактными; у них улучшается аппетит, уменьшаются боли в языке; регенерация сосочков языка происходит за 4—7 дней, а через 2—3 нед поверхность языка становится нормальной. Показатели красной крови, если нет осложнений, восстанавливаются к 4—8 нед, в зависимости от степени анемии. В процессе лечения наблюдается увеличение нейтрофильного лейкоцитоза, сопровождающегося появлением незрелых клеток — миелоцитов, реже миелобластов. Гиперсегментоядерные лейкоциты постепенно исчезают. Через две недели гемограмма практически нормализуется.

В костном мозге через 6—10 ч после начала лечения количество мегалобластов значительно уменьшается. Кинетическими исследованиями показано, что нормобластическое кроветворение обеспечивается из стволовых клеток, а оставшиеся мегалобласты разрушаются в костном мозге.

Повышенная концентрация железа в плазме, характерная для мегалобластной анемии, уменьшается в период 24—48 ч от начала терапии, не достигая нормального уровня в течение нескольких дней.

Количество же эритроцитов увеличивается значительно быстрее их насыщения гемоглобином и в этот период анемия может приобретать гипохромный характер. В такой ситуации целесообразно назначение препаратов железа.

Неврологическая симптоматика исчезает очень медленно,

нередко в течение 6 и более месяцев. Черты персистирующих проявлений, оставшиеся через год после активной терапии, рассматриваются как необратимые.

Дифференциальная диагностика. Установление диагноза пернициозной анемии у нелеченного больного обычно не представляет трудностей. Наличие макроцитарной анемии с ахлоргидрией, мегалобластным кроветворением в костном мозге, характерными признаками нейропатии является достаточным аргументом в пользу этого заболевания. Оно может быть подтверждено определением уровня витамина В₁₂ в сыворотке крови. Положительный ответ на лечение цианокобаламином также свидетельствует о пернициозной анемии. Тем не менее при проведении дифференциальной диагностики следует иметь в виду другие заболевания, характеризующиеся мегалобластоидным типом эритропоэза.

Из них в первую очередь следует иметь в виду заболевания, сопровождающиеся дефицитом фолиевой кислоты или вторичным дефицитом витамина В₁₂. Для первых отличительным признаком является сохраненная желудочная секреция. Недостаточность фолиевой кислоты часто сопутствует гастроинтестинальным нарушениям, при этом неврологическая симптоматика бывает минимальной. В сомнительных случаях следует определять содержание в сыворотке витамина В₁₂.

При сидеробластных анемиях иногда костномозговое кроветворение носит мегалобластоидный характер. Однако нормальная желудочная секреция, отсутствие нейропатии и содержание большого количества кольцевых сидеробластов в костном мозге указывает на сидеробластную анемию.

Известно, что пернициозная анемия может сочетаться с раком желудка. Обычно при этом гиперхромная анемия сменяется на нормо- или гипохромную, появляется резистентность к витамину В₁₂ и присоединяются признаки, свойственные злокачественному новообразованию: плохой аппетит, похудание; рентгенологическое исследование желудка часто выявляет опухоль.

АГАСТРАЛЬНАЯ АНЕМИЯ

В результате тотальной гастроэктомии, когда удаляются все клетки, секретирующие внутренний фактор, спустя 2—8, реже 10 лет, если после операции не проводится профилактическое лечение, развивается недостаточность витамина В₁₂. Его дефицит может возникнуть также после частичной резекции желудка. Часто мегалобластному характеру эритропоэза сопутствуют признаки дефицита железа; 20% случаев мегалобластных анемий, развившихся после резекции, обусловлены недостатком фолиевой кислоты.

Приведенные сведения указывают на сложный патогенез малокровия при агастральной анемии. С помощью различных

методов, в частности, изотопных (с уридином-Н³, глицином-С¹⁴, тимидином-Н³), установлено нарушение пролиферации и созревания элементов красного ряда, обнаружены признаки неэффективного эритропоэза.

После резекции желудка по поводу рака анемия наблюдается чаще, чем у больных язвой желудка. Самым ранним признаком дефицита В₁₂ является макроцитоз эритроцитов, появляющийся обычно через полгода после операции. Уровень витамина В₁₂ в этот период еще нормальный. В дальнейшем развивается анемия пернициозного типа с резким снижением в крови уровня витамина В₁₂, у части больных с глубокой гипосидеремией. В некоторых случаях наблюдается развитие фуникулярного миелоза еще до возникновения анемии. Лечение проводится с учетом факторов, обусловивших развитие анемии. В частности, витамин В₁₂ дозируется в зависимости от степени его дефицита. При этом следует иметь в виду, что снижение содержания витамина В₁₂ в сыворотке крови после удаления желудка происходит постепенно и обычно выявляется через несколько месяцев после операции.

Дефицит железа также наступает не сразу. Ранняя диагностика этого состояния осуществляется с помощью различных методов, в частности, определения величины общей железосвязывающей способности сыворотки, уровня свободного протопорфирина в эритроцитах и др.

Таким образом, применение профилактического лечения в значительной мере определяется результатами биохимических исследований.

Активная терапия, при уже имеющемся малокровии, почти всегда начинается с назначения препаратов железа. В случае частичной резекции желудка иногда это сопровождается спонтанным повышением содержания витамина В₁₂.

После тотального удаления желудка больные должны лечиться цианокобаламином всю жизнь, как и больные пернициозной анемией.

СПРУ

Название болезни «спру» было предложено Mauson в 1880 г. Это заболевание, чаще возникающее у женщин (нередко во время беременности и кормления), описывается также как идиопатическая стеаторея, нетропическая спру.

Спру развивается, возможно, в результате врожденной аномальной реакции к растительному белку, водонерастворимой богатой глутамином белковой фракции пшеницы и других злаков. Механизм извращенной чувствительности к растительному белку окончательно не выяснен. Предполагается у больных недостаточность кишечной пептидазы, которая в норме обезвреживает токсические пептиды в растительном белке.

Кроме потери в массе, глоссита, вздутия живота, стеатореи у больных может 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 имеет место нарушение всасывания и дефицит фолиевой кислоты и витамина В₁₂.

Резервы железа в организме часто уменьшены, но анемия редко бывает гипохромной пока сохраняется мегалобластоидное кроветворение. Картина крови характеризуется гипохромной макроцитарной анемией, в тяжелых случаях — приближается к пернициозной анемии.

В костном мозге выявляется макронормобластический тип эритропоэза, иногда встречаются типичные мегалобласты. В тяжелых случаях кроветворение носит характер мегалобластического.

Изменения лейкоцитопоеза проявляются нарушением созревания гранулоцитов, ранней сегментацией ядра (на стадии промиелоцитов), атипической зернистостью, вакуолизацией цитоплазмы.

При исследовании кала выявляется повышенное содержание жира, непереваренные мышечные волокна. Уровень сывороточного витамина А снижен. Рентгенологическая картина кишечника характеризуется дилатацией тощей кишки. При биопсии тощей кишки выявляется субтотальная атрофия ворсинок. В паренхиматозных органах обнаруживают явления дегенерации и атрофии.

В отличие от пернициозной анемии при спру малокровие бывает неглубоким. Основными дифференциально-диагностическими признаками являются выраженная энтеропатия, тетания, кахексия, поражение периферического нейрона, эндокринопатия. В диагностически трудных случаях назначают 30—50 г растительного белка и у больных с повышенной чувствительностью к нему усиливается диарея и потеря жира с калом.

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—1,5 месяца.

Для того, чтобы получить оптимальный гематологический эффект от применения фолиевой кислоты или витамина В₁₂, необходима одновременная или последовательная терапия препаратами железа. Диетотерапия, применяемая в течение нескольких месяцев, сопровождается восстановлением показателей гемопоэза.

АНЕМИЯ ПРИ ДИФИЛЛОБОТРИОЗЕ

В₁₂-дефицитная анемия может быть обусловлена широким лентецом (*Diphyllobotrium latum*). Он часто паразитирует в рыбе, живущей в озерах. Человек заражается при употреблении

сырой или недостаточно обработанной рыбы. Паразит обычно располагается в тощей кишке. Частота данной формы анемии в разных странах различна, например, в Финляндии это заболевание встречается в 1,9—3% случаев.

Дефицит витамина B_{12} при этой форме малокровия возникает в результате нарушения его абсорбции. Снижение последней связано с разрушающим действием рыбьего солитера на комплекс витамина B_{12} с внутренним фактором. Витамин, лишенный белковой молекулы, не может всосаться и выделяется через кишечник. Кроме того, широкий лентец вызывает дисбактериоз, что ведет к нарушению биосинтеза витамина B_{12} и, наконец, паразит использует его для собственного роста. Некоторые исследователи считают, что для развития дифиллоботриозной анемии необходима наследственная предрасположенность.

Как правило, малокровие имеет все признаки, свойственные пернициозной анемии. Наряду с незначительно выраженной анемией встречаются формы тяжелого течения заболевания. В отличие от болезни Аддисона—Бирмера желудочная секреция не изменена, имеются симптомы, обусловленные наличием паразита (потеря аппетита, веса, тошнота, боли в животе, понос и др.).

Лечение заключается в изгнании паразита, но обязательно на фоне введения витамина B_{12} . Более того, при глубокой степени анемии витаминотерапия должна предшествовать дегельминтизации. Восстановление абсорбции витамина B_{12} обычно наступает через несколько недель от начала лечения, в то время, как содержание его в сыворотке может оставаться сниженным в течение месяцев или даже лет. У части больных отмечаются рецидивы пернициозной анемии.

ДИЗЭРИТРОПОЭТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Учение о дизэритропоэзе сформировалось сравнительно недавно, пожалуй, только в 70-х годах. Впервые же конгенитальная дизэритропоэтическая анемия была описана Noeff и Von Noe в 1951 г.

Понятие дизэритропоэза включает неэффективный эритропоэз и качественные изменения в эритроидных элементах.

Неэффективный эритропоэз — это прежде всего нарушение кинетики клетки, в результате чего при достаточном числе эритро- и нормобластов в костном мозге развивается анемия с низким содержанием количества эритроцитов и ретикулоцитопенией. Предшественники эритроцитов в силу качественной неполноценности разрушаются непосредственно в костном мозге. Причиной продукции таких клеток, возможно, является поражение стволовой клетки и (или) ее микроокружения.

Морфологические признаки дизэритропоэза выявляются в виде изменений синхронизации созревания ядра и цитоплазмы, ее вакуолизации и базофилии, избыточного содержания железа

в лизосомах и митохондриях. Изменяется размер ядер, их структура и форма. Ядро может быть двух- или многоядерным. Между ядрами появляются соединяющие их «мостики». Ядро подвергается фрагментации в результате карнорексиса и пикноза. В некоторых случаях выявляются признаки мегалобластного эритропоэза.

Ретикулярные клетки содержат избыточное количество железа, фагоцитированные элементы эритропоэза и (или) продукты их распада.

Исследования с железом-59 показывают сниженный процент его утилизации при ускоренном клиренсе плазмы. Уровень трансфертного железа сыворотки повышен или нормальный. В различных органах отмечается значительный сидероз, иногда с признаками диабета. Внутрикостномозговой лизис эритроидных клеток сопровождается умеренной билирубинемией (за счет свободной фракции).

Продолжительность жизни эритроцитов обычно укорочена в результате качественной неполноценности и раннего их разрушения.

Неэффективный эритропоэз — явление не только патологическое. У здоровых лиц приблизительно 5—10% неполноценных эритро- и нормобластов также погибает в костном мозге. Однако в физиологических условиях основной эритропоэз вполне компенсирует такую потерю. Более того, при определенных воздействиях (например, кровопотеря) он может стать эффективным механизмом компенсации.

Дизэритропоэз бывает врожденным и вторичным (симптоматическим), развивающимся при различных заболеваниях.

Описаны три формы конгенитальных дизэритропоэтических анемий.

Тип I характеризуется признаками мегалобластного кроветворения, макроцитозом, двуядерными эритроблантами с межъядерными хроматиновыми «мостиками». Встречаются сидеробласты, но не кольцевые формы.

Данный тип анемии встречается редко. В литературе представлено всего лишь 7 случаев. Впервые она обнаружена у новорожденного. Малокровие и гипербилирубинемия умеренные. Небольшое увеличение селезенки. Спленэктомия, произведенная у 4 больных, оказалась неэффективной. Количество лейкоцитов и тромбоцитов обычно нормальное. Ретикулоцитоз нерезко выражен, в то время как анемия бывает глубокой. Эритроциты в основном представлены макроцитами с анизоцитозом. Имеет место значительный гиперсидероз в органах.

Тип II. В этих случаях выявляются двуядерные и многоядерные эритробланта, нарушения митоза, карнорексис.

Дизэритропоэтическая анемия II типа получила название НЕМРАС (Hereditary erythroblastic multinuclearity associated with positive acidified serum test — наследственная многоядер-

ность эритробластов в сочетании с положительным кислотно-сывороточным тестом). Она встречается чаще, чем тип I. Анемия обычно нормоцитарная, умеренно выражена, редко бывает глубокой, требующей переливаний эритроцитарной массы. Отмечается гепато- и спленомегалия. В печени — явления цирроза и гемохроматоза. Эритробласты многоядерные, характеризуются и другими признаками дизэритропоэза, эритроциты комплемент-чувствительны, но во много раз меньше, чем при болезни Маркнафавы—Микели. Кроме того, выявляется положительным тест лизиса холодových антител и повышенная чувствительность к анти-I антигену. Иногда выпадает слабо положительным кислотный тест, но он отличается от такового при пароксизмальной ночной гемоглобинурии, так как не выявляется в собственной сыворотке больного. Сахарозная проба отрицательная. Имеются основания полагать, что эритроциты при НЕМРАС несут антиген, не встречающийся в норме и при пароксизмальной ночной гемоглобинурии. Антитела относятся к классу IgM и положительный ацидофильный тест обусловлен наличием на эритроцитах антигена, который реагирует с IgM. Предполагается, что наличие этих антител на эритроблестах препятствует нормальному делению цитоплазмы. Ядро же делится обычно. Так образуются многоядерные клетки. Они становятся качественно неполноценными и преждевременно разрушаются в костном мозге.

Более того, в случаях пароксизмальной ночной гемоглобинурии имеются две популяции эритроцитов, в то время как при НЕМРАС существует один гомогенный клон эритроидных клеток. Антиген НЕМРАС наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Тип III характеризуется наличием в костном мозге гигантских многоядерных (до 12 ядер) эритробластов. Основной чертой является также наличие межъядерных хроматиновых мостиков и явлений карнорексиса. При исследовании феррокинетики выявляются признаки дизэритропоэза, а изучения с хромом-51 обнаруживают небольшое укорочение жизни эритроцитов с некоторым повышением их секвестрации в селезенке. Эта форма заболевания наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Частота приведенных трех вариантов врожденной дизэритропоэтической анемии пока не установлена. Описаны лишь единичные наблюдения, из них особенно мало сведений о типе I и III.

Поэтому надо полагать, что данные об их клинических проявлениях являются неполными и тем более остается еще не разработанной тактика лечения. Имеются отдельные сообщения об эффективности спленэктомии при наследственной дизэритропоэтической анемии II типа.

Уже отмечалось, что среди дизэритропоэтических анемий,

кроме врожденных, различают вторичные, или приобретенные формы.

Последние встречаются у больных с дефицитом витамина В₁₂, фолиевой кислоты, железа, при инфекционных процессах, сидеробластных анемиях, талассемии, апластической анемии, миелофиброзе, эритремии, в случаях пароксизмальной ночной гемоглобинурии. Дизэритропоэз может возникнуть при применении противотуберкулезных средств, интоксикации свинцом.

Признаки дизэритропоэза, также как и дизгемопоэза (то есть когда имеются нарушения в трех клеточных линиях) иногда предшествуют развитию лейкоза и (или) сопровождают его течение.

При исходе приобретенной дизэритропоэтической анемии в острый миелобластный лейкоз костный мозг может характеризоваться миелокариоцитопенией, что вызывает необходимость проводить дифференциальную диагностику с гипоплазией кроветворения.

При многих из перечисленных патологических состояний неэффективный эритропоэз и дизэритропоэз в целом могут носить обратимый характер. Конечно, степень нормализации эритропоэза зависит от возможности устранения причины, обусловившей его нарушение.

В случае дизэритропоэтических анемий, сочетающихся с дисгранулоцитопозом, наблюдается аномалия ядерной сегментации нейтрофилов, иногда изменения кариотипа, исчезновение специфической зернистости в гранулоцитах. В дегранулированных нейтрофилах отсутствуют пероксидаза и щелочная фосфатаза. Электронно-микроскопическими исследованиями установлено, что в промиелоцитах азурофильная зернистость не содержит пероксидазы.

В заключение следует подчеркнуть, что дальнейшее разностороннее изучение наследственных и приобретенных дизэритропоэтических анемий позволит более полно охарактеризовать их особенности в плане патогенеза, клинического течения, критериев диагностики и, главное, разработать методы терапии.

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Абдулкадыров К. М., Андрианова И. Г., Белякова Т. А. Применение фербитола для профилактики рецидивов у больных железододефицитной анемией.— В кн.: Современные методы лечения заболеваний системы крови. М., 1976, с. 17.

Алексеев Г. А. Приобретенные дизэритропоэтические анемии как предлейкозные состояния.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1975, № 8, с. 3.

Алексеев Г. А., Токарев Ю. Н. Гемоглобинопатии, М., 1969.

Алексеев Г. А., Берлинер Г. Б. Гемоглобинурии, М., 1976.

Альперин П. М. Железододефицитные и агастральные анемии.— В сб.: Проблемы гематологии и переливания крови. М., 1976, т. 2, с. 129.

Амирханян Е. С. Иммуно-клиническая характеристика аутоиммунных гемолитических анемий. Канд. дисс., М., 1973.

Анемии у детей (под ред. В. И. Калиничевой). Л., «Медицина», 1978.

Аполонова Л. А. Исследование резервов железа при анемиях различной этиологии. Канд. дисс., М., 1969.

Аскарров У. А. Хронические колиты в Узбекистане. Докт. дисс., Ташкент, 1970.

Ахундова А. М. Талассемия. Баку, 1972.

Бадалян Л. О. Лекции по клинической генетике. М., 1974.

Баронина М. А. Протеин в комплексном лечении анемий, протекающих с белковой недостаточностью. Автореф. канд. дисс., М., 1971.

Бахрамов С. М., Махмудова М. А. Диагностическое значение реакции аутоэритрофагоцитоза при некоторых заболеваниях крови.— «Материалы симпозиума по эффективности трансплантации костного мозга в клинике, актуальным вопросам гематологии и трансфузиологии». Ташкент, 1973, с. 97.

Бахрамов С. М., Ценер Х. Х. Дифференциальная диагностика гемолитических желтух от других форм желтух (методич. реком.). Ташкент, 1977.

Бахрамов С. М., Мухамедова К. Х., Ефременко Л. П. Об эффективности лечения хронических постгеморрагических анемий препаратом оротовой кислоты.— В кн.: Вопросы гематологии и переливания крови. Ташкент, 1972, с. 28.

Бахрамов С. М., Фарманкулов Х. К., Махмудова М. А. Популяционные исследования гемоглобинопатий и дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в Узбекской ССР.— В кн.: Новое в гематологии и трансфузиологии. Ташкент, 1975, с. 90.

Бахрамов С. М., Маджидова М. С., Абраров А. А., Ефременко Л. П., Калмыкова И. Б., Иоффе А. Л., Агзамова Ф. М. Применение гемодеза и размороженных эритроцитов при гемолитических анемиях.— В кн.: Гемотрансфузионные среды при интенсивной терапии и реанимации. Киров, 1976, с. 20—21.

Белякова Т. А., Лещев Л. С. Применение ферроцерона для лечения больных железодефицитной анемией.— «Тер. архив», 1975, № 6, с. 115.

Бондаренко Е. С., Будяков В. И., Залетаева Т. А. Методы работы и основные принципы организации медико-генетической консультации, М., 1974.

Важнейшие гемоглобинопатии (под ред. О. К. Гаврилова, О. Н. Токарева). М., 1979.

Воронов А. А., Назарли А. Г. Посемейные исследования β -талассемии в Азербайджане.— В сб.: Современные методы диагностики и терапии болезней крови. М., 1976, с. 96.

Гаврилов О. К. Успехи и перспективы развития молекулярной гематологии и трансфузиологии.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1979, № 9, с. 3.

Гаврилов О. К., Токарев Ю. Н. Наследственные заболевания системы крови — эритроцитопатии. Вестник АМН СССР, 1976, № 8, с. 8—13.

Газодова Г. Е., Лысенко А. Я. Тропические гельминтозы (энкилостомидозы)— В кн.: Важнейшие тропические болезни и их профилактика, М., 1973, с. 111.

Гарькавцева Р. Ф., Мусницкая Е. Н., Асанов А. Ю. Географическое изучение гемоглобинопатий в СССР. Сообщ. I. Частота гемоглобинопатий в южных районах Таджикской ССР. Генетика, 1973, 9, 5, 124.

Гарькавцева Р. Ф., Мусницкая Е. Н., Кауров Б. А. Популяционно-генеологические исследования гемоглобинопатий у населения южных районов Узбекской и Таджикской союзных республик.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1976, № 1, с. 37.

Гарькавцева Р. Ф., Гинтер Е. К., Сотникова Е. Н., Соловьева Н. Н. и др. О гетерогенности гемоглобинопатий, обнаруженных в Таджикской и Узбекской ССР.— В кн.: Гемолитические анемии. Душанбе, 1976.

Губергриц А. Я., Линевский Ю. В. Болезни тонкой кишки. М., 1975.

Давиденкова Е. Ф., Либерман И. С. Клиническая генетика, Л., 1975.

Диагностика важнейших форм гемолитических анемий (методические рекомендации). Составители: Бахрамов С. М., Левин Г. С. и др. Ташкент, 1979.

Дидковский Н. А., Идельсон Л. И., Цфасман А. З. К вопросу о генетической гетерогенности талассемии.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1972, № 2, с. 20.

Дидковский Н. А., Филиппова А. В., Идельсон Л. И. Аномальные нестабильные гемоглобины — особая группа наследственных гемолитических анемий.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1972, № 11, с. 38.

Димитров Я. Анемии беременных. София, 1977.

Дыгин В. П. Аутоиммунные заболевания в клинике внутренних болезней. Л., 1970.

Евдокимова А. И. Гемолитические анемии у детей. Автореферат докт. дисс., М., 1973.

Идельсон Л. И. Нарушения порфиринового обмена в клинике. М., 1968.

Идельсон Л. И., Кардаш Б. Е. Некоторые вопросы патогенеза ювенильного хлороза.— «Тер. архив», 1970, № 6, с. 22.

Идельсон Л. И., Дидковский Н. А., Ермильченко Г. В. Гемолитические анемии. М., 1975.

Идельсон Л. И., Койфман М. М., Пивник А. В. Антитела, фиксированные на поверхности эритроцитов периферической крови, при парциальной красноклеточной аплазии костного мозга.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1976, № 6, с. 3.

Идельсон Л. И., Дидковский Н. А., Леманн Г., Касей Р. и др. Новый нестабильный гемоглобин «Москва» 24/V6/глицин аспарагиновая кислота.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1974, № 12, с. 21.

Идельсон Л. И., Койфман М. М., Горина Л. Г., Оловников А. М. Применение агрегат-гемагглютинационной пробы и других методов для диагностики аутоиммунной гемолитической анемии с отрицательной прямой пробой Кумбса.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1975, № 8, с. 56.

Идельсон Л. И., Выговская Я. И., Койфман М. М., Савченко В. Г., Жерлева Л. В., Мазурок А. А. Иммунологические особенности и изменения в структуре белка мембраны эритроцитов при наследственной дизэритропоэтической анемии II типа.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1978, № 1, с. 48—52.

Иржак Л. И. Гемоглобины и их свойства, М., 1975.

Кассирский И. А. Показания к дифференцированному хирургическому лечению болезней крови.— «Клиническая медицина», 1970, № 8, с. 62.

Кассирский И. А., Алексеев Г. А. Клиническая гематология, М., 1970.

Кассирский И. А., Воробьев А. И., Идельсон Л. И. и др. Генетика в гематологии, Л., 1967.

Карташевский Н. Г., Сенчило Е. А. Наш опыт хирургического лечения заболеваний системы крови.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1971, № 11, с. 7.

Кононяченко В. А., Юшкова Н. М. Серповидноклеточная анемия. М., 1968.

Кортеев А. И., Донцов Г. И., Лящева А. П. Биоэлементы и патология человека. Свердловск, 1972.

Кулагин М. Н. К вопросу о диагностике и генетической основе альфа-талассемии. Канд. дисс., 1975.

Кушаковский М. С. Клинические формы повреждения гемоглобина. Л., 1968.

Левин Г. С., Бахрамов С. М., Фарманкулов Х. К., Махмудова М. А. Распространение гемоглинопатий и дефицита глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы эритроцитов среди жителей некоторых областей Узбекской ССР.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1974, № 10, с. 26.

Лечение анемий (Методические рекомендации). Ответственный составитель Ф. Э. Файнштейн, 1974.

Лорис Ю. И. Клиника гемолитических анемий. Автореф. дисс. докт., М., 1964.

Максудов А. А. Лечение анемий у детей раннего возраста препаратом феррамид. Автореф. дисс. канд. М., 1970.

Махкамова М. М. Некоторые аспекты гемопоэза в ближайшие и отдаленные сроки после резекции желудка и тонкой кишки. Докт. дисс. Ташкент, 1972.

Неменова Н. М., Розанова Н. С. Патологическая анатомия анемий.— В сб.: Проблемы гематологии и трансфузиологии. М., 1976, с. 146.

Николаев А. И., Аронова Е. Р., Бахрамов С. М. и др. Агрессивность циркулирующих аутоантител при лейкозах.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1967, № 11, с. 29.

Петров Р. В. Введение в инфекционную иммунологию. Новосибирск, 1968.

Петров В. Н. Скрытый дефицит железа.— «Клиническая медицина», 1973, № 9, с. 13.

Петров В. Н., Шерба М. М. Выявление, распространенность и география дефицита железа.— «Клиническая медицина», 1972, № 20.

Полякова Л. А. Семейный эритроцитоз у жителей Чувашской АССР.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1974, № 10, с. 30—33.

Прогресс в медицинской генетике (Под ред. Н. П. Бочкова). М., «Медицина», 1978.

Пухова Я. И. Аутоиммунный клеточный механизм физиологического разрушения эритроцитов. Новосибирск, 1979.

Ратнер В. А. Математическая популяционная генетика. Новосибирск, 1977.

Рябов С. И. Железодефицитное малокровие и некоторые вопросы регуляции эритропоэза, Л., 1970.

Рябов С. И. Основы физиологии и патологии эритропоэза. Л., 1971.

Рябов С. И., Шостка Г. Д. Молекулярно-генетические аспекты эритропоэза. Л., 1973.

Рысс Е. С. Анемии и желудочно-кишечный тракт, Л., 1972.

Соболева С. С., Назаретян М. К., Цукерман О. А. К вопросу о роли скеннографического исследования селезенки с помощью эритроцитов, меченных С-51.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1972, № 10, с. 56.

Студенкии М. Я., Евдокимова А. И. Гемолитические анемии у детей, Ташкент, 1979.

Ткачева Н. И. Применение металлбелковых соединений в лечении анемий. Автореф. канд. дисс., М., 1974.

Токарев Ю. Н. Гемоглинопатии.— В кн.: Руководство по тропическим болезням», М., 1974, с. 387.

Токарев Ю. Н. О гетерогенности наследственных эритроцитопатий и перспективах ее изучения. «Проблемы гематологии и переливания крови», 1974, № 10, с. 3—7.

Токарев Ю. Н. Генетическая регуляция синтеза гемоглибина человека и ее наследственные нарушения.— В кн.: Гемолитические анемии. Душанбе, 1976, с. 7.

Токарев Ю. Н., Файнштейн Ф. Э., Алексеев Г. А., Дервиз Г. В. Гемолитические анемии и метгемоглинемия.— В сб.: «Проблемы гематологии и трансфузиологии». М., 1976, т. 2, с. 112.

Токарев Ю. Н., Чуканин Н. Н., Сеттарова Д. А., Сеттаров И. А. К вопросу о диагностике и гетерогенности бета-талассемии у детей.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1978, № 7, с. 3.

Тураев А. Т. Особенности алиментарных анемий у детей раннего возраста в условиях Узбекской ССР. Докт. дисс., М., 1974.

Файштейн Ф. Э., Турбина Н. С., Любимова Л. С. Актуальные вопросы проблемы гипопластических (апластических) анемий.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1979, № 5, с. 3.

Файтельберг Р. О. Всасывание в желудочно-кишечном тракте. М., 1976.

Харатьян А. М., Бектурдыев Х. Б. Антианемические факторы при хронич. энтероколите. Нукус, 1972.

Хуцишвили Г. Э. Серповидно-клеточная болезнь и β -талассемия. (Клиника и лечение). Тбилиси, 1977.

Шустов В. Я. Микроэлементы в гематологии, М., 1967.

Шерба М. М., Петров В. Н., Рысс Е. С. и др. Железодефицитные состояния, Л., 1975.

Белси М. Эпидемиология фавизма. Бюлл. ВОЗ. Женева, 1974, т. 48, № 1, с. 5.

Bowdler A. J. The role of the Spleen and Splenectomy in Autoimmune Hemolytic Disease. Seminars in Hematology, 1976, 13, No. 4, 335.

Bunn H. F., Forget B. G., Ranney H. M. Hemoglobinopathies. Philadelphia—London—Toronto, 1977.

Bürki H., Suscianti P., Pedrinis E., Schädeli J., Hess M. W., Cottier H. Milz und Antikörperbildung. Schweiz. med. Wschr., 1974, 104, 39, 1351.

Colita A., Ursea C., Jost A. et al. Congenital dyserythropoietic anemia (type II). Radioautographic, ultrastructural and cytogenetical study in two familial cases. Med. Internl., 1976, 14, 1, 63—69.

Conrad M. E. Humoral regulation of iron absorption. Gastroenterology, 1969, 57, 225.

Costea N. The Differential Diagnosis of Hemolytic Anemias. Med. Clin. N. Amer., 1973, 52, 2, 289.

Dacie J. V. The Hemolytic Anaemias. Part II, London, 1962.

Dacie J. V. Autoimmune Haemolytic Anaemias. British medical journal, 1970, 2, 5706, 381.

Dacie J. V. Aetiology of the Auto-Immune Hemolytic Anaemias. Haematologia, 1971, 5, p. 351.

Dacie J. V. Autoimmune Hemolytic Anaemia. Arch. intern. Med., 1975, 135, 1293.

Fessas P., Loukopoulos D. The B-thalasseмии. Clinics in hematology, 1974, 3, 2, 411.

Delespesse G., Kennes B., Duchateau J. Maladies auto-immunitaires et traitement immunodepresseur. Les immunodepresseurs. «Acta clin belg.», 1974, 29, 5, 321.

Engelfriet C. P., Borne V. D., Beckers D., Loghem J. J. Van Autoimmune haemolytic anaemia: Serological and immunochemical characteristics of the autoantibodies: mechanism of cell destruction. «Ser haematol.», 1974, 7, No 3, 328.

Finch C. A. Iron-deficiency anaemia. Amer. J. Clin., 1969, 22, 512.

Fintelmann V. Metodi di laboratorio per diagnosticare una sideropenia. Minerva med., 1972, 63.

Fischer J. Th. Detz L. D., Garratty G., Cooper N. R. Correlations Between Quantitative-Assay of red cell-bound C_3 , serologic reactions and hemolytic anemia. Blood, 1974, 44, 3, 359.

Ganzoni A. M., Forrer P. Infekt und Eisen. Schweiz. med. med. Wschr., 1972, 102, 45, 1642.

Гемоглобинопатии и родственные им заболевания. Доклад Научной группы ВОЗ, Женева, 1973.

Goldberg A., Dagg J. H., Cumming R. L. C. Disorders of iron unilization. Proc. Roy. Soc. Med., 1970, 63, No 12, 1232.

Gupta S. P., Chung T. D., Dhawan R. H. The stomach in chronic iron deficiency anemia. Amer. J. Gastroent., 1972, 57, 1, 41.

- Harboe M. Cold Auto-Agglutinins. *Vox sang* (Basel), 1971, 20 4, 289.
- Harkness D., Villa L., Berman J. et al. Globin Synthesis and hemoglobin structure in a patient with congenital dyserythropoietic anemia, type I. *Clin. Res.*, 1977, 25, 1, 52A—52A.
- Herbeval R., Mayer G. Les auto-anticorps en hematologie. «*Prob. immunol. med. interne*». Paris, 1973, 155.
- Heimpel H., Forteza-Vila J., Queisser W., Spiertz E. Electron and light microscopic study of the erythroblasts of patients with congenital dyserythropoietic anemia. *Blood*, 1971, 37, 299—310.
- Heimpel H. Dyserythropoiese und dyserythropoietische Anemien. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1975, 105, 47, 1562—1568.
- Hribisip M., Fábryova S., Sipcic T. Choroba PH mull Vnitrii Sek., 1974, 20, 6, 555.
- Иммунобиология. Иммунохимия. Иммунопатология. Под ред. И. Месробяну и Шт. Берчану. Бухарест, 1977
- Issitt P. D. Auto-immune hemolytic anemia. «*Amer. J. Med. Technol.*», 1974, 40, No 11, 479.
- Jacobs A. Erythropoiesis and iron deficiency anaemia. *Iron Biochem. and Med.*, London—New-York, 1974, 405.
- Johansson S. V., Plantin L. O., Strandberg P. O. Kersti Vusma Estimation of iron in Human Bone Marrow with histological chemical and Neutron Activation Analysis. *Clin. Chim., Acta*, 1970, 30, 3, 549.
- Kenny M. W., Ibootson R. M., Hana M. J., Tector M. J. Congenital dyserythropoietic anaemia with unusual cytoplasmic inclusions. *J. of Clin. path.*, 1978, 31, 1228—1233.
- Krantz S. B., Kao V. Studies on cell aplasia. II Report of a Second Patient with an antibody to erythroblast Nuclei and a remission after Immunosuppressive Therapy. *Blood*, 1969, 34, 1, 1.
- Lahmann N., Brandstädter W. Serologische Diagnostik bei autoimmunhämolytischen Anämien. *J. med. Labortechn.*, 1974, 15, 5, 253.
- Лечение гемоглобинопатий и родственных заболеваний. Доклад Научной группы ВОЗ, Женева, 1974.
- Lewis S. M., Path F. R. C., Verwilghen R. L. «*Progress in Hematology*». New-York and London, 1974, 99—129.
- Logue G., Rosse W. Immunologic Mechanisms in auto-immune Hemolytic Disease. *Seminars in Hematology*, 1976, 13, 4, 277.
- Lucarelli I., Izzì T., Porcellini A., Delfini C. Dyserythropoietic anemia and monoclonal gammopathy. *Haematologici*, 1977, 62, 2, 193—201.
- Mafart V., Thomas J., Chastel C., Revil H., Losserand C., Goasguen J., Philibert H., Sagnet H. Caracteristiques generales des types Hemoglobiniques. *Med., Tropicale*, 1970, 30, N 1, p. 19.
- Manmohan Singh, Primaljit Gill. Pica and iron deficiency anaemia. *J. Christ. Med. Assoc. India*, 1975, 50, N 6, 213.
- Методология семейных исследований генетических факторов. Доклад Научной группы ВОЗ, Женева, 1972.
- Meuret G. Erythropoese and bisenstoffwechsel. «*Hippokratues*», 1972, 43, N 2, 197.
- Murphy S., Lobuglio A. Drug Therapy of Autoimmune hemolytic anemia. *Seminars in Hematology*, 1976, 13, No. 4, 373.
- Murray M. J., Stein N. Experimental achylia gastrica and iron absorption. *Brit. J. Haematol.*, 1971, 21, 113.
- Наследственные нарушения свертывания крови. Доклад Научной группы ВОЗ, Женева, 1975.
- Pirofsky B., Bardana E. J. Autoimmune Hemolytic Anemia. I. Clinical Aspects. *Ser. Haemat.*, 1974, vol. VIII, 367.
- Pribilla. Die hypochromen Anämien. «*Z. Allgemeinmed.*», 1976, 52, N. 14, 713.
- Rosenfield R. E. The past and future of immunohematology. *Amer. J. Clin. Pathol.*, 1975, 64, N 5, 569.

Rowley P. T. The diagnosis of beta-thalassemia trait. *Am. Jour. Hematol.*, 1976, 1, 1, 129.

Salmon C., Homberg J. C., Habibi B. Immunologie des anémies hémolytiques autoimmunes. (Première partie). *Rev. franc. Transpnc.*, 1975, 18, 3, 301.

Salmon C., Homberg J. C., Habibi B. Immunologie des anémies hémolytiques autoimmunes. (Deuxième partie). *Rev. franc. Transpnc.*, 1975, 18, 4, 497.

Samson D., Halliday D., Chanarin J. Congenital Dyserythropoietic anemia: response to splenectomy and quantitation of ineffective erythropoiesis. *J. Clin. Pathol.*, 1977, 30, 2, 184—190.

Sebahoun G., Fos J., Gratecos N. Les anémies dysérythropoïétiques exploration biologique et principales entités hématologiques, Marseille, *Med.*, 1976, 4, 93, 25—34.

Stich W. Diagnose und Therapie der Eisenmangelanämien und sideroachrestischen Anämien. *Münch. Med. Wschr.*, 1973, 115, 12, 481.

Taleb N. Les beta-thalassémies, *J. Med. Lib.*, 1971, 24, 6

Torelli U., Vaccari G. L. Immunosuppressive Behandlung von hämolytischen Anämien Erfahrungen mit einem antilymphozytären Globulin. *Münch. med. Wschr.*, 1970, 112, 30, 1380.

Трансфузионная гематология. Под ред. Серафимова—Димитрова. София, 1974.

Weens J. H., Schwartz R. P. Etiologic Factors in Autoimmune Hemolytic Anemia. *Ser Haemat.*, 1974, vol. VIII, 3, 303.

Wheby M. S., Suttle G. S., Ford K. T. Intestinal absorption of hemaglobin iron. *Gastroenterology*, 1970, 58, 647.

Wick G. B- und T-Lymphozyten und ihre Bedeutung bei immunopathologischen Prozessen. *Therapie woche.*, 1975, 25, 45, 6672.

Харрис Г. Основы биохимической генетики человека, М., 1973.

МЕТГЕМОГЛОБИНИИ

Метгемоглобин представляет собой одну из форм окисленного гемоглобина. В эритроцитах здоровых лиц он обнаруживается всегда, но в незначительном количестве (0,1—1%). Метгемоглобин образуется под влиянием окисляющих веществ, появляющихся в результате обмена веществ. При некоторых соматических заболеваниях (болезни легких, сердца) количество его может составлять 3—4%.

Метгемоглобин, в отличие от оксигемоглобина, содержит трехвалентное железо, стойко связывается с кислородом в легких и не отдает его тканям. Последнее обуславливает развитие тканевой гипоксии.

Иногда вещества окисляющего действия (анилиновые краски, антипирин, амилнитрит, бертолетовая соль, гидрохинон, глицерин, мышьяковистый водород, ПАСК, примахин, сульфаниламиды, фенацетин, фурадонин, хинин, хлорамфеникол и др.), проникая в эритроциты, превращают их гемоглобин в метгемоглобин. Лекарственные препараты, обладающие окисляющим свойством, при длительном назначении или даже однократном приеме в терапевтической дозе могут привести к увеличению в крови количества метгемоглобина и развитию метгемоглобинемий. Подобное явление наблюдается у детей в возрасте до по-

лугода, имеющих легко окисляемый фетальный гемоглобин, у лиц с ферментативной недостаточностью в эритроцитах либо имеющих соответствующий аномальный гемоглобин (HbM).

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ МЕТГЕМОГЛОБИНЕМИИ

Наследственные метгемоглобинемии имеют большое распространение среди жителей Гренландии, индейцев Аляски и представителей племени навахос (США), спорадические случаи этой патологии описаны в странах Европы и Азии. В нашей стране наследственная метгемоглобинемия энзимного происхождения обнаружена у коренных жителей Якутской АССР, единичные случаи этой патологии зарегистрированы и на других территориях.

В эритроцитах существует комплекс факторов, участвующих в восстановлении метгемоглобина в гемоглобин. К ним относятся метгемоглобин-редуктазы, восстановленная форма глутатиона и аскорбиновая кислота. Метгемоглобин-редуктазы бывают двух видов: НАД·Н₂ (диафораза I) и НАДФ·Н₂ (диафораза II). Первая из них восстанавливает около 70% метгемоглобина, вторая — всего 5%. Остальная часть (25%) метгемоглобина восстанавливается редуцированным глутатионом и аскорбиновой кислотой. Следовательно, в процессе восстановления метгемоглобина важную роль играет фермент диафораза I, называемый обычно метгемоглобин-редуктазой. Дефицит этого фермента и приводит к развитию энзиматического характера метгемоглобинемии.

В 1948 г. Höglein и Weber описали семью, несколько членов которой имели врожденную синюшность и повышенное содержание метгемоглобина; наследование патологии происходило по аутосомно-доминантному типу, спектр поглощения метгемоглобина этих больных не соответствовал спектру поглощения нормального метгемоглобина (Met HbA), электрофоретическим исследованием было выявлено наличие аномального гемоглобина, получившего название HbM.

В настоящее время известны следующие формы наследственной метгемоглобинемии: наследственная (энзимопатическая) HbA-метгемоглобинемия; наследственная HbM-метгемоглобинемия (M-гемоглобинопатия).

Диагностика. Энзимопатическая форма метгемоглобинемии наследуется по аутосомно-рецессивному типу. У гомозигот она клинически проявляется цианозом в области носогубного треугольника, слизистой оболочки полости рта, конъюнктивы и ногтей. Этот ведущий признак заболевания, появляясь сразу после рождения ребенка, сохраняется в течение всей жизни. Больных очень часто беспокоят также головные боли, головокружения, одышка и тахикардия, наблюдаются быстрая утомляемость, сонливость, а также признаки отставания в физическом и пси-

хическом развитии. Лабораторно обнаруживается повышение содержания метгемоглобина (15—40%) и количества эритроцитов (компенсаторный эритроцитоз). У гетерозигот при отсутствии каких-либо клинических проявлений в эритроцитах обнаруживается снижение метгемоглобин-редуктазы (до 50%). При приеме метгемоглобинообразующих лекарств у них развиваются цианоз, стойкий цитоз, повышается уровень метгемоглобина, кровь приобретает шоколадно-коричневый цвет и резко снижается активность метгемоглобин редуктазы.

М-гемоглобинопатия характеризуется наличием одноименного аномального гемоглобина. В настоящее время известно 5 молекулярных вариантов НвМ (Нв Boston, Нв Iwate, Нв Saskatoon, Нв Hude Park, Нв Milwaukee-1), которые обусловлены мутацией в α - и β -цепи и вследствие этого замещением гистидина на тирозин (в первых четырех вариантах Нв) или валина на глутамин (в пятом варианте Нв). Они отличаются друг от друга и от нормального метгемоглобина и по разности спектра поглощения (рис. 89).

М-гемоглобинопатия наследуется по аутосомно-доминантному типу. Описанные до сих пор случаи представляют гетерозиготные формы заболевания.

У гетерозигот симптомы отсутствуют, содержание НвМ может быть нормальным (не выше 1%); при действии веществ окислителей содержание НвМ достигает высоких цифр (до 20%). Кровь больных приобретает шоколадно-коричневый цвет, гематологические показатели остаются нормальными.

Тестом, подтверждающим наличие НвМ, является исследование спектров кислых форм гемолизата с предварительным переводом содержащегося в них Нв в мет-форму с помощью феррицианида — $K_3Fe(CN)_6$. Для мет-НвА свойственна оптическая плотность с максимумом при 630 нм, для НвМ — оптическая плотность с максимумом при 600 нм. По значениям отно-

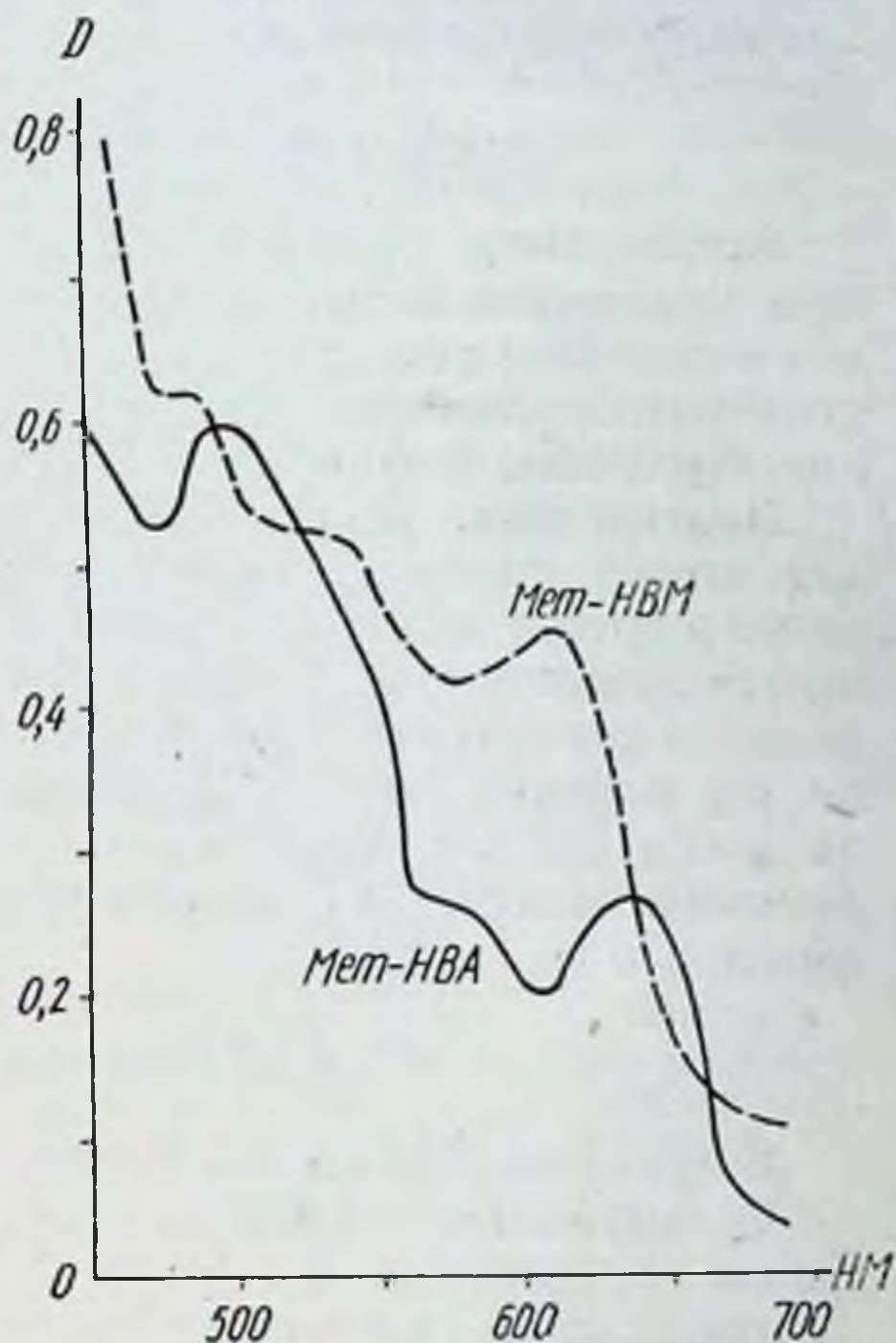


Рис. 89. Спектры мет-НвА и мет-НвМ Saskatoon (рН 7,0) (по А. П. Андреевой, 1979).

шений оптических плотностей ($\frac{D_{630}}{D_{600}}$ и $\frac{D_{608}}{D_{600}}$) удается находить коэффициенты Betke (1,25 и 2,80 соответственно) и установить присутствие НвМ. Электрофорез на агаровом геле при рН 7,1 позволяет обнаружить НвМ (коричневая полоса) и отличить его от НвА (алая полоса).

Наибольшее диагностическое значение приобретает метод изоэлектрофокусирования, с помощью которого наилучшее разделение М и А гемоглобинов достигается при добавлении к гемолизату феррицианида.

ПРИБРЕТЕННЫЕ МЕТГЕМОГЛОБИНЕМИИ

Встречаются случаи, особенно среди детей, когда окисляющие химические вещества и лекарства при отсутствии дефицита метгемоглобин-редуктазы и НвМ вызывают увеличение количества метгемоглобина. Подобные случаи рассматриваются как приобретенные формы метгемоглобинемий.

Диагностика. Для описываемых форм метгемоглобинемий характерен цианоз. Этот признак появляется после проникновения в организм токсических или окисляющих веществ и сохраняется недолго (до 2-х суток). Кровь больных приобретает шоколадно-коричневый цвет. Количество метгемоглобина увеличено, его максимальная спектроскопическая абсорбция — при длине волны 630 мμ. Характерным для данной формы метгемоглобинемий является также обнаружение телец Гейнца в эритроцитах.

Сульфгемоглобинемии

Встречаются значительно реже метгемоглобинемий.

Сульфгемоглобин является продуктом оксидантного превращения гемоглобина. В норме сульфгемоглобин в эритроцитах отсутствует либо содержание его не превышает 0,1%. Увеличение сульфгемоглобина за счет общего гемоглобина приводит к затруднению поступления кислорода в ткани, поскольку сульфгемоглобин не обладает кислород-транспортной функцией.

Повышенное образование сульфгемоглобина может происходить под влиянием сульфаниламидов, фенацетина, ароматических соединений и других лекарственных средств. Возникающее при этом состояние получило название сульфгемоглобинемий.

Диагностика. Основными признаками заболевания являются цианоз (при тяжелых формах резко выраженный), изменение окраски крови. Этим проявлением болезни почти всегда сопутствуют слабость, головокружение, головные боли. Лабораторно выявляются тельца Гейнца, повышение содержания сульфгемоглобина (от 0,5 до 4%), максимум спектральной абсорбции сульфгемоглобина — при длине волн 618—620 мμ.

Из-за необратимости процесса сульфгемоглобинемия не исче-

зает в течение 3—4 мес, то есть до конца жизни популяции эритроцитов, содержащих сульфгемоглобин. Этим и объясняется продолжительность сохранения цианоза, возникающего под влиянием лекарств, в течение нескольких месяцев. При сульфгемоглобинемии наблюдаются и признаки повышенного гемолиза.

Дифференциальный диагноз метгемоглобинемий. Из приведенных данных видно, что общими признаками метгемоглобинемий являются цианоз, изменение цвета мочи и тканевая гипоксия. Наряду с этим для каждой формы метгемоглобинемии свойственны также и специфические черты. Опираясь на эти факты, в настоящее время определены основные критерии дифференциальной диагностики метгемоглобинемий (табл. 45).

Таблица 45

Основные критерии дифференциальной диагностики метгемоглобинемий (по E. R. Simon в модификации Ю. Н. Токарева, И. И. Ильинской)

Показатели	Метгемоглобинемия, увеличение MetHbA		НЬМ	Сульфгемоглобин
	эритропатия	приобретенная форма	гемоглобинопатия	
Тип наследования	Рецессивный	—	Доминантный	—
Цианоз	Постоянный	до 2-х суток	Постоянный	От нескольких недель до нескольких месяцев
Активность НАДН ₂ -MetHb-редуктазы	Резко снижена	В норме	В норме	В норме
Водействие токсического агента или лекарства-окислителя	Есть	Есть	Нет	Есть
Образование телец Гейнца	Нет	Да	Нет	Да
Максимум спектральной абсорбции	635	635	600	618—620
Отношение оптических плотностей	/1/1,25—1,3		/1/ < 1,0	
$\frac{D_{630}}{D_{600}}, \frac{D_{500}}{D_{600}}$	/2/2,8—3,1 (норма)	Норма	/2/ < 2,3 (изменено)	Норма
Изменение спектра при добавлении цианидов	Есть	Есть	Нет	Нет
Изменение спектра при добавлении H ₂ O ₂	—	—	—	Есть
Снижение уровня Met-Hb и уменьшение цианоза под действием M, C	Да	Да	Нет	Нет
Изменение спектра при добавлении K ₃ Fe(CN) ₆	Да 100% Met-Hb	Да 100% Met-Hb	Нет	Нет

Показатели	Метгемоглобинемия, увеличение Мет-НвА		НвМ	Сульфгемоглобин
	энзимопатия	приобретенная форма	гемоглобинопатия	
Реакция с цианидом	Быстрая, полная	Быстрая, полная	Медленная, неполная	—
Цвет электрофоретической части НвМ	Коричневый	Коричневый	Быстрая, полная Серый, зеленый, серо-коричневый, зеленовато-коричневый	Зеленый при добавлении КферриС Мет-Нв – В аминоэтиллизотинурина
Электрофорез при нейтральном рН после окисления $K_3Fe(CN)_6$	Норма	Норма	Аномальная фракция	—
Сродство к O_2 Умственная отсталость	Повышено При генерализованной форме	Норма Нет	Понижено Нет	— Нет
Активность Г-6-ФДГ	Норма	Повышение	Норма	Норма

Если для наследственных метгемоглобинемий более характерен постоянный цианоз, то при приобретенных формах метгемоглобинемий наблюдается кратковременный цианоз. В случаях метгемоглобинемий с увеличением Мет-НвА добавление цианидов, феррицианида и метиленовой сини вызывает изменение спектра и уменьшение цианоза вследствие снижения содержания Мет-Нв; такой сдвиг не свойствен для М-гемоглобинопатий и сульфгемоглобинемий. При приобретенной форме метгемоглобинемий и сульфгемоглобинемии в отличие от наследственных метгемоглобинемий обнаруживаются тельца Гейнца и т. д.

Метгемоглобинемии необходимо дифференцировать также с некоторыми заболеваниями сердца и органов дыхания, протекающими с цианозом. Для последних характерно наличие объективных признаков органической патологии сердца и легких, изменений ногтей в виде «часовых стекол» и пальцев — по типу «барабанных палочек».

Лечение. Многие случаи энзимопатических и приобретенных метгемоглобинемий лечения не требуют, достаточно прекращения приема лекарственного препарата, оказавшего вредное влияние. При более тяжелом проявлении заболевания больным назначаются постельный режим, кислород, аскорбиновая кислота

(по 0,3 г 3 раза в день), вводятся 1% раствор метиленовой сини в 40% глюкозе, кардиотонические средства, цититон или лобелин. Суточная доза метиленовой сини составляет из расчета 1—2 мг/кг. Суточная доза парентерально вводимой аскорбиновой кислоты может быть доведена до 500—1000 мг. Терапия выраженных М-гемоглобинопатий проводится вышеописанными способами. При сульфгемоглобинемии с тяжелым течением рекомендуется обменное переливание крови.

Прогноз метгемоглобинемий благоприятный, хотя при резком повышении содержания метгемоглобина в эритроцитах возможны летальные исходы.

Профилактика. Больные с метгемоглобинемиями нуждаются в щадящем режиме. Необходимо избегать их контакта с веществами окисляющего действия, исключить ситуации, приводящие к гипоксии.

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Андреева Л. П. Важнейшие гемоглобинопатии. (Под ред. О. К. Гаврилова, Ю. Н. Токарева). М., 1979, с. 78—84.

Давиденкова Е. Ф., Либерман И. С. Клиническая генетика. Л., 1975.

Кушаковский М. С. Клинические формы повреждения гемоглобина, Л., 1968.

Лекарственная болезнь (под ред. Г. Маждракова, Г. Лонхристова). София, 1973.

Мосягина Е. Н. Анемии детского возраста. М., 1969.

Скакун Н. П. Основы фармакогенетики. Киев, 1976.

Справочник по клинической генетике (под ред. Л. О. Бадаляна). М., 1971.

Cavalieri S., Cazzola G., Cargnati H., Marini F. Metgемoglobinemia congenita (Importanza del dosaggio delle diaforasi nella definizione genotipica). *Fracastoro*, 1974, 4, 67, 1—2, 5—14.

Leavell B. S., Thorup O. A. In: «Fundamentals of clinical Hematology», London, 1971, p. 262.

Schaison G. Les metgемoglobinemies. *Gan. Med., Fr.*, 1973, 80, 33, p. 5437—5440.

Töuz Olmar. The congenital methemoglobinaemias. Physiology and pathophysiology of the hemoglobin metabolism. Baselle—New-York, S. Karger, 1968, v. 146.

Wintrobe M. M. In: «Clinical Hematology», 1974, p. 1021—1034.

ПОРФИРИИ

Известно, что основными составными частями гемоглобина являются глобин (белковая) и гем (простетическая группа). Гем состоит из двухвалентного железа и порфиринов. Порфирины продуцируются эритробластами костного мозга и гепатоцитами. Иными словами, гемоглобин сложное соединение и нарушения в нем происходят на разных уровнях. В частности, изменения в

порфириновом обмене могут вести к заболеваниям, получившим название порфирий. Образование гема — ферментативный процесс, состоящий из нескольких стадий.

Существует множество классификаций порфирий. Однако большинство авторов различают наследственные и приобретенные порфирии. К наследственным порфириям относятся эритропоэтические (эритропоэтическая порфирия, эритропоэтическая протопорфирия, эритропоэтическая копропорфирия) и печеночные (острая перемежающаяся, поздняя кожная форма и смешанная южно-африканская).

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЭРИТРОПОЭТИЧЕСКИЕ ПОРФИРИИ

Эритропоэтическая порфирия встречается довольно редко. Передается, вероятно, как рецессивная генетическая патология. Обычно заболевание проявляется в детстве. Характеризуется фоточувствительностью кожи, приводящей к появлению эритемы, пузырей, ульцираций, некрозов. Этот процесс заканчивается образованием рубцов. Так как уропорфирии I при этой форме болезни накапливаются в костях и зубах, то при специальном освещении они флуоресцируют. Рентгенологически выявляются изменения в скелете (остеопороз, искривление фаланг пальцев). Почти всегда имеются признаки гемолитической анемии с преимущественной локализацией гипергемолиза в селезенке. Это обуславливает спленомегалию. Клетки эритрона (костномозгового и периферического) также флуоресцируют в ультрафиолетовом свете за счет увеличения в них уропорфина. Имеет место значительно выраженная уропорфирурия. Часто развивается тромбоцитопения.

Специфического лечения нет. С целью купирования гемолитической анемии нередко производится спленэктомия.

Эритропоэтическая протопорфирия. Эта форма порфирии возникает в детстве, передается доминантно. Она характеризуется резким повышением концентрации нормального протопорфина IX в эритроцитах и повышением чувствительности кожи к ультрафиолетовым лучам, однако менее выраженной, чем при эритропоэтической порфирии. Рубцы обычно не образуются, так как процесс локализуется в поверхностном слое кожи. Содержание уропорфина и копропорфина в эритроцитах и в моче чаще нормальное. Уровень протопорфина в плазме может быть повышен. Анемизация за счет гемолиза развивается редко. Вероятно, это обуславливается наличием двух популяций предшественников эритроцитов в костном мозге: неизменной, обуславливающей нормальный уровень гемоглобина, и содержащей значительно увеличенное количество протопорфина. Иногда имеют место геморрагии, связанные с отложениями гиалина в стенках сосудов и последующим их разрывом. Селезенка увели-

чивается редко. Патогенетические средства лечения эритропоэтической протопорфирии еще не разработаны.

Эритропоэтическая копропорфирия. Она представляет собой наследственное заболевание, напоминающее по клинике эритропоэтическую протопорфирию; характеризуется экскрецией больших количеств копропорфина III с мочой и калом. Передается доминантно. Фотосенсибилизация выражена нерезко. Острый приступ болезни может быть спровоцирован барбитурами.

Печеночные порфирии. При этих формах порфирии поражение метаболизма порфиринов наступает в печени. Не исключается, что печеночная порфирия может быть результатом дефекта в синтезе протенинов гема. Встречаются чаще эритропоэтической формы.

Острая перемежающаяся порфирия. Наследственная болезнь, передающаяся доминантно. Обычно первые признаки заболевания проявляются после пубертатного возраста. Патогенез острой перемежающейся порфирии точно не установлен. Содержанию порфиринов в эритроцитах нормальное. В моче обнаруживается повышенное количество уропорфина I и III, а также копропорфина III. В период обострения процесса в моче выявляется предшественник порфиринов — порфобилиноген. Уровень печеночной синтетазы, δ -аминолевулиновой кислоты увеличен. Клинические признаки заболевания разнообразны. Вместе с тем, наиболее частыми симптомами являются абдоминальные боли, иногда значительно выраженные, что нередко приводит к хирургическому вмешательству. Кроме того, часто встречаются полиневриты, парестезии, психозы, коматозные состояния. Иногда имеет место повышение кровяного давления. Летальный исход обычно обусловлен респираторными параличами, некоторые больные погибают в период комы или от кахексии. В момент острого криза отмечается снижение содержания в крови натрия и хлора. Обострение заболевания часто провоцируется барбитурами и беременностью. Патогенетического лечения нет, но у значительной части больных с успехом применяется аденозид-5-монофосфатаденил. У некоторых пациентов наступает спонтанная ремиссия.

Поздняя кожная форма. Этот вариант порфирии возникает в более старшем возрасте. Наследование генетического дефекта передается по доминантному типу. Довольно часто в анамнезе у таких больных отмечается злоупотребление алкоголем. При поздней кожной порфирии в крови и печени в большом количестве обнаруживаются уропорфирины I и III, а также копропорфирина III. Порфобилиноген в моче не выявляется. Некоторые исследователи отмечают повышенное содержание железа сыворотки и трансферрина. Патогенез этих нарушений не ясен. Основным клиническим проявлением заболевания является умеренно выраженная фотосенсибилизация. Течение болезни обычно

хроническое и довольно благоприятное, особенно, если больной защищается от солнечных лучей и влияния гепатотоксинов.

При лечении порфирии кожной формы используется аденозинмонофосфат. Хотя роль нарушения обмена железа в механизме развития болезни не установлена, тем не менее кровопускания и десфералотерапия могут оказаться полезными.

Смешанный тип порфирии. Эта форма часто встречается в Южной Африке. В острой фазе болезни в моче содержится δ-аминолевулиновая кислота, порфобилиноген, уропорфирин и копропорфирин. В кале также обнаруживается много порфиринов. Клинически это заболевание характеризуется повышенной фоточувствительностью кожи, периодическими обострениями в виде болей в животе, разнообразной неврологической симптоматикой, психическими расстройствами. В период между обострениями болезни содержание порфиринов в моче может быть нормальным, но в кале оно остается стойко увеличенным. Лечение — симптоматическое.

ПРИБРЕТЕННЫЕ ПОРФИРИИ

Приобретенные порфирии могут сопровождать течение многих заболеваний. В частности, при ревматизме, полиомиелите, алкогольном циррозе печени отмечено увеличение экскреции с мочой копропорфирина III, в случаях гемолитической и пернициозной анемий, инфекционном гепатите выявляется повышение содержания в моче копропорфирина I. Может изменяться содержание порфиринов в эритроцитах при гипопластической анемии (снижение уровня протопорфирина и повышение копропорфирина), при железодефицитных состояниях одним из ранних признаков развития малокровия является увеличение количества порфиринов в эритроцитах.

Значительные изменения порфиринового обмена вызывает свинец (токсическая порфирия). Обнаружено заметное повышение содержания в моче уропорфирина и копропорфирина при лечении 5-фторурацилом больных раком.

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Идельсон Л. И. Нарушения порфиринового обмена в клинике. М., 1968.

Смирнов Ю. К. Нарушения порфиринового обмена при заболеваниях нервной системы. Автореф. дисс. М., 1955.

Турбина Н. С., Родина Р. И., Соболева Ю. Г. и др. К вопросу о нарушении обмена железа у больных гипо- и апластической анемией. «Проблемы гематологии и переливания крови», 1971, № 10, с. 3—8.

Ярлыкова Е. И. Порфирины при анемиях различной этиологии. Автореф. дисс. М., 1965.

Leavell B. S., Thorup O. A. «Clinical Hematology», London, 1971, 38—44.

Wintrobe M. M. «Clinical Hematology», London, 1974, 1021—1036.

Schmid R., Schwartz S., Sundberg R. D. Erythropoietic (congenital) porphyria: A rare abnormality of the normoblasts. *Blood*, № 10, 1955, 416.

Porra P. J., Jones O. T. G. An investigation of the role of ferrochelatase in the biosynthesis of various haem prosthetic groups. *Biochem. J.*, 87, 1963, 186.

ДЕПРЕССИИ ГЕМОПОЭЗА

ГИПОПЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Гипопластические анемии — гетерогенная группа заболеваний системы крови, основу которых составляет уменьшение продукции клеток костного мозга, чаще трех клеточных линий (эритроцито-, лейкоцито- и тромбоцитопоэза).

Сведений об эпидемиологии гипопластической анемии почти нет. Заболеваемость не изучена. По данным московских прозектур, на секционном материале частота этого заболевания составляла в 1928—1932 гг. 0,009%, в 1945—1950 гг.—0,13%, в 1951—1956 гг.—0,25%.

В некоторых штатах США (например, в Калифорнии) заболеваемость гипопластической анемии составляет примерно 1 : 300000—1 : 500000 жителей. Сколько-нибудь заметной зависимости от пола и этнической принадлежности не обнаружено. Что же касается возраста, то болезнь практически может возникнуть у лиц любого возраста, однако чаще она встречается у молодых (от 20 до 40 лет). Гипопластическая анемия характеризуется высокой летальностью (до 50—75%).

Этиология. В 75—50% случаев причина заболевания остается неизвестной. В отдельных наблюдениях депрессия кроветворной ткани может быть обусловлена различными факторами экзогенного и эндогенного происхождения. Среди первых выделяются факторы с облигатным и факультативным действием. К числу облигатных факторов с миелотоксическим эффектом, пропорциональным дозе, относятся ионизирующая радиация, вещества, содержащие бензольное кольцо (например, бензол и его производные), противоопухолевые средства, неорганические соединения мышьяка. Из эндогенных факторов можно назвать эстрогены.

Факультативным миелотоксическим действием, то есть выявляющимся незакономерно, а в некоторых случаях без взаимосвязи с дозой и длительностью применения, обладают антибактериальные препараты (стрептомицин, левомицетин, сульфаниламиды), препараты салициловой кислоты, противосудорожные, антитиреоидные, антигистаминные средства, противомаларийные, препараты золота. Вероятно к этой же группе должны быть отнесены и случаи развития гипопластических анемий при туберкулезе, беременности, гепатите. Этиология конституциональной гипопластической анемий связана скорее всего с наследованием

патологического гена одного из родителей по рецессивному типу. Описаны случаи заболевания детей, родившихся от межродственных браков.

Патогенез. Патогенез гипопластических анемий неизвестен. Наиболее распространено мнение о поражении частично детерминированной стволовой клетки и (или) ее микроокружения.

Лечебная эффективность трансплантации сингенного костного мозга, редкость возникновения гипопластической анемии под влиянием факультативных факторов свидетельствуют о роли стволовой клетки в развитии этого заболевания, а также об индивидуальном, возможно наследственном, предрасположении.

Аутоиммунный генез заболевания доказан только для части случаев красноклеточной аплазии (парциальной формы гипопластической анемии), когда иммунные конфликты выражаются образованием антител к ядрам эритробластов или эритропоэтину. В этих случаях наступает внутрикостномозговой гемолиз.

Что же касается основного контингента больных гипопластической анемией, то предположение о роли нарушений иммунных процессов в развитии изменений со стороны кроветворения еще не получило достаточного обоснования.

Данные изучения ранних гранулоцитарных предшественников методом культивирования клеток костного мозга в агаровом геле позволили раскрыть отдельные звенья в патогенезе синдрома гранулоцитопении. В частности, обнаружено значительное снижение способности клеток-предшественников образовывать колонии, что указывает на уменьшение продукции клеток гранулоцитарного ряда. Однако оказалось, что у части больных не существует прямой зависимости между величиной колониеобразования и количеством гранулоцитов в единице объема периферической крови и костного мозга. Это дает основание предполагать, что одной из причин развития гранулоцитопении при гипопластических анемиях является функциональная неполноценность стволовых клеток и неэффективный гранулоцитопоз.

Если вопрос качественной неполноценности элементов гранулоцитопоза разработан недостаточно, то о клетках эритропоэза уже известно довольно много. Так, обнаружены нарушения активности ферментов гликолизного цикла, накопление железопротейна в митохондриях и цитоплазме, изменения формы ядра, созревания его и цитоплазмы, признаки мегалобластоида, снижение электрофоретической подвижности (ЭФП). Кроме того, обнаружено усиление гемолитической активности сыворотки.

Иными словами, при гипопластической анемии имеют место нарушение метаболизма в клетке, изменение функционального состояния ее мембраны (учитывая снижение ЭФП) и влияние внешнего фактора — усиление гемолитической активности сыворотки, ее токсичность. Результатом этого является возникнове-

ние гемолитического компонента как внутрикостномозгового, так и периферического, в 11—20% типа пароксизмальной ночной гемоглобинурии.

Это положение подтверждено специальными исследованиями. В частности, внутриклеточный гипергемолиз обнаруживается периодическим ретикулоцитозом, сниженным сферическим индексом эритроцитов, повышением непрямой фракции билирубина и уробилина в моче, укорочением продолжительности жизни эритроцитов с увеличением их секвестрации в селезенке.

Избыточное внутрисосудистое разрушение эритроцитов типа ПНГ подтверждается увеличением уровня свободного гемоглобина плазмы, периодической гиперсидеринурией, положительным кислотным тестом Хема и сахарозным Хартмана.

Изучение обмена железа показало, что при гипопластической анемии имеется генерализованный сидероз органов и тканей, гиперсидеринемия. В основе этого процесса лежит депрессия гемопоэза, гипергемолиз, нарушения синтеза гема, множественные гемотрансфузии.

Патогенез геморрагий, порой занимающих ведущее место в клинической картине болезни, обусловлен глубокой тромбоцитопенией и связанными с ней изменениями в коагулограмме (тромбопластинообразование, адгезия и агрегация тромбоцитов, ретракция кровяного сгустка и др. (табл. 46). В генезе крово-

Таблица 46

Нарушение плазменно-коагуляционных факторов гемостаза у больных гипопластической анемией (Н. Я. Лагутина, 1978)

Показатели	Норма	Больные с геморрагиями	Больные без геморрагий
Тромбоциты, тыс.	250000—300000	0—8000	0—7000
Время рекальцификации плазмы, мин	7.91 ± 0.1	17.9 ± 0.78	11.3 ± 0.54
Потребление протромбина, с	55.84 ± 4.86	22.2 ± 1.2	23.3 ± 1.4
Фибриноген, мг%	259.8 ± 8.1	181.5 ± 14.9	217.2 ± 10.7
Фактор XIII, с	67.5 ± 1.1	29.2 ± 3.4	57.2 ± 2.12
Ретракция кровяного сгустка, мл	0.41 ± 0.001	0	0
Фибринолитическая активность крови, мин	193.5 ± 10.35	257.2 ± 8.8	239.1 ± 8.6
Проактиваторы плазминогена, с	440.0 ± 27.0	973.4 ± 43.2	440.0 ± 27.0
Плазминоген, с	145.3 ± 3.5	83.8 ± 6.7	145.3 ± 2.5
Время кровотечения, мин	2.3 ± 0.2	13.3 ± 1.16	4.0 ± 2.14

точивости определенная роль отводится нарушениям метаболизма сосудистой стенки, ведущим к усилению ее проницаемости (табл. 47). Оказалось, что при гипопластической анемии в механизме нарушения проницаемости капилляров имеют значение

Данные изучения состояния сосудов у больных гипопластической анемией (Н. Я. Лагутина, 1978)

Показатели	Норма	Больные с ге- моррагиями	Больные без геморрагий
Проницаемость сосудистой стенки, %	$38,9 \pm 7,9$	$20,8 \pm 3,3$	$47,0 \pm 3,3$
Гистамин, мкг/мл	$0,07 \pm 0,02$	$0,3 \pm 0,02$	$0,04 \pm 0,01$
Брадикининоген, мкг/мл	4,1—8	$2,44 \pm 0,07$	$2,44 \pm 0,07$
Гликопротеиды, мг%	$165,0 \pm 10,0$	$229,0 \pm 18,9$	$229,0 \pm 18,9$
Сиаловые кислоты, мг%	$65,1 \pm 2,7$	$81,5 \pm 5,75$	$81,5 \pm 5,75$
Серомукоиды, мг%	$8,2 \pm 0,6$	$12,4 \pm 1,6$	$12,4 \pm 1,6$
Лизосомальные ферменты кислая фосфатаза, ед.	0,1—0,5	$0,93 \pm 0,12$	$0,51 \pm 0,12$
Деполимеразные ферменты гиалуронидазы (I'E)	0—2,5	3,0—10,0	3,0
Протсолитические фермен- ты катепсины (ед. оптиче- ской плотности)	$0,57 \pm 0,12$	$0,09 \pm 0,03$	$1,09 \pm 0,15$

изменения основного вещества соединительной ткани сосудистой стенки с выходом в кровь гликопротеидов, продуктов их расщепления, в частности, сиаловых кислот. В таких случаях повышена активность ферментов деполимераз и лизосомального происхождения. При изменении кислородного обмена в тканях эти ферменты оказывают отрицательное влияние на клеточные и внеклеточные компоненты, вызывая деполимеризацию и расщепление белковоуглеводных комплексов в стенке кровеносных сосудов.

При гистологическом изучении сосудов селезенки (спленэктомия) обращает на себя внимание нарушение структуры стенок центральных артерий фолликулов и венозной сети красной пульпы, выражающееся в неравномерном утолщении и гомогенизации стенок сосудов, гиперплазии эндотелия их, местами до полной облитерации просвета сосудов и выраженный периваскулярный склероз. Выявлено неравномерное отложение мукополисахаридов в стенках сосудов.

Электронномикроскопическое изучение капиллярной системы селезенки у больных гипопластической анемией, подвергшихся спленэктомии, показало, что в венозном отделе, представленном венозными синусами, отмечены определенные особенности в ультраструктуре эндотелиальных клеток (увеличение фибриллярных структур, микропиноцитозных пузырьков, в базальном слое — значительное утолщение мембраны). Таким образом, результаты проведенных исследований убеждают в том, что при гипопластической (апластической) анемии имеют место глубокие структурные изменения сосудистой стенки на уровне микроциркулярного русла.

Все вышеизложенное с несомненностью доказывает, что гипопластические анемии характеризуются не только количественными, но и качественными изменениями в клеточных элементах.

Классификация. Различают врожденную (конституционную) и приобретенную (первичную и вторичную) формы гипопластической анемии. Среди последней выделяют с известной этиологией и идиопатическую (с неустановленной причиной).

В зависимости от характера поражения гемопоэза выделяют формы с поражением трех ростков кроветворения (истинная гипопластическая анемия), с преимущественной депрессией эритропоэза и относительно сохраненным лейкоцито- и тромбоцитопозом (парциальная форма гипопластической анемии, красноклеточная аплазия, эритробластофтиз).

Кроме того, из общего числа больных гипопластической анемией выделяется группа с внутрисосудистым гипергемолизом типа ПНГ. Некоторые авторы считают, что она представляет гипопластическую стадию болезни Маркиафавы—Микелли.

Диагностика. Диагноз приобретенной гипопластической анемии ставится на основании наличия панцитопении, преобладания жирового костного мозга над деятельным, по данным гистологического его исследования, при отсутствии увеличения лимфоузлов, печени и селезенки. Характерным признаком болезни является геморрагический синдром. Заболевание может начинаться остро и сразу же с резким проявлением всей симптоматики. Однако чаще оно развивается постепенно, активная фаза болезни нередко имеет продолжительность 2—3 года.

Больные бледны, с сохраненным подкожным жировым слоем, иногда даже с избыточным. Как правило, имеются геморрагии в кожу и слизистые, кровотечения из носа и десен, маточные. Течение болезни может осложниться обильными геморрагиями из желудочно-кишечного тракта, почек, кровоизлияниями в головной мозг и любой орган.

К числу наиболее характерных признаков болезни относится пангемоцитопения (эритро-, тромбо-, лейкопения с нейтропенией и относительным лимфоцитозом). На рис. 90 представлены измененные эритроциты. В миелограмме обнаруживается уменьшение количества миелокариоцитов, относительно повышенное содержание лимфоцитов, абсолютное снижение количества нейтрофилов, нередко элементов эритропоэза, и резкое сужение мегакариоцитопоза. Следует иметь в виду, что в отдельных случаях на самых ранних этапах становления процесса костный мозг, по данным пунктатов, может быть сохраненным, как и процентное содержание гранулоцитов в гемограмме. При изучении трепанобиопсии подвздошной кости выявляется преобладание жирового костного мозга над деятельным. В сохранившихся участках кроветворения чаще встречаются преимущественно



Рис. 90. Гипопластическая анемия. На фоне большинства дискоцитов единичные каплеобразные клетки, дискоциты со множественными выростами, эритроцит в виде спущенного мяча (растровая электронная микроскопия).

лимфоциты, а также эритро- и нормобласты (рис. 91), содержащие в 80% случаев гранулы железа. В 92,3% наблюдений имеет место внутриклеточный гипергемолиз с разрушением эритроцитов, главным образом в селезенке. Его признаки и степень выраженности (по данным Н. С. Турбиной и соавт., 1974) таковы: гемоглобина $6,91 \pm 0,8$ г%, ретикулоцитоз $30 \pm 2,2\%$, сферический индекс эритроцитов (№ 3.4—3.9) $3,313 \pm 0,360$, эритро- и нормобласты костного мозга $44,6 \pm 1,73\%$ (в 43,5%), билирубин $0,79 \pm 0,04$ мг% (№ 0.66), билирубиновый индекс 8,7 (№ 13.27—29.87), уробилин $52,7 \pm 0,003$ мг/24 ч, T 1/2 9—20 дней (№ 25—34), индекс секвестрации в селезенке 70—200.

Как уже отмечалось, течение гипопластической анемии может осложниться появлением внутрисосудистого гипергемолиза в различные сроки от момента диагностирования болезни (на-

пример, через 6 мес или 5—8 лет). С целью своевременного выявления его, напоминающего гемолиз, присущий пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ), необходимо периодически производить исследование количества ретикулоцитов, определение в плазме уровня свободного гемоглобина плазмы, пробу Хема и сахарозный тест. Установление факта развития внутри-

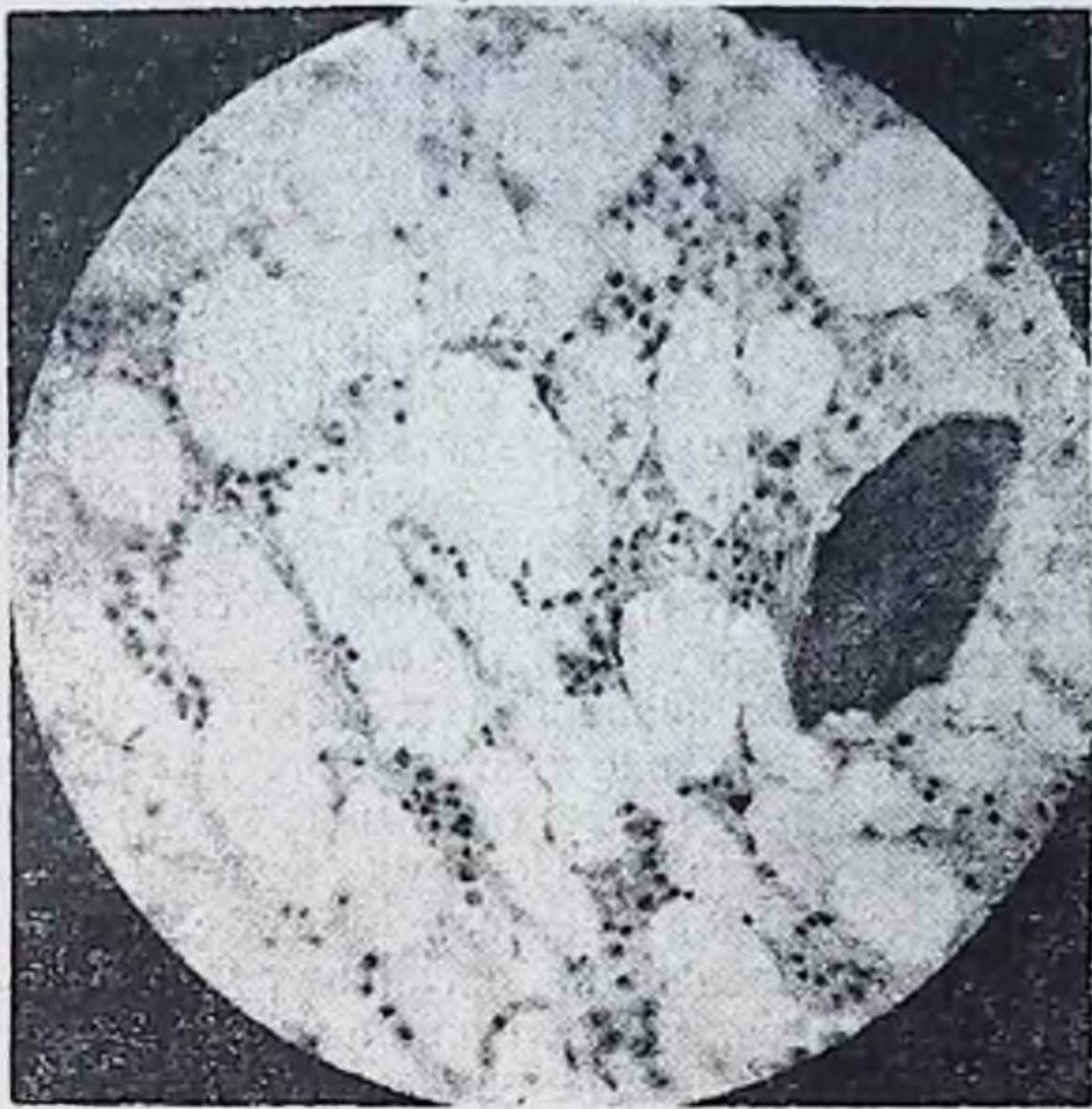


Рис. 91. Апластическая анемия. Костный мозг. Преобладание жировых клеток. Сохранены только мелкие скопления кроветворных элементов. Микрофото, $\times 56$.

сосудистого гипергемолиза, особенно степени его выраженности, имеет значение в выборе рациональной терапевтической тактики.

Своеобразные сдвиги со стороны гемопоэза обнаруживаются при парциальной гипопластической анемии. Они характеризуются глубокой эритроцитопенией и ретикулоцитопенией, иногда лейкоцитопенией, довольно часто нормальным или несколько сниженным количеством тромбоцитов. В костном мозге выявляется резкое сужение, реже некоторое расширение эритропоэза с задержкой дифференциации эритро- и нормобластов, сохранность гранулоцитопоэза и мегакариоцитопоэза (см. эритробластофтиз).

Следует отметить, что хотя определенному варианту заболевания свойственны отмеченные характерные изменения кроветворения, они не всегда постоянны, отличаются динамичностью с возможным развитием нарушений, присущих другим вариантам.

На фоне глубокой нейтропении (например, 700—500 клеток в 1 мм^3 и ниже) у больных могут возникать различные инфекционные осложнения (пневмонии, абсцессы в местах инъекций, парапроктиты и др.). Почти у всех больных гипопластической анемией независимо от формы и варианта имеется гиперсидеринемия в пределах до 200 мкг% и более.

Дифференциальная диагностика проводится в первую очередь с острым лейкозом, злокачественными новообразованиями и туберкулезом, болезнью Маркиафавы—Микели, сидеробластной анемией, остеосклерозами, остеомиелофиброзом.

Острый лейкоз может дебютировать с глубокой панцитопенией и геморрагий. Печень и селезенка при этом могут быть увеличенными. В таких случаях нередко уточнение характера заболевания удается произвести с помощью изучения миелограммы и особенно гистологической картины костного мозга. Однако нужно иметь в виду, что иногда гипопластическая анемия со всеми присущими ей признаками предшествует возникновению острого лейкоза (см. предлейкоз). Четких дифференциально-диагностических критериев для подобных случаев еще нет.

При злокачественных новообразованиях (чаще желудочно-кишечного тракта) вследствие токсического влияния опухоли и (или) метастазирования ее в костный мозг может развиваться депрессия кроветворной ткани. Поэтому в план исследования больных гипопластической анемией обязательно включается рентгенологическое исследование органов грудной клетки, желудочно-кишечного тракта, консультация уролога и гинеколога. Помимо этого, наличие «немотивированной» (то есть при отсутствии инфекционных очагов) высокой лихорадки является более характерным для опухоли или туберкулеза, чем для гипопластической анемии.

Дифференциально-диагностические признаки гипопластической анемии, протекающей с внутрисосудистым гипергемолизом, и пароксизмальной ночной гемоглобинурией, представлены в табл. 48.

Таблица 48

Дифференциально-диагностические признаки гипопластической анемии с внутрисосудистым гипергемолизом и пароксизмальной ночной гемоглобинурии (Н. С. Турбина, 1976)

Признаки	Гипопластическая анемия с внутрисосудистым гипергемолизом	Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
Депрессия кроветворной ткани	+	—
Сидеробластоз костного мозга	+	—
Сниженная утилизация железа-59	+	—
Одновременное усиление внутриклеточного и внутрисосудистого гемолиза	+	—

Следует также помнить, что при ряде заболеваний системы крови могут возникать кратковременные апластические кризы. Например, при таких, как истинная ПНГ, сидеробластная анемия, аутоиммунная гемолитическая анемия. В связи с этим рекомендуется динамическое наблюдение за показателями кроветворения.

В дифференцировании с остеосклерозом, а также с остеомиелофиброзом, учитываются данные рентгенографии костей скелета, трепанобиопсии, изменение размеров печени и селезенки. Пангемоцитопения при остеомиелофиброзе, в отличие от гипопластической анемии, сопровождается увеличением и миелоидной метаплазией последней.

Анемия Аддисона—Бирмера отличается от гипопластической анемии наличием глоссита, неврологических нарушений, ахлоргидрии, выраженного мегалобластоза костного мозга, хорошего терапевтического ответа на витамины В₁₂.

Течение многих заболеваний может сопровождаться развитием гипоплазии кроветворения. В частности, инфекционных коллагенозов, сепсиса, септического эндокардита, инфекционного гепатита, ПКВ и т. д. В связи с этим у лихорадящих больных следует производить посевы крови, ревматоидные пробы, уточнять размеры селезенки, тщательно следить за состоянием почек и т. п.

Лечение основывается на комплексности терапии и настойчивом продолжительном ее применении нередко в течение многих месяцев.

Основным видом терапии являются трансфузии крови и ее компонентов. Частота и дозировка их определяются степенью анемии, адаптацией больного к низкому уровню гемоглобина и выраженностью геморрагий. При отсутствии или незначительной кровоточивости лучше использовать эритроцитарную массу (при возможности отмытые эритроциты) с целью уменьшения изосенсибилизации реципиента. При гипопластической анемии, протекающей с компонентом внутрисосудистого гипергемолиза типа ПНГ, применяются переливания только отмытых или размороженных эритроцитов. Геморрагии служат показанием к трансфузиям тромбоцитарной массы, которые обычно не сопровождаются заметным нарастанием количества тромбоцитов, однако могут способствовать повышению тромбопластинообразования, общей активности свертывающей системы крови, уровня серотонина и других факторов гемостаза. Лейкоцитная масса чаще назначается при наличии гнойно-некротических процессов. Переливания свежезаготовленной цельной крови показаны при развитии геморрагического шока.

При геморрагиях используются также глюкокортикоиды, предпочтительнее преднизолон или преднизон, и другие средства, оказывающие благоприятное влияние на сосудистую стенку. Для этих же целей применяются дицинон, серотонин, фрутин,

аскорбиновая кислота, при соответствующих нарушениях гомостаза — эпсилонамино-капроновая кислота и фибриноген. Спленэктомию, являющуюся методом выбора, целесообразнее производить при относительно благоприятных показателях гемограммы и отсутствии проявлений кровоточивости и величине КОЕ более 25×10^6 ядросодержащих клеток.

В последние годы особенно часто используются андрогены (ретаболил, анаполон и др.), нередко в сочетании с глюкокортикоидами. Необходимым условием для получения положительного эффекта считается длительность их применения (до 4—6 мес). С целью уменьшения гиперсидероза в программу терапии может быть включен десферал (по 500 мг 2 раза в день), не менее 3 недель подряд под контролем уровня НВ и, желательно, содержания железа в моче. Изучение влияния десферала на обмен железа показало, что десфералотерапия сопровождается различными положительными сдвигами в кругообороте железа и в показателях эритропоэза (рис. 92).

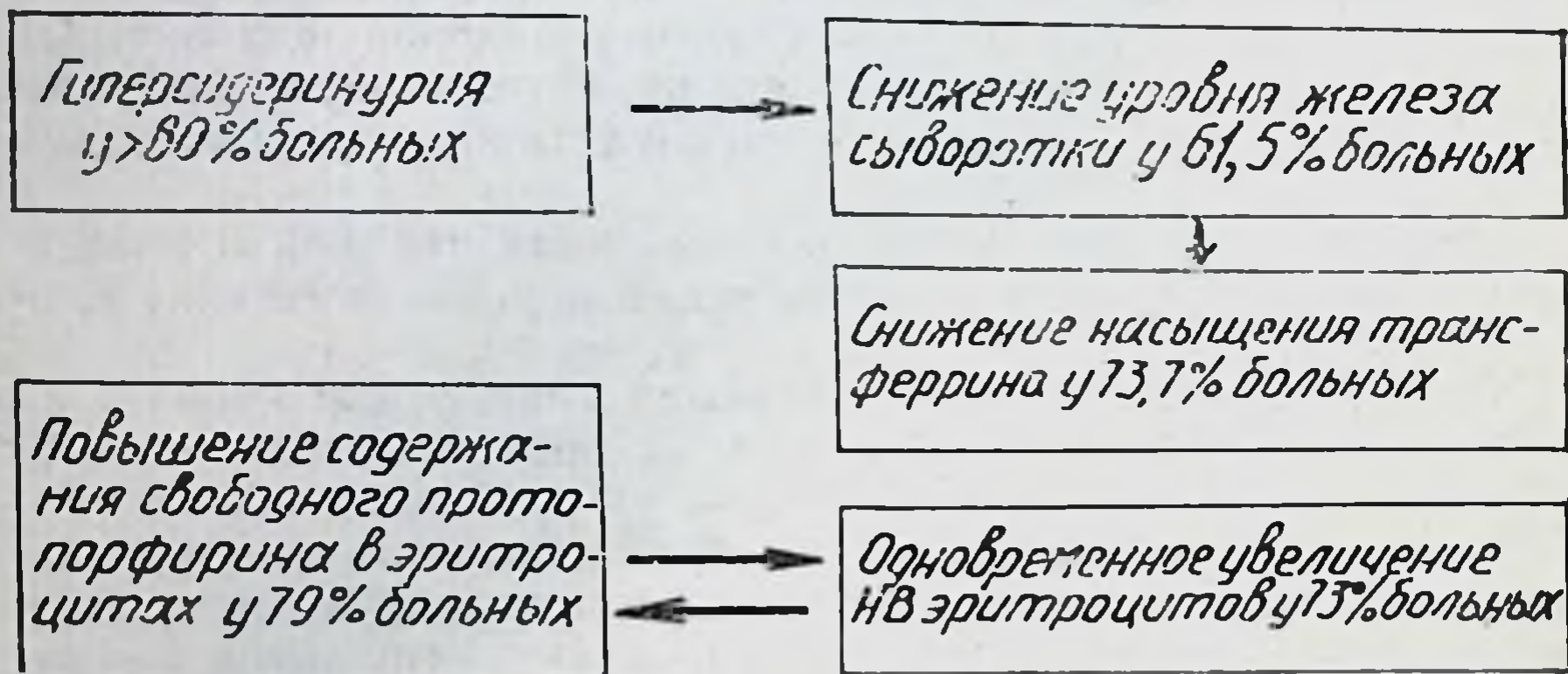


Рис. 92. Влияние десферала на обмен железа (по Н. С. Турбиной).

Имеются данные об эффективности трансплантаций аллогенного костного мозга. Однако реализация этого метода лечения требует определенных условий. Прежде всего, подходящего по НЛА системам донора, содержания больного в стерильных условиях, возможностей получения достаточных количеств концентрата лейкоцитов и тромбоцитов и многое другое. Поэтому в настоящее время подсадка костного мозга может осуществляться лишь в специализированных стационарах.

При сравнении эффективности перечисленных средств лечения оказалось, что больше всего ремиссий наступает при использовании программ, включающих средства разнонаправленного действия.

Прогноз. К неблагоприятным прогностическим признакам гипопластической анемии относятся постоянные, трудно купирующиеся геморрагии, даже небольшие, кровотечения сразу из нескольких внутренних органов, кровоизлияние в головной мозг, глубокая нейтропения с частыми инфекционными осложнениями, возникновение сепсиса, КОЕ ниже 25×10^5 ядродержащих клеток, высокий, стойкий относительный лимфоцитоз в гемо- и миелограмме при одновременном его выявлении, снижение уровня Нв более чем до 5 г%, ретикулоцитопения. Кроме того, отмечена высокая (80% и более) летальность при возникновении гипопластической анемии у беременных, а также в период или после инфекционного гепатита.

Патологическая анатомия. На вскрытии наряду с бледностью кожных покровов и общим малокровием обнаруживаются значительно выраженные геморрагии с множественной локализацией (кожа, слизистые и серозные покровы, внутренние органы). Массивные кровоизлияния в головной мозг, мышцу сердца часто являются непосредственной причиной смерти.

Костный мозг плоских костей бледно-розового или желтоватого цвета, иногда с темно-красными участками кровоизлияний. При сдавлении кости с поверхности разреза стекает почти розоватая прозрачная или кровянистая жидкость, богатая жиром. На фоне жирового костного мозга могут наблюдаться участки кроветворной ткани.

Часто отмечается уменьшение размеров селезенки, вес ее колеблется от 60 до 120 г. Ткань на разрезе выглядит бледной, суховатой, рисунок трабекул четкий, фолликулы же почти неразличимы. Лимфатические узлы обычно мелкие, обнаруживаются с трудом.

Глубокие дистрофические изменения в паренхиматозных органах, особенно в мышце сердца и печени, нередко сочетаются с картиной общего ожирения. У женщины часто наблюдаются кистозные изменения яичников, иногда с кровоизлияниями в просвет кист и их разрывом.

При микроскопическом исследовании в костном мозге плоских костей выявляется различной степени опустошение его. В случаях более глубокого поражения кроветворения на фоне жирового костного мозга встречаются лишь небольшие скопления клеток, представленные преимущественно лимфоцитами, плазматическими и недифференцированными элементами, единичными гранулоцитами и эритро- и нормобластами. Нередко можно видеть расширение капилляров и синусов костного мозга.

В лимфатических узлах наблюдается расширенное мозговое вещество и уменьшение массы лимфатической ткани, проявляющееся в уменьшении числа фолликулов, их размеров и сужении паракортикальной ткани.

В селезенке капсула не изменена или несколько утолщена, число трабекул увеличено, границы их четкие. В пульпе выяв-

ляется выраженная фиброадения. При этом отмечаются расширенные в диаметре, округлой формы синусы, тесно примыкающие друг к другу, благодаря чему межсинусовые пространства сужены, стенки синусов огрубевшие, эндотелий гиперплазирован. Импрегнация срезов азотнокислым серебром обнаруживает неравномерное утолщение стенок синусов и их усиленную аргентофилию. Число клеток пульпы резко уменьшено. Стенки сосудов, в основном центральных артерий, набухшие, неравномерно утолщены, гомогенизированы. Вокруг многих из них наблюдается периваскулярный склероз. В большинстве случаев выявляются атрофические изменения в лимфатических фолликулах в виде уменьшения их числа и размеров. Большинство фолликулов не содержит реактивных центров. Характерно отложение гемосидерина в селезенке, печени и костном мозге, реже в почках, лимфатических узлах.

Гемосидероз выявляется как в ранних фазах болезни, так и при длительном течении процесса. Поражение стенок сосудов различных органов (печень, легкие, головной мозг, желудочно-кишечный тракт, почки) приводит к диффузным периваскулярным кровоизлияниям. К частым осложнениям относятся очаговые фибринозно-геморрагические пневмонии и некротические изменения в слизистых и серозных покровах, коже, мягких тканях, внутренних органах.

Гипопластическая анемия у детей в отличие от взрослых характеризуется рядом особенностей. В становлении и развитии заболевания могут иметь значение наследственные факторы — конгенитальные формы. К ним относятся анемии Фанкони, Джексона—Дайемонда—Блекфена и Эстрена—Дамешка. Наблюдается также и приобретенная форма гипопластических анемий.

Анемия Фанкони, впервые описанная в 1927 г., носит семейный характер, чаще встречается среди мальчиков. Первые симптомы болезни обычно проявляются в возрасте 6—8 лет. Глубина изменений гемопоэза при гипопластических анемиях у детей, как и у взрослых, выражена в различной степени. Они сочетаются с наличием геморрагического синдрома. Наряду с этим обнаруживаются разнообразные аномалии развития скелета и внутренних органов в виде уменьшения количества костей запястья, отсутствия или гипоплазии большого пальца, клинодактилии, микроцефалии, деформации грудной клетки, пороков развития органов дыхания, почек и мочевыводящих путей, врожденных пороков сердца и других изменений. Наблюдаются также признаки эндокринной недостаточности. У большинства больных имеется пигментация кожи и слизистых, которая носит диффузный характер, реже имеет вид темных пятен различной формы. Выраженность пигментации обычно соответствует тяжести течения процесса. В основе ее лежит отложение меланина, обусловленного, как полагают, эндокринными нарушениями.

Врожденная парциальная гипопластическая анемия Джексона—

фа—Дайемонда—Блекфена, впервые описанная в 1936 г., развивается в раннем детском возрасте. По клинической и гематологической картине она напоминает парциальную гипопластическую анемию у взрослых. Существует мнение, что избирательная гипоплазия эритропоэза, свойственная этому заболеванию, может быть связана с аутоиммунным процессом, возникающим в период внутриутробного развития, или с врожденным метаболическим дефектом. Анемия, выраженная в различной степени, сочетается с глубокой эритро- и нормобластопенией на фоне уменьшения количества миелокариоцитов (на начальных этапах развития болезни клеточность костного мозга может быть неизменена). При этой форме заболевания лейкопоэз и тромбопоэз сохраняются, не наблюдается кровоточивости. Больные часто резистентны к терапии. Применяют трансфузии эритроцитной массы, иммунодепрессантные средства, иногда прибегают к спленэктомии.

Семейная гипопластическая анемия Эстрена—Дамешека впервые была описана в 1947 г. Для нее характерны те же изменения со стороны кроветворения, что при анемии Фанкони. Однако в отличие от нее не наблюдаются аномалии развития скелета и внутренних органов.

Приобретенные формы гипопластической анемии у детей существенно не отличаются от гипопластических (апластической) анемий взрослых.

ЭРИТРОБЛАСТОФТИЗ

Эритроблостофтиз (парциальная красноклеточная аплазия—ПККА, парциальная гипопластическая анемия—ПГА) впервые описан Kазnelson в 1922 г.

Различают врожденную (синдром Blackfan—Diamond) и приобретенную формы эритроблостофтиза. Последняя встречается у лиц различного возраста, чаще у пожилых. Приобретенная форма может быть первичной и как синдром при других заболеваниях, в частности при серповидноклеточной анемии, врожденном сфероцитозе, пневмонии, паротите, инфекционном мононуклеозе, тимоме, язвенном колите, лейкозах, гепатитах, септическом эндокардите, системной красной волчанке, лимфогранулематозе, раке легкого, хронической почечной недостаточности.

Этиология приобретенного первичного эритроблостофтиза в большинстве случаев остается неустановленной. В ряде случаев возникновение болезни можно связать с применением различных медикаментозных препаратов миелодепрессивного действия.

В настоящее время высказывается предположение о иммунном генезе эритроблостофтиза. У части больных в плазме обнаруживают антитела, относящиеся к классу IgG, фиксирующиеся на ядре нормобластов и эритробластов и оказывающие цитотоксическое действие на эти клетки.

Исследование плазмы больных эритробластофтизом показало, что у некоторых из них присутствует ингибитор эритропоэтина, представляющий собой антитело к эритропоэтину, относящееся к классу IgG.

Имеется сообщение о благоприятном влиянии спленэктомии у больной, страдавшей эритробластофтизом с нарушением созревания элементов эритропоэза, в плазме которой содержался ингибитор к эритропоэтину.

Некоторые авторы склонны рассматривать эритробластофтиз как вариант аутоиммунной гемолитической анемии, другие подтвердили наличие иммунного конфликта только в 50% случаев.

Механизмы развития эритробластофтиза, сопутствующего другим заболеваниям, остаются до сих пор не ясными. В литературе имеются лишь сообщения о выявлении в плазме больных титромой антител, обладающих строго специфическим действием против ядерного антигена эритробластов.

Основными проявлениями эритробластофтиза обычно являются уменьшение числа эритроидных клеток в костном мозге, часто при относительной сохранности общей его клеточности и остальных ростков кроветворения, глубокая рефрактерная к лечению анемия, ретикулоцитопения, число лейкоцитов, тромбоцитов в пределах нормы или снижено. Лейкоцитарная формула нормальна или выявляется ее сдвиг влево до миелоцитов.

Встречаются случаи эритробластофтиза, характеризующиеся увеличением числа эритроидных элементов в костном мозге, хотя в связи с неэффективным эритропоэзом содержание эритроцитов и ретикулоцитов в периферической крови уменьшено.

Как и при других видах анемии, жалобы больных сводятся к повышенной утомляемости, прогрессирующей слабости, сердцебиениям, одышке при незначительной физической нагрузке. Обращает на себя внимание бледность кожных покровов и видимых слизистых; на верхушке сердца выслушивается систолический шум анемического характера, печень и селезенка не увеличены; геморрагический синдром обычно отсутствует.

При трепанобиопсии костного мозга выраженная гипоплазия обычно отсутствует. Содержание железа в органах и в сыворотке крови увеличено. Прямая проба Кумбса, как правило, отрицательна. Это дает основание считать, что в большинстве случаев при иммунном генезе эритробластофтиза эритроциты периферической крови не содержат на своей поверхности иммуноглобулины. Однако применение новой, более чувствительной, чем проба Кумбса, агрегат-гемагглютинационной (АГА) пробы, согласно опубликованным сведениям, дает возможность выявить антитела на поверхности эритроцитов у ряда больных. У большинства они относятся к классу IgA, у части к IgG, также обнаруживается сочетание IgA, IgG.

Достаточно четкого описания клинической картины вторичного эритробластофтиза еще не имеется.

Больше всего имеется данных об особенностях клиники эритробластофтиза, возникшего на фоне тимомы, поскольку такое сочетание встречается довольно часто. При этом, наряду с рефрактерной к лечению анемией, ретикулоцитопенией, эритробластопенией отмечается миастенический синдром (диплопия, мышечная слабость, затруднение глотания, жевания, гнусавость); может быть выражен синдром медиастинальной компрессии (одышка, цианоз, отек в области шеи, груди, набухание яремных вен). Рентгенография и томография органов грудной клетки выявляют затемнение переднего средостения. Содержание сывороточного железа увеличено. Электрофорез белков обнаруживает увеличение γ -глобулинов, иммуноэлектрофорез показывает повышение уровня IgA и IgG.

Врожденная форма эритробластофтиза (синдром Blackfan—Diamond) встречается только у детей раннего возраста (от одного месяца до одного года), часто у недоношенных детей. Миелограмма характеризуется гипоплазией красного ростка, в гемограмме — анемия, ретикулоцитопения.

Обычно систематические гемотрансфузии способствуют тому, что дети доживают до 8—15-летнего возраста, после чего у части из них наступает спонтанное улучшение и необходимость в гемотерапии отпадает. У детей, у которых не возникает спонтанная ремиссия, болезнь в дальнейшем приобретает такое же течение, как и у взрослых.

Наличие признаков эритробластофтиза диктует необходимость тщательного обследования больного с целью исключения неопластического процесса и других ранее перечисленных заболеваний, при которых отмечается угнетение эритропоэза. Первичный эритробластофтиз, протекающий с сохраненным количеством клеток красного ряда, следует дифференцировать с сидеробластной анемией. Увеличение селезенки, резко выраженная лейкоцитопения, иногда с моноцитозом в периферической крови и палочкоядерным сдвигом, нормальное количество ретикулоцитов, обнаружение гранул железа, окружающего ядро нормобласта — вот признаки, характерные для сидеробластной анемии. У ряда больных, наблюдавшихся по поводу сужения эритропоэза в костном мозге отмечено в дальнейшем (до 3-х лет) развитие острого лейкоза. Однако в таких случаях своевременная правильная диагностика на ранних этапах болезни пока еще затруднительна.

Существующие методы лечения эритробластофтиза позволяют добиться успеха в 30—50% случаев. Основным методом лечения являются переливания эритроцитарной массы. В некоторых случаях хорошо результаты достигаются при сочетании применения кортикостероидных и анаболических гормонов. Данные о наличии иммунного конфликта при этом заболевании позволяют прибегать к иммунодепрессивной терапии (кортикостероидные гормоны, циклофосфан, 6-меркаптопурин). Если она не дает

эффекта, то можно произвести спленэктомию. Однако пока имеются единичные наблюдения, свидетельствующие о благоприятном влиянии удаления селезенки на течение заболевания.

При обнаружении тимомы показаны облучение или оперативное удаление ее. Это способствует развитию ремиссии в 25—30% случаев. Если тимэктомия не дает положительного лечебного эффекта, назначают иммунодепрессанты.

АГРАНУЛОЦИТОЗЫ И ЦИТОСТАТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

Агранулоцитоз как симптомокомплекс, впервые описанный В. Шульцем в 1922 г., характеризуется глубокой гранулоцитопенией или полным исчезновением из крови гранулоцитов.

Существует форма агранулоцитоза — алиментарно-токсическая алейкия, возникающая в результате употребления в пищу перезимовавших в поле злаков. При ней поражение гранулоцитопоза обуславливается токсическими грибами типа *Fusarium* и *Cladosporium*. В настоящее время это заболевание практически не встречается.

Выделена также редкая форма детского генетического агранулоцитоза (болезнь Костманна), отличающегося различной степени выраженности нейтропенией, иногда протекающей циклически при нормальном числе лейкоцитов в гемограмме за счет увеличения числа моноцитов и эозинофилов. С возрастом заболевание протекает более благоприятно.

Наибольшее значение имеет приобретенный агранулоцитоз, чаще лекарственного происхождения.

Патогенетические механизмы развития их не однозначны и определяются причиной их вызвавшей.

Введенное в организм лекарство может образовать с белками на поверхности клетки комплекс, представляющий собой антиген, в ответ на который вырабатываются антитела, повреждающие эти клетки.

Лекарственный препарат, или его метаболит, может служить гаптеном или, комбинируясь с белком, формирует антигенный комплекс, к которому образуются антитела. Растворимый комплекс антиген—антитело, покрывая клетки, способствует их деструкции.

Такой патогенез развития болезни характеризует иммунный агранулоцитоз.

Иммунный лекарственный агранулоцитоз возникает у лиц, имеющих врожденную чувствительность к данному лекарству или продуктам его метаболизма.

Чаще всего гранулоцитопения наблюдается при применении пирамидона, бутадiona, анальгетиков, седативных средств, сульфамидных и других препаратов.

Клинические признаки болезни появляются очень скоро после повторного приема лекарства.

Молниеносные агранулоцитозы характеризуются внезапным началом, ознобом, высокой лихорадкой, некротической ангиной, выраженной простацией. Кожа обычно бледная, слизистая нормальной окраски. Иногда отмечается желтуха. Нередко возникают язвенно-некротические поражения десен, миндалин, мягкого нёба, губ, языка, глотки, реже в носу, во влагалище, матке, пейеровых бляшках тонкого кишечника, в прямой кишке. Язвы покрыты грязно-серым, иногда дифтеритическим налетом. Поражение кишечника может давать тифоподобную картину (развитие перфорации, кровотечений). В таких случаях развивается регионарная лимфаденопатия. Печень и селезенка увеличиваются редко. Течение заболевания часто осложняется пневмонией. Длительность заболевания при молниеносной форме ограничивается несколькими днями. Иногда за 2—3 дня до начала заболевания удается наблюдать прогрессирующую слабость, боли в горле. У многих больных на коже появляется сыпь.

В течение лекарственного агранулоцитоза различают 3 периода: недомогание, лихорадка и продромальный период, который часто больными просматривается; бессимптомный период, в течение которого в крови наблюдается лейкоцитопения и гранулоцитопения (агранулоцитоз); развитие инфекционных осложнений, обусловленных агранулоцитозом.

Всякое повышение температуры до фебрильных цифр при агранулоцитозе следует рассматривать как присоединение инфекции.

Число лейкоцитов снижается у больных до 2000—1000 в 1 мм^3 и ниже. Гранулоциты отсутствуют или составляют всего 1—2%. Ядра клеток пикнотичны, цитоплазма вакуолизирована, содержит слабо окрашенные гранулы. Иногда увеличено относительное или абсолютное количество моноцитов. Миелоциты появляются только при начинающемся выздоровлении.

При хронической нейтропении с медленным началом, число лейкоцитов редко ниже 2000 в 1 мм^3 , гранулоцитопения менее выражена. При исследовании костного мозга обращает на себя внимание бедность его элементами гранулоцитарного ряда, эритро- и тромбоцитопоз сохранены. Обнаружение достаточного числа промиелоцитов и миелобластов может свидетельствовать о задержке вызревания. Количество плазматических клеток и лимфоцитов нередко бывает увеличено.

Течение и исход заболевания зависят от своевременности постановки диагноза. Во всех случаях фарингитов, инфекционных процессов в полости рта и глотки необходимо исследовать периферическую кровь. При обнаружении гранулоцитопении или агранулоцитоза наряду с проведением необходимых лечебных мероприятий следует уточнить причину их вызвавшую и исключить заболевания, протекающие с симптомом гранулоцитопении, и, в первую очередь, детские инфекции, острый лейкоз, апластическую анемию.

Наряду с агранулоцитозом, носящим иммунный характер, выделяют миелотоксический агранулоцитоз, занимающий ведущее место в клинко-гематологической картине цитостатической болезни.

Успехи в терапии аутоиммунных заболеваний и злокачественных новообразований, в частности гемобластозов, во многом связаны с широким внедрением в лечебную практику цитостатических средств, изменивших течение и прогноз этих тяжелых заболеваний. Однако в то же время цитостатическая терапия создает угрозу развития тяжелых осложнений. Одним из проявлений патоморфоза заболеваний в этих условиях является цитостатическая болезнь.

Цитостатические средства, оказывая повреждающее действие прежде всего на делящиеся клетки, находящиеся на различных фазах клеточного цикла, приводят к гибели не только патологические, но и нормальные клеточные элементы. При этом повреждаются клетки костного мозга, слизистой желудочно-кишечного тракта, почек и других органов и тканей.

Одним из первых клинических проявлений цитостатической болезни является изменение слизистой полости рта в виде отека и гиперкератоза. Оно часто предшествует появлению агранулоцитоза, а иногда усугубляются развитием некрозов.

Выраженность синдрома агранулоцитоза, как и других гематологических изменений, а также время их появления, зависят от дозы и тактики применения цитостатических средств, а также уровня повреждения кроветворения. Чем выше однократная их доза и короче интервалы между повторными назначениями, тем тяжелее протекает заболевание.

Уровень повреждения клеток у различных цитостатиков различный. Так, например, миелосан не разрушает созревающие клетки, а, по-видимому, воздействует на более раннюю стадию — на клетку-предшественницу миелопоэза. Цитостатический эффект при применении этого препарата наступает несколько позже, чем при использовании других цитостатиков (винкристина, циклофосфана), но он бывает более выраженным.

В отличие от миелосана циклофосфан и винкристин в малых дозах, по-видимому, воздействуют на клетку-предшественницу отдельных ростков кроветворения и менее всего тромбоцитарного.

Для миелотоксического агранулоцитоза характерна не только глубокая гранулоцитопения (менее 750 клеток в 1 мм^3), но в отличие от иммунного агранулоцитоза также тромбоцитопения и анемия. При этом в костном мозге почти полностью отсутствуют гранулоциты, эритро- и нормобласты, мегакариоциты.

Глубокое поражение кроветворения обычно сочетается с характерной клинической симптоматикой: лихорадка, стоматиты, некротическая ангина, в более тяжелых случаях — геморрагический синдром — от незначительных проявлений (кровозлияния

на коже, носовые, десневые кровотечения) до резко выраженных геморрагий (почечные и желудочные кровотечения, кровоизлияния в головной мозг).

На фоне глубокой депрессии гемопоэза часто развиваются тяжелые инфекционные осложнения (пневмонии, сепсис). Пневмонии в этих случаях протекают с сухим кашлем, выраженной одышкой, интоксикацией, высокой лихорадкой при наличии скудных физикальных изменений.

Наличие лихорадки не всегда удается связать с каким-либо воспалительным процессом. Она обычно купируется по мере стихания агранулоцитоза и при появлении в крови первых гранулоцитов. Продолжительность агранулоцитоза составляет примерно 1—2 недели.

Первым признаком выхода из агранулоцитоза является появление в костном мозге промиелоцитов, в периферической крови — миелоцитов и метамиелоцитов, иногда плазматических клеток и моноцитов. Этому может предшествовать увеличение числа тромбоцитов и ретикулоцитов по данным гемограммы.

Стоматиты, ангины, поражения слизистой желудочно-кишечного тракта при цитостатической болезни обусловлены, с одной стороны, непосредственным воздействием цитостатиков на эпителиальные клетки, приводящим к гибели их, с другой — наличием агранулоцитоза, способствующего развитию инфекции.

Поражение слизистой оболочки кишечника — некротическая энтеропатия — также является одним из основных синдромов цитостатической болезни. Она проявляется в виде болей в области живота, метеоризма, урчания в правой подвздошной области, по ходу толстого кишечника, жидкого стула, нарастания интоксикации, гипертермии.

Поражение кишечника может привести к перфорации и перитониту. При язвенно-некротической и геморрагической некротической энтеропатиях возникают благоприятные условия для массивной бактериемии кишечной флорой с развитием смертельного (необратимого) эндотоксического шока.

Иногда некротическая энтеропатия предшествует появлению признаков агранулоцитопоза или, напротив, она развивается после выхода больного из агранулоцитоза. Однако чаще оба синдрома возникают одновременно. Длительность энтеропатии может колебаться от 1—2 нед до нескольких месяцев.

Цитостатические препараты обладают также и гепатотропностью. Встречающиеся гепатиты, как правило, развиваются при отсутствии каких-либо предвестников. Часто первым симптомом является желтуха.

Известно также и кардиотоксическое действие цитостатических препаратов (циклофосфан, рубомицин), обычно появляющееся при использовании их в больших дозах.

Отмечают и токсическое влияние цитостатиков на нервную

ткань. Частые повторные интратекальные введения метотрексата и цитозара могут сопровождаться развитием энцефалопатии.

Лечение. До недавнего времени бурно протекающие лекарственные агранулоцитозы и цитостатическая болезнь заканчивались смертью больных от тяжелых инфекционных осложнений и прогрессирующего геморрагического синдрома. Современная же комплексная терапия и меры профилактики развития инфекции позволяют спасти жизнь многим больным.

С этой целью широко используется система лечебных мероприятий, направленная на снижение возможности экзогенного и эндогенного инфицирования этих пациентов (асептические условия, антибактериальные препараты широкого спектра действия из синергидных сочетаний, включая и неабсорбируемые антибиотики и другие средства).

При иммунной природе агранулоцитоза показаны глюкокортикоидные гормоны, наряду с проведением разносторонне направленной антибактериальной терапии, занимающей также ведущее место в системе лечения цитостатической болезни.

Сразу же при диагностировании инфекционного осложнения или подозрении на развитие инфекции еще до уточнения микрофлоры и ее чувствительности к антибиотикам назначаются комбинации препаратов, предпочтительно широкого спектра действия (мономицин, тетрациклин, морфоциклин, ампициллин, гентамицин, канамицин, цепорин и др.).

Бактериологические посевы производятся из крови, зева, мочи и отделяемого некротических и воспалительных очагов. С учетом результатов этих исследований используются соответствующие антибиотики, предпочтительнее для внутривенного введения, активные в отношении кокковой грамположительной и грамотрицательной флоры, атипичных форм микробов (L-форм бактерий, микоплазм).

В случае, если примененная комбинация препаратов, судя по клиническим данным, не оказывает благоприятного влияния на течение инфекции, целесообразно произвести повторное исследование микрофлоры и определить ее чувствительность к антибиотикам.

Оправдано включение в комплексную терапию при стафилококковой инфекции антистафилококкового гамма-глобулина, антистафилококковой плазмы; при обнаружении дрожжеподобных грибков *Candida albicans* назначается нистатин, в случае неэффективности его — амфотерицин В, амфо-глюкамин. Развитие некротической энтеропатии служит показанием к назначению антибиотиков, активных в отношении кишечной флоры. Наличие кожных инфекций диктует необходимость применения соответствующих фагов (стафилококкового и колипротейного) в виде орошений, примочек, тампонирования, обкалывания. Для профилактики и лечения язвенно-некротических поражений сли-

зистых рта регулярно проводится санация этой области различными средствами.

В системе лечения агранулоцитоза и цитостатической болезни по показаниям используются трансфузии гранулоцитов, эритроцитов, а также тромбоцитов и другие гемостатические средства парентерального питания. Оправданным является применение неспецифического гамма-глобулина и лизоцима.

Вопросы трансплантации аллогенного костного мозга при глубокой миелодепрессии освещаются в специальной главе.

АСЕПТИЧЕСКИЙ БЛОК

Для защиты от инфекций больных с глубокими агранулоцитозами и выраженной иммунологической депрессией используются изоляторы, в которые поступает практически стерильный воздух, прошедший через специальные фильтры. В изоляторах без подачи стерильного воздуха асептические условия достигаются с помощью ультрафиолетовых (УФ) ламп, обработки дезинфицирующими растворами.

Асептический блок гематологической клиники Центрального научно-исследовательского института гематологии и переливания крови состоит из 8 изоляторов. Обеспечивается подача очищенного в специальных фильтрах воздуха с 50-разовым обменом в палатах и 10-разовым — в других помещениях. Вентиляционная система обеспечивает каскадный перепад давления в помещениях, что создает воздушную изоляцию палат, где поддерживается избыточное давление воздуха. С целью снижения турбулентности потока воздуха в палатах приток его осуществляется через перфорированную панель всей площади потолка, а вытяжка расположена в нижней зоне у входа. Наряду с этим используется ультрафиолетовое облучение, помещение обрабатывается дезинфицирующими растворами.

За сутки до поступления больных в палату с помощью аэрозольных баллонов распыляют смесь бактерицидных веществ, приготовленных на основе тексахлорафена.

Микробиологическими исследованиями установлено, что в палатах с таким ламинарным потоком до помещения больного воздух практически стерильный.

В каждой из 8 палат имеются отделенный от них санузел, кровать больного, тумбочки, радиоприемник, телефон, телевизор, потолочные и настенные осветители, бактерицидные лампы (БУВ-30 в палате и БУВ-15 в санузле), штатив для трансфузий крови и других сред. Связь больных с постом медсестры осуществляется при помощи световой и звуковой сигнализации, с родственниками — по телефону и видеотелефону.

Кроме этого, в блоке имеется раздаточная пища, оснащенная электроплитой, сушильно-стерилизационными шкафами,

столом, мойкой и навесными шкафами для посуды. Пища 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 охлажденную разливают в графины. Для каждого больного имеется посуда, которая хранится в отдельных матерчатых мешках и стерилизуется в сушильно-стерилизационном шкафу при 170° С в течение 1 часа.

Санитарный пропускник состоит из 3 комнат. В первой комнате сотрудники снимают верхнюю одежду и обувь, убирают ее в предназначенные для этих целей шкафы, надевают тапочки, моют руки в дезинфицирующем растворе и переходят во вторую комнату, разделенную красной полосой на две половины, одна из которых является стерильной. Здесь они надевают стерильную спецодежду, маску, снова моют руки, и через 3-ю комнату, в которой хранится стерильное белье, входят в служебный отсек, в котором расположены ординаторская, туалет для сотрудников, в коридоре находятся каталки, передвижной столик для раздачи пищи и медицинские весы.

Белье больных и спецодежда медицинского персонала автоклавироваться, мягкий инвентарь подвергается обработке в дезкамере. Упаковки с системами для переливания крови, лекарственными препаратами, ампулы с кровью и другие предметы, доставляющиеся в асептический блок, протираются тампонами, смоченными в дезинфицирующем растворе и облучаются УФ-лампами в течение 40—60 мин.

Ежедневно не менее 3 раз в день производится влажная уборка помещений дезинфицирующими растворами.

Генеральная уборка в палатах осуществляется после каждой выписки больного.

Больные поступают в асептический блок из общего стационара или приемного покоя, предварительно приняв только ванну. Во входном отсеке кожу больного протирают 3% борным спиртом один раз во время смены белья и полоскания полости рта не менее 3 раз в день растворами фурациллина, перекиси водорода, лизоцима и др. Ванна принимается только с разрешения лечащего врача.

Во время включения бактерицидных ламп больные надевают защитные очки и накрываются одеялами.

Медицинские сестры заходят в палаты, предварительно обработав руки дезинфицирующим раствором. Все сотрудники работают в стерильных халатах, шапочках-масках, бахилах.

Лечение больных в асептических палатах осуществляется до купирования медикаментозной гранулоцитопении и восстановления гемопоза. Дальнейшая терапия проводится как в условиях блока, так и в условиях общего стационара.

Санитарно-бактериологический контроль воздуха, горизонтальных поверхностей помещения, постельного и нательного белья, перевязочного материала, инструментов, систем для переливания крови, пищи проводится не реже одного раза в неделю.

Посевы крови, мочи, мазки из зева берутся один раз в 7—10 дней. Проведенные бактериологические исследования подтвердили высокую чистоту воздуха в асептических палатах, превосходящую в 20 раз чистоту воздуха в общем стационаре. Общая обсемененность предметов в асептическом блоке была в 10 раз ниже, чем в общих палатах.

Накопленный опыт работы асептического блока убеждает в целесообразности лечения больных агранулоцитозами и цитостатической болезнью в таких условиях. Следует также иметь в виду, что при использовании асептических изоляторов имеется больше возможностей для реализации интенсивных программ цитостатической терапии, сопровождающейся глубокой депрессией гемопоэза и иммунитета. При показаниях к трансплантации аллогенного гистосовместимого костного мозга на фоне проведения предварительной иммунодепрессии реципиента может быть осуществлена только в асептических условиях.

Основываясь на накопленных данных, мы пришли к заключению, что тяжелые инфекционные осложнения при лечении больных в асептических изоляторах развиваются примерно в два раза реже, чем у больных, находящихся в общем стационаре, и легче купируются применяемым комплексом лечебных средств.

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Абакумов Е. М., Богоявленская М. П. Асептический блок гематологической клиники и принципы работы в нем.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1978, № 5, с. 53—55.

Алексеев Г. А. Перманентный интравазальный гемолиз (ПИГ) при гипопластических состояниях кроветворения (клинико-морфологические параллели).— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1973, № 3, с. 32—38.

Алмазов В. А., Шишков А. Л., Афанасьев Б. В., Зарецкий А. Ю. Кишечка и метаболизм гранулоцитарных элементов у больных гипопластическими состояниями системы крови.— В кн.: Материалы научной конференции, посвященной 100-летию со дня рождения М. И. Арикина. Л., 1976, с. 18—19.

Афанасьев Б. В. Метод клонирования гемопоэтических клеток. Изучение колониеобразующей способности клеток костного мозга и крови гематологически здоровых лиц и больных с различными нейтропеническими состояниями. Автореф. дисс. Л., 1977.

Баранов А. Е., Надежина Н. М. Профилактика инфекционных осложнений у больных с миелодепрессиями при помощи изоляции и приема внутрь невсасываемых антибиотиков (к вопросу об оценке клинической эффективности).— «Тер. архив», 1978, № 7, с. 38—45.

Баранов А. Е., Бриллиант М. Д., Воробьев А. И. Лечение цитостатической болезни.— «Тер. архив», 1975, № 6, с. 79—86.

- Блага М., Ванясен Я., Мериа В., Моза Я. Лечение больных в асептической среде.— «Военно-медицинский журнал», 1977, № 2, с. 81—84.
- Блага М., Ванясен Я., Мериа В. и др. Лечение больных острым лейкозом и больных с депрессией кроветворения в асептических условиях.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1977, № 9, с. 57—58.
- Вашков В. И., Алексеева М. И., Гольц Я. В., Морозов П. И., Мальков О. С., Константинов Г. К. Использование боксов с ламинарным потоком воздуха. ЖМЭП, 1976, № 2, с. 93—97.
- Вогралик В. Г., Егорова Г. А., Новикова Л. Е. Применение перабола в комплексном лечении больных агранулоцитозом и гипопластической анемией.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1971, № 7, с. 10—11.
- Воробьев А. И., Бриллиант М. Д. Терапия осложненных цитопенического синдрома.— В кн.: Патогенез и терапия лейкозов. М., 1977, с. 153—163.
- Воробьев А. И., Бриллиант М. Д. Опыт амбулаторного лечения больных гемобластозами.— «Тер. архив», 1977, № 8, с. 3—9.
- Воробьев А. И., Бриллиант М. Д., Баранов А. Е. Цитостатическая болезнь (к вопросу о лекарственных агранулоцитозах).— «Тер. архив», 1975, № 6, с. 3—11.
- Гаврилов О. К., Файнштейн Ф. Э., Голосова Т. В. и др. Асептическое отделение для лечения больных острыми лейкозами.— «Советская медицина», 1977, № 9, с. 127—132.
- Голосова Т. В., Ермакова Г. Л., Мартынова В. А., Алексеева А. И. и др. Санитарное состояние асептического блока гематологической клиники (данные микробиологического исследования).— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1978, № 5, с. 40—44.
- Идельсон Л. И., Дидковский Н. А., Ермильченко Г. В. Гемолитические анемии, М., 1975.
- Карпов А. П., Сущенко И. Б. Авторадиографические исследования кроветворных клеток при апластической и гипопластической анемии.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1966, № 6, с. 53—59.
- Коробченко З. А., Бриллиант М. Д., Шахматов В. И., Воробьев А. И. Организация асептических палат для больных агранулоцитозом.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1971, № 2, с. 58—61.
- Куздымбаева Р. С. Гранулоцитопоз при гипопластической анемии. Автореф. дисс. М., 1978.
- Куздымбаева Р. С., Турбина Н. С. Изучение гранулоцитопоза методом агаровых культур клеток костного мозга у больных гипопластической анемией.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1978, № 3, с. 34—37.
- Лагутина Н. Я. Патология сосудов и нарушения системы гемостаза при гипопластической анемии. Автореф. докт. дисс. М., 1978.
- Лагутина Н. Я., Чиждова А. И., Кочемасов В. В., Файнштейн Ф. Э. К вопросу об изучении роли сосудистых факторов в генезе кровоточивости при гипопластической анемии.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1972, № 2, с. 12.
- Любимова Л. С. Изучение процессов гемолиза у больных гипо- и апластической анемией. Автореф. канд. дисс. М., 1970.
- Мартынова В. А. Микрофлора и естественный иммунитет при инфекциях, осложняющих течение острых лейкозов. Автореф. докт. дисс. М., 1977.
- Мартынова В. А., Толкачева Т. В., Ермакова Г. Л. Характеристика аутофлоры больных острыми лейкозами, леченных в условиях асептического блока.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1978, № 5, с. 35—39.
- Мухамедзянова Г. С. Гипопластические анемии у детей. М., 1970.
- Неменова Н. М., Протасова Т. Г., Воронин В. Н. Биопсия костного мозга в диагностике заболеваний системы крови.— «Архив патологии», 1971, № 3, с. 3—12.
- Турбина Н. С. Гипопластическая анемия. Автореф. докт. дисс. М., 1976.

Турбина Н. С. Вопросы классификации гипопластической анемии.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1977, № 3, с. 3.

Турбина Н. С., Родина Р. И., Соболева Ю. Г. и др. Вопросы гемолиза при гипо- и апластических анемиях.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 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.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1971, № 10, с. 3—8.

Файнштейн Ф. Э., Гипо- и апластические анемии. М., 1965.

Файнштейн Ф. Э., Турбина Н. С., Шишина Р. Н., Розанова Н. С. Особенности кроветворения у больных гипопластической анемией.— «Клиническая медицина», 1975, № 10, с. 111—115.

Файнштейн Ф. Э., Турбина Н. С., Абакумов Е. М. и др. Трансфузия компонентов крови как средство интенсивной терапии при депрессиях кроветворения.— В сб.: Пленум Всесоюзного общества гематологов и трансфузиологов. Киров, 1976.

Файнштейн Ф. Э., Турбина Н. С., Богоявленская М. П., Фрицковская И. В. Сравнительная оценка эффективности различных методов терапии гипопластической анемии.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1976 № 3, с. 7—11.

Файнштейн Ф. Э., Абакумов Е. М., Ковалева Л. Г., Исаев В. Г. Лечение больных острыми лейкозами в асептических условиях.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1978, № 5, с. 31—35.

Bodey J. P., Rodriguez Victorio. Infections in cancer patients on a protected environment—prophylactic antibiotic program.— Amer. J. Med. 1975, 59, 4, 497—504.

Bodey J. P., Hart J., Freireich E. L., Frei E. III. Studies of a patient isolator unit and prophylactic antibiotics in cancer chemotherapy General Techniques and Preliminary Results. Cancer, 1968, 22, 5, 1018—1026.

Davis S., Rubin A. D. Treatment and prognosis in aplastic anemia.— The Lancet, april, 22, 1972, 871.

Feinstein F. E., Abakumov E. M. Acute leukemias and infections complications. XVII Congress of the international society of Hematology. XV Congress of the international society of blod transfusion. Paris, 1978, 27—28 July, v. 2, p. 973.

Triginer J., Ferran C., Gonzalez E., et al. Preliminary results of treatment of bone marrow aplasia with oxymethalone. Sangre, 1972, 17, 135—148.

Jepson J. H. Hypoplastic Anemia: Pathophysiology and Therapy.— Med. Clin. N. Amer., 1973, 57, 4, 1079—1094.

Kawakita J., Sawada M., Katayama T., et al. The effectiveness of splenectomy in the treatment of aregenerative anemia — aplastic and hypoplastic anemia. XIV Congr. Inter. Hemat., Sao Paulo, Brazil, abst, 1, 1972.

Krantz S. B. Studies on Red Cell Aplasia. III — Treatment with Horse Antihuman Thymocyte Gamma Globulin. Blood, 1972, 39, 3, 347.

Leavell B. S., Thorup O. A. В кн.: Fundamentals of Clinical Hematology. Philadelphia. London. Toronto, 1971, 157—177.

Lucarelli G., Porcellini A., Izzì T. Utilita degli Isolatori nel trattamento delle leucemie acute. Minerva med., 1975, 66, 52, 2612—2618.

Nagel G. A., Stöcklin E. J., Müller A. Tumor — und Agranulozytose therapie in Keimfreien Räumen. Schweiz. med. Wschr., 1974, 104, 50, 1868—1870.

Williams D. M., Lynch R. E., Carwright G. E., Wöhler F. Drug-induced Aplastic anemia. Semin. in Hemat., X, 3, 1973, 195.

Wöhler F. Therapieergebnisse bei Behandlung, primären und Sekundären. Hämochromatosen mit Desferal. Blut, 1967, 15, 31—42.

Yates J. W., Holland J. F. A controlled study of isolation and endogenous microbial suppression in acute myelocytic leukemia patients. Cancer, 1973, 32, 6, 1490—1498.

ЛУЧЕВАЯ БОЛЕЗНЬ

ОСТРАЯ ЛУЧЕВАЯ БОЛЕЗНЬ

Лучевая болезнь у человека возникает при иррадиации в диапазоне доз 100—1000 бэр и более. Некоторые изменения, наблюдающиеся при облучении в дозах 10—100 бэр, расцениваются как доклинические стадии определенных форм лучевой болезни.

Принято выделять две основные формы лучевой болезни, возникающей либо в условиях общего сравнительно равномерного облучения, либо при относительно узко локализованном облучении определенного сегмента тела или органа. Встречаются также сочетанные и переходные формы.

Лучевая болезнь подразделяется на острую (подострую) и хроническую формы в зависимости от временного распределения и абсолютной величины лучевой нагрузки, определяющих динамику развивающихся изменений. Своеобразие патогенеза острой и хронической лучевой болезни исключает переход одной формы в другую. Условным рубежом, отграничивающим острые формы от хронических, является накопление в течение короткого срока (от 1 часа до 1—3 дней) общей тканевой дозы, эквивалентной тканевой от воздействия 100 бэр внешнего проникающего излучения.

Патогенез ведущих клинических синдромов острой лучевой болезни зависит от доз внешнего облучения, обуславливающих разнообразие наблюдающихся поражений. Кроме того, имеет значение и вид излучений, каждому из которых свойственны определенные особенности, с которыми связаны различия в их повреждающем действии на органы и системы. Так, для альфа-излучения характерны высокая плотность ионизации и низкая проникающая способность, в связи с чем такие источники вызывают ограниченное в пространстве повреждающее действие.

Бета-излучения, обладающие слабой проникающей и ионизационной способностью, вызывают поражения тканей, непосредственно прилегающих к радиоактивному источнику в локально отграниченном тканевом фокусе (например, CO^{60} , P^{32} и т. д.). Напротив, гамма- и рентгеновское излучения высоких энергий индуцируют глубокое поражение всех тканей в зоне своего действия. Нейтронное излучение вызывает значительную неоднородность поражения органов и тканей, так как их проникающая способность, равно как и линейные потери энергии по ходу нейтронного пучка в тканях, различны.

Основной энергетической единицей, определяющей поглощенную в тканях дозу облучения, является 1 рад. Вне зависимости от вида излучения 1 рад соответствует его количеству, приводящему к поглощению в 1 г облучаемого вещества энергии в 100 эргов. При облучении животных и человека в дозе свыше

10 000 p ведущим в пато- и танатогенезе является непосредственное поражение центральной нервной системы, сопровождающееся резкими нарушениями регуляции гемодинамики и дыхания. Смерть обычно наступает в первые часы — 1—3 дня.

Зарубежными авторами высказывается мнение о ведущей роли первичных сосудистых нарушений, особенно в области головного мозга, при такого рода облучении, приводящих к развитию массивного интерстициального отека мозга, реже отека органов, ранних геморрагий и тяжелого гипотензивного шокоподобного синдрома. Иными словами, нарушению кровообращения придается первостепенное значение в клинических проявлениях и исходе заболевания. Однако, надо полагать, что циркуляторные расстройства патогенетически связаны с центральными нарушениями регуляции кровообращения.

При облучении в диапазоне доз 5000—10 000 p поражение центральной нервной системы также играет существенную роль в патогенезе заболевания, однако оно часто носит вторичный характер и обусловлено резкой интоксикацией продуктами белкового распада, в частности азотемией. При этой форме болезни, условно названной токсической, смерть наблюдается обычно на 4—8-й дни после иррадиации.

При облучении в диапазоне доз от 1000 до 5000 p на первый план в механизме развития основных клинических проявлений лучевой болезни выступает поражение желудочно-кишечного тракта с отторжением слизистой тонкого кишечника, приводящее к смерти в течение 2 недель.

При воздействии меньших доз (от 100 до 1000 p) наблюдается типичная картина острой лучевой болезни, с доминирующим гематологическим синдромом, протекающим с геморрагиями и инфекционными осложнениями.

Поражения центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта и органов кроветворения характерны для воздействия всех указанных выше доз облучения, однако выраженность этих изменений и быстрота их развития различны и находятся в зависимости от количественных параметров облучения.

Таким образом, по ведущим патогенетическим механизмам выделяются следующие формы острой лучевой болезни:

- центральная (с первичным поражением нервной системы);
- токсемическая (с вторичным поражением нервной системы);
- кишечная (с преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта);
- типичная (с преимущественным поражением кроветворных органов).

В клиническом течении церебральной и токсемической форм острой лучевой болезни не представляется возможным выделить отдельные периоды или фазы течения процесса. При других

формах заболевания, особенно неосложненной типичной форме, в становлении и развитии заболевания отчетливо выделяются следующие фазы:

- I фаза — первичная общая реакция;
- II фаза — кажущееся клиническое благополучие (скрытая или латентная фаза);
- III фаза — выраженные клинические проявления заболевания;
- IV фаза — непосредственное восстановление.

В течении типичной формы острой лучевой болезни принято выделять три степени тяжести, соответствующие примерно диапазону доз облучения: I степень соответствует дозам 100—250 р; II степень — дозам 250—400 р; III степень — дозам 400—1000 р.

При типичной форме лучевой болезни возможны следующие исходы: полное выздоровление; восстановление с дефектом; стабилизация бывших ранее изменений и ухудшение с прогрессированием клинических явлений.

При III степени острой формы заболевания репаративные процессы протекают длительно, на протяжении 1—2 лет. В случаях, когда остаются какие-либо изменения, приобретающие стойкий характер, в дальнейшем следует говорить о последствиях острой лучевой болезни, а не о переходе острой формы заболевания в хроническую.

I фаза — фаза первичной общей реакции, наблюдается у всех лиц при дозах облучения, превышающих 200 рад. Время появления ее зависит от дозы проникающей радиации и исчисляется минутами и часами. Характерными признаками реакции считаются тошнота, рвота, ощущение сухости и горечи во рту, головная боль, общая слабость, вялость и сонливость. Наибольшее диагностическое и прогностическое значение имеет наличие тошноты и рвоты, а также продолжительность диспептического синдрома, так как эти признаки выявляются у подавляющего большинства пострадавших.

Иногда наблюдаются шокоподобные состояния с резким падением артериального давления, затемнением или потерей сознания, повышением температуры и поносом. Эти симптомы, как правило, имеют место при облучении в дозах, превышающих 1000 рад. Преходящая гиперемия кожных покровов с несколько цианотичным оттенком выявляется лишь на участках тела, подвергшихся облучению в дозе, превышающей 600—1000 рад.

У больных отмечается некоторая лабильность пульса и артериального давления с тенденцией к понижению, являются характерными равномерное общее снижение мышечного тонуса, тремор пальцев, снижение сухожильных рефлексов. Изменения электроэнцефалограммы указывают на умеренное разлитое торможение коры головного мозга.

В периферической крови в первые сутки после облучения на-

блюдается нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, а также абсолютная и относительная лимфоцитопения. Степень выраженности ее, зависящая от дозы облучения, наряду с анизоцитозом эритроцитов является одним из тестов прогнозирования тяжести поражения. Количество тромбоцитов, эритроцитов и гемоглобина в эти сроки после облучения не меняется на фоне миелокарниоцитопении.

В миелограмме через 24 ч отмечается почти полное отсутствие таких молодых форм, как миелобласты, эритробласты, уменьшение содержания пронормобластов, базофильных нормобластов, промиелоцитов, миелоцитов. Наряду с этим снижается число клеток, находящихся в митозе, а также общее количество элементов эритропоэза. Через 2—3 сут описанные изменения, равно как и снижение общего количества миелокарниоцитов, становятся более выраженными.

В I фазе заболевания при дозах облучения, превышающих 300—400 рад, обнаруживаются некоторые биохимические сдвиги: уменьшению 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 аминоацидурия).

II фаза — фаза кажущегося клинического благополучия (скрытая или латентная фаза) — наступает после исчезновения признаков первичной реакции через 3—4 дня после облучения и продолжается в течение 14—32 дней. Самочувствие больных в этот период улучшается, сохраняется лишь некоторая лабильность частоты пульса и уровня артериального давления. В случаях, когда доза облучения превышает 1000 рад, первая фаза острой лучевой болезни непосредственно переходит в третью.

С 12—17-го дня у больных, подвергшихся облучению в дозе, превышающей 300 рад, выявляется и прогрессирует облысение. В эти же сроки возникают и другие кожные поражения, подчас являющиеся прогностически неблагоприятными и свидетельствующими о высокой дозе облучения.

Во II фазе более отчетливой становится неврологическая симптоматика (статическая атаксия, нарушение координации, нистагм, органические конвергенции, симптомы легкой пирамидной недостаточности, снижение сухожильных и периостальных рефлексов). На ЭЭГ отмечается появление медленных волн и их синхронизация в ритме пульса.

В периферической крови ко 2—4-му дню заболевания количество лейкоцитов снижается до 4000—3000 в 1 мм³ за счет уменьшения числа нейтрофилов (первое снижение). Сохраняется и несколько прогрессирует лимфоцитопения. Тромбоцитопения и ретикулоцитопения присоединяются к 8—15-му дню. Количество эритроцитов значительно не снижается. К концу II фа-

зы выявляется замедление свертываемости крови, а также снижение резистентности сосудистой стенки.

В миелограмме выявляется снижение количества более незрелых и зрелых клеток. Причем, содержание последних уменьшается пропорционально времени, прошедшему после облучения. К концу II фазы в мазках пунктатов костного мозга обнаруживаются лишь зрелые нейтрофилы и единичные полихроматофильные нормобласты. Качественные изменения миелокардиоцитов проявляются в виде пикноза, вакуолизации ядер, токсической зернистости, диссоциации в дифференциацию ядра и протоплазмы, увеличении количества «голых ядер». Со 2—3-й недели в костном мозге отмечаются признаки регенерации (появление недифференцированных форм, активация митотической активности, увеличение числа зрелых элементов).

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 степень интенсивности отдельных клинических синдромов зависят от дозы ионизирующего излучения; продолжительность фазы колеблется от 7 до 20 дней. Доминирующим в этой фазе болезни является поражение системы крови. Наряду с этим имеют место подавление иммунитета, геморрагический синдром, развитие инфекций и аутоинтоксикации.

К концу скрытой фазы заболевания состояние больных резко ухудшается и напоминает септическое (нарастающая общая слабость, гектическая или интермиттирующая лихорадка, частый пульс, снижение артериального давления и др.). Отмечается отечность, разрыхленность и кровоточивость десен, появление на слизистой полости рта и желудочно-кишечного тракта множественных некротических язв. Инфекции чаще всего проявляются в виде язвенно-эрозивных анги и пневмоний. Ведущую роль в их развитии имеет аутоинфекция, приобретающая патогенное значение на фоне резко выраженного угнетения кроветворения и супрессии иммунологической реактивности организма.

Геморрагический синдром проявляется в виде кровоизлияний различной локализации (кожа, слизистые желудочно-кишечного тракта, дыхательных и мочевыводящих путей, мышца сердца, мозг и другие органы и ткани). Наблюдающиеся кровотечения нередко носят профузный характер.

Неврологическая симптоматика является следствием общей интоксикации, инфекции, анемии. Отмечаются нарастающая общая вялость, адинамия, затемнение сознания, положительные менингеальные симптомы, снижение мышечного тонуса, повышение сухожильных рефлексов. Нередко имеют место явления нарастающего отека головного мозга и его оболочек. На ЭЭГ появляются медленные патологические волны.

В гемограмме отмечается второе резкое уменьшение количе-

ства лейкоцитов за счет нейтрофилов (сохранившиеся нейтрофилы с патологической зернистостью), лимфоцитоз, плазматизация, тромбоцитопения, анемия, ретикулоцитопения, значительное повышение СОЭ. Увеличение числа моноцитов в конце III фазы является прогностически благоприятным признаком.

О начале регенерации свидетельствуют появление в гемограмме ретикулоцитов, увеличение числа лейкоцитов, а также резкий сдвиг влево лейкоцитарной формулы до миелобластов.

Картина костного мозга при летальных дозах облучения остается опустошенной на протяжении всей III фазы заболевания. При меньших дозах после 7—12-дневного периода аплазии в миелограмме появляются бластные элементы, а затем увеличивается количество клеток всех генераций. При средней тяжести течения процесса в костном мозге с первых дней III фазы на фоне резкого уменьшения общего числа миелокариоцитов обнаруживаются признаки репарации кроветворения.

Биохимические исследования выявляют гипопротеннемию, 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 недель.

При тяжелом течении острой лучевой болезни у больных длительно сохраняется пастозность лица и конечностей. Оставшиеся волосы тускнеют, становятся сухими и ломкими, рост новых волос на месте облысения возобновляется на 3—4 месяце после облучения.

Пульс и артериальное давление нормализуются, иногда длительно остается умеренная гипотензия. Диспепсических явлений обычно не наблюдается.

В течение некоторого времени сохраняются тремор рук и статическая атаксия, тенденция к повышению сухожильных и периостальных рефлексов, отдельные нестойкие очаговые неврологические симптомы. Последние расцениваются как результат функциональных нарушений мозгового кровообращения, а также истощаемости нейронов на фоне общей астенизации.

Отмечается постепенное восстановление показателей периферической крови. Количество лейкоцитов и тромбоцитов увеличивается и к концу 2-го месяца достигает нижней границы нормы. В лейкоцитарной формуле (особенно в первые 2 недели) отмечается резкий сдвиг влево до промиелоцитов и миелобластов, содержание палочкоядерных форм достигает 15—25%. Число моноцитов нормализуется. К концу 2—3 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 Hb начинают повышаться и нормализуются к концу 2—3-го месяца заболевания.

В миелограмме обнаруживаются 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.

Нормализуются биохимические показатели.

Характерными отдаленными последствиями острой лучевой болезни III степени являются развитие катаракты, умеренные лейко-, нейтро- и тромбоцитопении, стойкие очаговые неврологические симптомы, иногда эндокринные изменения (овариальная гипофункция, нарушение сперматогенеза и т. д.).

У лиц, подвергшихся облучению, в отдаленные сроки лейкозы развиваются в 5—7 раз чаще.

Патогенез наблюдающихся изменений со стороны кроветворения на различных этапах течения острой лучевой болезни связан с различной радиочувствительностью отдельных клеточных элементов. Так, высоко радиочувствительными являются бластные формы и лимфоциты всех генераций. Относительно радиочувствительны промиелоциты, базофильные эритробласты и молодые моноциты. Относительно радиорезистентными являются все остальные более зрелые генерации, за исключением вполне зрелых клеток, которые считаются высоко радиорезистентными.

В первые сутки после тотального облучения в дозе, превышающей 100 рад, происходит массовая гибель лимфоидных и бластных клеток, а при увеличении дозы облучения и более зрелых клеточных элементов гемопоэза.

При этом массовая гибель незрелых клеток не отражается на количестве гранулоцитов и эритроцитов периферической крови. Исключение составляют лишь лимфоциты, которые сами по себе высокордиочувствительны. Имеющий место нейтрофильный лейкоцитоз носит в основном перераспределительный характер (между гранулоцитарными депо и периферической кровью).

Одновременно с интерфазной гибелью подавляется митотическая активность кроветворных клеток при сохранении их способности к созреванию и поступлению в периферическую кровь. В результате этого развивается миелокариоцитопения.

Выраженная нейтропения в III фазе заболевания является отражением опустошения костного мозга и почти полного отсутствия в нем всех гранулоцитарных элементов.

Приблизительно в эти же сроки наблюдается максимальное снижение количества тромбоцитов в периферической крови.

Еще медленнее уменьшается количество эритроцитов, так как срок их жизни составляет около 120 дней. Даже при полном прекращении поступления в кровь эритроцитов количество их будет уменьшаться ежедневно примерно на 0,85%. Поэтому снижение количества эритроцитов и содержания Hb обнаруживается обычно лишь в IV фазе — фазе восстановления, когда естест-

венная убыль эритроцитов уже значительна и еще не компенсируется вновь образующимися.

Лечение острой лучевой болезни. При облучении человека в дозе 250 рад и выше могут наблюдаться смертельные исходы. Дозу в 400 ± 100 рад ориентировочно считают средней летальной для человека, хотя в случаях облучения в дозе 500—1000 рад клиническое выздоровление при правильном и своевременном лечении еще возможно. Вместе с тем, при облучении в дозе, превышающей 600 рад, выживание людей является маловероятным.

Для определения правильного терапевтического подхода и прогнозирования течения острой лучевой болезни облученным больным проводятся дозиметрические измерения, которые косвенно свидетельствуют о количественных параметрах радиоактивного воздействия на ткани.

Дозиметрические измерения, как правило, проводят:

- путем измерения электрического тока, возникающего вследствие ионизации газа в ионизационных камерах;
- ферро-сульфатным методом (химическая дозиметрия с учетом характера химических реакций, соответствующих той или иной дозе облучения);
- термолюминесцентным методом.

Кроме того, о величине дозы облучения можно судить с помощью хромосомного и морфологического анализа.

В I фазе заболевания для купирования тошноты и предупреждения рвоты применяется аэрон, в случаях повторной и неконтролируемой рвоты парентерально назначается аминазин, атропин. При наличии ахлоргидрии используются внутривенные введения раствора хлористого натрия. При обезвоживании показано введение физиологического раствора.

При тяжелой степени острой лучевой болезни в первые 2—3 суток после облучения проводят дезинтоксикационную терапию (неокомпенсан или низкомолекулярный полиглюкин). Для борьбы с коллапсом применяются хорошо известные средства — кордиамин, мезатон, норадреналин, а также ингибиторы кининов: трасилол, тзалол или контрикал.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

В системе мероприятий, направленных на профилактику экзогенной и эндогенной инфекции, используются изоляторы различных типов с подачей стерильного воздуха, стерильные медицинские материалы, предметы ухода и пища. Кожа и видимые слизистые обрабатываются антисептиками, для подавления активности флоры кишечника применяются невсасываемые антибиотики (гентамицин, канамицин, неомицин, полимиксин М, ристомицин). Одновременно внутрь назначаются большие дозы

инстатина (5 млн. и больше). В случаях снижения уровня лейкоцитов ниже 1000 в 1 мм³ целесообразно профилактическое применение антибиотиков парентерально.

При лечении инфекционных осложнений назначаются большие дозы внутривенно вводимых антибактериальных препаратов широкого спектра действия (гентамицин, цефпори, канамицин, карбенициллин, оксациллин, метициллин, линкомицин). При присоединении генерализованной грибковой инфекции применяется амфотерицин В.

Антибактериальную терапию целесообразно усиливать биологическими препаратами направленного действия (антистафилококковая плазма и гамма-глобулин, антисинегнойная плазма, гипериммунная плазма против кишечной палочки и др.), а также трансфузиями лейкоцитной массы, полученной при помощи лейкофереза от здоровых доноров и больных хроническим миелолойкозом.

Если в течение 2-х суток не отмечается положительного эффекта, антибиотики следует сменить и далее применять с учетом результатов бактериологических посевов крови, мочи, кала, мокроты, мазков со слизистой полости рта, а также наружных локальных инфекционных очагов, которые производятся в день поступления и далее — через день.

Борьба с кровоточивостью включает применение гемостатических средств общего и местного действия. Из последних следует отдавать предпочтение препаратам, основой которых является окисленная целлюлоза (оксицеллюлоза на ткани из органических веществ, оксицелодекс), вызывающим спазм сосудов и образование тромба при взаимодействии с гемоглобином, а также биологическим гемостатическим средством (тромбин, гемостатическая губка, гемофобин и др.). Во многих случаях оправдано также назначение средств, укрепляющих сосудистую стенку (дицинон, стероидные гормоны, аскорбиновая кислота, рутин) и повышающих свертываемость крови (Е-АКК, фибриноген и т. д.).

В подавляющем большинстве случаев тромбоцитопеническую кровоточивость удается купировать переливанием адекватного количества свежезаготовленных донорских тромбоцитов, полученных путем тромбоцитафереза или при помощи сепаратора клеток крови. Подбор доноров для получения лейкоцитной и тромбоцитной массы осуществляется с учетом АВО, Rh-антигенов, а также лейкоцитарных антигенов системы HLA.

При лечении анемии применяются трансфузии эритроцитной массы, отмытых или размороженных эритроцитов, подобранных по системе АВО и Rh-фактору, а при необходимости и другим эритроцитарным антигенам (Келл, Даффи, Кидд и др.).

Лечение язвенно-некротических поражений слизистых желудочно-кишечного тракта. В профилактике язвенно-некротического стоматита имеют значение полоскания полости рта (после

еды 2% раствором соды или 0,5% раствором ливоканна), при лечении его используются полоскания антисептическими средствами (1% перекись водорода, 1% калия перманганата, 0,25% хлорамин, 1 : 5000 фурацилин, 0,1% грамицидин, 10% водно-спиртовая эмульсия прополиса, лизоцим). В случаях развития кандидоза применяются нистатин, леворин.

Очистившуюся от некрозов поверхность рекомендуется смазывать маслами (персиковым, шиповниковым, облепиховым).

При диарее назначаются через 2—3 ч порошки, содержащие 0,5 г дерматола, висмута, мела. В тяжелых случаях целесообразно парентеральное питание, сочетающееся с антибактериальной и симптоматической терапией.

Показания к пересадке костного мозга

Пересадка гистосовместимого костного мозга показана только в тех случаях, когда имеет место необратимая депрессия кроветворения и полностью подавлены проявления иммунологической реактивности. В случаях же, когда возможно восстановление собственного гемопоэза, трансплантация является нецелесообразной, так как иммунологические изменения, встречающиеся в $2/3$ случаев алломиелотрансплантаций, могут явиться серьезным препятствием в достижении положительных результатов.

Таким образом, этот метод имеет ограниченные возможности, так как еще нет достаточно эффективных мер преодоления реакций несовместимости.

Известное будущее может принадлежать также аутотрансплантации, когда у людей, работающих в сфере радиации, заготавливают костный мозг для долгосрочного хранения и используют его в случае возникновения необходимости.

Так как иррадиация является мощным иммунодепрессивным агентом, подбор донора костного мозга должен производиться обязательно с учетом трансплантационных антигенов системы HLA и теста mLC. При этом должны соблюдаться все принципы, установленные для алломиелотрансплантации с предварительной иммунодепрессией реципиента (применение метотрексата, облучение гемотрансфузионных сред и т. д.).

Специально следует остановиться на острой лучевой болезни, возникающей вследствие общего равномерного облучения, применяемого в последние годы в качестве предтрансплантационного иммунодепрессивного и противоопухолевого агента в дозе 1000 рад. Наблюдаемые здесь изменения отличаются определенной закономерностью. Их тяжесть зависит в определенной степени от индивидуальных особенностей человека и у разных больных выраженность отдельных симптомов бывает не одинаковой.

Первичная реакция, возникающая после воздействия более 600 рад, заключается в появлении тошноты (рвоты), озноба на

фоне гипотермии, тенденции к гипотонии, ощущениях сухости слизистых носа и губ, цианотичности кожи лица, особенно губ и шеи. Поскольку процедура общего облучения проводится в специально оборудованном облучателе под постоянным визуальным наблюдением за больным с помощью телевизионных камер в условиях двусторонней переговорной связи по мере появления указанных симптомов применяются необходимые терапевтические меры (введение противорвотных, седативных, тонизирующих и сердечных средств, согревание больного грелками и т. д.). С этой целью процедура облучения прерывается, как правило, дважды в течение всего периода, занимающего в целом около 2 ч, и больной осматривается специалистами (гематологами, радиотерапевтом). По мере необходимости количество перерывов может быть увеличено.

Из остальных симптомов, закономерно возникающих вследствие «терапевтического» тотального облучения, следует отметить развитие паротита в первые часы после облучения (специальной терапии не требуется, иногда можно назначать средства, стимулирующие слюноотделение, такие как 3% йодистый калий), гиперемия кожи, сухость и отечность слизистых полости рта и носовых ходов (применяются аппликации с маслом шиловника или облепиховым, содовые полоскания), ощущения боли в глазных яблоках, конъюнктивит (закапываются атропин, альбуцид).

Самым грозным осложнением является гематологический синдром, развивающийся в первые 8 сут после облучения и требующий указанных в разделе «Трансплантация костного мозга» лечебных мер, проводимых до становления функции пересаженного в течение первых 18 ч после облучения трансплантата гистосовместимого костного мозга.

Необходимо отметить, что наблюдение за пациентами, получившими трансплантацию костного мозга с предварительным тотальным облучением тела, позволило лучше изучить отдельные симптомы, свойственные острой лучевой болезни.

ХРОНИЧЕСКАЯ ЛУЧЕВАЯ БОЛЕЗНЬ

Она возникает при длительном воздействии на организм ионизирующего излучения в дозах, превышающих принятые предельно допустимые для профессиональной лучевой нагрузки.

Выраженность и сроки развития изменений в пораженных органах и системах определяются в основном общим или преимущественно локальным характером облучения, суммарной дозой, типом и интенсивностью его, а также физиологическими особенностями структуры и функции того или иного органа. Хроническая лучевая болезнь характеризуется длительностью и волнообразным течением, обусловленным сочетанием прогресси-

рующих эффектов повреждения с отчетливыми восстановительными и приспособительными реакциями.

В течении хронической лучевой болезни выделяются три периода: период формирования заболевания; период восстановления и период последствий и исходов хронической лучевой болезни.

В зависимости от дозы облучения и индивидуальных особенностей организма выраженность клинических проявлений может быть легкой (I), средней (II), тяжелой (III) и крайне тяжелой (IV) степени, которые, по существу, являются фазами в развитии единого патологического процесса и при продолжающемся облучении в достаточно больших дозах последовательно сменяют друг друга.

Ткани и структуры, имеющие большой резерв относительно незрелых клеток, интенсивно обменивающие свой клеточный состав в физиологических условиях (эпителий кожи, кишечника, кроветворная ткань, сперматогенный эпителий), длительно сохраняют возможности морфологического восстановления. Напротив, системы, ограниченно регенерирующие (нервная, 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, быстрым высоким рефлекторным ответом на клинико-ортостатические нагрузки. Типичными для развернутой клиники хронической лучевой болезни являются не общие, а регионарные нарушения периферического кровообращения в коже, конечностях, реже головном мозге, проявляющиеся в виде головных болей, болей в конечностях, повышенной зябкости, общей слабости, иногда преходящих неврологических симптомах. Изменения сердечной деятельности характеризуются нерезко выраженными явлениями миокардно-дистрофии, проявляющимися в жалобах на одышку и боли в области сердца, приглушении тонов и появлении систолического шума на верхушке, а на ЭКГ сглаженности зубца Т и снижения интервала S—T.

При облучении в диапазоне суммарных доз 70—150 р имеющие место незначительные изменения со стороны пищеварительного тракта длительно не сопровождаются какими-либо субъективными или объективными расстройствами пищеварения. При суммарных дозах облучения, превышающих 150—400 р, снижается секреторная деятельность желез ротовой полости, возникают очаговые незначительно выраженные атрофические процессы в

слизистой рта и желудочно-кишечного тракта, учащаются гистамирезистентные формы ахлоргидрин.

Функциональные сдвиги со стороны нервной системы в доклинической стадии заболевания, соответствующей суммарному уровню доз порядка 15—70 бэр, носят рефлекторный характер и часто сопровождаются вовлечением в ответную реакцию эндокринной и сердечно-сосудистой систем.

По мере возрастания суммарных доз, а также интенсивности облучения, можно выделить три последовательно развивающихся неврологических синдрома хронической лучевой болезни.

Прежде всего имеется в виду синдром нарушений нейровисцеральной регуляции, наблюдающийся при нарастании суммарной дозы до 70—150 бэр. Он характеризуется асимметричным повышением сухожильных и снижением кожных рефлексов, преходящими вестибулярными расстройствами. Больные жалуются на утомляемость, головные боли, боли в конечностях, головокружения, потливость.

Для астенического синдрома (при суммарной дозе 150—400 бэр) характерны общая мышечная гипотония, нарушение физиологического распределения 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 (свыше 400 рад при общем, 1000—1500 рад при местном облучении). В этих случаях наблюдаются симптомы, обычные для той или иной локализации и характера патологического процесса (ишемия, геморрагии, образование кисты, некротического участка).

Незначительные изменения в морфологическом составе периферической крови выявляются у лиц, получивших предельно допустимое облучение и превышающее его периодически в 2—3 раза. Они выражаются в виде преходящей лейкопении, тромбоцитопении, ретикулоцитоза. Более существенные изменения в гемограмме обнаруживаются при уровне доз, систематически превышающих в 2—5 раз предельно допустимые.

Изменения в кроветворной системе субклинического характера выявляются при облучении в пределах разовых в 0,01—0,05 р и суммарных — в 70—150 р доз облучения. Последовательность развития их при уровне доз 0,1—10 р в день характеризуется типичной динамикой. В периоде формирования хронической лучевой болезни выявляется нарастающая цитопения за счет уменьшения числа нейтрофилов, лимфоцитов, а позднее и тромбоцитов. Появление анемии всегда служит неблагоприятным прогностическим признаком и наблюдается лишь при больших суммарных дозах интенсивного облучения.

При облучении в суммарных дозах от 15 до 100 р не обнаруживалось существенных изменений в миелограмме, выявлялось лишь незначительное увеличение количества клеток красного ряда и ретикулярных.

При высоких дозах облучения (5—18 р в день и суммарных 150—400 р) в период формирования хронической лучевой болезни может иметь место угнетение митотической активности клеток костного мозга с развитием признаков депрессий его.

Сведения о состоянии эндокринной сферы при хроническом облучении малочисленны. Развитие стойкой необратимой мужской стерильности имеет место лишь у пациентов, подвергавшихся лучевой терапии с локальной дозой на яички в 3000—4000 рад. У женщин, подвергавшихся общему облучению в суммарных дозах до 400 рад (разовых 0,01—0,1 рад), не выявлено заметных сдвигов во времени наступления климакса, а также в количестве и течении беременности, родов. Для возникновения стерильности суммарная очаговая доза должна быть значительно большей.

При профессиональном облучении со стороны щитовидной железы выявляется повышенное включение радиоактивного йода без клинических признаков ее дисфункции. Незначительные сдвиги отмечены также и в деятельности надпочечников.

Приводим наиболее характерные изменения, присущие различной тяжести течения хронической лучевой болезни.

При тяжести I степени наблюдаются нерезко выраженные нервно-регуляторные нарушения различных органов и систем, особенно сердечно-сосудистой, нестойкая и при том умеренная лейкоцитопения, реже тромбоцитопения.

При тяжести II степени появляются признаки функциональной недостаточности, особенно пищеварительных желез, сердечно-сосудистой и нервной систем, а также депрессии кроветворения с наличием стойкой лейкоцито- и тромбоцитопении, нарушения обменных процессов.

При тяжести III степени выявляются признаки более глубокой депрессии гемопоэза с развитием анемии, обнаруживаются атрофические процессы в слизистой желудочно-кишечного тракта, а также миокардиодистрофия, рассеянный энцефаломиелоз. Ослабление иммунитета влечет за собой инфекционно-септические осложнения. Наблюдаются геморрагический синдром, циркуляторные расстройства.

При хронической лучевой болезни IV степени развиваются поносы, кахексия. В связи с тем, что такие проявления заболевания в настоящее время практически не встречаются, выделение в классификации IV (крайне тяжелой) степени является условным.

Лечение хронической лучевой болезни сводится прежде всего к тому, что больным с любой степенью тяжести настоятельно рекомендуется прекращение контакта с источниками радиации.

При I и II степени тяжести заболевания 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 диктуют необходимость использования гемотрансфузионных сред.

При развитии инфекционно-септических осложнений используются антибиотики широкого спектра действия.

Особого внимания заслуживает так называемая лучевая болезнь от внутреннего облучения, которая развивается при попадании радиоизотопов внутрь организма и имеет свои отличительные особенности. На основании этиологического принципа ее становления различают полониевую, радиевую, плутониевую болезнь и т. д. Радиоактивные вещества могут проникать в организм путем ингаляции через дыхательные пути, через желудочно-кишечный тракт (с пищей и водой), а также через кожу, особенно поврежденную.

Преимущественно лучевая болезнь от внутреннего облучения представляет собой хроническое заболевание, хотя при попадании в течение небольшого периода времени больших количеств радиоизотопов, особенно, способных более равномерно распределяться, может возникнуть и острая лучевая болезнь.

Клиника лучевой болезни от внутреннего облучения складывается из общих симптомов и поражения органов преимущественного поступления радиоактивных веществ, их депонирования и выведения. Так, при ингаляционном заражении доминируют поражения бронхов и легких, при желудочно-кишечном — расстройства пищеварительного тракта и т. д. Кроветворная ткань, как правило, вовлекается в процесс, так как большинство радиоактивных веществ или относительно равномерно распределяется в организме, вызывая его общее облучение, или откладывается в костях, лимфоидной, гистиоцитарной ткани. Другие вещества откладываются преимущественно в печени, почках, селезенке.

Характер органных поражений сходен с таковым при воздействии внешнего облучения. При попадании радиоактивных веществ в организм важно своевременно обнаружить их и определить количественно.

Для удаления изотопов в качестве средств «скорой помощи» могут быть использованы такие простые меры, как промывание желудка, клизма и т. д.

Для ускорения элиминации естественных и искусственных радиоактивных изотопов из организма были предложены препараты Са, гормоны, витамины, средства, стимулирующие обменные процессы, комплексообразующие агенты. Однако в целом проблему удаления из организма радиоизотопов еще нельзя считать окончательно решенной, так как при использовании

многих из рекомендованных средств (например, ЭДТА) имеют место тяжелые осложнения, наиболее существенные из которых связаны с поражением почек.

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Груздев Г. П. Проблема поражения кроветворной ткани при острой лучевой патологии. М., 1968.

Гуськова А. К., Байсоголов Г. Д. Лучевая болезнь человека. М., 1971.

Инструкция по лечению острой лучевой болезни (под ред. А. И. Воробьева). М., 1971.

Основные компоненты поддерживающей терапии при острой недостаточности костного мозга. Методические рекомендации, разработанные А. Е. Барановым, Е. М. Дорофеевой и др. М., 1977.

Чертков К. С. Действие кортикоидных и анаболических стероидов на кроветворение при лучевой болезни. Автореф. канд. дисс. М., 1967.

Harriss E. B., Fliedner T. M. Hamatologische Strahlenwirkung als Folge der Strahlenempfindlichkeit der Stammzele. Ref. über 51 Tagung Dtsch. Röntgenkongr., Stuttgart, 1972, p. 25—62.

Brückner V., Künkel H. A. Untersuchungen zur Therapie des strahlenschadens und seiner Abhängigkeit von der Aktivität des erythropoietischen Systems. Ref. über 51 Tagung Dtsch. Röntgenkongr. Stuttgart, 1972, p. 30—31.

Kitabatake T. Statistical study on therapeutic irradiation and leukaemogenesis in min. Acta Haematol. Japan. 1968, 31, 5, p. 805—809.

Первая медицинская помощь при радиационных авариях (под ред. Г. Мерле). М., 1975.

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ДИАТЕЗЫ

Геморрагические диатезы — группа наследственных или приобретенных заболеваний, ведущим клиническим признаком которых является повышенная кровоточивость, возникающая самопроизвольно или после незначительных травм. В отличие от этих болезней как отдельных нозологических форм различают симптоматические геморрагические диатезы, встречающиеся при различных патологических процессах.

Настоящая глава не претендует на исчерпывающее описание всего многообразия форм и вариантов геморрагических диатезов. В ней в основном освещаются отдельные нозологические формы заболеваний, с которыми чаще всего сталкивается врач в своей практике. Что же касается геморрагий как синдрома, встречающегося довольно часто в патологии при многих болезнях, то обсуждению этого вопроса уделено меньше внимания.

Согласно современным представлениям, свертывающая и противосвертывающая системы крови в физиологических условиях находятся в определенных регуляторных взаимоотношениях (рис. 93). Это предохраняет от внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования, что способствует поддержанию жидкого состояния крови в сосудистом русле и целостности сосудистой стенки, имеющем важное значение для обеспечения гомеостаза и нормальной жизнедеятельности организма.

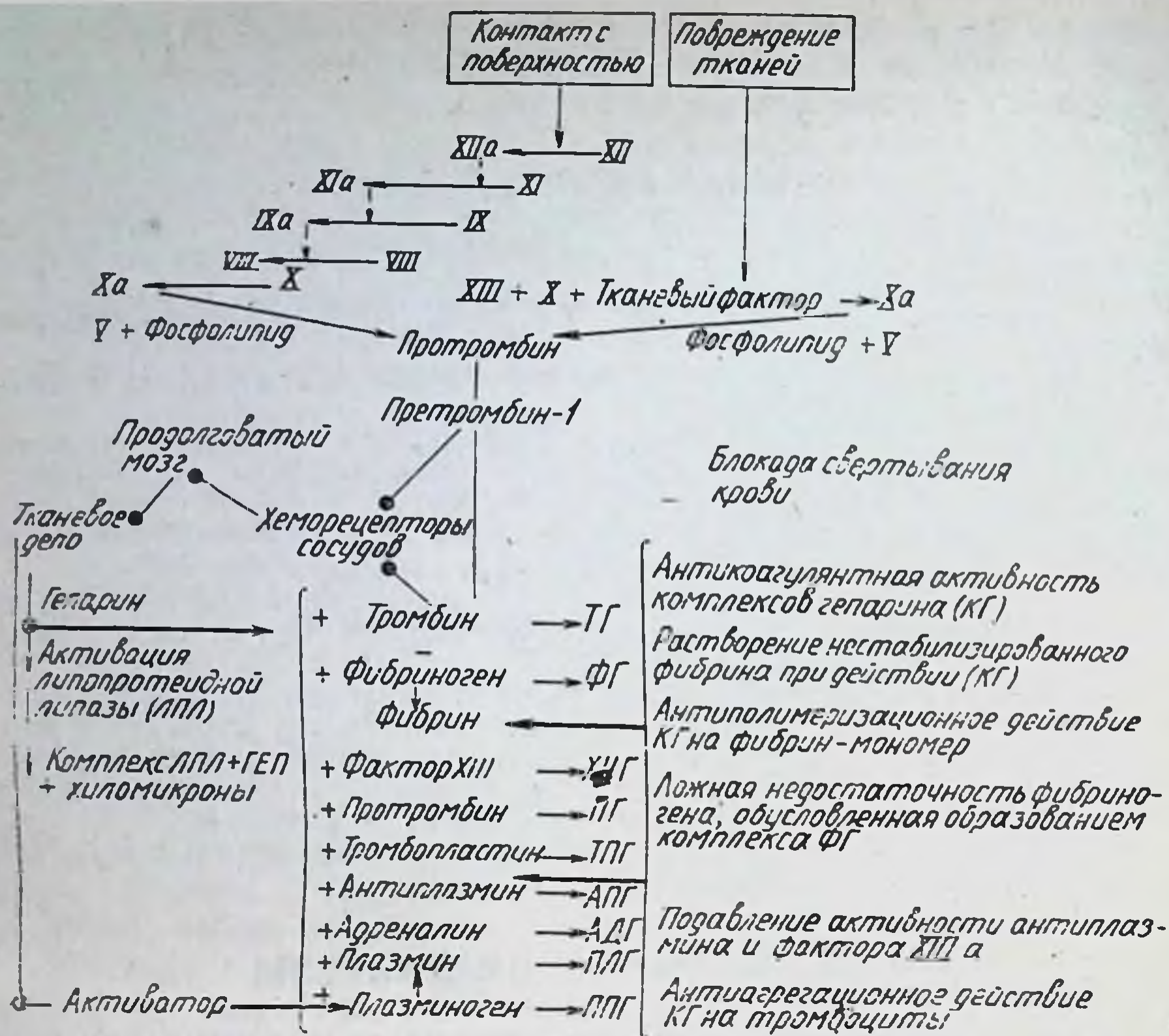


Рис. 93. Схема процесса свертывания крови (Б. А. Кудряшов, 1979).

Система регулирования агрегатного состояния крови (РАСК) мозаична, ее гемостатический потенциал в различных участках кровотока и органах неодинаков, что является естественным нормальным функциональным состоянием этой системы (О. К. Гаврилов, 1979).

Как видно из приведенной схемы (см. рис. 93) в сосудах имеются хеморецепторы, чувствительные к появлению в кровотоке фермента тромбина и его предшественнику протромбину-1, не обладающему свертывающей кровью активностью. Возбуждение этих рецепторов сопровождается поступлением гепарина в кровяное русло из тканевого депо, образующего комплексные соединения с рядом белков свертывающей и фибринолитической систем и с находящимися в крови катехоламинами. Показано, что комплексные соединения оказывают антикоагулянтное и антиполимеризующее действие на фибрин-мономер, блокируют стабилизирующее действие фактора XIIIa и лизируют нестабилизированные сгустки фибрина. Полагают, что в естественных условиях это явление неферментативного фибринолиза

играет главную роль в профилактике внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования.

Исследованиями, проведенными на молекулярном уровне, установлено, что в отличие от энзиматического фибринолиза, расчленяющего частицы фибрина на пептиды, при неферментативном фибринолизе наблюдается переход линейной структуры молекул фибрин-мономера, образующих волокна нестабилизированного фибрина, в диспергированные глобулярные частицы фибрин-мономера, соединенные с комплексными соединениями гепарина. При этом виде фибринолиза продукты деградации фибриногена (фибрина) не возникают.

Становление и развитие отдельных форм геморрагических диатезов связан с патологией определенных компонентов свертывающей системы крови, позволяющей соответственно этим нарушениям схематически сгруппировать различные заболевания.

1. Тромбоцитопатии — заболевания, в основе которых лежит качественная неполноценность тромбоцитов. К ним относятся не только виды такого рода патологии эндогенного генеза (наследственные и приобретенные), но и экзогенного происхождения, связанные с отсутствием в плазме белковых кофакторов адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов или наличием в ней патологических ингибиторов этой функции.

2. Тромбоцитопенические формы геморрагических диатезов могут быть обусловлены нарушением образования или созревания кровяных пластинок, их повышенным разрушением или потреблением. Хотя при некоторых тромбоцитопениях, например иммунного генеза, могут наблюдаться и нарушения функции тромбоцитов, носящие вторичный характер, они справедливо не включаются в группу тромбоцитопатий.

3. Коагулопатии — заболевания, связанные со снижением активности плазменных факторов свертывания.

4. Вазопатии — заболевания, обусловленные поражением сосудов в виде повышенной проницаемости их или аномалии сосудистой стенки.

5. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

ТРОМБОЦИТОПАТИИ

Тромбоцитопатии — часто встречающаяся группа заболеваний и синдромов. Они встречаются среди наследственных геморрагических диатезов в 36% случаев (З. С. Баркаган, 1979); при рецидивирующих носовых кровотечениях неясного генеза диагностированы дизагрегационные тромбоцитопатии у 72,6% больных, болезнь Виллебранда у 12,2%. Нередко выявляются различные наследственные тромбоцитопатии при так называемых дисфункциональных маточных кровотечениях. Оказалось, что

тромбоцитопатии являются частой причиной кровоточивости десен, кровотечений во время ЛОР-операций, геморрагий в сетчатку глаза и в склере, а также появления петехий и экхимозов.

Благодаря изучению на молекулярном уровне некоторых важнейших форм тромбоцитопатий получены новые данные об их патогенезе. Однако они не могут быть использованы для целей классификации, поскольку многие заболевания еще не изучены в этом плане и идентификация молекулярных дефектов в тромбоцитах возможна лишь в некоторых лабораториях.

В основу одной из современных классификаций тромбоцитопатий, разработанной З. С. Баркаганом (1979), положены функционально-биохимические характеристики тромбоцитов, определяющие особенности патогенеза различных форм и вариантов заболеваний. В ней выделяются наследственные и врожденные, а также приобретенные (симптоматические) формы. В последующем они группируются соответственно трем типам дисфункции тромбоцитов, причем в каждой из групп еще предусмотрены возможные варианты.

Наследственные и врожденные тромбоцитопатии подразделяются на следующие группы: с преимущественным нарушением агрегационной функции (дизагрегационные); с преимущественным нарушением адгезивности тромбоцитов к коллагену и стеклу (без закономерного нарушения физиологических видов агрегации); с дефицитом и снижением доступности фактора 3 без существенного нарушения адгезивно-агрегационной функции; сложные аномалии тромбоцитов, сочетающиеся с другими генетическими дефектами; недостаточно идентифицированные формы.

Приобретенные (симптоматические) формы тромбоцитопатий встречаются при различных патологических процессах, в частности при гемобластозах, В₁₂-дефицитной анемии, уремии, тромбозах, эндокринных заболеваниях, поражениях печени, лучевой болезни, диссеминированном свертывании крови и других состояниях.

Диагностика большинства тромбоцитопатий с конкретизацией различных функциональных свойств тромбоцитов возможна при использовании комплекса специальных исследований, который еще не может быть осуществлен в обычных клинических лабораториях. Из легко доступных тестов привлекает внимание реакция тромбоцитов на все агрегирующие агенты, оцениваемая по ретракции богатых тромбоцитами плазменных сгустков, полученных путем воздействия на плазму «рептилазы» — тромбиноподобного фермента яда гремучей змеи. Такие сгустки сами по себе не подвергаются ретракции, но она быстро возникает при добавлении в среду АДФ, адреналина и других агрегантов (тромбин не используется). При тромбоцитопатиях этого не происходит из-за нечувствительности тромбоцитов к определенным агрегантам.

Поскольку тромбоцитопатии могут протекать с постоянной или возникающей периодически тромбоцитопенией, в клинической практике довольно часто встречаются трудности при их дифференциации.

При этом следует иметь в виду, что при тромбоцитопатиях различные нарушения качественной неполноценности тромбоцитов сохраняются в одинаковой степени как в периоды тромбоцитопении, так и в периоды нормализации количества кровяных пластинок, геморрагический синдром не купируется даже в случаях значительного нарастания количества тромбоцитов и, наконец, генетически обусловленные тромбоцитопатии обычно сочетаются с другими врожденными аномалиями.

Мы подробно останавливаемся лишь на отдельных нозологических формах заболеваний из группы наследственных тромбоцитопатий и совершенно не касаемся приобретенных (симптоматических) форм.

ТРОМБАСТЕНИЯ ГЛАНЦМАННА

Заболевание относится к группе наследственных, обусловленных врожденными функциональными нарушениями тромбоцитов. Наблюдается у лиц обоего пола, но чаще встречается у женщин. Выявляется в семьях, члены которых находятся друг с другом в родственных отношениях. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Течение заболевания у гетерозиготов, как правило, носит бессимптомный характер.

Согласно современной классификации тромбоцитопатий, тромбастения Гланцманна относится к наследственным формам заболеваний с преимущественным нарушением агрегационной функции тромбоцитов.

В кровяных пластинках больных, страдающих этим заболеванием, выявляются изменение соотношения адениловых нуклеотидов АТФ/АДФ, снижение интенсивности гликолиза в тромбоцитах, а также уменьшение гликопротеинов на поверхности мембран, ведущее к дефектности адгезии и агрегации кровяных пластинок.

Различают легкую форму заболевания (уровень АТФ тромбоцитов нормальный или несколько снижен, при АТФ/АДФ выше 1), формы средней тяжести и тяжелую (уровень АТФ тромбоцитов снижен, отношение АТФ/АДФ ниже 1).

Клиническая картина характеризуется геморрагиями в виде пурпуры, наблюдающимися с первых недель или месяцев жизни, реже — в более позднем возрасте. В основном они возникают на коже и слизистых. Десневые, носовые, желудочно-кишечные, урогенитальные кровотечения могут быть длительными и обильными, приводящими к развитию анемии. Встречаются цереброменингеальные геморрагии и кровоизлияния на серозных

оболочках. Гемартрозы развиваются редко. Геморрагии могут быть спонтанными, однако чаще они появляются после травм и хирургических вмешательств (тонзиллэктомия, экстракция зубов и др.). Геморрагии иногда усиливаются после приема аспирина и других лекарств. У женщин обычно с наступлением половой зрелости и после родов наблюдаются маточные кровотечения.

Течение заболевания отличается цикличностью: геморрагические кризы чередуются со спокойными периодами. Иногда отмечается усиление кровоточивости весной и летом. С возрастом частота и интенсивность геморрагических проявлений обычно уменьшается, однако и в зрелом возрасте возможно прогрессирование кровоточивости со смертельным исходом.

При тромбастении Гланцманна количество тромбоцитов нормально. В окрашенных мазках тромбоциты расположены изолированно, без псевдоподий (как результат недостаточной адгезии и агрегации). Время свертывания не изменено.

Характерно уменьшение или отсутствие ретракции кровяного сгустка, отсутствие адгезии, агрегации и нарушение процесса освобождения АДФ из тромбоцитов после воздействия каолина и коллагена, не выявляется спонтанная агрегация тромбоцитов при их подсчете в камере Горяева. Наблюдается также дефицит серотина.

Дифференциальный диагноз проводится с болезнью Виллебранда, при которой ретракция кровяного сгустка, как правило, нормальна, в большинстве случаев снижено содержание фактора VIII, отсутствуют фактор Виллебранда и агрегация тромбоцитов *in vitro* при воздействии антибиотика ристоцетина.

Патогенетическим средством терапии является препарат АТФ, содержащий АТФ и АДФ в соотношении 3:2. Применяют его по 1—2 мл 1% раствора ежедневно 1—2 раза в течение 30 дней. Лечение сочетают с приемом ионов магния (жженая магнезия внутрь по 0,3 три раза в день).

В результате лечения достигается отчетливый клинический эффект, выражающийся полным исчезновением геморрагий. Это сопровождается появлением в кровяных пластинах псевдоподий и отростков, повышением способности их к адгезии и агрегации. Наряду с этим восстанавливается ретрактивная активность тромбоцитов и нормализуется интенсивность гликолиза.

Данные исследований тромбоцитов под влиянием применяемой терапии представлены в табл. 49.

Клиническая ремиссия длится 1—2 мес. После прекращения введения АТФ геморрагические проявления возобновляются. С профилактической целью АТФ следует вводить в течение всей жизни по принципу поддерживающей терапии (7—10 дней каждого месяца). С возрастом геморрагические проявления стихают. Наблюдаются случаи смерти вследствие профузных кровотечений.

Результаты биохимического исследования тромбоцитов, взвешенных в плазме (в микромолях) и ретракция кровяного сгустка у 11 больных с геморрагической тромбоастенией до и после лечения АТФ (А. И. Исаакян, 1966)

Молочная кислота		А Т Ф		А Д Ф		Ретракция кровяного сгустка	
до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
58,3	132	1,2	7	2,5	6	0	0,5
58,3	60	2,5	6,2	3,8	5,7	0,18	0,5
100	116,6	2	7	3	3,8	0,1	0,5
132,5	120	1,0	6	3,0	4,0	0	0,5
110	80	5,0	6,4	7,0	5,7	0	0,5
87,5	115	4,0	6,4	6,0	5,7	0	0,5
43	80	4,4	10,2	5,7	7,6	0,1	0,5
25,5	80	3,2	10,8	3,8	9,6	0,1	0,5
18,3	95	6,4	8,9	7,0	6,4	0,2	0,5
27,5	76	3,8	9,0	4,8	6,0	0	0,5
110	43,3	5,0	10,8	6,0	7,0	0,1	0,5

БОЛЕЗНЬ ВИЛЛЕБРАНДА

Болезнь Виллебранда описывается еще как ангиогемофилия, сосудистая гемофилия, псевдогемофилия. Это заболевание является врожденным, наследуется по аутосомно-доминантному типу. Поражаются лица обоего пола. Описаны спорадические случаи болезни.

До последнего десятилетия полагали, что нарушения гемостаза при болезни Виллебранда связаны с первичным сосудистым дефектом, обуславливающим резкое удлинение времени кровотечения, которое периодически может приближаться к норме.

В современной классификации тромбоцитопатий болезнь Виллебранда отнесена к формам с преимущественным нарушением адгезивности тромбоцитов без закономерного нарушения физиологических видов их агрегации.

При исследовании кровяных пластинок этих больных с наибольшим постоянством обнаруживают снижение адгезии их к стеклу. Агрегация тромбоцитов под влиянием антибиотика ристоцетина может отсутствовать или быть снижена.

Таким образом дисфункция тромбоцитов при болезни Виллебранда обусловлена дефицитом плазменного кофактора адгезии и ристоцетин агрегации — фактора Виллебранда (v. WF), являющегося высокомолекулярным гликопротеином, синтез которого, полагают, осуществляется в эндотелиальных клетках.

Наряду с этим отмечают снижение или полное отсутствие антигена фактора VIII (VIII R: Ag). У большинства больных

наблюдают также параллельное уменьшение прокагулянтной активности (FVIII: C) и активности фактора Виллебранда. Количество тромбоцитов и их морфологическая характеристика, ретракция кровяного сгустка обычно нормальны.

В клинической картине болезни Виллебранда доминирует синдром повышенной кровоточивости с множественной локализацией в виде кожных геморрагий, кровотечений из слизистых, гемартрозов и расслаивающих внутримышечных гематом. Выраженные геморрагии могут быть обусловлены травматическим повреждением или хирургическим вмешательством. Наблюдаются кровотечения носовые, желудочно-кишечные, маточные, из мочевыводящих путей. Петехии не свойственны этому заболеванию. С возрастом геморрагии стихают. Во время беременности интенсивность кровотечений уменьшается за счет повышения уровня VIII фактора. Малые оперативные вмешательства (экстракция зуба, тонзиллэктомия) могут сопровождаться профузными кровотечениями, напротив, большие операции не сопровождаются значительной кровопотерей. Характерным является быстрое появление геморрагий на местах щипка, инъекций, жгута.

Классификация болезни Виллебранда основана на степени выраженности геморрагического синдрома, времени кровотечения, активности FVIII: C и v. WF, а также уровня VIII R: Ag.

Выделяют три основных варианта заболевания.

1. Болезнь Виллебранда—Юргенса. Характеризуется дефицитом факторов v. WF, VIII, нарушением выхода пластиночного фактора 3 (PF₃), снижением в тромбоцитах содержания АТФ и активности ферментов гликолиза (ГбФД, пируваткиназы).

2. Болезнь Виллебранда—Негели отличается сниженной ретракцией кровяного сгустка, выявляющейся наряду с дефицитом факторов v. WF и VIII.

3. При болезни Виллебранда—Рита число тромбоцитов, агрегация их, ретракция кровяного сгустка, уровень плазменных факторов (в том числе VIII) нормальны, но снижена адгезия кровяных пластинок и удлинено время кровотечения.

В дифференциально-диагностическом плане следует также иметь в виду макроцитарную тромбоцитодистрофию Бернара—Сулье, характеризующуюся дисфункцией тромбоцитов. Однако в отличие от болезни Виллебранда она связана с отсутствием в оболочках кровяных пластинок гликопротеина I (молекулярная масса 145 000)—специфического рецептора для фактора Виллебранда, без которого последний не может взаимодействовать с тромбоцитами.

При дифференциации болезни Верльгофа и болезни Виллебранда обычно не возникает трудностей. Отсутствие тромбоцитопении и наличие нормальной ретракции кровяного сгустка позволяют отвергнуть диагноз иммунной тромбоцитопенической пурпуры.

Дифференциально-диагностические критерии между гемофилией (А и В) и болезнью Виллебранда представлены в табл. 50.

Лечение болезни Виллебранда имеет свои особенности. При незначительных геморрагических проявлениях обычно не возни-

Таблица 50

Критерии дифференциаций гемофилии и болезни Виллебранда

Диагностические тесты	Гемофилия (тяжелая форма)	Болезнь Виллебранда
Фактор VIII (прокоагулянтная активность)	1—3%	Снижен
Фактор Виллебранда	83—102%	Снижен У гомозигот не определяется
Антиген фактора VIII	Не изменен	Снижен или не определяется Снижены
Адгезия и агрегация тромбоцитов под действием ристоцетина (in vitro)	Не изменены	
Время кровотечения	Не изменено	Удлинено У гетерозигот может быть нормально

кает необходимости в гемостатической терапии. В тяжелых случаях так же как и при гемофилии А, используется криопреципитат или плазма (нативная концентрированная или свежая). Показано внутримышечное или внутривенное введение серотонина (5—20 мг в сутки). При маточных кровотечениях назначаются половые гормоны. Отмечают положительный эффект от лечения преднизолоном. При варианте болезни Виллебранда—Юргенса применяют Σ-АКК, курсы лечения АТФ в сочетании с препаратами магния. В случаях оперативного вмешательства в предоперационный период гемостатическую терапию начинают за 24 ч до операции в виде введений криопреципитата или плазмы. При возникновении гемартрозов проводится соответствующая заместительная гемостатическая терапия.

ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОДИСТРОФИЯ

Это заболевание, относящееся к группе тромбоцитопатий, представляет собой семейную форму геморрагического диатеза. Повышенная кровоточивость характеризуется множественной локализацией. Периоды обострения болезни сменяются стиханием или полным купированием геморрагий.

Патогенез кровоточивости связан с качественной неполноценностью тромбоцитов, в то время как их количество не снижено. При этом заболевании отмечают удлинение времени кровотечения и нарушение свертывания крови в фазе тромбопластинообразования вследствие недостаточности фактора 3 кровяных

пластинок. Резко нарушенное потребление протромбина восстанавливается при добавлении к плазме крови больного нормальных тромбоцитов. Это является основным лабораторным тестом.

При наличии геморрагического синдрома используют различные гемотерапевтические среды, среди которых предпочтительнее следует отдать трансфузиям тромбоцитарной массы, обогащенной тромбоцитами плазмы. Считают, что целесообразно применение их на фоне кортикостероидных гормонов. В тех случаях, когда имеют место обильные менструации оправдано назначение гормонов желтого тела или их синтетических аналогов.

ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА И СИМПТОМАТИЧЕСКИЕ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

В отличие от геморрагических диатезов, обусловленных качественной неполноценностью тромбоцитов, выделяют формы повышенной кровоточивости, патогенез которых связан с тромбоцитопенией. Среди последних различают геморрагические диатезы в виде отдельного нозологического заболевания и симптоматические формы.

В группе тромбоцитопенических геморрагических диатезов нередко встречается идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП).

Ускоренное разрушение (деструкция) тромбоцитов при этом заболевании прежде всего связано с образованием антиромбоцитарных аутоантител, причем причины, обуславливающие аутоиммунную агрессию, часто остаются неясными. Вместе с тем, встречаются аутоиммунные тромбоцитопении с установленной этиологией (различные лекарственные вещества) и тромбоцитопении, вызванные изоантителами (несовместимость плода и матери, посттрансфузионные осложнения и др.).

Пониженное количество тромбоцитов может быть связано с депрессией тромбоцитопоэза и наблюдается при идиопатических гипопластических анемиях и гипоплазиях кроветворения, обусловленных химическими, физическими, вирусными агентами. Тромбоцитопении являются одним из гематологических признаков становления и развития различных форм гемобластозов и часто возникают в условиях современной интенсивной цитостатической их терапии. Они могут встречаться в результате неэффективного тромбоцитопоэза (дефицит витамина В₁₂, фолиевой кислоты, пароксизмальная ночная гемоглобинурия). Угнетение образования кровяных пластинок наблюдают нередко при дефиците тромбоцитопоэтина.

Тромбоцитопенические состояния являются одним из ведущих признаков диссеминированного внутрисосудистого свертывания, характеризующегося повышенным потреблением тромбоцитов.

Различные геморрагические синдромы, патогенез которых

обусловлен тромбоцитопенией, были описаны в предыдущих разделах книги. Однако приведенные сведения являются далеко не полными и, разумеется, не отражают всего многообразия форм геморрагических диатезов, развивающихся на фоне пониженного количества кровяных пластинок.

Термин идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (болезнь Верльгофа) применяется в случаях тромбоцитопении, возникновение которой обычно не удается связать с каким-либо определенным экзогенным этиологическим фактором. Это заболевание как *Sui generis* отличают от синдрома, осложняющего течение различных патологических процессов.

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) часто встречается в группе геморрагических диатезов. Она наблюдается в различных возрастных группах, однако значительно чаще болеют дети и молодые люди. В детском возрасте встречается с одинаковой частотой у мальчиков и девочек. Среди взрослых чаще болеют женщины. Соотношение больных женщин и больных мужчин, по данным разных авторов, колеблется в пределах 4 : 3, 3 : 1.

Этиология и патогенез. Хотя этиология заболевания, как правило, остается неустановленной, в ряде случаев, особенно в детском возрасте, удается проследить связь с предшествующей инфекцией (чаще вирусной) или вакцинацией, тогда как у взрослых подобная связь обычно не выявляется.

В настоящее время доказана принадлежность ИТП к аутоиммунным заболеваниям. Тромбоцитопения развивается в результате воздействия антитромбоцитарных антител.

ИТП-фактор является IgG-иммуноглобулином с видовой специфичностью. Он может быть выделен из сыворотки абсорбцией нормальными тромбоцитами и последующей элюцией его. Высокочувствительными методами удается обнаружить этот иммуноглобулин на поверхности тромбоцитов. Доказана его принадлежность к антителам.

Для определения антител используются серологические методы, однако они являются недостаточно чувствительными. Некоторые авторы, основываясь на отрицательных результатах этих исследований, различают иммунную и неиммунную форму ИТП.

Менее распространенные методы определения содержания в плазме тромбоцитарного фактора 3, высвобождения C^{14} -5-гидроокситриптамина или Cr^{51} -хромата из меченых тромбоцитов являются чувствительными индикаторами повреждения тромбоцитов антителами. Этими методами удается выявить повышенную деструкцию тромбоцитов у 65% больных ИТП.

Как уже отмечалось, часто развитию ИТП у детей предшествует вирусная инфекция и при этом прослеживается характерный латентный период между ней и выявляющейся тромбоцитопенией. Это может свидетельствовать об ином иммунологи-

ческом механизме тромбоцитопении, при котором комплекс вирусный антиген — антитело, адсорбированный на поверхности тромбоцитов, ответственен за их повышенную секвестрацию.

Срок жизни тромбоцитов в периферической крови при ИТП резко укорочен (от нескольких часов до 1—2 дней, вместо 8—10 у здоровых людей). Секвестрация кровяных пластинок происходит в клетках ретикулогистиоцитарной системы, в основном, в селезенке. Важная роль ее в патогенезе заболевания подтверждена терапевтической эффективностью спленэктомии. Разрушение тромбоцитов происходит также и в печени, обычно у больных с тяжелым течением процесса и резко укороченной продолжительностью жизни кровяных пластинок. Секвестрация тромбоцитов клетками ретикулогистиоцитарной системы подавляется кортикостероидами и усугубляется эстрогенами. Увеличение скорости тромбоцитарной секвестрации в селезенке в условиях повышенного содержания эстрогенов может объяснить частое развитие ИТП у женщин детородного возраста и частоту, с которой заболевание возникает или рецидивирует в период появления менструации и во время беременности.

Установлено участие селезенки в продукции тромбоцитарных антител при ИТП. Из селезенки этих больных экстрагирован IgG-иммуноглобулин, который действует как тромбоцитарное антитело. Подтверждением продукции антител в селезенке является также способность клеток ее в культуре ткани вырабатывать этот иммуноглобулин. Ткань селезенки больных ИТП продуцирует больше иммуноглобулина, чем у здоровых лиц и значительное количество его связывается с гомологичными тромбоцитами. После спленэктомии титр тромбоцитарных антител у некоторых больных снижается.

Существует теория иммунологического повреждения и супрессии мегакариоцитов при ИТП. Полагают, что обнаруживаемые определенные морфологические изменения мегакариоцитов и отсутствие отшнуровки тромбоцитов также являются результатом аутоиммунного конфликта. В пользу этого свидетельствует факт наличия на мегакариоцитах иммуноглобулинов, что, надо полагать, связано с идентичностью антигенных структур тромбоцитов и цитоплазмы их костномозговых предшественников. Эти антитела могут повреждать продукцию тромбоцитов.

В последние годы тромбоцитокинетическими исследованиями установлено, что при ИТП продукция тромбоцитов хотя и недостаточна, чтобы сбалансировать быструю скорость их деструкции, но все же увеличена за счет резкого расширения мегакариоцитопоеза.

Патогенез ИТП представлен на рис. 94.

Некоторые авторы наряду с иммунной выделяют и неиммунную формы заболевания. Такая классификация не имеет достаточных оснований. Тот факт, что при ИТП не всегда удается

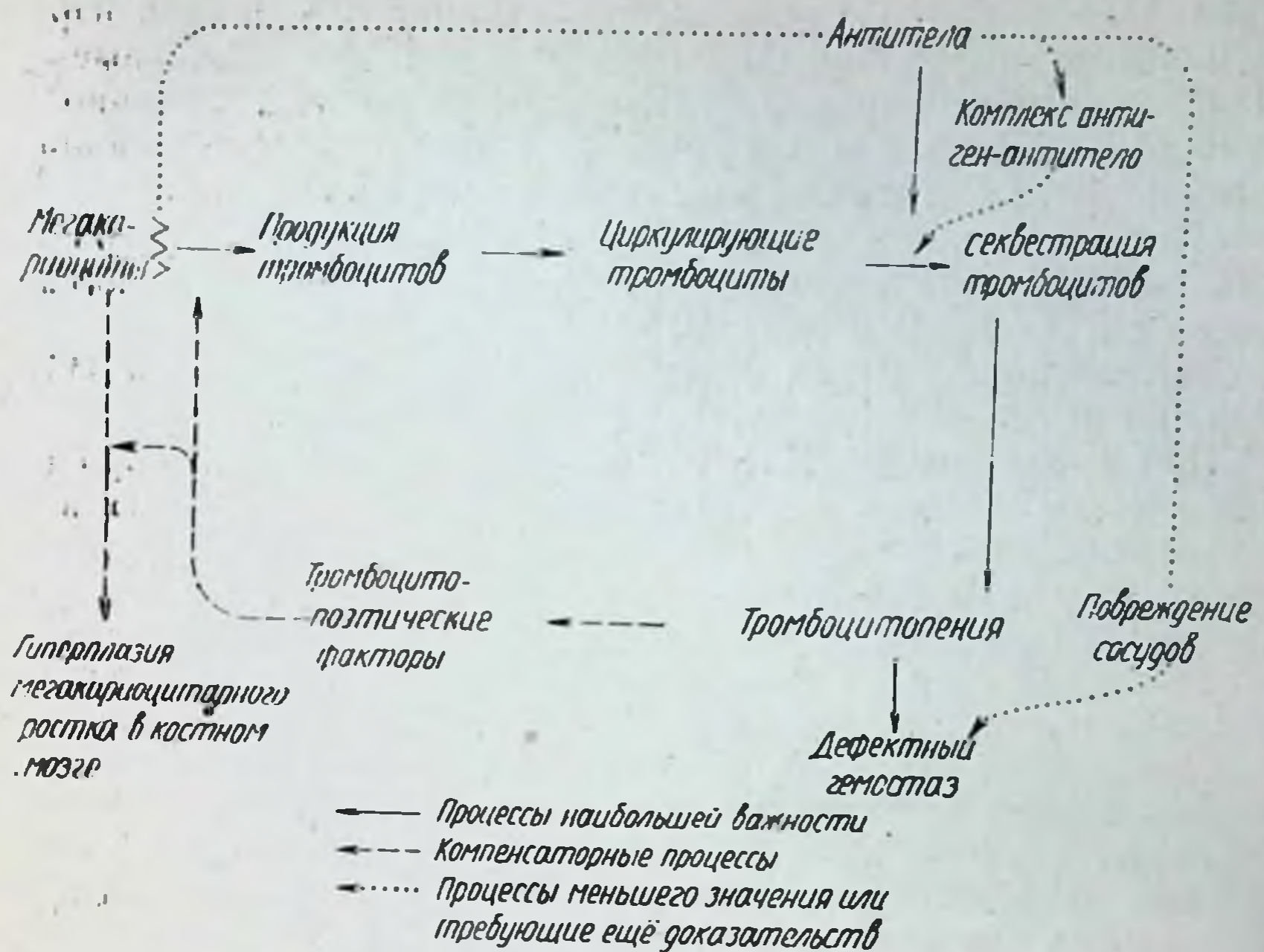


Рис. 94. Схема патогенеза идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (М. Wintrobe и др., 1974).

выявить аутоантитела, объясняется несовершенством применяемых методов исследований.

По совокупности клинических признаков различают острую и хроническую (рецидивирующую) формы.

Острая форма заболевания, встречающаяся чаще у детей, развивается внезапно. Более чем в 80% случаев началу ее предшествуют инфекции, обычно вирусные, или вакцинация, после которых, как правило, через 3 нед возникают первые признаки болезни. Геморрагические проявления при острой форме редко бывают тяжелыми, даже на фоне глубокой тромбоцитопении. Продолжительность течения острой формы ИТП колеблется от нескольких дней до нескольких месяцев, в среднем 4—6 нед и более чем у 90% больных заканчивается развитием спонтанной ремиссии.

Выраженность синдрома повышенной кровоточивости при хронической форме ИТП бывает различной. Геморрагии на коже в виде петехий и экхимозов часто локализуются на передней поверхности туловища и конечностей. Они могут появляться на местах инъекций. На слизистой ротовой полости нередко возникают геморрагические везикулы и буллы. Рецидивирующие десневые и носовые кровотечения часто носят профузный характер и требуют тампонады. Нередко единственным симптомом забо-

леванья являются меноррагии, появляющиеся в начале периода полового созревания. Наблюдают гематурию (почечные лоханки, мочевой пузырь, уретра), кровотечения из желудочно-кишечного тракта (кровавая рвота, мелена), кровоизлияния в головной мозг и субарахноидальные, а также в сетчатку.

После экстракции зубов, тонзиллэктомии и других оперативных вмешательств возникают профузные кровотечения, являющиеся иногда первым симптомом заболевания.

Увеличение размеров селезенки не характерно для ИТП. Нижний полюс ее пальпируется лишь у 10% больных.

При хронической ИТП обычно отмечается волнообразное клиническое течение. Эпизоды кровотечений могут длиться от нескольких дней до нескольких недель. Спонтанные ремиссии редки. Рецидивы заболевания в ряде случаев связаны с инфекцией, вакцинацией и другими неблагоприятными факторами.

Различной степени тромбоцитопении (вплоть до полного отсутствия кровяных пластинок в крови) — характерный признак заболевания. Часто обнаруживают тромбоциты неодинаковых размеров и форм, что является следствием ускоренного тромбоцитопоеза и обычно наблюдается при хронических формах. У некоторых больных появляются тромбоциты гигантских размеров (до 10 мкм в диаметре), мелкие тромбоциты причудливой формы и ярко окрашенные пластинки. Иногда в крови обнаруживают фрагменты мегакариоцитов. Качественные изменения функций тромбоцитов связывают с наличием антител на их поверхности. Некоторые авторы считают, что наряду с тромбоцитопенией причиной кровоточивости является преобладание молодых популяций тромбоцитов.

В результате длительных и тяжелых кровотечений развивается железодефицитная анемия, сопровождающаяся ретикулоцитозом. После острой кровопотери обнаруживают увеличение количества сегментоядерных нейтрофилов с некоторым нарастанием содержания незрелых форм клеток нейтрофильного ряда.

Со стороны свертывающей системы отмечают изменения, обусловленные тромбоцитопенией (удлинение времени кровотечения и времени генерации тромбoplastина, отсутствие или недостаточность ретракции кровяного сгустка и другие нарушения).

Изменения в костном мозге обычно характеризуются гиперплазией мегакариоцитарного ростка. Кроме того, в результате кровопотери может расширяться эритроидный росток кроветворения.

В мегакариоцитограмме выявляется сдвиг влево за счет мегакариобластов, незрелых мегакариоцитов, не содержащих гранул в цитоплазме. «Молодые» недеятельные формы составляют около 70% всех гигантских клеток (рис. 95). В большинстве случаев обнаруживают морфологические аномалии гигантских клеток в виде появления вакуолей различных размеров в цито-

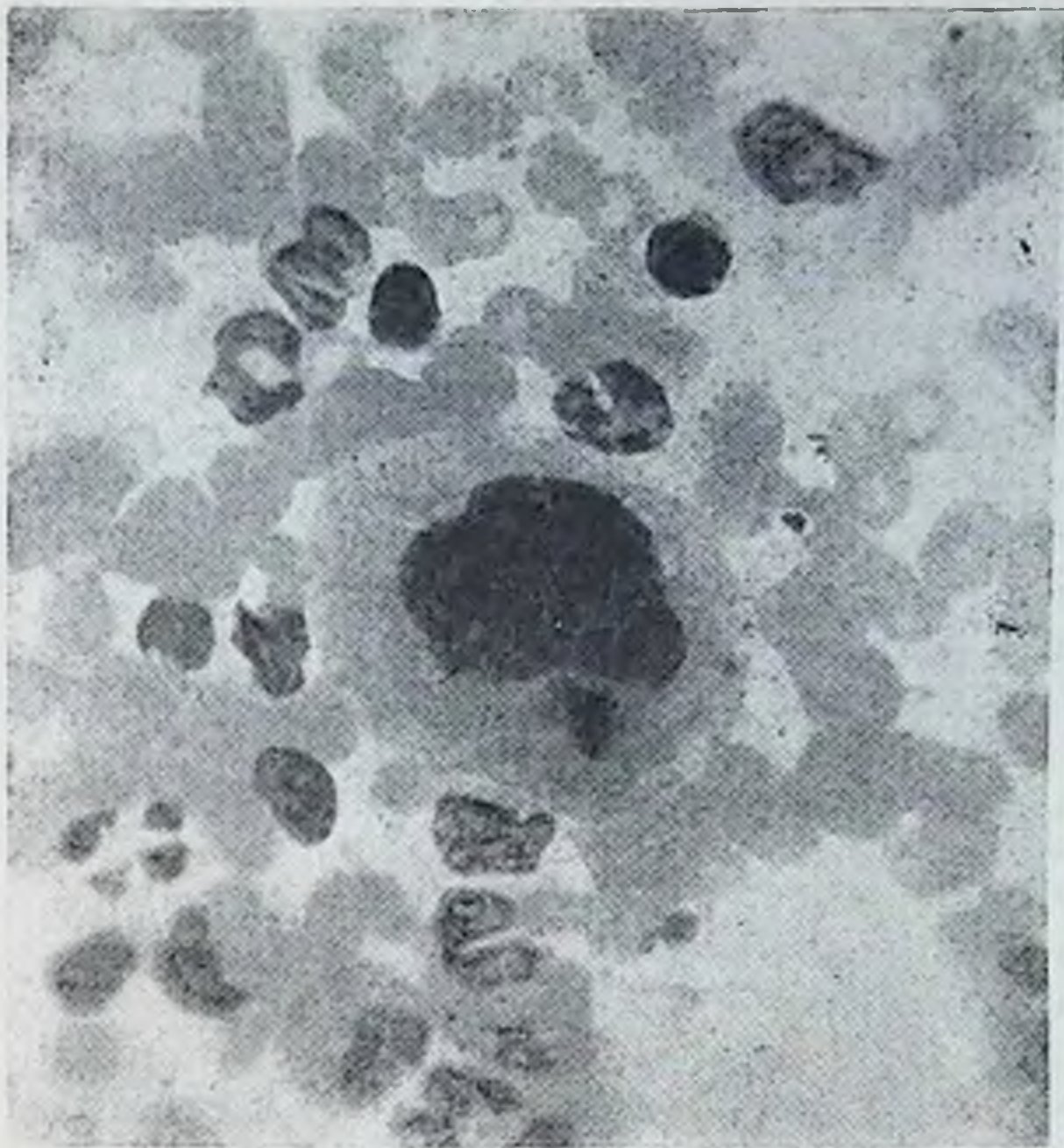


Рис. 95. Мегакариоцит без отшнуровки тромбоцитов.
Микрофото, $\times 400$.

плазме, необычно малых и исключительно больших мегакариоцитов с недольчатым ядром.

При дифференциальной диагностике ИТП необходимо помнить о симптоматических тромбоцитопениях. В этиологии некоторых из них главная роль принадлежит различным химическим и физическим агентам, которые по механизму действия подразделяются на следующие группы.

1. Подавляющие продукцию тромбоцитов (бензол и его производные, понижающая радиация, антимаетаболиты, антимитотические агенты, некоторые антибиотики, хлортиазид, эстрогены, этанол и другие).

2. Провоцирующие образование тромбоцитарных антител (хлортиазид, хлорпропамид, дигитоксин, дилантин, соли золота, метилдофа, новобноцин, органический мышьяк, ПАСК, хиинин, хиинидин, сульфатназол и другие).

3. Повреждающие непосредственно циркулирующие тромбоциты (ристоцетин и другие).

4. Факторы, механизм действия которых неизвестен (аспирин, кодеин, хлорпромазин, дигиталис, дигоксин, эритромицин, гепарин, тетрациклин, окситетрациклин, пенициллин, резерпин, стрептомицин).

Далеко не полный перечень этиологических факторов, способных вызывать тромбоцитопению, свидетельствует о важности тщательно собранного анамнеза.

Тромбоцитопенический синдром развивается при таких гематологических заболеваниях, как апластическая анемия, острые и хронические лейкозы, злокачественные лимфомы, множественная миелома и другие парапротеинемии, гистиоцитозы X, миелофиброз, пернициозная анемия, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, синдром Фишера—Эванса и при диссеминированном внутрисосудистом свертывании, одним из проявлений которого является тромботическая, тромбоцитопеническая пурпура (синдром Мошковича). Развитие тромбоцитопенического синдрома может иметь место при метастазирующей карциноме, системной красной волчанке, при эндокринных и некоторых инфекционных заболеваниях.

В таких случаях исследование костномозгового аспирата является ценным методом для дифференциальной диагностики, поскольку большинство перечисленных заболеваний, сопровождающихся тромбоцитопенией, имеют характерные, присущие только им, изменения в костном мозге. При этом отсутствуют свойственные ИТП изменения мегакариоцитарного аппарата. Количество же мегакариоцитов в пунктате костного мозга в случаях тромбоцитопенического синдрома снижено или приближается к норме, может наблюдаться нарушение отшнуровки тромбоцитов.

Лечение и прогноз. Главными средствами терапии ИТП являются кортикостероидные гормоны и спленэктомия. Больным, рефрактерным к этим видам терапии, назначают цитостатические препараты иммунодепрессантного действия.

Учитывая благоприятный прогноз и возможность полного выздоровления без какой-либо терапии у большинства детей с острой формой ИТП, за ними необходимо вести тщательное наблюдение. Выздоровление обычно наступает в течение 4—6 мес с момента установления диагноза. Смертельные исходы наблюдаются очень редко.

Спонтанное выздоровление у взрослых с хронической формой ИТП отмечается крайне редко. Широко применяют кортикостероидные гормоны, которые нарушают взаимодействие между антитромбоцитарными антителами и антигенами тромбоцитов, а также уменьшают секвестрацию их в селезенке за счет снижения фагоцитарной активности макрофагов, на фоне чего количество тромбоцитов возрастает. Обычно преднизолон назначается из расчета 1—1,5 мг/кг массы тела, что в среднем для взрослых составляет 60—90 мг в день. Длительность лечения кортикостероидами обычно не превышает 3—4 нед. При достижении терапевтического эффекта рекомендуется постепенное уменьшение дозы препарата с отменой его. Если полная клинико-гематологическая ремиссия первоначально вызвана кортикостероидами,

но в дальнейшем развился рецидив, имеются основания рассчитывать на успех второго курса терапии. Напротив, в случаях, когда первый курс неэффективен, мало вероятно, что последующее лечение принесет успех. Больным, резистентным к обычным дозам кортикостероидов, оправдано проведение короткого курса интенсивной терапии преднизолоном (100 мг и более в день). Увеличение числа тромбоцитов и купирование геморрагического синдрома наблюдают у 70—90% больных с хронической ИТП. Число больных, у которых лечение только кортикостероидами сопровождается полной нормализацией числа тромбоцитов, по данным различных авторов, колеблется от 15 до 60%.

Благоприятное действие терапии обычно проявляется в течение первых дней, у некоторых больных — в период от 1 до 2 мес лечения. Эффективность кортикостероидов трудно оценить при острой форме заболевания у детей.

При отсутствии эффекта от кортикостероидной терапии прибегают к спленэктомии. После операции часто в течение 28—48 ч число тромбоцитов быстро повышается. Полные и стойкие ремиссии после спленэктомии, по данным различных авторов, отмечены у 50—58% больных.

В случаях обострения ИТП у женщин во время беременности операция оправдана при любом сроке ее, если проводимые лечебные мероприятия не способствуют купированию геморрагий.

При остро протекающем варианте ИТП с бурным прогрессирующим синдромом могут возникнуть показания к срочной спленэктомии, которая проводится на фоне интенсивной кортикостероидной терапии и трансфузий тромбоцитов.

Полагают, что эффективность спленэктомии при ИТП обусловлена тем, что в селезенке происходит преимущественная секвестрация тромбоцитов. У 5—20% больных ремиссия после операции не развивается, что может быть связано с преобладанием секвестрации тромбоцитов в печени или, в очень редких случаях, с наличием добавочной селезенки, удаление которой сопровождается гематологическим и клиническим эффектом.

При отсутствии эффекта от спленэктомии и кортикостероидов применяются иммунодепрессанты (азатиоприн, циклофосфамид, 6-меркаптопурин и др.).

Учитывая иммунный генез ИТП, трансфузии тромбоцитов могут быть использованы только при геморрагиях, угрожающих жизни больного. При этом более оправданы переливания тромбоцитов, подобранных по системе HLA, которые обычно получают в необходимых количествах в основном от ближайших родственников с помощью сепараторов клеток крови.

При меноррагиях применяют антиовулярные средства.

КОАГУЛОПАТИИ

ГЕМОФИЛИЯ

Гемофилия относится к группе врожденных коагулопатий, встречается, как правило, у лиц мужского пола, однако описаны единичные случаи гемофилии и у женщин. Частота рождаемости больных гемофилией детей в каждой стране постоянна и, по данным ВОЗ, в странах Западной Европы составляет 1 на 10000—20000 мужского населения. Постоянство генов гемофилии поддерживается новыми мутациями, которые компенсируют утрату мутантных генов гемофилии вследствие смерти больных.

Гемофилия наследуется по рецессивному типу, сцепленному с X-хромосомой (рис. 96). При этом заболевании дефектный ген,

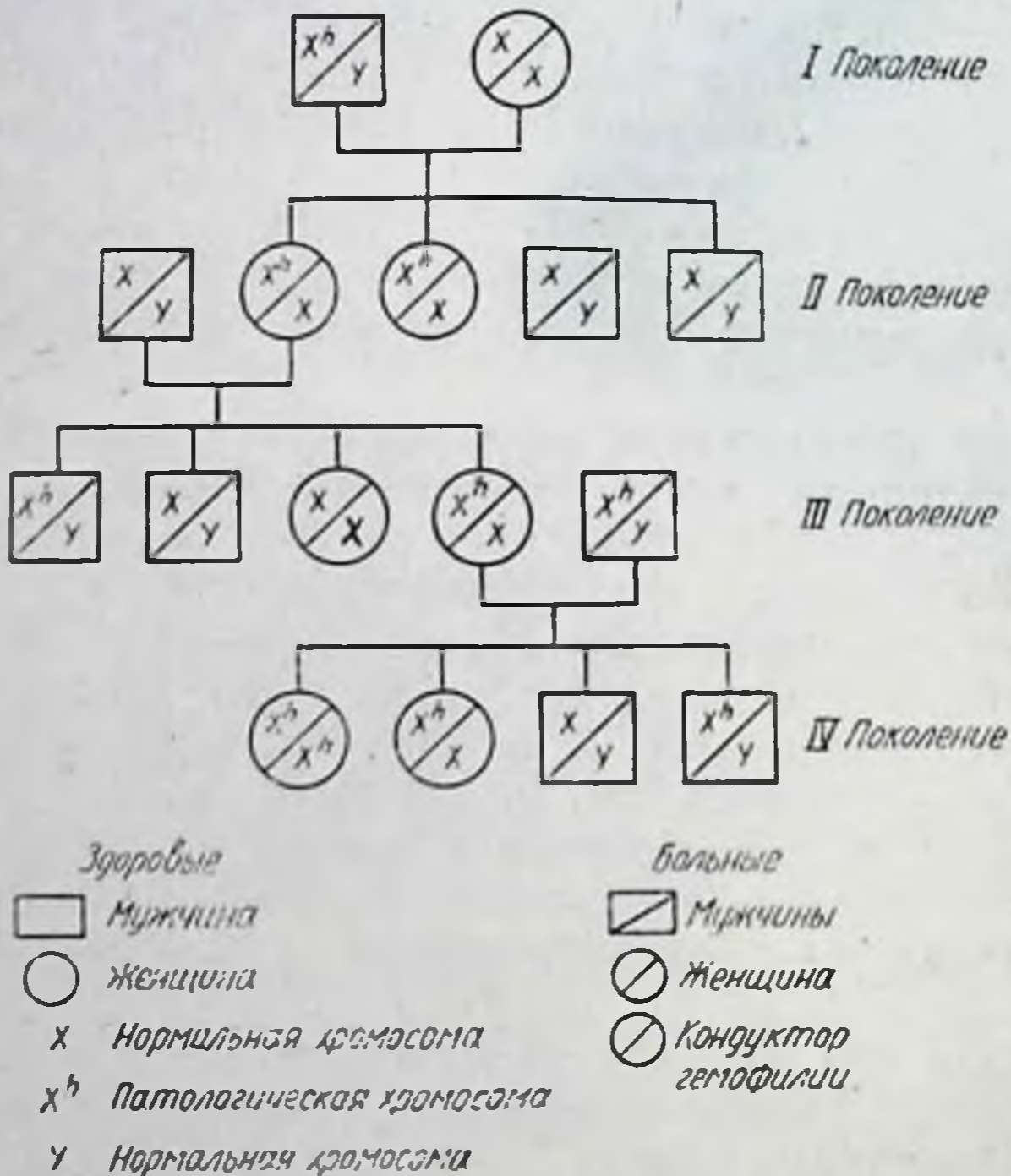


Рис. 96. Схема наследования aberrантной хромосомы.

определяющий синтез измененной молекулы фактора VIII или IX, локализуется в половой хромосоме X, которая обозначается X^h. Мужской пол характеризуется комплексом, состоящим из одной X-хромосомы и другой Y-хромосомы. Мужчина, больной гемофилией с хромосомным набором X^hY, не передает дефект-

ную Xh-хромосому своим сыновьям. Ее наследуют все дочери, которые сами гемофилией не болеют, так как патологический ген компенсируется здоровым аллелем на полноценной хромосоме: от матери. Являясь носителями патологической хромосомы — «кондукторами гемофилии» — женщины передают заболевание половине своих сыновей. Исключительно редко возможно рождение девочки, больной гемофилией от матери-«кондуктора» и отца-«гемофилика», когда от обоих родителей наследуется по Xh-хромосоме. Наследственную природу гемофилии удастся установить в 50—70% случаев. Остальные, так называемые спорадические, случаи обусловлены новыми мутациями.

Различают гемофилию А (классическая гемофилия), обусловленную дефицитом фактора VIII, и гемофилию В (болезнь Кристианса), связанную с дефицитом фактора IX. Распределение по частоте обоих типов гемофилии неравномерно. Гемофилия А составляет 80—85%, гемофилия В — 15—20% всех случаев заболевания.

При гемофилии в результате поражения коагулирующей активности факторов VIII или IX происходит повреждение на ранних этапах механизма процесса свертывания крови.

Что касается так называемой гемофилии С, связанной с дефицитом фактора XI (болезнь Розенталя), то в настоящее время ее относят к группе гемофилоидных состояний. В отличие от гемофилии это заболевание характеризуется другим типом наследования (аутосомно-доминантным) и иным механизмом нарушений гемостаза, сопровождающимся незначительно выраженным геморрагическим синдромом.

По уровню содержания в крови антигемофильных факторов VIII и IX оценивают степень тяжести заболевания. Активность факторов 0—3% имеет место при тяжелой форме, от 3,1 до 5% — при среднетяжелой, от 5,1 до 10% — при легкой форме, от 10% и выше — при латентной форме гемофилии.

При тяжелой форме гемофилии кровоточивость появляется уже на первом году жизни ребенка. Часто кровотечения и кровоизлияния возникают после незначительных травм. Однако наиболее характерные для гемофилии геморрагические проявления — гемартрозы, развиваются без значительной травмы, их частота и тяжесть обычно связаны с уровнем фактора VIII в крови. Тяжелая форма заболевания характеризуется повторяющимися гемартрозами, которые почти неизменно приводят к инвалидности. При гемофилии средней тяжести гемартрозы реже сопровождаются серьезными ортопедическими нарушениями. В случаях легкого течения болезни гемартрозы и другие спонтанно возникающие кровоизлияния могут отсутствовать, хотя во время хирургических вмешательств и травматических повреждений нередко появляются серьезные кровотечения.



Рис. 97. Больной X., 11 лет. Гемофилия А. Хронический синовит левого коленного сустава. Контрактура Фолькмана после кровоизлияния в мышцы предплечья.

Гемартроз — один из наиболее специфических признаков гемофилии. Геморрагии развиваются в суставную полость или в диафизы и эпифизы костей. В острой стадии синовиальные пространства растянуты кровью. Мышечный спазм усиливает внутрисуставное давление. Геморрагии в периартикулярные структуры нередко осложняются лихорадкой. Первые гемартрозы могут проходить бесследно. Однако, чаще отмечается неполное рассасывание внутрисуставной крови, что вызывает хроническое воспаление синовиальной оболочки, остается отек мягких тканей и болезненность в течение месяцев и лет. Развивается так называемый панартрит, который сопровождается частыми рецидивами гемартрозов. Синовиальная оболочка прогрессивно утолщается и васкуляризируется, становится складчатой и ворсинчатой, что предрасполагает к ее повреждению даже при обычных движениях в суставе (рис. 97). Повторные гемартрозы сочетаются с ишемией в субхондральной зоне кости и синовиальной оболочке. Прогрессивно разрушаются гиалиновые хрящи, в особенности по краям суставов. Внутрикостные геморрагии приводят к образованию полостей. В результате нарушения функций развивается диффузная деминерализация кости.

В терминальной стадии гемофилических артропатий в большинстве суставов развивается фиброзный или, реже, костный анкилоз.

Классификация гемофилических артропатий (по Ю. Н. Андрееву)

1. Острый гемартроз (первичный рецидивный).
2. Постгеморрагический синовит (острый, подострый, хронический):
 - а) экссудативный,
 - б) адгезивный.
3. Деформирующий артроз.
4. Анкилоз (фиброзный, костный).

Другие постоянные следствия гемартрозов — атрофия и пролиферация кости, огрубение суставных поверхностей с образованием остеофитов, некрозов кости и кист, остановка роста как результат нарушения питания кости, ускоренное развитие и чрезмерная гипертрофия эпифизов.

Ранним симптомом развивающегося гемартроза является боль, в острой стадии — мучительного характера. Физикальное обследование выявляет мышечный спазм и ограничение движения в пораженном суставе, который обычно находится в согнутом положении. Сустав горячий, сильно распухший, окраска кожи над ним изменена. Как правило, одномоментно развивается кровоизлияние только в один сустав, хотя могут вовлекаться два и три сустава. Чаще всего поражаются коленный, локтевой, голеностопный, тазобедренный суставы. В результате повторных кровоизлияний развиваются контрактуры и деформации пораженных суставов. Больные становятся инвалидами часто уже в раннем детском возрасте.

Рентгенологические изменения представлены наличием нечетких теней в суставной полости, анатомическим субстратом которых является обызвествленные кровяные сгустки, скопление железосодержащего пигмента, картиной остеоартрита.

Для гемофилии характерны обширные подкожные и мышечные гематомы (рис. 98). Последние могут достигать громадных размеров, распространяться по межфасциальным пространствам. Гематомы могут быть причиной лейкоцитоза, лихорадки, интенсивной боли при отсутствии каких-либо значительных изменений поверхности кожи. Они могут вызывать компрессию жизненно важных структур, привести к формированию псевдоопухоли. В результате сдавления артерии может развиваться гангрена.

Опасность для жизни представляют кровоизлияния в корень языка, области глотки и шеи, так как могут вызвать асфиксию. Спонтанные гематомы во внутренние фасциальные пространства конечностей и мышцы живота типичны для гемофилии. Развитие кровоизлияния в области *m. iliopsoas* сопровождается сильными болями и при локализации справа может симулировать картину острого аппендицита. Характерны геморрагии из слизистых оболочек носа, рта, десен, губ, языка. Кровотечения из желудочно-кишечного тракта возникают редко, часто наблюдают гематурию.

Диагноз гемофилии основывается на клинических данных и присущих заболеванию изменений коагулограммы (удлинение времени свертывания, снижение тромбопластинообразования или потребления протромбина, резкое снижение уровня факторов VIII и IX).

Число тромбоцитов и ретракция кровяного сгустка нормальны, при массивных кровотечениях может развиваться тромбоцитоз. Возникающая анемия носит постгеморрагический характер.

Клинические проявления легкой формы гемофилии С сводят-

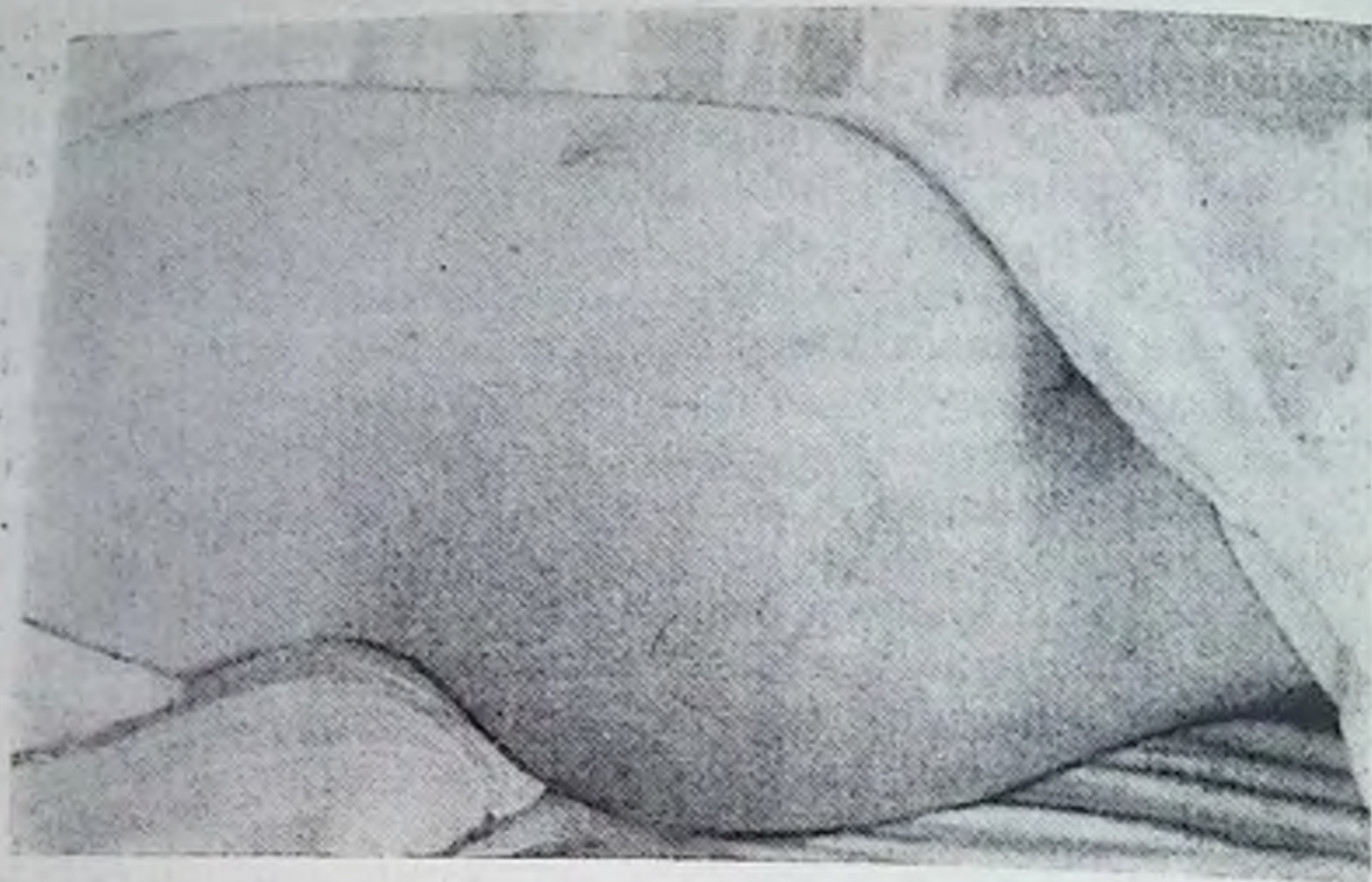


Рис. 98. Больной Б., 29 лет. Гемофилия А. Гигантская псевдоопухоль таза.

ся к кровоточивости при порезах, экстракции зубов, оперативных вмешательствах. В тяжелых случаях геморрагический синдром проявляется частыми спонтанными кровотечениями, гематомами, гемартрозами.

Основными диагностическими критериями дифференциации различных форм гемофилии являются тесты генерации тромбопластина и определения содержания факторов VIII, IX и XI.

Течение гемофилии характеризуется цикличностью: периоды обострения геморрагического синдрома сменяются периодами относительного благополучия. Тяжелая форма гемофилии В (с уровнем фактора IX ниже 3%) встречается значительно реже, чем гемофилия А, но клинические проявления при обеих формах идентичны. С возрастом геморрагические проявления у некоторых больных становятся менее выраженными.

Критерии диагностики между гемофилией и болезнью Виллебранда были представлены ранее (см. табл. 50).

Дифференцированное использование современных трансфузионных сред для замещения недостающих факторов свертывающей системы крови способствует более благоприятному течению гемофилии. При этом тактика терапии и выбор оптимальных доз для обеспечения стойкого гемостаза определяются интенсивностью кровотечения, уровнем дефицитного фактора в крови больного и в трансфузионной среде.

С профилактической целью при гемофилии А назначают преимущественно криопреципитат, получающийся из антигемофильной плазмы и представляющий собой концентрат фактора VIII с незначительной примесью фибринстабилизирующего фак-

тора XIII и других белков. Оптимальной является доза препарата, содержащая не менее 40—50 ед/кг массы антигемофильного фактора A, обычно вводимая больным каждые 1—2 нед.

Профилактическое применение антигемофильных препаратов, предупреждающее развитие ранней инвалидизации, начинают в детском возрасте до возникновения артропатий на дому или в поликлинике под контролем уровня дефицитного фактора свертывающей системы крови. В этих условиях по показаниям применяются также необходимые физиотерапевтические и ортопедические мероприятия с целью профилактики осложнений гемофилии.

При появлении кровотечений неотложную помощь оказывают на дому специально обученные бригады станций «Скорой помощи» или бригады гемофилического центра. Когда возникают показания для специализированного гематологического и хирургического лечения, больные помещаются в соответствующие стационары.

Трансфузионные среды при гемофилических кровотечениях обеспечивают достаточно выраженное лечебное действие, выражающееся в развитии стойкого гемостатического эффекта. При выборе оптимальной тактики терапии учитывается не только интенсивность геморрагий, но также уровень дефицитного фактора свертывающей системы в крови больного и в трансфузионной среде.

В случаях незначительно выраженных геморрагий у больных с гемофилией A курс лечения может не превышать 3 дней. При этом даже однократное введение препарата в дозах, содержащих 10—15 ед. фактора VIII на 1 кг массы тела больного, бывает достаточным для купирования явлений гемартроза.

В случаях более выраженной кровоточивости (гемартрозы, прогрессирующие геморрагии в мягкие ткани) однократное введение криопреципитата в дозах 20—25 ед. на 1 кг массы тела больного сопровождается повышением в крови больного уровня фактора VIII до 30—40% нормы. При отсутствии клинического улучшения препарат вводится повторно через 12—24 ч.

В терапии интенсивных кровотечений, возникающих при внутренних геморрагиях, оперативных вмешательствах, больших травмах, кроме однократного введения больших количеств фактора VIII (40—50 ед/кг) необходима поддерживающая терапия (20—50 ед/кг) каждые 12—24 ч. до полной остановки кровотечения и заживления послеоперационной раны.

С целью купирования острых кровотечений у больных гемофилией A с наибольшим эффектом применяют криопреципитат, могут быть использованы также антигемофильная плазма (замороженная, сухая) и свежеситратная кровь.

В табл. 51 и 52 представлены виды трансфузионной терапии при гемофилии A и оптимальный уровень дефицитного фактора VIII в крови больных, обеспечивающий гемостатический эффект.

В системе лечения геморрагического синдрома у больных с гемофилией В применяются концентрат нативной плазмы (сконцентрированные в 1½—2 раза белки и другие части плазмы), антигемофильная плазма, протромбиновый комплекс (PPSB), в котором кроме II, VII и X факторов свертывающей системы крови содержится IX фактор в значительно большем количестве (в 20 и более раз), чем в сыворотке. Поскольку в свежей цельной крови и лиофилизированной антигемофильной плазме содержатся все прокоагулянты, но в небольших количествах, гемостатический эффект возможен лишь при использовании значительных доз этих трансфузионных сред.

Единого мнения в отношении заместительной терапии в период опасных для жизни кровотечений нет. При больших хирургических вмешательствах у тяжелых больных одни исследователи рекомендуют введение препаратов в полных дозах в течение 10—14 дней, другие — на протяжении 10 дней применяют полные дозы, последующие 4 дня — половинные, третьи проводят лечение полными дозами в течение 3 недель и более, особенно опасаясь появления кровотечений с 6 до 20 день после операции.

Важное значение в комплексном лечении геморрагических осложнений гемофилии имеют антифибринолитические препараты. При кровотечениях из слизистой рта, учитывая наличие активаторов фибринолиза в слюне, после однократного введения 10—20 ед/кг фактора VIII рекомендуется применять эpsilon-аминокапроновую кислоту в дозе 200 мг/кг, а затем по 100 мг/кг каждые 4—6 час.

При экстракции зубов, помимо однократного введения фактора VIII в дозе 20—25 ед/кг, применяют эpsilon-аминокапроновую кислоту до операции и в течение 7—10 последующих дней. Ряд исследователей считают целесообразным после экстракции введение препаратов фактора VIII и IX в течение 5—7 дней.

Эpsilon-аминокапроновую кислоту не следует применять больным с почечными кровотечениями, так как это может сопровождаться образованием сгустков в мочевыводящих путях и развитием анурии.

При гематурии рекомендуют использовать преднизолон в дозе по 2 мг на 1 кг массы тела больного в течение 2—7 дней. При посттравматической гематурии лечение кортикостероидными гормонами сочетают с заместительной терапией до полного исчезновения микрогематурии.

При лечении гемартрозов и их последствий кроме антигемофильных препаратов применяются длительное вытяжение, внутрисуставное введение гидрокортизона, радиоактивного коллоидного золота, синовэктомия.

Примерно у 2—10% больных гемофилией наблюдается резистентность к терапии антигемофильными средствами даже при использовании их в значительных дозах (так называемые ингибиторные формы гемофилии). Установлено, что ингибиторы

Гемостатическая терапия при оперативном и консервативном лечении больных гемофилией А (по И. Н. Кожевникову, 1974)

Трансфузионные среды

Этапы лечения	криопреципитат	антигемофильная плазма (замороженная, сухая)	свежецитратная кровь
Предоперационный период	Одномоментно внутривенно за 1 час до операции из расчета 1 доза на 6 кг массы тела больного. Введение: струйное, быстрое капельное	Внутривенно 500 мл накануне операции и за 1—1½ ч до нее. Замороженная плазма вводится со скоростью 40—50 капель в минуту. Сухая плазма применяется концентрированной в разведении 1:2 или 1:4. Введение со скоростью 20—30 капель в 1 мин	Переливание по показаниям (анемия) в дозе 500 мл внутривенно капельно
Операция	Через 12 ч после первой инфузии применяется половина первоначального количества парата ежедневно в течение 5—7 дней. Введение: струйное, быстрое капельное	В течение первых 4—5 дней в точной дозе 1000 мл (одномоментно 500 мл и 2 раза по 250 мл через 6—7 ч). С 5—6-го дня применяется 3 раза в день по 250 мл, с 9—10-го дня — 2 раза в день по 250 мл в течение 1—2 дней	Струйное или быстрое капельное внутривенное введение 500 мл и больше (в зависимости от величины кровопотери и исходной анемии)
Послеоперационный период	Одномоментно внутривенно из расчета 1 доза на 6 кг массы тела больного. Введение струйное, быстрое капельное. Через 12 ч после первой инфузии половина первоначального количества криопреципитата ежедневно до получения гемостаза	Внутривенно 500 мл и через 6—7 ч 2 раза по 250 мл плазмы до получения гемостаза. Скорость введения для замороженной плазмы — 40—50 капель в 1 мин, для сухой — 20—30 капель в 1 мин	Переливание по показаниям (анемия) в дозе 250—500 мл внутривенно капельно
Консервативное лечение	Не показан		Внутривенное капельное переливание в дозе 500 мл в день (по показаниям до 1000 мл). Целесообразно сочетать с введением антигемофильной плазмы или криопреципитата, особенно при желудочно-кишечном кровотечении
Почечное кровотечение		Внутривенно 500 мл и через 6—7 ч 2 раза по 250 мл	

Оптимальный уровень дефицитного фактора VIII в крови больных гемофилией А, обеспечивающий гемостаз при оперативных вмешательствах (по Ю. Н. Андрееву)

Тип операции	Уровень фактора VIII (в% нормы) во время операции и в послеоперационном периоде		
	операция	катаболическая фаза	анаболическая фаза
Удаление обширных псевдоопухолей таза и конечностей; трансплантация органов	70—100	50—70 в течение 5—7 дней	10—20 в течение 7—9 дней
Операции на коленном и тазобедренном суставах, остеосинтезе, удаление гематом, полостные	50—70	30—50 в течение 3—5 дней	10—20 в течение 9—11 дней
Операции на голеностопном и локтевом суставах	25—40	10—20 в течение 1—2 дней	10—20 в течение 4—7 дней
Операции на сухожилиях; удаление зубов и другие операции амбулаторного типа	25—40	10—20 в течение 1—5 дней	

являются IgG-антителами типа κ , реже λ . Появление ингибиторов, титр которых обычно колеблется в зависимости от интенсивности трансфузионной терапии, рассматриваются как результат иммунного ответа организма на переливания различных белковых сред донорской крови. В отдельных случаях антитела, направленные против дефицитного фактора свертывающей системы крови, появляются непосредственно после введения его больному.

При лечении ингибиторных форм гемофилии встречаются определенные трудности. В системе их терапии используются иммунодепрессанты (пуринетол, азатиоприн, циклофосфан, кортикостероидные гормоны и др.), обменные плазмаферезы и переливания крови.

ДЕФИЦИТ ФАКТОРОВ II, V, VII, X

В основе развития повышенной кровоточивости при заболеваниях, относящихся к этой группе, лежит дефицит факторов II (протромбина), V (проакцелерина), VII (проконвертина) и X (фактора Стюарта).

Гипопротромбинемия. Врожденная гипопротромбинемия (недостаточность фактора II) — редко встречающееся заболевание. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Поражаются лица обоего пола.

Основным патогенетическим механизмом геморрагических проявлений является нарушенный биосинтез протромбина и других факторов протромбинового комплекса, в результате чего резко замедляется образование протромбина. Приобретенные формы гипопротромбинемий развиваются вследствие недостатка витамина К, необходимого для его образования в печени. При этом нарушается также синтез других витамин К-зависимых факторов свертывающей системы (VII, IX, X и XI).

Клиническая картина врожденной гипопротромбинемии характеризуется появлением сразу же после рождения пупочных кровотечений, экхимозов, носовых, десневых, желудочно-кишечных, урогенитальных кровотечений, подкожных и внутримышечных геморрагий. Опасны внутричерепные кровотечения, которые могут возникать во время родов. Профузного характера геморрагии могут возникать после незначительных ран.

Приобретенные гипопротромбинемии развиваются при передозировке антикоагулянтов непрямого действия (антагонистов витамина К), а также в случаях дефицита витамина К (обтурационные желтухи, заболевания печени, геморрагическая болезнь новорожденных и др.).

Наряду с тяжелыми встречаются и малосимптомные формы, при которых содержание витамин К-зависимых факторов свертывающей системы крови выше критического уровня.

При дефиците фактора II снижен протромбиновый индекс по Квику и при определении двухступенчатым методом наблюдают коррекцию протромбинового времени по Квику нормальной свежей и консервированной плазмой, сохранение недостаточности протромбина после добавления сыворотки и адсорбированной плазмы. Наблюдающееся нарушение парциального тромбопластинового времени нормализуется при добавлении нормальной плазмы и элюата BaSO_4 .

При гипопротромбинемических кровотечениях показаны переливания крови или плазмы (нативной или концентрированной). В большинстве случаев одной трансфузией удается купировать кровоточивость. При приобретенном дефиците фактора II назначают витамины К, РР. В последние годы применяют концентрат факторов протромбинового комплекса (PPSB).

Прогноз зависит от частоты, интенсивности и локализации геморрагий. Известны случаи смертельных исходов.

Патогенез другой формы геморрагического диатеза — гипопроакцелеринемии (парагемофилия) обусловлен дефицитом проакцелерина (фактор V). Наследуется заболевание по аутосомно-рецессивному типу, допускают и доминантный тип наследования. Оно чаще встречается в семьях, в которых имеются браки между родственниками.

Геморрагический синдром обычно протекает в виде кровоизлияний в кожу и носовых кровотечений. Редко наблюдают

развитие гемартрозов, межмышечных гематом: У женщины имеют место меноррагии.

Наряду со снижением протромбинового индекса, корригируемым добавлением адсорбированной $BaSO_4$ плазмы, лишенной факторов II и VII, выявляют также нарушение парциального тромбопластинового времени, которое нормализуется при добавлении нормальной плазмы и плазмы, адсорбированной $BaSO_4$.

Лечение сводится к применению свежезаготовленной цельной крови и плазмы. Гемостаз поддерживается при уровне фактора V в пределах 10—30% нормы.

Гипопротромбинемия приобретенного характера встречается при различных заболеваниях, осложненных поражением печени. При этом недостаточность V фактора, как правило, сочетается с дефицитом других факторов свертывающей системы крови — I, II, VII, X. В случаях симптоматической гипопротромбинемии гемотрансфузионные среды применяются на фоне активной терапии основного заболевания.

Гипопротромбинемия является редкой семейно-наследственной формой геморрагического диатеза, обусловленной недостаточностью протромбина (фактор VII). Дефицит этого фактора наследуется по рецессивному типу, не связанному с полом.

Заболевание обычно выявляется в первые дни или недели жизни, реже — в подростковом периоде. Синдром повышенной кровоточивости характеризуется кровоизлияниями в кожу, слизистые оболочки, мышцы и суставы, носовыми и желудочно-кишечными кровотечениями, меноррагиями. Описаны смертельные случаи от кровоизлияний в головной мозг. У отдельных больных отмечают отсутствие взаимосвязи между уровнем снижения активности фактора VII и интенсивностью кровоточивости.

Симптоматическая гипопротромбинемия может встречаться при различных заболеваниях, осложненных поражением печени (гемобластозы, циррозы печени, гепатиты и др.), и лечении антикоагулянтами непрямого действия.

Из лабораторных тестов в диагностике семейно-наследственной формы гипопротромбинемии имеет значение удлинение протромбинового времени, корригируемое добавлением нормальной плазмы (свежей и консервированной) и нормальной сыворотки. Потребление протромбина и парциальное тромбопластиновое время нормальны. Использование змееного яда Рассела в тесте одноступенчатого протромбинового времени вместо тромбопластина дает возможность дифференцировать дефицит факторов VII и X: при недостаточности фактора VII протромбиновое время нормализуется, при дефиците фактора X оно остается удлиненным.

В лечении гипопротромбинемии применяются как свежезаготовленная, так и консервированная кровь, плазма, сыворот-

ка., PPSB. Учитывая короткий период полураспада дефицитного фактора, эти трансфузионные среды переливаются каждые 4—8 ч до купирования кровоточивости. Такая же тактика терапии применяется и при вторичной гипопротромбемии на фоне лечения основного заболевания. В случае развития дефицита фактора VII при использовании антикоагулянтов непрямого действия следует воздержаться от дальнейшего их применения и назначить витамин К.

Наследственная недостаточность фактора X (фактора Стюарта—Прауэр) встречается относительно редко. Тип наследования аутосомно-рецессивный.

Дефицит фактора X, активизирующий переход протромбина в тромбин, не всегда сопровождается повышенной кровоточивостью. Она обычно возникает лишь в случаях почти полного отсутствия этого фактора. При этом геморрагии характеризуются множественной локализацией (кровотечения носовые, из желудочно-кишечного тракта и почечные, внутричерепные кровоизлияния, меноррагии, гемартрозы, межмышечные гематомы). Во время родов, как правило, кровотечений не бывает, поскольку беременности протекают с нарастанием активности фактора X. Напротив, в послеоперационном периоде, характеризующемся уменьшением содержания фактора X, может наблюдаться развернутая картина тяжело протекающего геморрагического синдрома.

Результаты исследования коагулограммы позволяют установить диагноз. При этом выявляют снижение потребления протромбина, нарушение теста образования тромбопластина, который нормализуется при добавлении нормальной сыворотки, а также удлинение парциального тромбопластинового времени, нормализующегося под влиянием добавления нормальной плазмы, сыворотки и элюата BaSO_4 . Удлиненное протромбиновое время корригируется добавлением нормальной и «старой» плазмы, а также сыворотки.

С целью купирования геморрагий применяют трансфузии плазмы, концентрат факторов II, VII, IX и X — PPSB. Кровотечения обычно останавливаются при нарастании уровня фактора X более чем на 10%.

ВРОЖДЕННАЯ АФИБРИНОГЕНЕМИЯ

Это редко встречающаяся форма геморрагического диатеза. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Чаще наблюдается при браках между родственниками. У гетерозигот выявляется гипофибриногенемия, у гомозигот — афибриногенемия.

Врожденная афибриногенемия является результатом измененного биосинтеза фибриногена. При этом заболевании синтезируется патологический фибриноген, который в отличие от нормального лишен коагуляционных свойств. Нарушена также

преципитация патологического фибриногена на поверхности тромбоцитов, вследствие чего они становятся функционально не-полноценными. Фибринолитическая активность и скорость кругооборота введенного меченого фибриногена у этих больных нормальны.

При врожденной афибриногенемии кровоточивость проявляется с первых часов жизни из пуповины и при обрезаниях. Характерны кровотечения после травмы, выпадения зубов у детей, подкожные геморрагии, носовые кровотечения, реже гемартрозы, мено- и метроррагии. Несмотря на полную несвертываемость крови у больных длительный период может отсутствовать кровоточивость даже при уровне фибриногена менее 50 мг%. Существует мнение, что афибриногенемия сопровождается снижением иммунитета.

Плазма больных с врожденной афибриногенемией не свертывается при добавлении тромбина. Обнаруживают полное отсутствие или резкое снижение фибриногена ниже 100 мг% — концентрации, необходимой для нормальной свертываемости. Время рекальцификации резко удлинено, изменены протромбиновое и тромбиновое время. У 50% больных наблюдается удлинение времени кровотечения. Тромбоциты теряют способность к адгезии, агрегации.

При кровотечениях с заместительной целью производят переливания крови или плазмы с периодичностью в 3—5 дней (период полураспада фибриногена). Применяются трансфузии фибриногена, обеспечивающие выраженный лечебный эффект (в течение нескольких месяцев). Существует опасность возникновения антител против фибриногена, развитие анафилактического шока.

Прогноз при этом заболевании серьезный. В тяжелых случаях наблюдается смерть в раннем детском возрасте. В последние годы в связи с возможностью проведения более интенсивной терапии выживаемость больных увеличилась. Известны случаи некоторого снижения кровоточивости у людей с возрастом.

ВРОЖДЕННЫЙ ДЕФИЦИТ ФИБРИНСТАБИЛИЗИРУЮЩЕГО ФАКТОРА

Врожденный дефицит фибринстабилизирующего фактора (ФСФ) — фактора XIII свертывающей системы крови — представляет собой генетическое заболевание, выражающееся в недостатке гликопротеина, синтезирующегося, по-видимому, в печени. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Страдают этим заболеванием лица обоего пола. У мужчин дефицит этого фактора встречается чаще.

При дефиците ФСФ (фактора XIII) нарушается полимеризация фибрина, образуется неполноценный сгусток, который легко растворяется в растворе мочевины и монохлоруксусной кислоты.

Такой сгусток плохо уплотняется и ретрагируется, слабо спаян с окружающими тканями, легко подвергается лизису даже при незначительно повышенной фибринолитической активности. Фактор XIII синтезируется в печени. Приобретенный дефицит фактора XIII наблюдают при поражениях печени, злокачественных опухолях, лейкозах и других заболеваниях, отравлении свинцом, ртутью.

В клинической картине заболевания ведущим является геморрагический синдром в виде десневых и носовых кровотечений, геморрагий из пупочного канатика и лунки зуба после экстракции, массивных кровоизлияний во внутренние органы. Спонгиозные кровотечения бывают редко, чаще они возникают после операций и травм, обычно появляются не сразу, а через 48—72 ч. Внутричерепные кровоизлияния часты и резко отягощают прогноз. У больных отмечают плохое заживление ран вследствие сниженной активности фибробластов в рыхлом сгустке.

При этом заболевании общие показатели коагулограммы обычно не изменены, обнаруживают выраженное снижение активности фактора XIII, иногда сочетающееся с ускоренным фибринолизом.

При геморрагиях рекомендуют переливание свежей донорской крови, свежезамороженной плазмы, криопреципитата. Эффективны также прямые переливания крови. С профилактической целью показаны трансфузии свежей крови или плазмы по 250,0 каждые 14—16 дней, а также криопреципитата по 2—3 ед. каждые 3—4 недели. Получен концентрат ФСФ из человеческой плазмы для лечебных и профилактических целей. Наличие в крови 10% нормального количества фактора XIII обеспечивает гемостаз.

ВАЗОПАТИИ

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ

Геморрагический васкулит (анафилактоидная или аллергическая пурпура, болезнь Шенлейна—Геноха), согласно современным представлениям, относится к так называемым болезням иммунных комплексов. Отсутствуют убедительные данные в пользу аутоиммунного генеза сосудистых поражений при этом заболевании.

Геморрагический васкулит чаще встречается у детей, реже у взрослых, и совсем редко у людей пожилого возраста.

В основе поражения капилляров и артериол при этом заболевании лежит повреждающее действие на сосудистый эндотелий комплексов антиген—антитело, которые накапливаются в крови при различных инфекционных процессах (чаще стрептококковой этиологии) в результате снижения комплементарной активности плазмы.

Помимо бактериальных антигенов в формировании антигенной части комплекса антиген—антитело могут принимать участие в качестве гаптенных некоторые лекарственные средства и пищевые продукты. Этим объясняется развитие геморрагического васкулита после приема определенных медикаментозных препаратов и пищевых веществ (яйца, шоколад, фасоль, икра, грибы и др.). Нарушение целостности эндотелия сосудов сопровождается периваскулярной инфильтрацией, серозно-кровоянистым выпотеванием в подкожные, подслизистые и субсерозные ткани. Такое выпотевание сопровождается развитием различных локальных и общих проявлений.

Кроме этого, поражение эндотелия сосудов является провоцирующим фактором в развитии диссеминированного внутрисосудистого свертывания, что подтверждается гистохимическими и электронно-микроскопическими исследованиями, обнаруживающими отложение фибрина в стенках мелких сосудов.

Особенности клинического течения геморрагического васкулита определяются распространенностью и преимущественной локализацией сосудистых поражений. В зависимости от этого различают простую, ревматоидную, абдоминальную, почечную и молниеносную пурпуру.

Начальные признаки, симптомы и течение геморрагического васкулита весьма переменчивы. Первыми жалобами могут быть боли в суставах, брюшной полости, головные боли, диспепсические явления. Геморрагии бывают выражены незначительно или вовсе отсутствуют. Обычно наблюдали интермиттирующую лихорадку.

В большинстве случаев геморрагии в виде пурпуры сочетаются с кожными аллергическими проявлениями (уртикарные высыпания, эритема). Геморрагии обычно локализуются на проксимальных отделах конечностей, особенно ног, и на ягодицах, чаще носят симметричный характер. Нередко они сопровождаются зудом и парестезиями.

Среди разнообразных кожных поражений описаны 4 основных типа:

- пурпура в виде небольших кровоизлияний на эритематозно-макулопапулезном фоне или сочетающаяся с волдырями или с развитием буллы, иногда даже пемфигоидных изменений;
- уртикарные волдыри или ангио-невротический отек;
- диффузная эритема;
- язвенно-некротические изменения.

Кожные высыпания вначале имеют вид маленьких отдельных уртикарий. В течение нескольких часов они переходят в розового цвета макулопапулезные высыпания, становясь менее приподнятыми над кожей. Темно-красные макулы, которые не исчезают при надавливании, сливаются, образуя большие пятна. В стадии регрессии красный цвет принимает багровый оттенок, а перед затуханием — коричневый.

Серозно-геморрагические высыпания в кишечную стенку могут сопровождаться абдоминальной коликой, тошнотой и рвотой у 50% больных. Эти симптомы обычно развиваются до появления кожных высыпаний и в таких случаях иногда производят непоказанную лапаротомию. Живот обычно мягкий, мышечной ригидности нет. Диарея несвойственна заболеванию, но стул бывает слизистым или кровянистым. Выраженная мелена и перфорация кишечника являются редкими осложнениями. Могут быть тенезмы, упорные запоры, что заставляет предположить возможное развитие кишечной непроходимости.

Боли в суставах — частый симптом. Как правило, в процесс вовлекаются голеностопные, коленные и лучезапястные суставы. Поражение суставов может предшествовать началу кожных или абдоминальных проявлений. Боли редко достигают большой интенсивности и не купируются салицилатами. Обычно имеется припухлость и отек суставов, гемартрозы не наблюдаются.

Поражение почек отмечается у 22—60% больных и обычно носит обратимый характер. В 5—10% случаев развивается картина хронического или подострого гломерулонефрита. Иногда наблюдается острый гломерулонефрит с гипертонией, уремией и наступлением быстрого смертельного исхода.

Описаны острая асфиксия вследствие отека глотки, гепатомегалия, кровоизлияния в яички. Поражения нервной системы приводят к развитию переходящих парезов, эпилептиформных судорог, паралича лицевого нерва, наблюдают кровоизлияния в веки, конъюнктиву или сетчатку глаз, атрофию зрительного нерва, ирит, офтальмит.

Молниеносное течение геморрагического васкулита характеризуется внезапным началом, лихорадкой, протрацией, симметричным экхимозами и поражением кожи, часто гангреной конечностей, профузными кровотечениями. В таких случаях больной погибает в течение нескольких часов или дней.

При лабораторных исследованиях выявляется нейтрофилез или эозинофилия. Геморрагии редко приводят к развитию анемии. Число тромбоцитов, время кровотечения и все другие тесты гемостаза нормальны. Макрогематурия нехарактерна. Обычно наблюдают микрогематурию, протейнурию, незначительно выраженную азотемию. При исследовании кала на скрытую кровь обнаруживают положительную реакцию. Титр антистрептолизина O нормален. Повышение уровня Ig A-глобулинов выявляют у 50% больных.

Серьезные диагностические трудности возникают при абдоминальной форме без кожных проявлений. Случаи, протекающие с болями в животе, лихорадкой, лейкоцитозом и кишечным кровотечением необходимо дифференцировать с острыми хирургическими заболеваниями брюшной полости. При этом следует учитывать предшествующие кожные и суставные симптомы, из-

менения в моче, геморрагические проявления (геморрагический плеврит, маточные кровотечения и другие).

При преобладающем поражении почек может быть ошибочно диагностирован острый гломерулонефрит, при котором, в отличие от геморрагического васкулита, отсутствует распространенная повышенная кровоточивость. В случаях преобладания суставного синдрома низкий титр антистрептолизина-О является одним из признаков, позволяющих исключить ревматическое поражение суставов.

При геморрагическом васкулите обострения процесса обычно длятся от 1 до 6 недель, в течение которых симптомы могут то нарастать, то уменьшаться. Интервалы между атаками длятся от нескольких дней до нескольких недель и месяцев.

Ближайший прогноз обычно благоприятный, если не возникают такие осложнения, как инвагинация кишечника, геморрагий в вещество и оболочки головного мозга, отек надглоточного пространства. У некоторых больных поражение почек приобретает хроническое течение.

В системе лечения геморрагического васкулита определенное место занимают симптоматические средства (антигистаминные, десенсибилизирующие и сосудоукрепляющие препараты). В случаях с известным провоцирующим заболеванием необходимо проведение мероприятий, направленных на его устранение. В частности, если удастся установить связь с инфекцией, показано применение антибиотиков. Преднизолон может облегчить суставную и абдоминальную боль, однако в целом эффективность кортикостероидных гормонов незначительна. У некоторых больных ободряющие результаты получены при использовании иммунодепрессантов (имуран, 6-меркаптопурин, циклофосфан).

В последние годы в терапии геморрагического васкулита начинают использоваться с целью удаления иммунных комплексов плазмаферез, а для предотвращения развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания — гепарин.

НАСЛЕДСТВЕННАЯ ГЕМОМРАГИЧЕСКАЯ ТЕЛЕАНГИЭКТАЗИЯ

Геморрагическая телеангиэктазия (геморрагический ангиоматоз, болезнь Рандю—Ослера) наследуется по аутосомно-доминантному типу. Большинство больных относится к гетерозиготам. У гомозигот болезнь проявляется с рождения, протекает тяжело и рано заканчивается смертью.

Характерным для этого заболевания является развитие телеангиэктазий в области кожи и слизистых оболочек, носящих генерализованный характер. Первично поражаются вены, иногда и артерии. Стенки измененных сосудов вследствие дегенерации, исчезновения коллагена и эластина становятся истонченными,

представлены тонким слоем эндотелия. В результате этого в определенных участках, в основном в венах, образуются телеангиэктазии. Кровотечения могут развиваться спонтанно или после незначительной травмы.

Телеангиэктазии располагаются на коже, слизистых, в основном на лице, губах, языке, крыльях носа, ушах, конъюнктивах, поверхности ладоней и стоп.

Размеры телеангиэктазий колеблются от булавочной головки до 3 мм в диаметре. Цвет их ярко-красный или багровый. Обычно они бледнеют от давления. Телеангиэктазии могут приобретать характер узловатых опухолевых образований размера с горошину.

Ведущими симптомами заболевания являются геморрагии и анемия. Кровоизлияния на коже менее характерны, чем на слизистых. Кровотечения чаще встречаются из слизистой носа, языка, губ, желудочно-кишечного и урогенитального трактов, наблюдаются также из ран и после хирургических вмешательств. Иногда развиваются геморрагии в головной мозг и сетчатку глаз. У некоторых больных выявляется гепато- и спленомегалия. Телеангиэктазии обнаруживаются в детстве, с возрастом число их увеличивается. Кровотечения могут начинаться по достижении взрослого возраста и в дальнейшем часто повторяются. В сочетании с врожденной телеангиэктазией наблюдаются легочные артерио-венозные фистулы. Они обычно носят множественный характер и иногда сопровождаются кровохарканьем, развитием легочных инфекций, выраженными симптомами легочно-сердечной недостаточности (одышка, цианоз, барабанные палочки, вторичная полицитемия, сердечные шумы различного типа и др.). Описаны аневризмы селезеночной и печеночной артерий, артерио-венозные фистулы сетчатки, мозговых и печеночных сосудов и определенный тип цирроза, а также гемангиоматоз печени и расслаивающая аневризма аорты.

На фоне частых и порой значительно выраженных кровотечений выявляется постгеморрагическая анемия и другие признаки глубокого дефицита железа. У некоторых пациентов обнаруживают снижение адгезивной способности тромбоцитов.

Диагноз болезни Рандю—Ослера обычно установить нетрудно. Характерными для нее являются повторные геморрагии, множественные телеангиэктазии и наличие семейных случаев заболевания. Телеангиэктазии следует дифференцировать с пурпурой, звездчатыми телеангиэктазиями при болезнях печени, ярко-красными ангиомами и различными аномалиями вен, которые нередко встречаются у пожилых людей. Для диагностики артерио-венозных шунтов в легких используются ангиокардиографические исследования.

С целью купирования локальных кровотечений в тех случаях, когда это возможно, применяют местные гемостатические средства. Назначают также прижигание телеангиэктазий нит-

ратом серебра или электрокоагуляцию, чаще при поражениях губ, полости рта и кожи.

Систематическое назначение эстрогенов способствует уменьшению частоты и тяжести носовых кровотечений. На фоне такого лечения развивается чешуйчатая метаплазия слизистой носа, защищающая сосуды от травмы. У мужчин феминизирующий эффект эстрогенов может быть уменьшен назначением метилтестостерона.

При артерио-венозных шунтах в легких рекомендуется хирургическое вмешательство.

В случаях развития железодефицитной анемии применяется общепринятая терапия препаратами железа.

ДИССЕМИНИРОВАННОЕ ВНУТРИСОСУДИСТОЕ СВЕРТЫВАНИЕ

ДИССЕМИНИРОВАННОЕ ВНУТРИСОСУДИСТОЕ СВЕРТЫВАНИЕ КАК СИНДРОМ

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) может являться приобретенным синдромом, осложняющим течение многих патологических процессов. ДВС развивается: 1) при первичном поражении стенки сосудов у больных вирусными и риккетсиозными инфекциями, а также при заболеваниях, в основе которых лежит патология иммунных комплексов и аутоиммунные процессы; 2) в результате освобождения тромбопластических веществ при разрыве плаценты, внутриутробной смерти плода, метастазирующем раке, внутрисосудистом гемолизе, обширной травме; 3) вследствие первичного воздействия на тромбоциты (влияние растворимых комплексов антиген—антитело при реакциях отторжения трансплантата, гемолитико-уремических нарушениях, фактора токсемии и др.); 4) смешанного патогенеза формы ДВС встречаются при острых лейкозах, шоке, сепсисе, тяжелых травмах, экстракорпоральном кровообращении.

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание как синдром описано под различными названиями, основанными на морфологических или патофизиологических данных: генерализованная реакция Швартцмана, синдром дефибринации, коагулопатия потребления, тромбогеморрагический феномен.

Термин ДВС используется во всех случаях диссеминированного фибринообразования в системе микроциркуляции с компенсированным или некомпенсированным потреблением факторов свертывания.

Интерес к этому синдрому определяется распространенностью, многообразием клинических проявлений, трудностью диагностики и лечения.

К числу заболеваний и состояний, протекающих со значительным повреждением тканей и поступлением их тканевых субстанций в кровоток, которые могут сопровождаться активацией процесса внутрисосудистого свертывания, вплоть до развития ДВС, относятся распространенные метастазы рака, обширные оперативные вмешательства, шок, тяжелая гипоксия, выраженный амилоидоз, острый внутрисосудистый гемолиз, различные варианты лейкозов, особенно острые формы, и, в частности, острый промиелоцитарный лейкоз, акушерская патология, циррозы печени и др.

В основе ДВС при этих заболеваниях лежит избыток тромбина в периферической крови.

В большинстве случаев ДВС развивается в результате повышенного поступления в кровоток тромбопластических субстанций из поврежденных тканей, а при остром лейкозе — из бластных элементов крови. В последние годы появились работы, в которых показано изменение активности протеолитических ферментов клеток крови. Установлено, что ферментный профиль протеаз в лейкоцитах больных острым лейкозом значительно изменен. Ряд авторов указывает на лейкозные лейкоциты как источник прокоагулянтных тромбопластических антигепариновых, протеолитических и фибринолитических субстанций. Эти субстанции, проникая в кровь, в определенных условиях, например во время резкого снижения «лейкемического» лейкоцитоза, вызванного интенсивным лечением цитостатическими средствами, могут индуцировать изменения процесса свертывания и фибринолиза крови, ведущие к геморрагическим или тромбогеморрагическим явлениям.

Наблюдения некоторых авторов показали, что наиболее высокая тромбопластическая активность свойственна «лейкемическим» эозинофилам, лимфоцитам и бластам, а антигепариновая — «лейкемическим» нейтрофилам и лимфоцитам. Наличие в лейкозных клетках ряда свертывающих и антисвертывающих факторов позволяет высказать предположение об их активном участии в процессе гемостаза у лиц с различными формами лейкозов.

Освобождающиеся при деструкции бластов и гранул промиелоцитов (спонтанно возникающей или под влиянием цитостатических препаратов) факторы ферментной протеолитической и тромбопластической активности, активаторы фибринолитической системы — активаторы плазминогена играют важную роль в возникновении и развитии синдрома ДВС. Большое значение в становлении и прогрессировании коагулологического дефекта при этом синдроме имеют такие факторы, как септическая инфекция, поражение печени, шок, цитостатическая терапия, острый гемолиз, острая анафилактическая реакция и другие.

При острых лейкозах диагностика синдрома ДВС затруднительна, так как свойственные им изменения (тромбоцитопения,

фибриногенопении) могут быть обусловлены как самим лейкозным процессом, так и применяемым цитостатическим лечением.

Диагноз острой формы ДВС основывается на обнаружении глубокой тромбоцитопении и снижении содержания в плазме факторов V, VIII, протромбина и фибриногена. Понижается также и концентрация стабильных прокоагулянтов (факторы VII, IX, X, XI и XII). Вторичное усиление фибринолиза, всегда сопутствующее ДВС, еще более усугубляет фибриногенопению и дефицит факторов свертывания. При этом в крови повышается содержание продуктов деградации фибриногена и фибрина, ингибирующих коагулирующую активность тромбоцитов и процесс полимеризации фибринового сгустка. В последние годы в диагностике ДВС придают значение антитромбину III, фибринопептиду A и β -тромбоглобулину. Более затруднительной является диагностика хронической формы ДВС, нередко наблюдающейся при раке различной локализации, коллагенозах, аутоиммунных процессах и некоторых формах острых лейкозов.

Синдром ДВС характеризуется резко выраженной кровоточивостью и изменением функции органов в связи с множественными тромбозами. Интенсивность и распространенность геморагий зависят от степени нарушений гемостаза, острого или хронического течения ДВС, степени компенсации потребленных факторов в процессе свертывания.

В настоящее время еще нет достаточно эффективного лечения ДВС. Весьма сдержанно относятся к возможности применения гепарина. Существует мнение, что его следует назначать в ранней стадии ДВС и с учетом уровня антитромбина III, а использование в период уже развившейся кровоточивости может ухудшать коагуляционные показатели. У больных острыми лейкозами, получающих гепарин, уровень фибриногена повышается, но на аутопсии обнаруживаются паренхиматозные кровоизлияния в различные органы.

Имеются сообщения о внедрении в клиническую практику естественных активаторов фибринолиза — стрептокиназы и урокиназы, что несколько расширило возможности тромболитической терапии при ДВС. Однако высокая антигенность стрептокиназы диктует необходимость поиска более совершенных тромболитических препаратов. Применяют также трасилел или контрикал как ингибиторы протеолиза.

Некоторые авторы полагают оправданным назначение препаратов декстрана, препятствующих агрегации тромбоцитов и улучшающих процессы микроциркуляции, а также назначение лекарственных средств (аспирин, дипиридамол и др.), способствующих ингибированию агрегации тромбоцитов. Использование кортикостероидных гормонов, как правило, неэффективно. Имеются сообщения о перспективности применения при ДВС концентрата антитромбина III, свежезамороженной плазмы.

ТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура — ТТП (болезнь Мошковица) — описывается как отдельная нозологическая форма. Она встречается как у молодых, так и пожилых людей, чаще в 10—40-летнем возрасте. Женщины болеют чаще, чем мужчины.

ТТП относится к редким формам геморрагических диатезов. Наряду с симптомами повышенной кровоточивости при этом заболевании, как правило, наблюдаются признаки микроангиопатической гемолитической анемии, неврологические нарушения, поражения почек и лихорадка. В основе клинических проявлений ТТП лежит распространенное поражение мелких кровеносных сосудов, обусловленное диссеминированным внутрисосудистым свертыванием, которое может активироваться аутоиммунным механизмом, направленным против сосудистого эндотелия, или накоплением в крови комплексов антиген—антитело.

Геморрагический синдром представлен петехиями и экхимозами на коже, кровоизлияниями в сетчатку, кровотечениями носовыми и желудочно-кишечными, макрогематурией. У больных обычно имеет место тромбоцитопения, анемия с признаками внутрисосудистого гемолиза. Почти в половине случаев развивается неврологическая симптоматика в виде психических расстройств, гемипарезов, афазий, атаксий и нарушений чувствительности. У большинства больных выявляются поражения почек, связанные с окклюзией капилляров и артериол гиалином и пролиферативными изменениями в гломерулах.

Наблюдающиеся у больных боли в животе могут быть обусловлены панкреатитом, окклюзией мезентериальных сосудов, гепато- и спленомегалией. В результате нарушений периферической микроциркуляции возникает симптоматика, свойственная синдрому Рейно.

Уровень гемоглобина почти у всех больных ниже 10 г%, отмечается ретикулоцитоз и наличие нормобластов в периферической крови. Среди эритроцитов встречаются причудливые, неправильной формы клетки и их фрагменты. Тест Кумбса обычно отрицательный.

Содержание фибриногена, факторов V и VIII может быть снижено, тромбиновое время удлинено, титр продуктов деградации фибрина повышен. Имеющаяся тромбоцитопения развивается вследствие повышенного потребления кровяных пластинок в процессе диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Время кровотечения обычно удлинено, ретракция кровяного сгустка нарушена.

У половины больных наблюдают лейкоцитоз, иногда превышающий 20000 в 1 мм³ со сдвигом в лейкограмме влево и с по-

явлением незрелых предшественников гранулоцитов. В костном мозге обнаруживают гиперплазию эритроидного ростка, нормальное или повышенное число мегакариоцитов. В костном мозге обнаруживают гиперплазию эритроидного ростка, нормальное или повышенное число мегакариоцитов. В большинстве случаев уровень несвязанного билирубина в сыворотке крови повышен. Отмечается также повышение содержания свободного гемоглобина плазмы и уменьшение уровня гаптоглобина, что подтверждает внутрисосудистую деструкцию эритроцитов как основную причину гемолиза.

В лечении этого заболевания используются средства, применяемые в системе терапии ДВС (см. «Диссеминированное внутрисосудистое свертывание как синдром»).

При постмортальном исследовании обнаруживают окклюзии артериоларных капилляров сердца, головного мозга, почек, поджелудочной железы, надпочечников и менее выраженные в других органах. С помощью метода иммуофлюоресценции выявляющиеся внутрисосудистые отложения идентифицируются как фибрин. Иногда обнаруживают специфические локальные поражения в области артериокапиллярных соединений с ансферизматическими расширениями истонченной сосудистой стенки.

ТТП — тяжелое заболевание, обычно быстро прогрессирующее и заканчивающееся фатально. Большинство больных умирает в течение 3 месяцев, длительность жизни составляет более 1 года примерно в 10% случаев.

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Абдуллаев Г. М. Гемофилия, Баку, 1973.

Абдуллаев Г. М., Эффендиев З. Н. Гемофилия. Современные представления о клинике, патогенезе, диагностике и лечении. Материалы II пленума Правления Всесоюзного научного общества гематологов и трансфузиологов. Львов, 1978, с. 104—108.

Абезгауз А. М. Геморрагические диатезы у детей. М., 1972.

Андреев Ю. Н. Хирургическое лечение тяжелых изменений опорно-двигательного аппарата у больных гемофилией. Автореф. канд. дисс. М., 1975.

Ашкинази И. Я. Эритроцит и внутреннее тромбопластинообразование. Л., 1977.

Балуда В. П. Внутрисосудистое свертывание крови и его роль в патологии. Материалы II пленума Правления Всесоюзного научного общества гематологов и трансфузиологов. Львов, 1978, с. 42—45.

Балуда В. П. Внутрисосудистое свертывание и его роль в патологии. — «Проблемы гематологии и переливания крови», 1979, № 7, с. 8—12.

Балуда В. П., Сушкевич Г. Н. Роль тромбоцитов в гемостазе и поддержании резистентности стенки сосудов в норме и патологии. — «Проблемы гематологии и переливания крови», 1971, № 5, с. 28.

Баранов А. Е., Воробьев И. А. Генетика в гематологии. Л., 1967.

Баркаган З. С. Распознавание, экспресс-диагностика и классификация тромбоцитопений на современном этапе. Материалы II пленума Правления Всесоюзного научного общества гематологов и трансфузиологов. Львов, 1978, с. 64—71.

Баркаган З. С. Распознавание, экспресс-диагностика и классификация тромбоцитопатий на современном этапе.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1979, 7, 28—33.

Баркаган З. С., Суховеева Е. С., Толочко О. И., Тарасова Н. И. Диагностика и лечение при неотложных состояниях в клинике геморрагических диатезов.— В кн.: Неотложные состояния в клинике внутренних болезней. Новосибирск, 1971, с. 189—190.

Баркаган З. С., Суховеева Е. С., Еремич Г. Ф., Толочко О. И., Шевченко В. И., Тарасова Н. И. Особенности диагностики, клиники и лечения гемофилии с циркулирующими специфическими антикоагулянтами.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1972, № 4, с. 35—44.

Белдзиевский О. М. К вопросу клиники и лечения болезни Верльгофа. Канд. дисс., Тбилиси, 1962.

Гаврилов О. К. Терапия компонентами крови и гемостаз. Материалы 50-й научной сессии Центрального НИИ гематологии и переливания крови. М., 1978, с. 76—78.

Гаврилов О. К. Лечебные концентраты из компонентов донорской крови и гемостаз.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1979, № 2, с. 3—7.

Гаврилов О. К. Биологические закономерности системы регулирования агрегатного состояния крови и задачи ее изучения.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1979, № 7, с. 3—8.

Гаврилов О. К., Альперин П. М. Трансфузионная тактика и гемотерапия при нарушениях гемокоагуляции. Руководство по общей и клинической трансфузиологии. Под редакцией Б. В. Петровского, М., 1979, с. 321—335.

Гаврилов О. К., Люсов В. А. Некоторые современные аспекты клинической коагулологии. Материалы II пленума Правления Всесоюзного научного общества гематологов и трансфузиологов, Львов, 1978, с. 3—10.

Гаврилов О. К., Андреев Ю. Н., Плющ О. П., Рутберг Р. А., Маллер А. Р. Патогенетические основы интенсивной терапии массивных кровотечений у больных гемофилией. Гемотрансфузионные среды при интенсивной терапии и реанимации. Тезисы докл. к научной конференции Всесоюзного научного общества гематологов и трансфузиологов, Киров, 1976, с. 34—46.

Геморрагические тромбоцитопатии (под ред. В. А. Германова), Куйбышев, 1978.

Гроздов Д. М., Пацнора М. Д. Хирургия заболеваний системы крови. М., 1962.

Гусейнов Ч. С. Физиология и патология тромбоцитов. М., 1971.

Исаякин А. И. Тромбастения (характеристика проявлений геморрагического диатеза и изучение функционального и биохимического состояния тромбоцитов). Канд. дисс., 1966.

Климанский В. А., Андреева Ю. Н. Лечение некоторых осложнений гемофилии. Материалы II пленума Правления Всесоюзного научного общества гематологов и трансфузиологов. Львов, 1978, с. 113—117.

Комаров Ф. И., Бокарев И. Н. Тромбоцитопатии. Современные аспекты классификации и диагностики. Материалы II пленума Правления научного общества гематологов и трансфузиологов, Львов, 1978, с. 54—58.

Кудряшов Б. А. Биологические проблемы регуляции жидкого состояния крови и ее свертывания. М., 1975.

Кудряшов Б. А. Регуляция жидкого состояния крови и вопросы патофизиологии. «Проблемы гематологии и переливания крови», 1979, № 7, с. 13—18.

Кузник Б. И. Тромбогеморрагический синдром в эксперименте и клинике. Материалы II пленума Правления научного общества гематологов и трансфузиологов, Львов, 1978, с. 29—33.

Кузник Б. И., Патсюк В. Г. Общие сведения о гипер- и гипокоагуляционном синдроме и его лечении.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1979, № 7, с. 34—38.

- Куккина М. Н. Функции надпочечников при гормональном и оперативном лечении болезни Верльгофа. Канд. дисс., М., 1969.
- Мазо А. А. Тромбоцитопеническая пурпура у детей при современных методах лечения. Канд. дисс. М., 1968.
- Мазурни А. В. Тромбоцитопеническая пурпура у детей. М., 1971.
- Массик М. Г. Болезнь Верльгофа и ее варианты. Докт. дисс. Тернополь, 1962.
- Мачабели М. С. Тромбогеморрагический синдром (этиология, патогенез, диагностика, лечение). Материалы II пленума Правления Всесоюзного научного общества гематологов и трансфузиологов. Львов, 1978, с. 21—25.
- Рутберг Р. А., Кольцова Г. Н., Шлимак В. М. Молекулярная структура фактора VIII в норме и патологии. Материалы II пленума Правления Всесоюзного научного общества гематологов и трансфузиологов. Львов, 1978, с. 100—104.
- Система гемостаза в норме и патологии. Под редакцией В. А. Германова. Куйбышев, 1977.
- Тенцова И. А. Активность фактора XIII и некоторые показатели фибринолитической системы крови у больных острым лейкозом. Канд. дисс., М., 1974.
- Терехов Н. Т. Болезнь Виллебранда и гемофилия А. Различие, сходство. Материалы II пленума Правления Всесоюзного научного общества гематологов и трансфузиологов, Львов, 1978, с. 108—113.
- Токарев Ю. Н., Плющ О. П. Социальные и генетические аспекты гемофилии. Материалы II пленума Правления Всесоюзного научного общества гематологов и трансфузиологов. Львов, 1978, с. 97—100.
- Файнштейн Ф. Э., Лагутина Н. Я. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови при некоторых заболеваниях системы крови. Материалы II пленума Правления Всесоюзного научного общества гематологов и трансфузиологов. Львов, 1978, с. 58—61.
- Федорова З. Д. Гемофилия и ее лечение. Л., 1977.
- Федорова З. Д., Папаян Л. П., Одесская Г. Н., Жукова И. В. Иммунологические аспекты современной коагулологии. Материалы II пленума Правления Всесоюзного научного общества гематологов и трансфузиологов, Львов, 1978, с. 26—29.
- Цепя Л. С. Тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Верльгофа) [патогенез, клиника и лечение]. Докт. дисс. М., 1976.
- Aledort L. M. Recent Advances in Hemophilia, New York, 1975, pp. 421—426.
- Bennett E., Huehns E. R. Immunologic differentiation of three types of haemophilia and identification of some female carriers. *Lancet*, 1970, 2, 956.
- Biggs R. Human blood coagulation and its disorders. Oxford. Blackwell, 1973, 474.
- Biggs R. The Treatment of Haemophilia A and B. and von Willebrand's Disease. Blackwell scientific publications, 1978.
- Booyze F., Risielsky D., Seeler R., Ragelson M. Possible thrombostenin defect in glanzmans thrombosthema. *Blood*, 1972, 3, 377.
- Brinkhous K. M. Handbook of Hemophilia. Part I, II. Excerpta Medica, Amsterdam, American Elsevier Publishing Company, Inc, New York, 1975, p. 927.
- Donnell R. L., Light Sey A. L., Jelenoshy R. L., Longmire R. L., Mc Millan R. Evidence for different antiplatelet antibody specificities in idiopathic purpura. *Blood*, 1974, 44, 6, 942.
- Dowling S. V., Muntz R. H., D'Souza S., Ekert H. Ristocetin in the Diagnose of von Willebrand's Disease: a Comparison of Rate and Percent of Aggregation with Levels of the Plazma Factors Necessary for Ristocetin.
- Edson J. R. Mechanisms and dynamics of intravascular coagulation, «Geriatrics», 1974, 29, 65—78.
- Gale D., Sacks P., Lynch S., Bothwell T. H., Bezwoda W., Stevens K. The place of splenectomy in Haematological disorders. *S. arch. Med. J.*, 1974, 48, 29, 1240—1245.

Gardner H. Use of platelet transfusions. *Brit. J. Haemat.*, 1974, 27, 4, 537—542.

Haendhaok of hemophilia (ed. Brinkhousk. M.). New York, 1976.

Hardaway R. M. Disseminated intravascular coagulation.—«JAMA», 1974, 227, 6, 657—657.

Glassner K., Schneider W., Frohlich Ch. Врожденная недостаточность фактора VII. *Dtsch. Med. Wschr.*, 1973, 98, 42, 1975.

Green R., Polesky H., Mulrooney Th. Idiopathic thrombocytopenia. *Min. Med.*, 1971, 54, 8, 657—663.

Moore J. R. X-linked idiopathic thrombocytopenia. *Clinic Genet.*, 1974, 5, 4, 344—350.

Territo M., Finkelstein J., Oh W., Hobel C., Kattlove H. Management of autoimmune Thrombocytopenia in Pregnancy and in the Neonate. *Obstet. and Gynecol.*, 1973, 41, 4, 579—584.

Voss Therapie hämorrhagischer Diathesen, *Dtsch. Med. Wschr.*, 1968, 21, 24, 1070—1072.

Wintrobe M. M. *Clinical hematology*, 1974.

ТРАНСФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ

Данные, накопленные в области изучения механизма действия и эффективности трансфузий цельной крови, ее компонентов и препаратов, а также кровезаменителей, определяют дифференцированные показания к их применению при заболеваниях системы крови.

Основные клинические синдромы, при которых используются различные гемотерапевтические средства, связаны с поражениями эритро-, тромбо- и лейкопоэза.

Обращаясь к накопленным сведениям в области изучения механизма действия и эффективности гемотрансфузий, прежде всего нужно отметить, что если иметь в виду понятие о крови как о ткани, то термин «трансфузия», очевидно, не совсем точен. Трансфузия цельной крови или ее компонентов — это не просто «переливание». Исходя из современных знаний об иммунологических реакциях реципиента на введение аллогенных клеток, вероятно, более правильно говорить о трансплантации цельной крови, эритроцитов, лейкоцитов или тромбоцитов.

Реакция реципиента на такой трансплантат будет иной, чем, например, при персистенции трансплантата костного мозга в условиях иммунодепрессии. Тем не менее она обязательно возникнет. Теперь понятие изосенсибилизации широко используется клиницистами, а в связи с развитием учения о системе HLA подбор донора для получения лейкоцитов или тромбоцитов все более усложняется.

Накопленные материалы свидетельствуют о важном значении антигенов гистосовместимости в трансфузиологии. Антигены гистосовместимости могут приводить к изосенсибилизации и служить причиной трансфузионной реакции несовместимости, одним из проявлений которой является неэффективность проводимой терапии переливаниями лейкоцитов и тромбоцитов вследствие их быстрого разрушения иммунными антителами.

В свете сказанного представляется необходимым перед повторным переливанием крови или ее компонентов (лейкоцитов и тромбоцитов) у больных с негемолитическими трансфузионными реакциями и у многорожавших женщин, в особенности с неблагоприятным акушерским анамнезом, проводить исследование на наличие анти-HLA, NA (NB) антител.

Основными иммунологическими методами выявления противолейкоцитарной сенсибилизации при этом служат лимфоцитотоксическая проба и реакция лейкоагглютинации. При обнаружении противолейкоцитарных антител трансфузии цельной крови, лейкоцитов и тромбоцитов должны производиться от специально подобранных доноров.

Основным средством предупреждения негемолитических трансфузионных реакций является переливание крови и ее компонентов (лейкоцитов и тромбоцитов) с учетом антигенов гистосовместимости. В первую очередь, речь идет о применении крови и ее компонентов от контингента доноров, типированных по антигенам гистосовместимости.

Сведения об антигенах гистосовместимости больного позволяют выбрать среди типированных доноров наиболее соответствующего больному по антигенам гистосовместимости. Речь идет о донорах с одинаковыми с больным группой крови АВО и резус-фактором.

Аллогенные переливания лейкоцитов, в особенности полиморфноядерных лейкоцитов, осуществляются с учетом как HLA, так и антигенов системы NA (NB). Переливания «чистых» тромбоцитов, достаточно полно освобожденных от других компонентов крови, осуществляются в основном с учетом антигенов гистосовместимости системы HLA, так как они не содержат антигенов, присущих полиморфноядерным лейкоцитам. Однако при наличии в тромбоцитной массе существенного количества примеси лейкоцитов подбор производят с учетом также антигенов полиморфноядерных лейкоцитов NA (NB).

Большое число генетических факторов, входящих в систему HLA, не всегда позволяет осуществить подбор донора необходимого фенотипа. Надо полагать, что именно обширный полиморфизм HLA обуславливает то, что антитела против антигенов гистосовместимости встречаются значительно чаще, чем против резус, Келл, Даффи и других антигенов эритроцитов.

Другим путем предупреждения трансфузионных реакций и достижения необходимого терапевтического эффекта от проводимой компонентной терапии является применение крови и ее компонентов от доноров — родственников больного, располагающих сходными фенотипами антигенов гистосовместимости.

Основываясь на данных генетики антигенов гистосовместимости, большую перспективу открывает применение в качестве

доноров крови и ее компонентов — отца, матери, детей, а также родных братьев и сестер больного, имеющих с больным совместимую или идентичную группу крови АВО и резус-принадлежность. Отец, мать и дети всегда будут иметь с больным половину одинаковых антигенов гистосовместимости ввиду наличия у них одной общей хромосомы, контролирующей эти антигены. Такое сходство антигенов гистосовместимости в указанной генетической комбинации донор—больной встречается более чем в 1000 раз чаще, чем среди лиц смешанной популяции населения. В случае применения крови и ее компонентов родных братьев или сестер больного они будут в 50% случаев иметь сходство половины антигенов гистосовместимости. В 25% случаев больной и его донор — родной брат или сестра будут идентичны по всем антигенам гистосовместимости вследствие наличия у них двух общих С₆-хромосом, несущих гены гистосовместимости. Такое сходство по антигенам гистосовместимости встречается среди лиц указанного родства более чем в 10 миллионов раз чаще, чем среди доноров, не имеющих прямого родства с больным.

Заключительным этапом подбора больному крови и ее компонентов является выполнение контрольных проб на совместимость (проба Кумбса, лимфоцитотоксическая проба, реакция гем- и лейкоагглютинации и др.) сыворотки больного с эритроцитами и лейкоцитами донора с целью исключения возможной сенсибилизации реципиента с выработкой антител соответствующей специфичности.

Подбор донора необходимого HLA фенотипа лицу с противолейкоцитарными антителами в большой мере основывается на широком использовании в трансфузиологической практике крови и ее компонентов, полученных от ближайших родственников больного.

Использование компонентов крови ближайших родственников больного является особенно обоснованным в кабинетах и отделениях переливания крови при небольших больницах, не располагающих контингентом доноров, типированных по антигенам гистосовместимости.

Нередко при гемотрансфузиях развивается изосенсибилизация к аллогенным антигенам эритроцитов и плазменных белков. В результате повторных переливаний крови могут образоваться иммунные антитела к одному или нескольким антигенам, содержащимся в донорской крови и отсутствующим у больного, которому она предназначена.

Антигены эритроцитов различных систем обладают неодинаковой способностью приводить к сенсибилизации.

Наиболее сильным в иммунизаторном отношении является D-антиген системы резус. Именно этим обстоятельством обусловлено то, что современная трансфузиология предусматривает переливание крови и ее компонентов с учетом антигенов эритроцитов системы АВО и резус-принадлежности донора и реципиента.

После резус-фактора сенсibilизирующая активность антигенов эритроцитов позволяет расположить их, примерно, в следующем порядке: С, с, Е, К, Тк^a, Фу^a.....

Антигены эритроцитов других аллогенных систем приводят к сенсibilизации значительно реже.

Наличие в плазме реципиента антител, а в эритроцитах антигена соответствующей специфичности может привести к развитию посттрансфузионного осложнения (в основе которого лежит бурное разрушение эритроцитов), характеризующегося гемоглобинемией, гемоглобинурией, билирубинемией, желтухой, поражением почек, водно-солевым дисбалансом и другой симптоматикой.

Посттрансфузионные осложнения могут быть обусловлены естественными анти-А, анти-В антителами (α - и β -изогемагглютинидами) больного в отдельных экстраординарных случаях ошибочного переливания ему несовместимой крови. Антитела «универсального» донора О(І) группы могут также вызывать осложнение при переливании крови в большом количестве или вследствие наличия гемолизинов и изогемагглютининов в высоком титре. В исключительных случаях трансфузионные гемолитические реакции и даже осложнения могут быть обусловлены редко встречающимися естественными анти-Le^a, анти-Р, анти-І антителами при переливании однокрупных по антигенам системы АВО и резус эритроцитов.

В основном же развитие трансфузионных реакций происходит за счет иммунных антител, которые могут возникать против одного или нескольких факторов почти любого из известных аллогенных систем антигенов эритроцитов человека.

Интенсивность разрушения, а также внутрисосудистый или внутриклеточный гемолиз эритроцитов в значительной мере определяется характером иммуноглобулинов, из которых построены противозэритроцитарные антитела. Крупные молекулы иммуноглобулинов IgM класса, к которым относятся в основном групповые α - и β -изогемагглютинины, а также естественные анги: Le^a, Р, І и некоторые другие антитела, при соединении с эритроцитами легко фиксируют факторы комплемента и обуславливают быстрое разрушение — гемолиз эритроцитов в кровяном русле реципиента.

Иммунные антиэритроцитарные антитела с молекулой малых размеров иммуноглобулинов, относящиеся к IgG классу, обладают в несколько раз менее выраженной способностью связывать комплемент. Они обуславливают менее выраженный гемолиз эритроцитов в кровяном русле реципиента. Преимущественное разрушение сенсibilизированных эритроцитов происходит в селезенке.

Для предотвращения трансфузионных осложнений и реакций необходимо переливать кровь и ее компоненты одинаковой или совместимой группы АВО и резус, а также выполнение проб на

индивидуальную совместимость, при которой удастся выявить естественные и иммунные антитела.

Естественные антитела легко устанавливаются методами исследования, аналогичными тем, которые используют при определении группы крови.

Выявление иммунных противоэритроцитарных антител достигается путем исследования сыворотки больного с эритроцитами донора в особых условиях, облегчающих склеивание эритроцитов неполными антителами IgG класса. К последним относится выполнение реакции в белковых средах (альбумин, желатина и др.) в присутствии протеолитических ферментов (бромелин, папаин) или с помощью непрямой пробы Кумбса. Проба Кумбса зарекомендовала себя как наилучшая диагностическая реакция, позволяющая выявить состояние противоэритроцитарной сенсибилизации.

Основным проявлением сенсибилизации к плазменным белкам являются аллергические реакции: уртикарная и анафилактическая, развивающиеся, как правило, непосредственно вслед за трансфузией.

Уртикарную реакцию, состоящую в появлении на коже изолированных или сливных пятен гиперемии, связывают с активацией тучных клеток комплексами антиген—антитело—комплемент и освобождением ими вазоактивных аминов (гистамина, серотонина и др.).

Анафилактическая трансфузионная реакция проявляется в бронхоспазме — затрудненном дыхании, приливах крови к лицу, острых расстройствах деятельности желудочно-кишечного тракта с рвотой или поносом.

Сенсибилизация к плазменным белкам обусловлена образованием антител преимущественно к аллогенным вариантам IgG и IgA иммуноглобулинов.

Предупреждение трансфузионных реакций при наличии антител против плазменных белков достигается использованием отмытых размороженных эритроцитов после криоконсервирования, а также подбором крови, не содержащей плазменных факторов, против которой у больного имеются антитела. В некоторых странах больным с анти-IgA антителами переливают кровь, полученную от специально отобранных доноров со сниженными показателями количества IgA иммуноглобулина.

Таким образом, реакция между макроорганизмом и аллогенными клетками имеет место ко всем разновидностям вводимых клеточных элементов. Другой вопрос, что патогенез ее развития не одинаков, так же как различен и механизм действия на кроветворение эритромаcсы, лейкоцито- и тромбоцитоконцентратов.

В лечении анемического синдрома широко применяют трансфузии эритроцитов: эритроцитарную массу, эритроциты отмытые (3—5 раз и более физиологическим раствором) и разморожен-

ные. Режим использования их определяется глубиной падения уровня гемоглобина, адаптацией к нему реципиента, а также ответом больного на переливание. Применяют в основном малые дозы (по 125—250 мл) и частые (не реже 1 раз в 7 дней) трансфузии. При этом учитываются темп снижения уровня гемоглобина и наличие признаков гипоксии (одышка, шум в голове, головная боль, головокружение и т. п.), выявляющихся чаще в случаях быстрого нарастания анемии даже при содержании гемоглобина 5—6 г%.

Переливания эритроцитов имеют преимущества перед трансфузиями цельной крови. Так, при использовании их в равных дозах, сравнительно более выраженный лечебный эффект наблюдается от применения эритроцитов; при переливаниях отмытых свежезаготовленных или размороженных эритроцитов, лишенных плазмы, в отличие от цельной крови и обычной эритроцитной массы, снижается вероятность изосенсибилизации различными антигенами и риск заражения сывороточным гепатитом.

Учитывая эти обстоятельства, трансфузии цельной крови назначают при анемическом синдроме только в случае невозможности реализовать переливания эритроцитов. Одним из абсолютных показаний для трансфузий цельной крови может служить массивная (2 л и более) кровопотеря.

Переливания свежезаготовленной крови иногда применяют при повышенной кровоточивости, связанной с тромбоцитопенией, при отсутствии тромбоцитной массы, являющейся более эффективной. Они используются также при геморрагиях, обусловленных другими нарушениями в системе гемостаза. Дозы цельной крови (250—500 мл и более) и интервалы между переливаниями варьируют в зависимости от величины кровопотери и выраженности геморрагического синдрома.

Однако, одновременное переливание цельной донорской крови не должно превышать 2—2,5 л (50% ОЦК), так как при массивных гемотрансфузиях возникает опасность развития тяжелых осложнений — синдрома массивных трансфузий или синдрома гомологичной крови, сопровождающегося агрегацией эритроцитов и нарушением микроциркуляции («сладж»).

Для борьбы с выраженной кровоточивостью, обычно возникающей при количестве тромбоцитов ниже 20—30 тысяч в 1 мм³ крови, оправданы переливания специально подобранной свежезаготовленной тромбоцитной массы. Когда трансфузии тромбоцитной массы сопровождаются благоприятным гемостатическим эффектом, он выявляется уже в первые часы после переливания и обычно продолжается до 4—5 дней. При этом уже через 1—2 ч после трансфузии отмечается повышение количества тромбоцитов примерно до 30—50 тыс. в 1 мм³. Оно сохраняется в течение 2—7 дней, поэтому интервалы между повторными переливаниями должны составлять не более 3—8 дней. Считают, что опти-

мальные лечебные дозы тромбоцитов составляют 200—300 млрд. клеток и более.

Нормальный срок жизни тромбоцитов колеблется в пределах 8—10 дней. Длительность же жизни перелитых тромбоцитов зависит от их биологической сохранности, серологической совместимости с реципиентом, выявления у больных антитромбоцитарных антител.

При стихании или купировании кровоточивости под влиянием трансфузий тромбоцитов нередко число их может и не повышаться. Однако при этом укорачивается время кровотечения, улучшаются показатели свертывающей системы крови, сочетающиеся с соответствующими изменениями тромбоэластограммы. В таких случаях гемостатический эффект связывают с нарастанием коагуляционных факторов плазмы.

В настоящее время еще недостаточно разработаны показания к переливаниям лейкоцитной массы и тактика их применения при агранулоцитозах различного генеза. Полагают, что эффективными могут оказаться трансфузии лейкоцитов в дозах около 10—20 млрд. клеток и более.

Общепризнанным является факт развития изосенсибилизации при повторных переливаниях лейкоцитной и тромбоцитной масс, когда они производятся без учета антигенов гистосовместимости. При этом возникают антилейкоцитарные и антитромбоцитарные изоантитела, которые снижают или полностью подавляют лечебный эффект, возможный от переливаний этих компонентов крови. Кроме того, могут наблюдаться реакции негемолитического типа после трансфузий их, также служащие препятствием к применению лейкоцитов и тромбоцитов.

При глубоких лейко- и тромбоцитопениях, часто связанных с наличием соответствующих аутоантител, вопрос целесообразности использования лейкоцитной и тромбоцитной массы решается с большой осторожностью. В этих ситуациях показаниями к переливаниям могут служить угрожающие жизни кровотечения и тяжело протекающий синдром агранулоцитоза, не уступающий лечению кортикостероидными гормонами. Однако в таких случаях больным должны назначаться трансфузии лейкоцитной и тромбоцитной масс, заготовленных от доноров, подобранных по HLA, NA—NB, а также ABO и резус-антигенам, что возможно, в первую очередь, когда донорами являются близкие родственники (братья, сестры, родители).

Из побочных клинических явлений после трансфузий тромбоцитов и лейкоцитов могут наблюдаться крапивница, кожный зуд, тошнота, озноб, лихорадка, боли различной локализации, обусловленные спастическим состоянием сосудов, как полагают, связанным с повышением содержания серотонина в кровяном русле. Более выраженные посттрансфузионные реакции иногда встречаются у пациентов с наличием антилейкоцитарных и антитромбоцитарных антител. Полностью не исключается и опас-

ность возникновения у реципиента посттрансфузионного гепатита.

Получение в необходимых количествах лейкоцитной и тромбоцитной массы для лечебных целей обеспечивается применением специальных сепараторов — фракционаторов клеток крови, методов лейко- и тромбоцитафереза с использованием пластиковых мешков.

Одним из серьезных ограничений, препятствующих широкому внедрению в лечебную практику этих компонентов крови, является необходимость приготовления их *ex tempore* и переливания больным не позже 5—6 ч от момента взятия крови у доноров, так как получаемые тромбоциты и лейкоциты быстро подвергаются существенным биологическим изменениям. Попытки консервирования этих клеток крови, обеспечивающего их достаточную структурную сохранность, привели к довольно противоречивым результатам.

С гемостатической целью с известным успехом применяется обогащенная тромбоцитами плазма, получаемая от специально подобранных доноров, близких в антигенном отношении к реципиенту.

Переливания один раз в 3—4 дня обогащенной тромбоцитами плазмы, полученной из 1000—1500 мл свежезаготовленной цельной крови, может способствовать поддержанию числа тромбоцитов на уровне, обеспечивающем определенный гемостатический эффект. После трансфузий обогащенной тромбоцитами плазмы в крови реципиента обнаруживается примерно около 60% перелитых тромбоцитов.

В гематологической практике получили также применение плазма, фибриноген, гамма-глобулин и антистафилококковый иммуноглобулин (по 5—10 МЕ на 1 кг веса тела больного внутримышечно, ежедневно или через день; на курс лечения 3—5 и более инъекций), антистафилококковая плазма (с титром антитоксических антител 6 МЕ и выше в 1 мл из расчета 4—6 мл на 1 кг массы тела больного с интервалами в 2—3 дня; на курс лечения 3—6 трансфузий). В системе лечения больных с заболеваниями системы крови по показаниям используются и кровезаменители различной направленности действия (полиглюкин, реополиглюкин, гемодез, неокомпенсан и др.).

Анемии. Вопросы применения цельной крови, ее компонентов, плазмы и кровезаменителей при анемиях, составляющих большую группу среди заболеваний системы крови, решаются с учетом современных представлений об их патогенезе и дифференцированных показаний к назначению различных трансфузионных сред.

Трансфузионная тактика при острой постгеморрагической анемии зависит от объема кровопотери, скорости истечения крови и от того, купировано ли кровотечение или оно еще продолжается. Кровопотеря, составляющая 60% и более циркулирую-

щей крови, по-существу, не совместима с жизнью. Массивная кровопотеря (30—50%) также представляет угрозу жизни. В связи с этим по возможности ранняя, немедленная терапия имеет большое значение. В таких случаях до подбора крови можно начать лечение с введения кровезамещающих жидкостей, так как потерю плазмы организм переносит хуже, чем эритроцитов.

При массивной кровопотере в течение короткого срока переливание цельной крови, обычно малых сроков хранения, производится струйно. Некоторые исследователи предлагают прибегать к прямому переливанию крови.

В случае кровопотери, составляющей менее 30% объема циркулирующей крови, практически к трансфузиям следует обращаться при достижении уровня Hb ниже 8 г%. Если кровопотеря равна 1—1,5 л, можно ограничиться введением кровезамещающих жидкостей или плазмы, особенно свежезаготовленной. Конечно, эти критерии являются лишь ориентировочными. В вопросах гемотрансфузионной тактики многое определяет состояние больного, характер основного заболевания, возможности гемопоза. Переливание крови и кровезаменителей осуществляется внутривенно, капельно.

Применение кровезаменителей низкомолекулярного веса — реополиглокина или желатиноля, являющихся гемодилюгантами и реологически активными растворами, способствует также дезагрегированию депонированных эритроцитов. Такая комбинированная терапия оказывает благоприятное влияние на морфологические и биохимические показатели крови (гемоглобин, эритроциты, белок и др.), а также нормализацию гемодинамических нарушений (объем циркулирующей крови, плазмы и эритроцитов, артериальное и венозное давление, скорость кровотока, пульс и т. д.). Определенное значение в этом играет гемодилюция крови в результате использования гемокорректоров. При выраженной анемии и кровоточивости могут быть применены трансфузии эритроцитов, тромбоцитов, фибриногена, протейна, альбумина и других гемотрансфузионных сред, способствующих купированию гипоксического и геморрагического синдрома, а также улучшению макро- и микроциркуляции за счет нормализации реологических свойств крови.

В случае острой постгеморрагической анемии на фоне продолжающегося массивного кровотечения показаны струйные трансфузии свежезаготовленной цельной крови или 1—2-дневного срока хранения, оказывающие нормализующее влияние на показатели гемодинамики и свертывающей системы крови. Оправданы переливания плазмы, особенно свежезаготовленной. Учитывая данные коагулограммы, используются фибриноген, криопреципитат (VIII фактор) и др. Трансфузии полиглокина и реополиглокина купируют состояние шока, а наблюдающийся при этом гемодинамический эффект закрепляется последующими

ми капельными переливаниями цельной крови, оказывающими также и благоприятное влияние на гемостаз.

Патогенез хронических постгеморрагических анемий, развивающихся вследствие повторных незначительных кровопотерь, связан с дефицитом железа в организме. В системе лечения больных с этой формой малокровия наряду с мероприятиями, направленными на ликвидацию источника кровопотери, большое место отводится различным препаратам железа, применяемым как внутрь, так и парентерально. Показания к гемотрансфузиям возникают в случаях неэффективности или непереносимости большими железотерапии, а также необходимости быстрого купирования глубокого анемического синдрома, сопровождающегося выраженными проявлениями гипоксии. Предпочтение отдается переливаниям эритроцитов. В случаях же сниженного уровня трансферрина или его дефектности целесообразно использование также цельной крови. Тактика применения гемотрансфузионных сред при хронических железодефицитных анемиях, не связанных с кровопотерей и возникающих под влиянием разнообразных факторов, обуславливающих развитие дефицита железа в организме, по существу, идентична используемой при хронических постгеморрагических анемиях, в основе развития которых, как уже отмечалось, также лежит истощение запаса железа в организме.

Для коррекции малокровия при сидероахрестических анемиях из гемотерапевтических средств показаны переливания эритроцитной массы. Они применяются в сочетании с витаминами группы В и комплексами типа десферала, способными выводить из организма избыточное количество железа.

При анемиях вследствие дефицита витамина В₁₂ и других витаминов группы В (фолиевая кислота, В₁, В₆ и др.) вопрос применения гемотрансфузий решается индивидуально. Абсолютным показанием к переливаниям цельной крови или эритроцитной массы считается анемическая кома.

Эритроцитная масса является единственным средством, способствующим развитию ремиссии при анемиях, связанных с нарушением усвоения витамина В₁₂ (В₁₂-ахрестические анемии).

В группе врожденных гемолитических анемий (микросфероцитарной, несфероцитарной и овалоцитарной), в лечении которых ведущее место занимает спленэктомия, трансфузии эритроцитной массы используются в случаях глубокой анемизации (гемоглобин 7—6 г% и ниже).

При других формах анемий, связанных с генетически обусловленным внутриэритроцитарным дефектом в синтезе глобина (талассемии, серповидноклеточная анемия и др.) или изменениями содержания в эритроцитах определенных ферментов (глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа, глутатионредуктаза и др.) пере-

ливания эритроцитной массы выводят больных из тяжелого анемического состояния.

Показаниями к гемотерапии служат гемолитические кризы при приобретенных гемолитических анемиях. Так, при пароксизмальной ночной гемоглобинурии (болезни Маркиафавы—Микели) наиболее оправданы трансфузии свежезаготовленных эритроцитов, отмытых 3—5 раз физиологическим раствором и размороженных эритроцитов. Эти гемотрансфузионные среды предпочтительнее в связи с тем, что у больных с болезнью Маркиафавы—Микели часто возникает изосенсибилизация к лейкоцитам и тромбоцитам. Кроме того, в таких средах отсутствуют факторы (комплемент и другие), вызывающие усиление гемолитического процесса.

При аутоиммунной гемолитической анемии возникают также показания для использования переливаний отмытых или размороженных эритроцитов, главным образом, при развитии признаков гипоксии. Трансфузии производятся медленно, предпочтительнее малыми дозами (по 125—250 мл) обычно с интервалами в 2 дня на фоне продолжения глюкокортикоидной терапии. Обязательным является подбор трансфузионных сред по пробе Кумбса.

Депрессии кроветворения. Одним из основных средств в системе терапии гипопластических (апластических) анемий являются гемотрансфузии. Условным критерием для их назначения служит уровень гемоглобина ниже 8 г%. Поскольку анемия на протяжении длительного времени занимает ведущее место в течении процесса, предпочтительнее применять эритроцитную массу, лучше отмытые эритроциты, с целью уменьшения возможности развития сенсибилизации больных. В случаях, когда гипопластическая анемия протекает с синдромом внутрисосудистого гипергемолиза по типу пароксизмальной ночной гемоглобинурии, показаны трансфузии только отмытых свежезаготовленных или размороженных эритроцитов.

При наличии значительно выраженных кровотечений, генез которых обусловлен тромбоцитопенией и связанными с ней нарушениями свертывающей системы крови, возникает необходимость в трансфузиях тромбоцитной массы. Наблюдающийся гемостатический эффект объясняется благоприятным влиянием их на тромбопластическую активность крови, потребление протромбина, уровень серотонина и функциональное состояние сосудов. При этом количество тромбоцитов обычно существенно не меняется и остается значительно сниженным. В случаях, когда при первых переливаниях тромбоцитов положительного клинического эффекта не отмечается, дальнейшее их применение мало оправдано.

Геморрагический синдром может быть обусловлен и другими нарушениями системы гемостаза, в частности, усилением фибринолиза и изменением структуры фибриногена. В этих случаях

показаны переливания ЕАКК и фибриногена. Из средств, оказывающих местное гемостатическое действие, используются тромбин, гемостатическая губка, гемофобин.

При обширном гнойно-некротическом процессе, развившемся на фоне глубокого агранулоцитоза, возникает необходимость в трансфузиях лейкоцитной массы.

Как известно, одним из отличительных признаков острой аплазии костного мозга, развивающейся в течение нескольких дней под влиянием различных миелотоксических агентов, является возможность спонтанного восстановления кроветворения в условиях достаточной продолжительности жизни больного.

Однако при развитии различных клинических проявлений, угрожающих жизни больных, возникают показания к назначению гемотрансфузионных сред.

Так, глубокую анемию, сопровождающуюся выраженной гипоксией, удается купировать переливаниями эритроцитной массы. Геморрагический синдром с множественной локализацией, возникающий в связи с развивающейся тромбоцитопенией, диктует целесообразность назначения трансфузий тромбоцитной массы.

В настоящее время еще не сложилось четкого мнения относительно эффективности переливаний лейкоцитной массы в профилактике и лечении инфекционных осложнений, возникающих на фоне агранулоцитозов миелотоксического или иммунного генеза. В подобных случаях обычно не удается наблюдать заметного нарастания числа лейкоцитов, однако присоединяющиеся инфекционные процессы у отдельных больных все же характеризуются сравнительно менее тяжелым течением. Учитывая эти данные, трансфузии лейкоцитов при агранулоцитозах, особенно иммунной форме, имеют ограниченное применение. При наличии противолейкоцитарной ауто- и изосенсибилизации они должны применяться с обязательным подбором по HLA, NA—NB, а также ABO и резус-антигенам.

Гемобластозы. Гемотерапевтические средства являются одним из компонентов комплексного лечения гемобластозов. Встречающиеся при различных формах заболевания синдромы анемии, кровоточивости и агранулоцитоза служат показаниями для дифференцированного назначения компонентов крови и препаратов, полученных из плазмы.

Каждый из этих синдромов в отдельности или в сочетании наблюдаются сами по себе при прогрессировании заболевания. Они могут приобретать особенно выраженный характер при современной цитостатической терапии, противоопухолевый эффект которой сопровождается на определенном этапе лечения развитием депрессии гемопоэза, особенно при некоторых формах гемобластозов.

Для купирования синдрома анемии следует отдать предпочте-

ние трансфузиям эритроцитной массы. В случаях глубокой анемии они производятся ежедневно или через день.

Наличие выраженной кровоточивости, чаще обусловленной глубокой тромбоцитопенией, является показанием к трансфузиям тромбоцитной массы. В тех случаях, когда она связана с усилением фибринолиза, используют ЕАКК и трансфузии фибриногена.

Среди различных проявлений депрессии кроветворения, возникающих при применении современных программ химиотерапии, развитие миелотоксического агранулоцитоза приобретает особенно важное значение. Это связано с тем, что такого рода поражения лейкопоэза служат препятствием к продолжению цитостатической терапии. Кроме того, на фоне миелотоксического агранулоцитоза часто развиваются тяжелые инфекционные осложнения (пневмонии, септицемии и др.), являющиеся непосредственной причиной смерти больных.

У больных с миелотоксическим агранулоцитозом трансфузии лейкоцитной массы обычно не сопровождаются заметным увеличением общего количества лейкоцитов. В то же время клинический опыт убеждает в том, что при использовании лейкоцитной массы на фоне применения комбинации антибиотиков широкого спектра действия быстрее снижается температура, купируются инфекционные осложнения и язвенно-некротические процессы, инфекционные эпизоды возникают реже.

При стафилококковой инфекции назначаются переливания антистафилококковой плазмы или внутримышечные введения антистафилококкового гамма-глобулина, который может использоваться и с профилактической целью.

Различные формы гемобластозов в стадии развернутой клинической картины нередко протекают с явлениями выраженной интоксикации. Она возникает также в период присоединения инфекционных осложнений на фоне развивающегося агранулоцитоза в условиях интенсивной цитостатической терапии.

Для борьбы с интоксикацией используют препараты поливинилпирролидона — неокомпенсан и гемодез, 20% сорбитол, оказывающие благоприятное дезинтоксикационное влияние. Такая терапия может иметь значение и в плане профилактики развития печеночной недостаточности, отека головного мозга и других нарушений, связанных с интоксикацией.

При соответствующих показаниях возникает необходимость и в применении кровезаменителей гемодинамического действия (полиглюкин, реополиглюкин и др.).

Геморрагические диатезы. Разнообразные изменения факторов свертывающей системы крови могут сопровождаться развитием повышенной кровоточивости при условии, если снижение их достигает определенного критического уровня. Так, например, геморрагии обычно возникают при числе тромбоцитов ниже 20—30 тыс. в 1 мм³ крови, уровне протромбинового показателя ниже

20%, фибриногена ниже 80—100 мг%. Однако при одновременном поражении сосудистой стенки кровотечения наблюдаются и при показателях свертывающей системы крови, не достигающих столь низкого уровня.

В предыдущих и в настоящей главах уже освещались вопросы трансфузионной тактики, применяемой при повышенной кровоточивости как синдрома, сопровождающего клиническое течение ряда заболеваний системы крови.

Основной принцип использования крови, ее компонентов и препаратов плазмы при отдельных нозологических формах геморрагических диатезов также сводится к коррекции нарушений отдельных звеньев гемостаза.

Так, при болезни Виллебранда, протекающей с выраженной кровоточивостью, применяют криопреципитат или плазму (нативную концентрированную или свежую). Когда возникают показания к оперативному вмешательству, гемостатическую терапию начинают за 24 ч до операции.

Наличие повышенной кровоточивости в период обострения геморрагической тромбоцитодистрофии является показанием для трансфузий тромбоцитарной массы и обогащенной тромбоцитами плазмы.

Ранее уже подчеркивалось, что гемотерапевтическая тактика при гемофилии и выбор оптимальных доз трансфузионных сред, обеспечивающих стойкий гемостаз, определяются не только интенсивностью кровотечения, но также уровнем дефицитного фактора в крови больного и в применяемых средах.

При гемофилии А с целью профилактики развития геморрагического синдрома, как и в периоды обострения заболевания, преимущественно используют криопреципитат, обеспечивающий достаточно выраженный гемостатический эффект. При значительных кровотечениях могут быть назначены также антигемофильная плазма (замороженная, сухая) и свежеситратная кровь.

При гемофилии В применяют в основном концентрат нативной плазмы, протромбиновый комплекс (PPSB), антигемофильную плазму.

В лечении геморрагических осложнений у больных гемофилией используют антифибринолитические препараты.

Поскольку в основе развития идиопатической тромбоцитопенической пурпуры лежат иммунные механизмы, трансфузии тромбоцитов могут применяться только при кровотечениях, угрожающих жизни больного. В этих случаях должны использоваться переливания оптимальных доз тромбоцитов, подобранных по системе HLA. В настоящее время они получают в основном от ближайших родственников с помощью сепараторов клеток крови.

При кровотечениях, обусловленных дефицитом фактора II (гипотромбинемиях), эффективны переливания крови или плаз-

мы (нативной или концентрированной), концентрата факторов протромбинового комплекса (PPSB).

Геморрагический синдром, развивающийся на фоне недостаточности проакцелерина (фактор V), купируется переливаниями свежезаготовленной цельной крови и плазмы. В случаях, когда он возникает в связи с дефицитом проконвертина (фактор VII), используют как свежезаготовленную, так и консервированную кровь, плазму и сыворотку, PPSB. При кровоточивости, обусловленной недостаточностью фактора X, используют трансфузии плазмы, PPSB. Геморрагии, возникающие при афибриногемии, диктуют необходимость трансфузий крови или плазмы, фибриногена.

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Аграненко В. А. Принципы компонентной гемотерапии.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1978, № 6, с. 3.

Аграненко В. А., Скачилова Н. Н. Причины, методы, профилактика и лечение гемотрансфузионных реакций и осложнений. Руководство по общей и клинической трансфузиологии (под редакцией Б. В. Петровского). М., 1979, с. 416.

Альпери П. М. Трансфузионная терапия во внутренней медицине.— В кн.: Проблемы гематологии и трансфузиологии, М., 1976, № 1, с. 209—218.

Баранов А. Е., Калюта Б. А., Калинин Н. Н., Муравьева Л. И., Селидовкин Г. Д. Опыт лечения инфекционных осложнений и кровоточивости инфузиями лейкоцитарной и тромбоцитарной массы, получаемых при помощи сепаратора клеток крови.— «Терапевтический архив», 1976, № 8, с. 44—53.

Воробьев А. И., Бриллиант М. Д. В кн.: Патогенез и терапия лейкозов, М., 1976, с. 162—163; 201; 276.

Воробьев А. И., Городецкий В. М. Применение тромбоцитарной массы при операциях в условиях тромбоцитопении.— «Хирургия», 1978, № 5, с. 77—80.

Гаврилов О. К. Гематология и трансфузиология в условиях развитого социалистического общества.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1977, т. 22, № 10, с. 3—10.

Гаврилов О. К. Достижения и перспективы развития трансфузиологии.— «Советская медицина», 1977, № 10, с. 22—27.

Гаврилов О. К. Лечебные концентраты из компонентов донорской крови и гемостаз.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1979, № 2, с. 3.

Гланц Р. М. Механизмы действия перелитой крови. Киев, 1975.

Городецкий В. М. Реакции, наблюдаемые у доноров и больных при цитаферезе на сепараторе клеток крови.— «Тер. архив», 1978, № 7, с. 129—131.

Городецкий В. М., Калинин Н. Н., Пашков В. В., Рогова Э. М. Профилактическое применение тромбоцитарной массы у больных острым лейкозом.— «Тер. архив», № 8, 1977, с. 124—125.

Зотиков Е. А. О преимуществе применения крови и ее компонентов от доноров близких родственников больного. Материалы докладов учрежд. службы крови Сибири. Хабаровск, 1978, с. 123—124.

Зотиков Е. А., Порешина Л. П., Тананов А. Т., Кутьина Р. М. Создание контингента доноров, типированных по антигенам гистосовместимости — при переливании крови и ее компонентов. Материалы 49-й научной сессии ЦНИИГПК, М., 1977, с. 213.

Зотиков Е. А., Порешина Л. П., Кутьина Р. М., Манишкина Р. П., Мусатова В. С., Тананов А. Т. Значение антигенов поли-

морфиоядерных лейкоцитов в сенсibiliзации реципиента переливаниями крови.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1975, № 7, с. 3—6.

Иммунология и вопросы клиники и лечения гемотрансфузионных осложнений. Сборник инструкций и методических указаний. М., «Медицина», 1979.

Калинин Н. Н. Получение концентратов тромбоцитов и лейкоцитов с помощью сепаратора клеток крови и их применение при миелодепрессии. Автореф. канд. дисс., М., 1978.

Калюта Б. А., Баранов А. Е., Ореховская А. Б., Кравцова Р. Г., Груздева Н. М., Муравьева И. М., Семидовкин Г. Д., Шорохова Л. П., Альперович В. В., Козинец Г. И. О массивном цитаферезе у доноров крови.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1976, № 12, с. 43—45.

Локтев А. Ф. Изосенсибилизация реципиентов к антигенам гранулоцитов при гемотрансфузиях. Актуальные вопросы иммуногематологии, Л., 1977, с. 29—34.

Лычев В. Г., Тарасова Н. И. О связи дисфункции тромбоцитов с геморрагическими проявлениями при острых лейкозах.— «Тер. архив», 1975, № 6, с. 27—33.

Маркосян Р. А. Механизмы участия кровяных пластинок в процессах гемостаза.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз (IV Всес. конф. тезисы научных сообщений, июль). Саратов, 1975, ч. I, с. 164—165.

Миррахимов М. М., Приживойт Г. Н., Борташук Е. И., Рачков А. Г., Надточий Л. А., Жапаров Б. Ж. К вопросу о состоянии системы мегакариоцита — тромбоцита у больных острыми лейкозами.— «Проблемы гематологии и переливания крови», № 3, 1978, с. 19—23.

Папко Г. Ф. Получение и клиническое применение человеческих иммуноглобулинов. Автореф. доктор. дисс., М., 1974.

Петров М. Н., Вашкинель В. К. К вопросу о повышенной кровоточивости при остром лейкозе.— «Клиническая медицина», 1974, № 4, с. 61—65.

Руководство по общей и клинической трансфузиологии. Под ред. Петровского Б. В. М., Медицина, 1978.

Русанов В. М., Калошина Г. А. Препараты крови в современной трансфузиологии.— «Советская медицина», 1976, № 8, с. 62—65.

Рутберг Р. А., Маллер А. Р. и др. Получение больших количеств физиологически полноценной тромбомассы. Материалы конференции, Обнинск, 1975, с. 71.

Серова Л. Д., Бушмарина Т. А., Конусова В. Г. HLA-изосенсибилизация и посттрансфузионные реакции негемолитического типа у гематологических больных.— В кн.: Актуальные вопросы иммуногематологии. Л., 1977, с. 19—29.

Токарев Ю. Н., Скачилова Н. Н. Трансфузионная терапия наследственных эритроцитопатий. Руководство по общей и клинической трансфузиологии (под редакцией Б. В. Петровского). М., 1979, с. 387.

Трапезников Н. Н., Буачидзе Л. Н., Черноз З. В., Кадгидзе З. Г., Лабецкая И. А., Белянчиков Н. И., Клименков А. А. Применение сепаратора крови в онкологической клинике.— «Вопросы онкологии», 1976, № 3, с. 37—40.

Файнштейн Ф. Э. Трансфузионная терапия при заболеваниях системы крови. Руководство по общей и клинической трансфузиологии. (под редакцией Б. В. Петровского). М., «Медицина», 1979, с. 370.

Федоров Н. А. К вопросу о механизме действия переливания крови.— В кн.: Проблемы гематологии и трансфузиологии. М., 1976, т. 1, с. 42—51.

Шабалин В. Н., Серова Л. Д., Абдулкадыров К. М., Мельникова В. Н. Иммунологическое обеспечение компонентной гемотрансфузионной терапии.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1978, № 8, с. 3.

Aster R. H. Clinical Use of platelet concentrates. Vammala, 1975, p. 223—234.

Caen J., Delobel J., Kazatchkine M. Thrombopenies graves. *Acta Hemat.*, Dixieme serie, Masson, 1976, p. 31—36.

Camp F. R., Coley V. R. Trends toward improved blood grouping blood banking and blood transfusion. *An analysis. Milit. Med.*, 1977, 142, 6, p. 427—434.

Dausset J. Le complexe LLA 3. Implications en transplantation et en transfusion. *Nouv. Presse Med.*, 1976, 5, 22, p. 1413—1416.

Filip D. J., Duquesnoy R. J., Aster R. H. Predictive value of grossmatching for Transfusion of Platelet Concentrates to Alloimmunized Recipients. *«Amer. J. Hematol.»*, 1976, N. 4, 1, p. 471—479.

Finch C. A., Harker R. A., Cook J. D. The kinetics of the formed elements of the blood. *Blood*, in press., 1977.

Harker L. A. The Kinetics of Platelet production and Destruction in Man. *Clin. Haematol.*, 1977, 6, N. 3, p. 671—694.

Harsanyi V., Jakschitz G., Racz Z., Czasz J., Hollan Z. Thrombocyta koncentratum mu a naigrsakban forteno eloallitasarol. *«Trnasfusion»*, 1976, 10 N 3, p. 73—79.

Hester J., Freireich E. J., McCredie K. B., Whitecar J. P. Granulocyte transfusion (PMN TX): a multivariable regression analysis. *Proc. Amer. Ass. Cancer Res. of the Amer. Soc. Clin. Oncol.*, 1976, 17, p. 115—115.

Hoak J. C., Koepke J. A. Platelet Transfusions. *Clin. Haematol.*, 1976, 5, N 1, p. 69—79.

Hoerni-Simon G., Durand M., Hoerni B. Interet des transfusions unitaires de leucocytes et de plaquettes chez les cancerenx apasiques. *«Bordeaux Med.»*, 1977, 10, N 5, p. 277—279.

Jeffrey H. S. Modern transfusion practice. *Health Bull.*, 1976, 34, 3, p. 125—140.

Koepke J. A., Wu K. K., Hoak J. C., Thompson J. S. A comparison of platelet production methods suitable for service — oriented. *Blood donor center.*, *«Transfusion»*, 1975, 15, p. 39—42.

Lalezari P., Radel F. Neutrophil specific antigens: Immunology and clinical significance. *Semin. Hematol.*, 11, 1974, p. 281—290.

Lohrmann H. P., Bull M. I., Delter J. A., Jankee R. A. Platelet transfusion from HLA compatible unrelated donors to alloimmunized patients. *Ann. Intern. Med.*, 1974, 80, p. 9—14.

McCullough J. Blood component therapy. *Geriatrics*, February 1974, p. 85—93.

Mayr W. R. Transfusions probleme in bezur auf das HL—A—System. *Infusionstherapie*, 1977, 4, 2, p. 99—100.

Mittal K. M., Ruder E. A., Green D. Matching of histocompatibility (HLA) for platelet transfusion. *Blood*, 1976, 47, 31.

Mueller-Eckhardt Ch. Histokompatibilitat und Thrombozytentransfusion. *«Blut»*, 1977, 34, N 4, p. 261—270.

Silvestri G., Raducioni P. Principali indicazioni cliniche alla terapia transfusionale mirata. *Minerva, Med.*, 1977, 68, 42, p. 2983—2992.

Slichter S. Z., Harker L. A. Preparation and Storage of Platelet Concentrates. Storage Variables Influencing Platelet Viability and Function. *«Brit. J. Haematol.»*, 1976, 34, N 3, p. 403—420.

Thomas E. D. Bone-Marrow transfusion. *«N. Engl. J. Med.»*, 1975, 292, p. 832—843.

Thulstrup H. The influence of leukocyte and thrombocyte incompatibility on non-haemolytic transfusion reactions. *Vox Sang.*, 1971, 21, p. 434—442.

Viala J. J. Regulation of de la thrombopoiese. *Lyon., med.*, 1977, 238, N 14, p. 93—96.

Waumans P. Blood component therapy. *Rev. Int Serv. Santé Armées*, 1977, 50, 5, p. 399—406.

Jankee R. A., Graff K. S., Dowling K., Henderson E. S. Selection of unrelated compatible platelet donors by lymphocyte HLA motching. *New Engl., J. Med.*, 1973, 288, p. 760—764.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

Трансплантацию костного мозга в клинике можно рассматривать как определенную веху в учении о крови и кроветворных органах. Достижения современной иммунологии, расширившие серологическую тестологию и представления о трансплантационных антигенах, способствовали успешной разработке проблемы алломелотрансплантации. И несмотря на то, что эффективность пересадок оставляет желать лучшего и имеется немало трудностей в их реализации, изучение влияния трансплантата костного мозга на патологическое кроветворение продолжает оставаться в центре внимания многих исследователей.

Ведущиеся научные изыскания в области пересадки костного мозга и внедрения ее в лечебную практику стали возможны благодаря разработке техники эксфузий костномозговой взвеси, вопросов обследования, отбора доноров костного мозга и контроля за их состоянием, гарантирующих абсолютную безвредность этого вида донорства. Важным направлением явился поиск эффективных путей консервирования костномозговых клеток, обеспечивающих их длительную биологическую сохранность.

Миелотрансплантация не является рутинным методом лечения, она должна проводиться в специализированных учреждениях, располагающих возможностями содержания больного в стерильных (асептических) условиях, проведением серологических тестов, получением лейкоцито- и тромбоцитоконцентратов в достаточных количествах с использованием современных сепараторов клеток крови.

Эксфузия костного мозга из подвздошных костей и грудины может осуществляться под местной послойной анестезией раствором новокаина или под комбинированным наркозом закисью азота с кислородом и добавлением фторотана масочным способом. В настоящее время используются в основном интратрахеальный и спинальный (в зарубежных клиниках) методы анестезии, так как для получения большого количества миелокариоцитов требуются множественные пункции костей, что, с одной стороны, сопровождается болевым синдромом и, с другой, занимает довольно много времени (не менее 1,5 часа).

Кроме того, общее обезболивание позволяет избежать непредвиденных неудач во время эксфузии, связанных с эмоциональным состоянием донора, возможностью его внезапного желания прервать манипуляцию, в случае, если последняя проходит недостаточно гладко в силу разных причин (большой плотности кости, быстрой свертываемости получаемой костномозговой взвеси и т. д.). На процедуру общего обезболивания необходимо предварительно получить согласие донора.

Пункции подвздошной кости производятся иглой Кассирского с удлиненным стержнем. При этом ориентиром является линия, проведенная от *spina iliaca anterior superior* к середине крестцо-

во-подвздошного сочленения. Первая пункция осуществляется по середине этой линии. Иглу ставят под углом $20-30^\circ$ к поверхности кости и вводят в кость на глубину от 0,5 до 1 см. В отличие от пункции грудины обычно четко не ощущается различия в прохождении наружной пластины и спонгиозного слоя кости. Последующие пункции производятся без извлечения иглы из подкожножировой клетчатки в радиальном направлении по ходу часовой стрелки, отступя на 1—1,5 см от предыдущей пункции. Для заготовки костномозговой взвеси используется левая и правая подвздошные кости. В каждой из них делают 8—10 пункций с 20—30 аспирациями, после чего игла извлекается.

Костномозговую взвесь из грудины заготавливают обычно иглой Кассирского путем 5—8 пункций в области рукоятки и тела ее. Проколы делают строго по срединной линии, перпендикулярно к поверхности кости, начиная на 2 см ниже *incisura jugularis*, с промежутками между ними в 1—2 см с таким расчетом, чтобы игла попала в спонгиозный слой без нарушения целостности задней пластинки.

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 применяются 6% цитрат из расчета 1 мл на 8 мл костномозговой взвеси или гепарин (в зарубежных клиниках). По мере заполнения приготовленных стерильных флаконов (обычно, емкостью 250,0 мл) извлекаемой костномозговой взвесью последнюю начинают вводить больному. Для снижения травматизации миелокариоцитов используют силиконированную посуду.

Костный мозг трансплантируется внутривенно, капельным методом; к флакону с костным мозгом присоединяется система для переливания крови с капельницей и капроновым фильтром с целью профилактики эмболии жировыми частицами и сгустками. Как правило, больным, которым планируется миелотрансплантация, перед подготовкой к пересадке вводится постоянный синтетический катетер в *v. subclavia*. В редких случаях, когда нельзя использовать внутривенный путь введения, производится внутрикостная пересадка костного мозга под местной анестезией новокаином. Другие пути введения костномозговых клеток не получили распространения.

При аутомиелотрансплантациях, а также сингенных пересадках (донор и реципиент являются идентичными близнецами и, следовательно, речь идет об одном и том же их генетическом происхождении в пределах одного вида), наблюдается приживление в организме реципиента введенных миелокариоцитов, что сопровождается достаточно полным восстановлением кроветворения. Аналогичный механизм действия отмечается и при алломиелопересадках (донор и реципиент имеют различное генетическое происхождение в пределах одного вида) в условиях ста-

бильного приживления аллогенных миелокариоцитов. Это может иметь место в случае сходства между больным и реципиентом по двум гаплотипам антигенов гистосовместимости и реализации трансплантации на фоне глубокого понижения иммунитета больного. Восстановление кроветворения при ауто- и сингенной трансплантациях костного мозга происходит быстрее, чем при алло-миелотрансплантациях.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АУТОЛОГИЧНОГО КОСТНОГО МОЗГА

Основным показанием к пересадке аутологичного костного мозга являются выраженные явления депрессии гемопоэза, развивающиеся у больных со злокачественными новообразованиями после массивной цитостатической терапии. Гипоплазия и аплазия кроветворения оцениваются как ведущий гематологический синдром цитостатической болезни. Использование аутомиелотрансплантации у этого контингента больных можно считать оправданным также на фоне применяемого химио- или лучевого лечения больных с целью профилактики дальнейшего прогрессирования угнетения гемопоэза.

У больных злокачественными новообразованиями, которым планируется пересадка предварительно изъятых у них костного мозга, в объеме извлеченной костномозговой взвеси должно содержаться не менее 10—15 млрд миелокариоцитов.

Костный мозг аспирируется при показателях гемоглобина не ниже 10—11 г%, количества лейкоцитов не менее 3500—4000 в 1 мм^3 без выраженного сдвига лейкоцитарной формулы влево, а также полиморфном составе костного мозга с содержанием в пунктате грудины не менее 20000 миелокариоцитов в 1 мм^3 .

Полученный костный мозг консервируется при низких или ультранизких температурах (-70° , -196°C) и в таком виде сохраняется в контейнерах. При пересадке больному предварительно изъятых у него костного мозга ставятся пробы, используемые при трансфузиях крови.

Известным ограничением к эксфузии аутологичного костного мозга может служить недавно примененная цитостатическая терапия, поскольку полагают, что в таких случаях имеет место снижение биологической полноценности консервированных миелокариоцитов.

Противопоказаниями для эксфузий костномозговой взвеси являются метастазы в костный мозг, выраженные нарушения кроветворения, тяжелое состояние больного (кахексия, интоксикация, лихорадка, выраженные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, печени, почек), поражение опухолевым процессом мягких тканей в местах, где должны быть реализованы функции костного мозга.

Данные динамического изучения кроветворения свидетель-

ствуют о достаточно высокой эффективности аутомиелотрансплантации, способствующей восстановлению гемопоэза.

Установлено, что благоприятное влияние на гемопоэз может оказывать трансплантация сравнительно небольших количеств (не менее 2,5 млрд.) аутологичных миелокариоцитов, консервированных при -196°C , биологическая полноценность которых превышает 70% (по данным эозиновой пробы). Однако, для восстановления гемопоэза в условиях его резчайшего опустошения необходимо достаточно высокое содержание миелокариоцитов (не менее 10—15 млрд.) во вводимой аутологичной костномозговой взвеси.

Процессы репарации нарушенного кроветворения в условиях аутомиелотрансплантации существенно не зависят от степени депрессии его. При этом полная нормализация гемопоэза наступает к 6—15 дням после пересадки.

Аутомиелотрансплантация эффективна не только при развившейся уже гипо- и аплазии кроветворения. Она с определенным успехом, как уже отмечалось, может быть использована также с целью предупреждения дальнейшего прогрессирования выявляющихся начальных признаков угнетения гемопоэза. Отмечающийся при этом защитный эффект позволяет у части больных продолжить курс химиотерапии.

Благоприятное влияние на кроветворение трансплантации аутологичного костного мозга, консервированного при ультранизких температурах, может служить одним из важных критериев биологической полноценности миелокариоцитов, сохраняемых таким методом.

Однако, использование ультранизких температур возможно только в крупных научных центрах и станциях переливания крови, так как необходимо специальное оборудование, постоянный запас жидкого азота, квалифицированные кадры и др. Вместе с тем, в повседневной практике не всегда требуется длительное (годами) хранение костного мозга.

В связи с этим разработан также метод консервирования костного мозга с использованием низкотемпературных электрохолодильников.

Проведенными клиническими исследованиями показано, что костный мозг, хранившийся при температуре -70° в течение 18—36 дней, обеспечивает восстановление гемопоэза у онкологических больных, леченных химиопрепаратами в больших дозах, к 6—13 дням после аутомиелотрансплантации.

Совпадение сроков восстановления кроветворения в различных группах больных, которым трансплантировался аутологичный костный мозг, консервированный при температуре -196°C или при температуре -70°C , является важным аргументом в пользу надежности метода, обеспечивающего биологическую полноценность аутологичных миелокариоцитов.

Пересадка аутологичного костного мозга расширяет возмож-

ности использования в системе лечения злокачественных новообразований повышенных разовых доз химиопрепаратов при сокращении интервалов между их введениями. Это создает реальные условия для достижения оптимального противоопухолевого эффекта.

В последнее время возрос интерес к использованию ауто-трансплантации в лечении ряда гематологических заболеваний, в частности, острых лейкозов, бластного криза хронического миелолейкоза, злокачественных неходжкинских лимфом.

При этом с убедительностью было показано восстановление гемопоэза после его глубокого опустошения, индуцированного воздействием сильных противоопухолевых агентов, которые не могут быть использованы в полной мере в качестве лечебных, если отсутствуют возможности реализации пересадки костного мозга от гистосовместимого донора. Отмечены успешные результаты пересадок костного мозга от доноров — однояйцевых близнецов, механизм защитного эффекта которого, по-существу, аналогичен таковому при ауто-трансплантации.

Показанием к аутологичной трансплантации костного мозга является развитие у больных гипо- или аплазии кроветворения в условиях цитостатической терапии, у которых был предварительно заготовлен костный мозг. При отборе больных для ауто-трансплантации, следует учитывать прежде всего их возраст (предпочтительнее более молодой — до 40 лет) и отсутствие сопутствующих соматических заболеваний, в частности, органических поражений сердца, почек и печени.

При острых лейкозах костный мозг заготавливают в период ремиссии, достигнутой с помощью цитостатической терапии, при условии отсутствия выраженной гипоплазии кроветворения. У больных с хроническим миелолейкозом заготовка костного мозга производится в хронической фазе течения болезни, а злокачественными лимфомами — в ранние сроки после установления диагноза при отсутствии признаков вовлечения в патологический процесс костного мозга.

Получены доказательства перспективности сверхинтенсивной цитостатической терапии больных в условиях гемопротекторного эффекта аутологичного костного мозга. В частности, имеются в виду сообщения о достижении длительной ремиссии у больных с генерализацией злокачественной лимфомы и исчезновение Ph'-хромосомноположительных клеток у больных с бластным кризом хронического миелолейкоза, получивших массивную химио- и радиотерапию с последующей аутомиелотрансплантацией.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АЛЛОГЕННОГО КОСТНОГО МОЗГА

Работы, касающиеся пересадок аллогенного костного мозга на фоне предварительной иммунодепрессии реципиента (высокие дозы циклофосфана, тотальное облучение тела, другие про-

граммы), свидетельствуют о том, что гистосовместимые алломиелотрансплантации сопровождаются развитием ремиссии у 42—48% больных с крайне тяжелым течением апластической анемии, у которых существующие методы терапии не эффективны.

Показано также, что алломиелотрансплантация в условиях предшествующей иммунодепрессии позволяет получить ремиссии с максимальной длительностью до 6 лет у 15% (в среднем) больных острыми лейкозами, резистентных к современной химиотерапии, фактически являющихся некурабельными.

Имеются сообщения также о благоприятном влиянии на течение заболевания пересадки, применяемой и в периоде ремиссии острого лейкоза.

Очень редкие случаи сингенных пересадок костного мозга при апластической анемии сопровождались восстановлением гемопоэза с развитием многолетней клинико-гематологической ремиссии. Такого рода трансплантации оказались эффективными и в некоторых случаях острого лейкоза. При этом удалось успешно купировать тотальную аплазию кроветворения, обусловленную цитостатической терапией, способствующей максимальной эрадикации лейкозного клона. Аналогичный эффект, как выяснилось, может быть достигнут и при алломиелотрансплантации от гистосовместимых доноров.

Однако в целом проблема аллотрансплантации еще не может считаться разрешенной, необходимы дальнейшие разносторонние исследования.

Основными показаниями к гистосовместимым алломиелотрансплантациям являются острая лучевая болезнь, тяжело протекающие гипопластические (апластические) анемии, различные формы гемобластозов (в основном острые лейкозы).

У здорового донора допускается эксфузия такого количества миелокариоцитов, которое способно обеспечить необходимый лечебный эффект (в среднем, примерно, не менее $2,5 \times 10^8$ клеток на 1 кг массы тела реципиента, что составляет для больного массой 70 кг более 17 млрд. миелокариоцитов).

Подбор доноров костного мозга в настоящее время осуществляется среди родственников больных. Известно, что совпадение антигенов системы HLA может быть выявлено у однояйцевых близнецов, у детей одних родителей не более чем в 25%, и среди неродственных пар менее чем в 0,01% случаев. Подбор доноров костного мозга производится с учетом групп крови (система ABO), резус-фактора, антигенов лейкоцитов (HLA, NA и NB), смешанной культуры лимфоцитов (MLC) и других проб на совместимость.

Донор должен быть совместимым с реципиентом по группе крови, резус-принадлежности, антигенам HLA и ареактивным в тестах смешанной культуры лимфоцитов, лимфоцитотоксичности, лейкоагглютинации.

Резус-отрицательным больным трансплантируется костный мозг только отрицательных доноров. В случаях HLA-идентичных донора и реципиента резус-положительным больным может быть применен костный мозг, отличающийся по отдельным факторам системы резус (rh' , rh''), а также антигенам системы АВО при обязательном условии их совместимости.

Наряду с типированием по системе сильных трансплантационных антигенов (HLA) определяется совместимость между донором и реципиентом в тесте смешанной культуры лимфоцитов, выявляющей совместимость антигенов локуса D. Донор и реципиент должны быть взаимно не стимулирующими в реакции смешанной культуры лимфоцитов, проведенной в двух направлениях. В отдельных случаях пересадка костного мозга возможна, когда лимфоциты реципиента реагируют против лимфоцитов донора, в обратном же направлении реакция отрицательна.

При подборе доноров костного мозга проводятся расширенные исследования на серологическую совместимость, включающие непрямую пробу Кумбса, реакции солевой агглютинации и лейкоагглютинации, а также лимфоцитотоксическую пробу.

Лица, лейкоциты которых реагируют с сывороткой больного в реакции лейкоагглютинации или лимфоцитотоксической пробе, не могут быть донорами костного мозга для данного больного.

Для достижения длительного приживания вводимых аллогенных миелокариоцитов больному с целью подавления иммунитета проводится специальная подготовка к пересадке. В этом отношении исключение составляют агаммаглобулинемия и острая лучевая болезнь. При остром лейкозе, помимо подавления иммунитета, преследуется цель максимальной эрадикации опухолевых клеток.

Из иммунодепрессантных средств используются циклофосфан, ионизирующая радиация, антилимфоцитарный глобулин (АЛГ) и другие. При этом следует отметить, что схемы иммуносупрессии еще нуждаются в совершенствовании.

Согласно одной из распространенных программ, циклофосфан вводится внутривенно в суточной дозе 50 мг/кг массы больного в течение 4 дней, предшествующих пересадке костного мозга. Трансплантация же производится спустя 36 ч после последнего вливания циклофосфана. Поскольку применение циклофосфана может сопровождаться развитием геморрагического цистита, рекомендуется в дни введения его переливать больному в течение 24 ч до 6 л жидкости (солевых растворов, глюкозы и др.) на фоне стимуляции обильного диуреза.

В тех случаях, когда подавление иммунитета больного достигается облучением всего тела с помощью γ -установки (доза 1000 рад), трансплантацию костного мозга осуществляют в первые 18 ч после облучения.

Программы сочетанного применения циклофосфамида и то-

тального облучения тела, равно как и разработанные в последнее время режимы массивной химио- и химиорадиоподготовки, могут сопровождаться приживлением трансплантата в 100% случаев. Однако все эти режимы наряду с высокой их токсичностью характеризуются недостаточным противоопухолевым эффектом. Рецидивы лейкоза еще остаются главной причиной неудач при пересадке костного мозга больным острыми лейкозами (частота — 33—70%).

Что же касается алломиелотрансплантации при апластической анемии, то основной проблемой является отторжение трансплантата (частота до 20%), ведущее к смерти на фоне необратимой депрессии гемопоэза, вызванной подготовительными режимами. При анализе факторов, ассоциирующих с отторжением трансплантата, большое значение придается предшествующей сенсибилизации больного множественными трансфузиями крови, возрасту (оптимальный — не старше 21 года), а также одинаковому полу донора и реципиента.

Как отмечалось, с целью иммуносупрессии применяется также АЛГ.

При достаточной эффективности применяемой дозы АЛГ отмечается снижение абсолютного числа лимфоцитов в периферической крови не менее чем в 2—3 раза по сравнению с исходным.

Имеются различные программы использования АЛГ (чаще лошадиного, козлиного). Во всех предложенных программах он вводится, как правило, на фоне приема кортикостероидных гормонов. При внутримышечном введении разовая доза АЛГ составляет 1,5—5,0 мг белка на 1 кг массы больного, при внутривенном — она значительно выше (5,0—15,0 мг/кг). Показано, что достаточный иммунодепрессивный эффект достигается только при применении АЛГ в дозах 600—5000 мг белка в сутки.

В одной из программ иммунодепрессии АЛГ применяется в течение 10—12 дней до трансплантации костного мозга, в другой — вводится по следующей схеме: накануне и в день трансплантации, затем через два дня и далее однократно еженедельно в течение трех недель после пересадки.

АЛГ, в отличие от химио- и радиоиммунодепрессантов, не способствует длительному приживлению трансплантата, частота которого составляет лишь 27%. Поэтому его самостоятельное использование при острых лейкозах, где необходима стабильная замена патологического кроветворения здоровыми донорскими элементами в условиях предварительной эрадикации лейкемических клеток, является нецелесообразным. В то же время отсутствие вторичной болезни у реципиентов, получавших АЛГ в качестве предтрансплантационного иммуносупрессора, позволяет применять препарат при апластических анемиях в ситуациях неполной совместимости пар донор—реципиент. Кроме того, использование АЛГ оказалось эффективным в сочетании с прокарбазином и циклофосфаном при подготовке больных ост-

рыми лейкозами и апластическими анемиями, сенсibilизированных множественными трансфузиями крови.

После трансплантации аллогенного костного мозга у отдельных больных отмечается реакция в виде повышения температуры, головной боли, озноба, крапивницы. Эти явления обычно купируются применяемыми лечебными мероприятиями (согревание, препараты кальция, антигистаминные, наркотические средства).

При гистосовместимых алломиелопересадках до трансплантации целесообразно, если позволяет течение заболевания, воздержаться от переливаний компонентов крови, поскольку они могут препятствовать успешному приживлению трансплантата. Когда же возникает необходимость в трансфузиях эритроцитной массы, то применяются многократно отмытые свежезаготовленные или размороженные эритроциты с целью предупреждения развития процесса изосенсибилизации.

При показаниях к трансфузиям лейкоцитной и тромбоцитной массы после трансплантации рекомендуется перед переливанием облучать лейкоциты и тромбоциты в дозе 1500 рад, которая считается достаточной для разрушения иммунокомпетентных клеток при сохранности других элементов. Совершенно очевидно, что во избежание иммунологического конфликта, связанного с введением не идентичных по HLA-антигенам клеток крови в посттрансплантационном периоде более оправданы переливания лейкоцитной и тромбоцитной массы, заготовленной от доноров, сходных с больными по системе антигенов гистосовместимости. Обычно у больного, которому планируется миелотрансплантация и есть подходящий гистосовместимый родственник-донор костного мозга, исследуются и все другие члены семьи для последующего возможного использования их в качестве доноров компонентов крови. Более того, реализация трансплантации гистосовместимого костного мозга с предварительной глубокой иммунодепрессией затруднена при отсутствии заранее подобранных и обследованных (а для иногородних больных и заранее госпитализированных в стационар) доноров, идентичных по 1—2 антигенам системы HLA и отрицательных в других серологических пробах на совместимость, для эксфузии клеточных компонентов и введения больному в период миелодепрессии до начала функционирования трансплантата.

Трансфузии лейкоцитной массы показаны при снижении числа лейкоцитов до 500 в 1 мм^3 или документированных инфекциях. Тромбоконцентраты вводятся для поддержания числа тромбоцитов в пределах 20 000 или геморрагическом синдроме.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что трансфузии тромбоцитной массы оказывают благоприятное влияние на течение геморрагического синдрома. Однако это имеет место не всегда. Более того, при переливании тромбоцитов, полученных от случайных доноров, возможно усиление геморрагий или по-

меньшей мере развитие рефрактерности вследствие возникновения изосенсибилизации. Переливания гранулоцитов в сочетании с применением антибиотиков могут способствовать купированию бактериальной инфекции, возникающей при алломиелотрансплантации. Эти мероприятия, стерилизация кишечника и кожи, а также содержание больных в стерильных условиях, снизили частоту развития инфекционных осложнений. В случае приживления аллогенного костного мозга в различные сроки после трансфузии его (по данным некоторых авторов, начиная даже с 7-го дня) может наблюдаться реакция иммунологически компетентных клеток пересаженного костного мозга против антигенов тканевой совместимости реципиента. Эта реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) лежит в основе вторичной болезни, которая выявляется у $2/3$ реципиентов костного мозга, получивших миелотрансплантацию на фоне предварительной химио- или лучевой депрессии иммунитета. Клинически вторичная болезнь проявляется в виде прогрессирующей сыпи с образованием пузырей, тяжелой диарей, желтухи, лимфопении, инфекционных осложнений и других симптомов. По выраженности и тяжести отдельных симптомов различают IV стадии вторичной болезни. Основными органами-мишенями при этом являются кожа, печень и кишечник. В качестве методов, позволяющих диагностировать вторичную болезнь и уточнить степень органических поражений, используются биопсия кожи и печени.

В настоящее время предложены методы профилактики и лечения вторичной болезни. В посттрансплантационном периоде применяется метотрексат (через сутки — 15 мг/м^2 , затем по 10 мг/м^2 3, 6, 11, 18 дни, далее еженедельно в течение 102 дней). При наличии кожных изменений, нарушениях функции печени и других проявлениях РТПХ оправдано назначение АЛГ (внутривенно по 10 мг/кг массы больного, через день до купирования клинической симптоматики).

Однако, в этом направлении научный поиск еще продолжается. Это объясняется тем, что далеко не всегда имеющиеся программы обеспечивают купирование проявлений вторичной болезни, и она нередко является причиной летальных исходов. В этом плане заслуживают внимание методы, направленные на снижение иммуногенности трансплантата костного мозга *in vitro* до введения его больному, такие как сепарация иммунокомпетентных клеток в градиенте альбумина, применение глубокого замораживания, использование иммунологических методов их удаления, которые пока находятся в стадии экспериментального и клинического изучения. Другой причиной смерти больных после трансплантации являются инфекционные осложнения. Поэтому предварительная иммуносупрессия больным, которым предстоит трансплантация аллогенного костного мозга, пересадка его и лечение в посттрансплантационном периоде, должны проводиться в стерильных условиях.

В случаях приживления трансплантированных клеток, обыч-

но через 2—3 нед. наблюдаются благоприятные сдвиги в гемограмме: увеличение числа лейкоцитов и тромбоцитов, сочетающееся со стиханием или полным купированием геморрагического синдрома, а при апластических анемиях наряду с этим отмечается также нарастание уровня гемоглобина и количества эритроцитов. Результаты динамического изучения пуктата грудины и трепанобиопсии подвздошной кости позволяют судить о степени нормализации костномозгового кроветворения.

Дальнейшие научные изыскания в области важной проблемы алломиелотрансплантации должны быть сосредоточены на совершенствовании техники селекции пар донор—реципиент, программ пересадки, включающих не только показания и условия для реализации самой трансплантации, но и предварительную иммуносупрессию, а также эффективные мероприятия по профилактике развития РТПХ и лечения различных клинических проявлений вторичной болезни.

В настоящее время большой интерес к трансплантации костного мозга связан не только с терапевтическими ее возможностями, но и с другими важными сведениями, уже полученными при разработке этой проблемы. В частности, факт репопуляции клеток трансплантированного аллогенного костного мозга при апластической анемии может служить одним из аргументов в пользу наличия при этом заболевании дефекта кроветворения на уровне стволовых клеток. В то же время возможность восстановления гемопоэза при использовании высоких доз циклофосфамида в условиях отсутствия приживления донорских миелокардиоцитов может свидетельствовать о возможном участии 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, тем не менее эти сведения, несомненно, являются важными для клинической лейкологии.

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Абдулкадыров К. М., Шабалин В. Н. Трансплантация костного мозга. Л., 1976.

Баранов А. Е., Гуськова А. К., Калюта Б. А., Надеждина Н. М., Пяткин Е. Н., Семидовкин Г. Д., Смирнов Л. А., Скуба Н. Д., Суворова Л. А., Шишкова Т. Б., Чертков И. Л. Трансплантация костного мозга, подобранного по HLA и M С-антигенам, большой апластической анемией.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1975, № 12, с. 28—32.

Зарецкая Ю. М., Алексеев Л. П., Львицина Г. М., Шкурко В. И. Иммунологические аспекты аллотрансплантаций. М., 1974.

Зотиков Е. А. Изосерология гомотрансплантации. М., 1969.

- Петров Р. В. Иммунология и иммуногенетика. М., 1976.
- Чертков И. Л. Современные возможности клинической трансплантации кроветворной ткани.—«Клиническая медицина», 1974, т. 52, № 5, с. 28—34.
- Файнштейн Ф. Э. Трансплантация аллогенного костного мозга. Руководство по общей и клинической трансфузиологии (под ред. Б. В. Петровского), М., 1979, с. 382—386.
- Файнштейн Ф. Э., Любимова Л. С. Некоторые вопросы гистосовместимости аллотрансплантаций при острых лейкозах.—В сб.: Современные методы лечения лейкозов. Л., 1977.
- Шабалин В. Н., Серова Л. Д., Абдулкадыров К. М., Алексеев Н. А. Применение антилимфоцитарного глобулина при трансплантации костного мозга.—«Проблемы гематологии и переливания крови», 1978, № 10, с. 8—13.
- Шевелев А. С. Реакция «трансплантат против хозяина» и трансплантационная болезнь. М., 1976.
- Alvegard M. D., Herzig G. P., Graw R. G. Allogeneic Marrow Transplantation for the Treatment of Leukemia. A Review. Scand. J. Haematol., 1975, 15, N 4, p. 287—305.
- Bone Marrow Transplantation from Donors with Aplastic Anemia. A report from the ACS/NIH Bone Marrow Transplant. Registry J. Amer. med. Ass. (JAMA), 1976, 236, N 10, p. 1131—1135.
- Gale R. P., Cline M. J., Fahey J. L. et al. Lancet., 1976, 2/7992 (921—923).
- Gale R. P., Opelz G. Immunologic and Clinical Perspectives in Human Bone Marrow Transplantation. Transplant. Proc., 1978, 10, N 1, p. 265—270.
- Mathe G., Schwarzenberg L. Treatment of Bone Marrow Graft after Conditioning with Antilymphocyte Globulin. Long Term Results. Exp. Hematol., 1976, 4, N 4, p. 256—264.
- Thomas E. D., Weiden P. L. Marrow transplantation for aplastic anemia and acute leukemia. World. J. of Surg., 1977, 1 (2), p. 197—206.
- Thomas E. D. Progress in marrow transplantation. Jama, 1976, v. 235, N 6, p. 611—612.
- Thomas E. D., Fefer A., Buck C. D., Sotrb R. Current Status of Bone Marrow Transplantation for Aplastic Anemia and Acute Leukemia. Blood, vol. 49, N 5, 1977, p. 671—682.
- Thomas E. D., Buckner C. D., Banaji M. et al. One hundred patients with acute leukemia, treated by chemotherapy, total body irradiation and allogeneic marrow transplantation. Blood, 1977, 49, 4, p. 511—534.

ВОПРОСЫ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Последнее десятилетие ознаменовалось определенными успехами в области разработки различных аспектов учения о болезнях системы крови, определившими современный уровень диспансерно-поликлинической гематологической службы — важного звена в системе специализированной медицинской помощи.

Увеличение продолжительности жизни больных с различными формами анемий, острыми лейкозами и злокачественными лимфомами, а также длительная соматическая сохранность при хронических миело- и лимфолейкозах, эритремии и многих заболеваниях, относящихся к геморрагическим диатезам, способствовало обоснованию положения о целесообразности ведения этих больных в амбулаторных условиях.

Накопленный опыт гематологической службы в нашей стране свидетельствует о том, что систематическое диспансерное наблюдение позволяет продлить состояние социальной компенсации у больных с заболеваниями системы крови.

Специализированные гематологические учреждения располагают всеми необходимыми методами исследований. Уже при первом обращении к гематологу в амбулаторных условиях могут быть проведены общий анализ крови, пункция грудины, биопсия костного мозга, цитохимические, рентгенологические, радионуклидные, биохимические и другие исследования, позволяющие конкретизировать диагноз.

При первичном установлении острого лейкоза или злокачественной лимфомы больные требуют немедленной госпитализации в специализированный стационар для проведения возможных дополнительных исследований и соответствующего цитостатического лечения; при хронических лейкозах в фазе спокойного течения больные годами могут находиться под наблюдением гематолога в амбулаторных условиях.

Диспансеризация больных состоит из двух, связанных между собой, этапов: первого — отбора больных на диспансеризацию и второго — диспансерного наблюдения. На первом этапе производятся все необходимые исследования для выявления заболевания, оформление медицинской документации и др. На втором этапе осуществляется комплекс разнообразных лечебно-профилактических и социальных мероприятий, направленных на более длительное сохранение стадии компенсации, трудоспособности.

Хорошо налаженная диспансеризация больных хроническими лейкозами способствует своевременному выявлению периода прогрессирования заболевания и присоединяющихся осложнений, проведению в амбулаторных условиях рациональной терапии и при необходимости направлению больных на стационарное лечение. С целью объективной оценки особенностей течения хронических лейкозов предложено дифференцировать больных соответственно различным классам соматического благополучия, отражающим работоспособность и основные клинико-гематологические показатели (В. Н. Лебедев).

При хроническом лимфолейкозе важным представляется не только конкретизация стадии течения заболевания, но и темпы прогрессирования его, что возможно при плановом наблюдении за больными.

Разнообразие форм хронического лимфолейкоза, неоднозначный характер течения заболевания определяют тактику ведения больного, которая складывается из допустимо выжидательной, первично-сдерживающей, курсовой, противорецидивной, прерывистой. При определенных формах показаны локальная лучевая терапия, лейкоферез; эти виды лечения в случаях соматической сохранности можно осуществлять амбулаторно с обязательным систематическим гематологическим контролем. При этой форме

гемобластоза часты инфекционно-воспалительные, аутоиммунные процессы, ранняя диагностика которых и своевременная терапия возможны также лишь при диспансерном активном наблюдении за больными. Следует помнить, что больные хроническим лимфолейкозом — люди немолодые, со свойственной пожилому возрасту кардиальной патологией. Диспансерные наблюдения предполагают лечебные и оздоровительные мероприятия по поводу всех сопутствующих заболеваний, а также дачу рекомендаций по трудоустройству больных.

Достигнутые в последние годы успехи в терапии хронического лимфолейкоза позволяют в течение сравнительно продолжительного времени осуществлять лечение этих больных в амбулаторных условиях, что способствует увеличению длительности их жизни и соматической компенсации.

Для хронического миелолейкоза в отличие от лимфолейкоза обычно характерны сравнительно небольшая длительность начальной фазы, более быстрое нарастание клинической и гематологической декомпенсации. Поэтому при этой форме лейкозов особенно важным является систематическое диспансерное наблюдение за больными, что позволяет своевременно начинать химиотерапию и в каждом конкретном случае определять оптимальную тактику ее применения (первично-сдерживающая, курсовая, противорецидивная). Терминальная фаза течения болезни требует госпитализации, поскольку с трудом купирующийся бластный криз диктует необходимость назначения различных программ интенсивной полихимиотерапии. Современное понимание патогенеза хронического миелолейкоза способствовало включению в программу лечения хронической фазы заболевания программы комбинированной химиотерапии, спленэктомии. Такое лечение, естественно, может быть реализовано в стационарных условиях. Активное диспансерное наблюдение за больными хроническим миелолейкозом способствует максимальному сохранению их соматического благополучия, продлению жизни и особенно полноценности клинико-гематологической компенсации.

Больные эритремией также в течение многих лет получают лечение амбулаторно. С помощью химиотерапии удается длительное время поддерживать их состояние клинико-гематологической компенсации. Удобство применения миелосана, миелобромола избавляет больных от частых посещений поликлиники. Применяемые при эритремии кровопускания также успешно осуществляются в амбулаторных условиях.

В госпитализации нуждаются больные с склонностью к тромбозам, в терминальной стадии заболевания.

Программы лечения злокачественных лимфом (лимфогранулематоз, негранулематозные лимфомы), как указывалось в соответствующих разделах, зависят от степени распространенности процесса.

Диагностика с установлением варианта заболевания и степени распространенности процесса требует проведения комплекса современных исследований, который может быть в полной мере осуществлен только в стационаре.

Для того чтобы оценить чувствительность больных к проводимой терапии, первые два курса следует осуществлять в стационарных условиях.

Дальнейшую индуцирующую терапию больных со злокачественными лимфомами при ее хорошей переносимости более целесообразно проводить амбулаторно.

Реализация цитостатического лечения больных злокачественными лимфомами в поликлинике несколько облегчается тем фактом, что у большинства из них, в отличие от больных лейкозами, в течение длительного времени сохраняется нормальное кроветворение или имеет место его очаговое поражение, что определяет в меньшей степени, чем у больных лейкозами, развитие медикаментозной депрессии гемопоэза.

В амбулаторных условиях может быть также проведен курс консолидирующей полихимиотерапии и, конечно, поддерживающее лечение в период ремиссии.

Больным множественной миеломой после установления в стационаре чувствительности к цитостатической терапии последующее курсовое и поддерживающее лечение можно проводить в амбулаторных условиях. Госпитализация этих больных производится в случае необходимости лучевой терапии, а также при плохой переносимости курсового лечения, осуществляемого поликлинически, резком ухудшении гематологических показателей, переломах костей, азотемии, при тяжелых инфекциях.

При болезни Вальденстрема тактика ведения больных зависит от характера течения заболевания. При системной гиперплазии лимфоидных органов, выраженной инфильтрации костного мозга, характеризующейся анемией, тромбоцитопенией, и особенно при выраженном гипервискозном синдроме, больные подлежат стационарному лечению с использованием химио- и гормональной терапии, плазмафереза.

При медленно прогрессирующем течении заболевания цитостатическая терапия годами может проводиться амбулаторно, под контролем показателей периферической крови, не реже 1 раза в 7—10 дней, при использовании «поддерживающей» терапии контрольные исследования крови и осмотр целесообразно осуществлять один раз в 1,5—3 месяца.

В связи с синдромом недостаточности антител и, следовательно, склонностью больных к инфекционным заболеваниям важное значение приобретают мероприятия, направленные на их профилактику.

В общедиспансерном плане с целью раннего выявления начальной стадии парпротеинемических гемобластозов следует проводить подробное гематологическое исследование лиц сред-

него и пожилого возраста, у которых обнаружены длительная ускоренная СОЭ, увеличение лимфоузлов, печени, селезенки, кровоточивость.

Постоянный контакт с больными позволяет правильно оценить особенности течения процесса, вносить коррективы в применяемое лечение, а при необходимости своевременно направлять их в стационар.

Диспансеризация больных острыми лейкозами является практической необходимостью. Этому способствовало значительное расширение в последние годы возможностей их терапии. В связи с дифференцированным применением новых эффективных противоопухолевых химиопрепаратов увеличились частота и длительность ремиссий, а также общая продолжительность жизни этой группы больных.

Особого внимания требуют пациенты в стадии ремиссии. В этот период важно соблюдать сроки проведения реиндукционных курсов посредством активного вызова больного.

Мы неоднократно убеждались в том, что даже минимальные нарушения установленных сроков лечения больных, казалось бы со стойкой клинико-гематологической компенсацией, приводили к развитию изменений, свойственных начинающемуся рецидиву заболевания.

При этом следует подчеркнуть, что только комплексное исследование пунктата и трепаната костного мозга в сочетании с нормальной гемограммой и клинической картиной дает право документировать ремиссию. Стерильная пункция является обязательной перед каждым курсом реиндукции.

Исследование морфологического состава крови с подсчетом количества тромбоцитов должно производиться не реже 2 раз в месяц, посещение врача — не реже 1 раза в месяц. Лечение рецидива заболевания, безусловно, требует регоспитализации больного.

Таким образом, при правильном курировании больных острыми лейкозами удается значительно ограничить срок их пребывания в стационарах.

Действительно, при этих формах гемобластозов средний койко-день в гематологической клинике ЦНИИГПК составил 30,5—35 дней, причем для жителей Москвы он был еще меньше (25—28 дней). Эти сроки были необходимы для уточнения диагноза, проведения первых курсов лечения, подтверждения ремиссии. В дальнейшем больные находились в привычной домашней обстановке, посещая поликлинику в установленные сроки для очередного курса лечения или необходимого исследования.

Такая тактика ведения больных острыми лейкозами в значительной мере снижает психологическое напряжение, обусловленное нахождением их в клинике вместе с другими пациентами, страдающими также тяжелыми заболеваниями, и обменом ненужной информацией.

Кроме того, следует иметь в виду, что концентрация в стационаре больных с выраженной иммунодепрессией, обусловленной цитостатической терапией, и контакт их с больными, у которых имеются различные воспалительные процессы, может способствовать развитию инфекционных осложнений. Поэтому при отсутствии показаний к госпитализации целесообразно проводить лечение больного амбулаторно.

Важным фактором является сохранение или восстановление трудоспособности у определенного контингента больных. Так, по данным гематологической клиники ЦНИИГПК, 33% больных острыми лейкозами в стадии ремиссии вернулись к прерванному труду, 17% продолжали работу после облегчения условий их производственной деятельности. Часть женщин, не возобновивших свою профессиональную деятельность, выполняли домашнюю работу.

Диспансеризации и амбулаторному наблюдению подлежат больные с различными формами анемий.

Наиболее часто малокровие обусловливается возникновением дефицита железа. Обычно развитие железодефицитного состояния происходит медленно, в связи с чем своевременное выявление и коррекция его с дифференцированным использованием широкого арсенала лечебных препаратов позволяют не только сохранить трудоспособность, но и нередко добиться полного излечения больного, причем в амбулаторных условиях.

Особого внимания заслуживают беременные женщины и находящиеся в периоде лактации, пациентки с обильными и (или) удлиненными менструациями. Купирование скрытого или явного дефицита железа у беременной сохраняет не только ее здоровье, но имеет также немалое значение в профилактике развития возможных осложнений в период беременности и родах, обеспечивает рождение здорового ребенка.

Естественно, при установлении причины железодефицитной анемии, вызванной, например, кровотечениями (геморрой, меноррагии и др.), гельминтами и другими факторами, больные должны лечиться в соответствующих специализированных лечебных учреждениях.

Госпитализации подлежат больные, нуждающиеся в более детальном исследовании, при наличии глубокой анемии (гемоглобин < 8 г%) и отсутствии адаптации к ней, при рефрактерности к железотерапии, необходимости реализации переливаний эритроцитной массы.

Что же касается лиц с дефицитом витамина B_{12} и фолиевой кислоты, то в решении вопроса их диспансерного обслуживания прежде всего следует помнить о том, что они должны находиться на диспансерном учете в течение всей жизни.

Также подлежат длительному наблюдению у врачей терапевтов с исследованием периферической крови больные после резекции желудка.

Курация и наблюдение больных гемолитическими анемиями во многом зависят от характера и вида гипергемолиза.

При наследственных гемолитических анемиях диспансерному наблюдению и исследованию подлежат не только пробанды, но и все члены семьи. Проводятся генетические консультации при бракосочетании и при решении вопросов о возможности родов или прерывания беременности, профилактика развития гемолитических кризов, в частности, запрещается прием определенных медикаментозных средств лицам, имеющим дефицит фермента Г6ФДГ.

Больные с аутоиммунной гемолитической анемией нуждаются в длительном амбулаторном лечении и наблюдении; при этом важно установить оптимальные для каждого пациента терапевтически дозы иммунодепрессантов, способствующие предотвращению развития нового гемолитического криза, и наиболее рациональные сроки возможного прекращения лечения, а также решить вопрос трудоспособности.

Показанием к госпитализации больных аутоиммунной гемолитической анемией является возникновение выраженного гемолитического криза или нарастание степени гемолиза.

Обычно главным критерием для направления в стационар больных, страдающих пароксизмальной ночной гемоглобинурией, служит уровень гемоглобина и степень адаптации пациента к имеющейся у него анемии. Поэтому необходимо систематическое определение гемоглобина у таких больных.

Следует иметь в виду, что на фоне гипергемолиза создаются благоприятные условия для возможного возникновения тромбозов. Это должно настораживать врачей при появлении у больных болей по ходу сосудов конечностей, в животе, даже легкой неврологической симптоматики. При такой ситуации целесообразно направить пациента на стационарное обследование и лечение.

Больные, перенесшие острую фазу гипопластической анемии, вначале нуждаются в диспансеризации один раз в месяц в течение первого года, затем, при стабилизации показателей гемограммы, 1 раз в полгода и даже один раз в 2—3 года с тщательным контролем за характером выполняемой работы (необходимость исключения вредных влияний на кроветворение, тяжелого физического и ненормированного труда). При появлении признаков обострения заболевания в виде нарастающей анемии и геморрагий на фоне глубокой тромбоцитопении возникает необходимость в госпитализации.

Для амбулаторного лечения, диспансеризации и реабилитации больных гемофилией в нашей стране расширяется сеть специальных гемофилических центров. Это продиктовано главным образом тяжестью течения геморрагического синдрома, ранней и быстро прогрессирующей инвалидизацией пациентов (поражения опорно-двигательного аппарата приводят большую часть больных уже в возрасте 15—20 лет к инвалидности), а

также нарастающим числом больных гемофилией и кондукторов этого заболевания в популяции.

Важнейшее звено профилактики и терапии всех осложнений при гемофилии — раннее и быстрое купирование геморрагий путем введения антигемофильных препаратов. Систематическое применение их приводит к улучшению клинической картины заболевания, сокращению числа госпитализаций.

Лечение, осуществляемое в амбулаторных условиях, не только обеспечивает быстрый гемостаз и предупреждает появление геморрагий, но способствует также купированию болевого синдрома, рассасыванию гематом, нормализации процессов заживления, ликвидации остаточных воспалительных и дистрофических изменений в тканях.

При наиболее тяжелых формах гемофилии в течение длительного времени проводится профилактическое лечение криопреципитатом, которое заметно облегчает течение болезни, уменьшает частоту гемартрозов и других геморрагических эпизодов, дает возможность больным посещать школу, выполнять определенную работу.

Привлекает внимание опыт Ленинградского института гематологии и переливания крови по раннему лечению больных гемофилией антигемофильными препаратами на дому. Оно способствует более быстрому купированию кровотечений, снижению степени анемизации больных, сокращению числа пропущенных учебных дней в школе и дней нетрудоспособности.

Наряду с гемофилией в диспансерном наблюдении нуждаются также больные с тромбоцитопениями и тромбоцитопатиями. Своевременная конкретизация диагноза при этих формах геморрагических диатезов осуществима в условиях специализированного гематологического центра, располагающего современной лабораторией гемостаза.

Пациенты с повышенной кровоточивостью, обусловленной тромбоцитопенией, часто нуждаются в кортикостероидной и другой иммунодепрессантной терапии, повторные курсы которой проводятся в амбулаторных условиях. Систематический контроль в поликлинических условиях за состоянием больных, включающий исследования количества тромбоцитов, показателей микроциркуляторного гемостаза и адгезивно-агрегационной функции кровяных пластинок, позволяет проводить эффективную тактику лечения, а при прогрессировании геморрагий своевременно направлять пациентов в стационар.

Специальному диспансерному учету подлежат лица с болезнью Верльгофа, подвергшиеся спленэктомии, поскольку у них могут наблюдаться как поздние рецидивы заболевания, так и длительная дисфункция тромбоцитов.

При диспансеризации больных с геморрагическими диатезами особое внимание уделяется профилактическим мероприятиям, направленным на устранение факторов, оказывающих миелоде-

прессивное влияние и способствующих развитию функциональной неполноценности кровяных пластинок (профилактические прививки, левомецетин, ристомицин, салицилаты, адреноблокаторы, папаверин и др.).

Больным с тромбоцитопатиями проводится профилактика обильных и длительных меноррагий. С этой целью во время менструации назначаются препараты, улучшающие функцию тромбоцитов и синтетические контрацептивы (инфекундин, местранол и др.).

При тромбоцитопатиях периодически применяют курсы лечения препаратами, улучшающими функцию кровяных пластинок (аминокапроновая кислота, АТФ, соли магния, синтетические прогестины и простагландины и др.).

В заключение следует сказать, что совершенствование методов диспансеризации больных, расширяющееся с каждым годом, имеет немаловажное значение в общем комплексе лечебно-профилактических мероприятий, определяющих состояние благополучия, прогноз и выживаемость больных с заболеваниями системы крови.

Большую роль в этом вопросе играет уровень знаний основ клинической гематологии среди широкой сети врачей различных специальностей, к которым обращается на самых ранних стадиях болезни пациент с этими заболеваниями.

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Баркаган З. С., Федоров А. Ф. К методике выявления и амбулаторного обслуживания больных с геморрагическими диатезами.— «Тер. архив», 1975, № 6, с. 128.

Воробьев А. И., Бриллиант М. Д. Опыт амбулаторного лечения больных гемобластозами.— «Тер. архив», 1977, № 8, с. 3—9.

Выговская Я. И., Новосад Н. А., Мазурок А. А. Лечение и диспансеризация больных с геморрагическими диатезами (Методические рекомендации для практических врачей-гематологов). Львов, 1974.

Выговская Я. И., Логинский В. Е., Мазурок А. А., Воробель А. В. Лечение и диспансеризация больных гемолитическими анемиями (Методические рекомендации для практических врачей). Львов, 1976.

Логинский В. Е., Выговская Я. И., Мазурок А. А. Клиника, лечение и диспансеризация больных парапротеннемическими гемобластозами (Методические рекомендации для практических врачей). Львов, 1975.

Лебедев В. Н. Вопросы диспансеризации больных лейкозами. Краснодар, 1973.

Лебедев В. Н. Принципы диспансеризации больных хроническим лимфолейкозом. В монографии Ф. Э. Файнштейна, И. Ш. Зедгинидзе, А. М. Полянской, Г. И. Козинца «Хронический лимфолейкоз». Тбилиси, 1976, с. 176—191.

Марцишевская Р. Л. Поликлиническое наблюдение и лечение больных анемией (железодефицитной и после резекции желудка). Автореф. канд. дисс., М., 1966.

Плющ О. П. Диспансеризация и профилактическое лечение больных гемофилей. Автореф. канд. дисс., М., 1972.

Полонская Э. Н., Виноградова Ю. Е., Лобанова Н. А. и др. Принцип лечения больных гемобластозами в амбулаторных условиях.— «Тер. архив», 1976, № 8, с. 54.

ВРАЧЕБНАЯ ДЕОНТОЛОГИЯ В ГЕМАТОЛОГИИ

Вопросы нравственности врача, в широком понимании этого слова, рассматривает врачебная этика (от греческого *ethos* — обычай, нрав, характер). Часть врачебной этики составляет медицинская деонтология (от греческого *deon* — должное) — учение о долге, обязанностях всего медицинского персонала.

Начиная с античных времен, врачебной этике придавалось немаловажное значение. Еще в произведениях V—IV в. до н. э. врач изображался доброжелательным, сочувствующим страданиям больного, спокойным и терпеливым.

Элементы врачебной этики в той или иной степени встречались почти на всех этапах развития человеческого общества и они особенно поддерживались прогрессивно настроенными медиками различных стран мира. В дореволюционной России было немало врачей, заслуживших у народа высокий авторитет, деятельность которых характеризовалась глубоким гуманизмом.

В этике советского врача выражены общие черты коммунистической морали, а принципы советской медицинской деонтологии пронизаны идеями гуманизма. В нашей стране трудится большая армия медиков, с честью выполняющих свой высокий врачебный долг, пользующихся заслуженным уважением своих пациентов и отдающих все свои силы делу сохранения их здоровья и жизни.

Главный принцип советского здравоохранения — оказание бесплатной медицинской помощи всему населению, исключает роль материального фактора во взаимоотношениях врача с больным.

Медицинская деонтология включает в себя вопросы взаимоотношения медицинского персонала между собой и поведение их в отношении больных.

Соблюдение принципов врачебной деонтологии является одним из необходимых условий для создания благоприятного климата в трудовом коллективе. Взаимоотношения медицинского персонала между собой должны быть направлены на благо больных, подчинены высоким идеалам служения обществу и развитию медицинской науки. Если доброжелательные и дружественные, но в то же время требовательные и принципиальные, взаимоотношения между врачами и врачей со средним и младшим медицинским персоналом оказывают положительное влияние на весь лечебно-диагностический процесс, то высокомерие, грубость, месть и обман порождают в коллективе антидеонтологические настроения, отрицательно влияющие на его деятельность.

Необходимо всегда помнить, что теплые отношения медицинских работников между собой повышают их авторитет среди больных и доверие к ним. Нельзя у постели больного подрывать авторитет своих коллег, осуждая те или иные назначения, отчи-

тывая их за ошибочные поступки и т. д. Все неудачи необходимо разбирать в сугубо медицинском обществе или в рабочем кабинете.

Врач является примером для среднего и младшего медицинского персонала. Взыскательное, критическое отношение его к себе, своим поступкам позволяет требовать того же от своих младших коллег. Обращение врача с больными, его отношение к ним оказывают влияние на деятельность среднего и младшего медицинского персонала, который является как бы связывающим звеном между врачом и больным.

Поэтому врач обязан учить медперсонал правильному обращению с больными, воспитывать в них доброту, сочувствие к человеку, страдающему тем или иным недугом. Средний и младший медперсонал не должен сообщать больным и их родственникам какие-либо данные, связанные с вопросами диагностики и лечения, ибо эти сведения лучше известны лечащему врачу и только он может дать правильные и исчерпывающие ответы.

Взаимоотношения врачей и больных являются краеугольным камнем медицинской деонтологии. Для врача больной должен быть самым близким человеком, а для больного врач — это человек, на которого больной опирается, которому верит и которому целиком вверяет свою жизнь. Исключительно важным является характер отношений, который устанавливается с момента первого контакта больного с врачом. Подлинное взаимопонимание и доверие возможно при строго дифференцированном подходе к больному. Только тот врач может рассчитывать на успех лечения, который учитывает индивидуальные особенности пациента. Отношение врача тонко чувствует больной, он чутко прислушивается к каждому его слову. Известно сравнение, что слово — это обоюдоострый меч, которым нужно уметь правильно пользоваться, также и слово врача может лечить, но оно может и жестоко ранить.

Поэтому отношения между врачом и пациентом должны складываться так, чтобы больной проникся чувством доверия и был убежден в заинтересованности врача за его судьбу. Академик И. П. Павлов, подчеркивая существенное значение впечатления, производимого врачом на больного, охарактеризовал врачебный облик С. П. Боткина следующими словами: «Его обаяние среди больных постине носило волшебный характер: лечило часто одно его слово, одно посещение больного. Сколько раз приходилось слышать от его учеников — клиницистов печальное признание, что те же рецепты, и, по-видимому, при подобных же случаях, оказывались недействительными у них, делая чудеса в руках учителя».

Весь внешний облик врача, его манера держаться с больными, тон его беседы, его эмоциональное состояние, определяющее характер его поведения в отношении пациента, способны вызы-

вать со стороны больного весьма сильную моральную и эмоциональную реакцию.

Таким образом, вся совокупность поведения врача, его этика должны быть такими, чтобы пациент верил врачу, верил в благоприятный исход заболевания. Это имеет очень большое значение в организации охранительного режима и повышении эффективности лечения.

Немало примеров положительного влияния соблюдения принципов медицинской деонтологии можно привести и из практики врача-гематолога. У одного из наблюдаемых нами больных к агранулоцитозу присоединились сепсис и инфекционный гепатит. Возникла крайне неблагоприятная, угрожающая жизни, ситуация. Благодаря самоотверженным усилиям врачей, применивших все возможные на сегодняшний день средства, удалось вывести больного из критического состояния. Мобилизованная воля больного и его вера в действия врачей явились в данном случае могучими факторами сопротивления тяжелому недугу и сыграли определенную роль в выздоровлении.

Приветливость, высокая культура врача и особенности его характера являются важными факторами лечебного воздействия на больного. Больные, у которых установлен контакт с врачом, аккуратно выполняют его советы, назначения, искренни в своем поведении.

Иногда встречаются больные вспыльчивые, проявляющие неуместную настойчивость в обращении с врачом. Контакт с такими пациентами требует от врача терпения, умения выслушать и понять их, стремясь взвесить не только проявления, обусловленные болезнью, но и особенности человека как личности в их сложном единстве.

Плохой контакт между врачом и больным бывает обычно тогда, когда врач становится на путь официального отношения к своим обязанностям, к своей работе. Больной же ожидает от врача заботы, любви, благоприятных эмоциональных проявлений. Можно себе легко представить разочарование больного, когда его ожидания не оправдываются.

Следует иметь в виду, что у больных с некоторыми заболеваниями системы крови (лейкозы, отдельные формы анемий и геморрагических диатезов), наблюдаются нередко мучительное беспокойство, страх, подавленное настроение. Такие пациенты требуют к себе от медицинского персонала максимума внимания, глубоко переживают из-за мелочей. В то же время, клинический опыт убеждает в том, что и тяжелые хронические больные могут быть сдержанными и адекватными в своем поведении, легко контактными с окружающими.

С точки зрения повседневной лечебной практики, взаимоотношений врача с больными нельзя забывать о возможной агрессивности, которая может быть явной и скрытой. Такие больные требуют к себе особого внимания.

Логический и целенаправленный опрос больного при сборе анамнеза имеет большое значение. Очень важно суметь терпеливо выслушать больного с тем, чтобы он имел возможность изложить все, что ему хочется. При этом врач с большим умением, тактом должен максимально выяснить фантазии, страхи, опасения и другие проявления у больного, сопряженные с болезнью. После такой беседы больные обычно говорят: «Как добросовестно, внимательно меня выслушал врач». А это, несомненно, способствует созданию благоприятного психологического контакта между врачом и больным. Академик И. А. Кассирский не раз вспоминал, как его учитель, основоположник отечественной гематологии А. Н. Крюков, часами беседовал со своими пациентами, до тонкостей знал анамнез их жизни и заболевания и потому пользовался безграничным доверием больных.

Многие больные интересуются медицинской литературой, особенно в области той болезни, которая их беспокоит. Они нередко задают вопросы, касающиеся особенностей течения болезни, избранного метода лечения, прогноза, возможности и необходимости применения новых лекарственных средств. Здесь ответы врача должны быть высококвалифицированными, но без лишней детализации, с учетом психики больного, его реакций на болезнь. К участию в обсуждении принимаемого решения должны быть очень осторожно привлечены сам больной и его близкие как в отношении хирургического вмешательства, так и лекарственной терапии (полихимиотерапии и др.).

Надо воздерживаться от рекомендаций добыть любым путем лекарства, которых в данный момент нет в аптечной сети. Это может вызвать беспокойство больного, смятение, излишнюю суету у родственников и недоверие к ранее примененному лечению. Хорошо, например, известно существование первичной резистентности злокачественного процесса к различным химиотерапевтическим препаратам — ситуации, в которой не эффективны ни отечественные, ни заграничные лекарства. И тем не менее, врач, стремясь оказать помощь больному, подбирает те или иные комбинации лекарств, сочетая их с другими возможными методами терапии, борясь за каждый день жизни больного.

Важнейшим проявлением морального долга врача является сохранение медицинской тайны. Этому уделяется большое внимание в Основах законодательства Союза ССР и Присяге врача Советского Союза. Медицинские работники ответственны за сохранение сведений о болезни, а также ставших им известными интимной и семейной сторон жизни больного.

Неправильное представление больного о своей болезни может служить препятствием для лечения. В таких случаях врач в доступной форме обязан разъяснить больному характер его болезни, проводимые исследования и прогноз. Врач не имеет право сообщать больному диагноз его заболевания, если он не уста-

новлен окончательно. При некоторых, пока еще очень тяжелых заболеваниях, о них вообще не надо говорить больным: Сказать, например, больному, что у него острый лейкоз, значит нанести ему жестокую психическую травму, лишить его надежды на жизнь, на выздоровление. В практике иногда приходится встречаться с больными, которые узнают о том, что они тяжело больны от незадачливых врачей, от недисциплинированных медсестер или прочтя диагноз в истории болезни, хранившейся в легко доступном месте. В таких случаях, разумеется, общение с больными, курация их осложняются и приходится прилагать много усилий, чтобы вновь вселить в больного веру в проводимое лечение.

Для иллюстрации приведем следующий пример.

В приемный покой института гематологии был доставлен больной 28 лет. Сопровождающая его медсестра в присутствии больного сообщила диагноз: «острый лейкоз», больной был потрясен столь неожиданным для него сообщением. Диагноз острого лейкоза не был подтвержден, однако психическая травма была нанесена, что сыграло свою отрицательную роль.

При многих заболеваниях, в том числе и болезнях системы крови, больной находится под наблюдением врача в течение многих лет. Врач становится для него первым другом и советчиком. Больной чувствует, что его жизнь, его здоровье, его судьба в центре внимания врача. Создание подобных благоприятных взаимоотношений способствует более успешному лечению, мобилизации воли, нормализации психического состояния больного. Но такую идеальную ситуацию легко разрушить неосторожным словом, неуместным обсуждением в присутствии больного характера его заболевания, акцентированием внимания на том или ином симптоме, сомнением в правильности установленного диагноза и применяемой терапии другим лечащим врачом. Поэтому говорить с больным нужно так, чтобы сказанное ни в коем случае не вредило, а максимально помогало ему.

Особо необходимо обратить внимание на обоснованность проведения тех или иных сложных медицинских исследований и лечебных мероприятий, а также своевременность их проведения, ибо ожидание процедуры или ответственного исследования могут отрицательно влиять на психику больного.

Большого умения и искусства требует курация больных с тяжелым и неизлечимым недугом. Сообщая такому больному менее опасный диагноз, врач не только утешает и успокаивает его, но и поддерживает в нем огонь жизни и даже трудоспособность. В связи с этим уместно привести следующие слова академика Н. Н. Блохина: «Человеку свойственны желание жить и искать надежду на выздоровление. Надо только стараться поддержать эту надежду». Если пациентом окажется больной врач, то назначения лечащего врача должны осуществляться в решительном, категоричном, но корректном тоне. Больной врач должен убе-

даться, что его обследуют и лечат так же обстоятельно и квалифицированно, как и другого больного.

Важно также подчеркнуть, что все еще ограниченные возможности научной медицины в лечении некоторых заболеваний системы крови (гемобластозов и др.) приводит иногда больных к врачам-гомеопатам или знахарям, от которых они ждут исцеления. Этому способствуют также распространяемая гомеопатами версия о действенности и безвредности применяемых ими средств, стремление знахарей окружить обратившихся к ним больных большим вниманием и видимой заботой, чтобы завоевать доверие. Врач-гематолог должен помнить об этом и вести борьбу с подобными ненаучными деяниями и другими проявлениями невежества в медицине.

Одним из немаловажных факторов успешного лечения является установление нормальных отношений с родственниками больного. Откровенные беседы можно вести только с близкими родственниками больного, причем, сообщая те или иные сведения, необходимо учитывать особенности их психики. Даже при самых драматических ситуациях врач должен ободрять родственников, оставляя им надежду на лучший исход.

Родственники больных умелой моральной поддержкой, самоотверженным уходом за больными всячески способствуют и ускоряют процесс их выздоровления. К сожалению, иногда встречается другая категория близких, родственников, которые беспроблемно вступают в конфликт с медицинским персоналом, указывая на якобы недостаточно квалифицированное лечение, плохой уход и т. д. Хороший врач умеет в таких случаях сохранить выдержку и терпение в разговорах с родственниками, и их недостойное поведение не будет отражаться на его взаимоотношениях с больным.

Следует также отметить, что иногда слово медицинского персонала, его действия могут способствовать развитию болезненного явления, получившего название ятрогенного (от греческих слов *iatros* — врач и *genno* — произвожу). Причины, обуславливающие развитие ятрогенных заболеваний, весьма многообразны. Порою встречаются больные, которые обращаются к врачу с просьбой рассказать всю правду об их болезни и при этом стараются убеждать в стойкости своего характера, позволяющей перенести любые неожиданности и тяжелые сообщения. В таких случаях от врача требуется быть на должной профессиональной высоте и ограничиться сообщением только нужных для больного сведений.

Неосторожное и необдуманное слово медицинского персонала, выдаваемые на руки больному соответствующие справки, выписки, лабораторные анализы и т. п. иногда невольно вызывают у больного ряд новых болезненных симптомов или поддерживают уже существующие, тем самым воздействуют отрицательно и на психику больного.

В. А. Гиляровский отмечал, что «у молодых врачей иногда наблюдается желание импонировать своей ученостью: часто они сообщают больному излишние подробности о его болезни, применяя специальные термины».

Иногда приходится слышать от врачей некоторые необдуманные выражения и реплики, адресованные больным, которые вызывают у них испуг и тяжелую затяжную невротическую реакцию.

Развитие ятрогенных явлений может быть исключено при осмотрительном, тактичном отношении медицинского персонала к больным.

В эпоху научно-технической революции имеется большая тенденция к специализации во многих сферах нашей деятельности. В настоящее время в медицине насчитывается более 170 узких специальностей, куда относится и гематология. Однако это не значит, что врачи той или иной специальности должны ограничиваться освоением последних достижений только своей отрасли. Им надлежит быть знакомым со специальными знаниями и по смежным дисциплинам, новейшими данными в области социологии, психологии и других наук, изучающих личность. Особо важное значение имеет постоянное изучение врачами основ марксистско-ленинской философии.

Таким образом, врачебная деонтология, которую образно называют душой медицины и мудростью врачевания, обязывает советских врачей не только знать свое дело, но и любить его, отдавать ему все, что можно, воспитывая в себе чувство большой ответственности перед возложенными на него важными задачами, проявляя чуткое, гуманное отношение к больным.

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Билибин А. Ф. О некоторых философско-психологических аспектах врачебной деонтологии. «Советская медицина», 1972, № 2, с. 52.

Билибин А. Ф., Царегородцев Г. И. О клиническом мышлении. М., 1973.

Блохин Н. Н. Деонтология в онкологии. М., 1977.

Вагнер Е. А., Росновский А. А., Ягупов П. Д. О самовоспитании врача. М., 1971.

Вайл С. С. Некоторые вопросы врачебной деонтологии. Л., 1969.

Германов В. А. Деонтология в современной клинической гематологии. — В сб.: Вопросы обследования и лечения больных с заболеваниями системы крови, Л., 1975, с. 3—4.

Гиляровский В. А. О взаимоотношениях соматического и психического в медицине, «Врачебное дело», 1947, № 8.

Гиляревский С. А., Тарасов К. Е. Этика советского врача. М., «Медицина», 1979.

Глязер Г. О мышлении в медицине (пер. с немецкого). М., 1969.

Громов А. П. Современные вопросы врачебной этики и деонтологии. «Советская медицина», 1972, № 2, с. 775.

Громов А. П. Права, обязанности и ответственность медицинских работников, М., 1976.

Калинин М. И. О медицине и здравоохранении. М., 1962.

- Лебединский М. С. Очерки психотерапии. М., 1971.
- Носов С. Д. Вопросы деонтологии в научно-исследовательской работе врача. М., 1975.
- Огарков И. Ф. Врачебные правонарушения и уголовная ответственность за них. М., 1966.
- Петров Б. Д. Врач, больные и здоровые. М., 1972.
- Платонов К. И. Слово как физиологический и лечебный фактор. М., 1962.
- Преображенский Б. С. Этика советского врача и вопросы деонтологии. «Клиническая медицина», 1964, № 17, с. 3.
- Спесивцева В. Г. Вопросы врачебной деонтологии. «Советская медицина», 1972, № 2, с. 57.
- Сырнев В. М., Чикли С. Я. Врачебное мышление и диалектика (источники врачебных ошибок). М., 1971.
- Тареев Е. М. Проблема ятрогенных болезней. «Тер. архив», 1978, № 1, с. 3—12.
- Чеботарева Э. П. Врачебная этика, М., 1970.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

А

- Агглютинины 55
 Агглютиногены 55
 Агранулоцитоз 460
 — патогенез 460
 — клиника 461
 — течение 461
 — лечение 464
 Анемии 464
 — гемолитические (наследственные) 349
 — — обусловленные патологией мембраны эритроцитов 352
 — — микросфероцитоз 358
 — — — клиника 358
 — — — диагностика 358
 — — — лечение 358
 — — эллиптоцитоз 358
 — — — распространенность 358
 — — — патогенез 358
 — — — диагностика 359
 — — — лечение 360
 — — стоматоцитоз 360
 — — сочетающаяся с отсутствием резус-антигенов 361
 — — акаптоцитоз 361
 — — обусловленные дефицитом ферментов (энзимопатии) 362
 — — — вследствие дефицита активности глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы 362
 — — — — распространение 362
 — — — — этнология 363
 — — — — патогенез 365
 — — — варианты дефицита глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы 366
 — — — генетика недостаточности глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы 367
 — — — — клинические варианты 365
 — — — — диагностика 369
 — — — — дифференциальная диагностика 371
 — — — — фаунизм 372
 — — — вследствие дефицита активности 6-фосфоглюконатдегидрогеназы 373
 — — — вследствие дефицита активности пируваткиназы 373
 — — — патогенез 374
 — — — диагностика 374
 — — — вследствие дефицита активности ферментов из системы глутатиона 374
 — — — диагностика 375
 — — — обусловленные нарушением синтеза гемоглобина (гемоглобинопатии) 375
 — — — — распространенность 375
 — — — — строение гемоглобина 377
 — — — — генетическая регуляция синтеза гемоглобина 377
 — — — — генетические основы гемоглобинопатии 378
 — — — классификация 379
 — — — серповидноклеточная болезнь 380
 — — — — этнология, патогенез 380
 — — — — диагностика 381
 — — — — клиника 381
 — — — — варианты 385
 — — — — лечение 386
 — — — — талассемия 386
 — — — — классификация 387
 — — — — Бета-талассемия 387
 — — — — — гомозиготная 387
 — — — — — гетерозиготная 390
 — — — — — A_2 390
 — — — — — $F(\delta\beta)$ 390
 — — — — — A_2F 390
 — — — — Альфа-талассемия 392
 — — — — наследственное перси-

- стирование фетального гемоглобина 394
- — — — лечение 397
- — — — обусловленные носительством нестабильных гемоглобулинов 395
- — — — диагностика 395
- — — — лечение 397
- гемолитические (приобретенные) 397
- — аутоиммунные 397
- — — — распространенность 397
- — — — этиология и патогенез 398
- — — — классификация 399
- — — — обусловленные неполными тепловыми агглютинами 400
- — — — обусловленные тепловыми гемолизинами 402
- — — — обусловленные холодowymi агглютинами 402
- — — — пароксизмальная холодовая гемоглобинурия 403
- — — — — диагностика 404
- — — — обусловленные эритроопсонинами 404
- — — — — диагностика 405
- — — — обусловленные приемом лекарств 406
- — — — — лечение 408
- — пароксизмальная ночная гемоглобинурия 412
- — — — этиология и патогенез 412
- — — — клиника 412
- — — — — периферическая кровь 413
- — — — — костный мозг 414
- — — — — лабораторные данные 415
- — — — — лечение 415
- гипопластические 445
- — эпидемиология 445
- — этиология 445
- — патогенез 446
- — классификация 449
- — диагностика 449
- — геморрагический синдром 449
- — периферическая кровь 449
- — костный мозг 449
- — дифференциальная диагностика 452
- — — — лечение 453
- — — — прогноз 455
- — — — у детей 456
- — — — — дизэритропоэтические 426
- — — — — типы (формы) 427
- — — — — мегалобластные 416
- — — — — пернициозная 416
- — — — — этиология и патогенез 416
- — — — — диагностика 418
- — — — — клиника 418
- — — — — кровь и костный мозг 419
- — — — — лечение 421
- — — — — дифференциальная диагностика 423
- — — — — агастральная 423
- — — — — спру 424
- — — — — при дифиллоботриозе 425
- — — — — железодефицитные 324
- — — — — этиология 328
- — — — — экзогенный дефицит железа 329
- — — — — кровопотери 329
- — — — — недостаток железа в пище 329
- — — — — анкилостомы 330, 340
- — — — — эндогенный дефицит железа 330
- — — — — рост 330
- — — — — беременность 330, 342
- — — — — лактация 330, 342
- — — — — ювенильный хлороз 330, 342
- — — — — диагностика 332
- — — — — клиника 332
- — — — — периферическая кровь 336
- — — — — костный мозг 336
- — — — — дифференциальная диагностика 337
- — — — — постгеморрагические 329, 339
- — — — — — хроническая 329, 339
- — — — — — острая 329, 339
- — — — — грыжа пищеводного отверстия диафрагмы 339
- — — — — агастральная 331
- — — — — энтерогенная 340
- — — — — алиментарная 341
- — — — — лечение 344
- — — — — ферротерапия 344
- — — — — гемотерапия 348
- — — — — диеты 348
- Антигены гистосовместимости 71
- — полиморфноядерных лейкоцитов 71, 73
- — плазменных белков 68
- — тромбоцитов 71, 74
- — тканевой несовместимости 71
- Антирезус-антитела 61
- Антилейкоцитарные антитела 79, 81
- Асептический блок 465
- — принципы работы 465
- Афибриногенемия врожденная 514
- — — — — этиология и патогенез 514
- — — — — клинические проявления 514
- — — — — данные лабораторных исследований 514
- — — — — лечение 514

Б

- Березовского—Штернберга клетки 269
- Бласттрансформация 74

В

- Вазопатии 515
- Васкулит геморрагический 515
 - — этиология и патогенез 515
 - — классификация 516
 - — клиника 517
 - — лабораторные данные 517
 - — дифференциальный диагноз 518
 - — лечение 518
- Верльгофа болезнь (см. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура) 494
- Виллебранда болезнь 491
 - — этиология и патогенез 491
 - — классификация 491
 - — клиника 492
 - — геморрагический синдром 492
 - — лабораторные данные 492
 - — дифференциальная диагностика 492
 - — лечение 493

Г

- Гематология 5
 - клиническая 5
 - история развития 6
 - теоретические основы 6
 - — — теория унитарная 6
 - — — учение о гемобластозах 6
 - — — основные проблемы изучения метода клонирования 6
 - радиационная 5
 - иммунологическая 5, 55
 - функциональная 12
- Гемолитическая болезнь новорожденных 62
- Генетика групп крови 55
- Генетика HLA 71, 72
- Генная частота 102
- Генетика 98
 - гематологическая 5, 98
- Гемоглобин 377
 - строение 377
 - синтез 377
- Гемобластоzy 110
 - этиология и патогенез 111
 - эпидемиология 117
- Гемоглобинопатии (см. Наследственные анемии, обусловленные нарушением синтеза гемоглобина) 375

Гемофилия 502

- эпидемиология 502
- этиология и патогенез 502
- классификация 504
- геморрагический синдром, 505
- гемартроз 505
- классификация артропатий 504
- лабораторные данные 503
- течение 506
- лечение 506, 507

Генетика в гематологии 98

Гиподиплоидия 150

Гипердиплоидия 151

Гипопроракцелеринемия 512

Гипопротромбинемия 512

Гипопротромбинемия 511

- патогенез 511
- клиника 511
- лабораторные данные 511
- дифференциальная диагностика 511
- лечение 511

Гистоцитозы 320

Гоше болезнь 316

- — клиника 316
- — диагностика 316, 317
- — лечение 318
- — прогноз 318

Гранулоциты 34

- морфология и физиология 34, 35
- сегментоядерные 34
- эозинофильные 34
- базофильные 34
- срок жизни 36

Группа крови 55

Д

Даффи система антигенов (Даффи) 65

Дентология 564

Дефицит врожденный фибриностабилизирующего фактора 516

- патогенез 516
- клиника 516
- лечение 516

Дефицит факторов II, V, VII, X

- — — гипопротромбинемия (II) 511
- — — гипопроакцелеринемия (V) 512
- — — гипопроконвертинемия (VII) 512
- — — наследственная недостаточность фактора X (фактор Стюарта—Прауэра) 513
- Диатезы геморрагические 485
- Дизэритропоэз (см. Дизэритропоэти-

ческие анемии) 426
Диспансеризация 555
— причины 556
— этапы 556
— отдельных нозологических форм 556, 559

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание 520
— патогенез 520, 521
— диагностика 522
— клиника 522
— лечение 522
Дифференцировка клеток 25

Ж

Железо 324
— роль в эритропоэзе 328
— метаболизм 324
— содержание в организме 325
— всасывание — регуляция 327

И

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура 494
— — заболеваемость 495
— — этиология и патогенез 495
— — классификация 497
— — клиника 497
— — периферическая кровь и костный мозг 498
— — диагностика 498
— — дифференциальная диагностика 499
— — лечение и прогноз 500
Иммуноглобулины — характеристика 91
Иммуноглобулины IgG класса 92
Ингибитор миграции макрофагов 89
Индекс метки митотический 15
Интерфаза 13

К

Келл система антигенов 64
Клетки родоначальные (стволовые) 18
— — морфокинетическая характеристика 19
— — методы изучения 18
— — идентификация 18
Коагулопатии 502
Колониеобразующая клетка 21
— — структура 21, 22
Костный мозг 10
— — периоды эмбрионального развития 10, 11
— — строение 11

Кроветворение 6, 12
— теория 6
Кровяные химеры 56

Л

Легких цепей болезнь (миелома Бенс-Джонса) 242, 253
Легкие цепи иммуноглобулинов 242
Лейкемоидные реакции 304
Лейкозы 128
— этиология 112
— физические лейкозогенные факторы 113
— химические лейкозогенные факторы 113
— генетические факторы 116
— ионизирующая радиация 113
— вирусная теория 114
— исследования цитохимические 7, 139
— — цитогенетические 7, 146
— — морфометрические 152
— хромосомные аномалии 147
— классификация 128
— острые 132
— — лимфобластный 133, 134
— — — морфологические особенности 141
— — — иммунологическая характеристика 156
— — — цитогенетические особенности 146
— — миелобластный 133, 142
— — — субмикроскопическая структура бластов 142
— — — субпопуляции по активности пероксидазы 144
— — промиелоцитарный 134, 144
— — миеломонобластный 134, 144
— — монобластный 134
— — эритромиелоз 145
— — — морфоцитохимические особенности эритроидных клеток 145
— — недифференцированный 145
— — — цитохимическая интактность 145
— — возможности цитологического прогнозирования 154
— — частота различных вариантов заболевания 132
— — клиника 132
— — дифференциальная диагностика 136
— — лечение 174
— — критерии эффективности терапии 187

- — факторы, определяющие выживаемость больных 190
- Лейкоконцентрат 40
- Леттерера—Зиве болезнь 323
 - — патогенез 323
 - — клиника 323
 - — диагноз 323
 - — лечение и прогноз 323
- Лимфогранулематоз 267
 - гистологические типы 269
 - клиника 268
 - периферическая кровь и костный мозг 268
 - диагностика 268
 - дифференциальная диагностика 268
 - лечение 275
 - полихимиотерапия 275
 - — лучевая терапия 275
- Лимфолейкоз хронический 222
 - — эпидемиология 222
 - — этиология и патогенез 222
 - — диагностика 225
 - — дифференциальная диагностика 232
 - — клиника 225
 - — редкие клинические формы 229
 - — лечение 235
 - — — гормоны 238
 - — — цитостатические средства 236
 - — — лучевая терапия 240
 - — — лейкаферез 241
- Лимфомы негранулематозные (неходжкинские) 276
 - — этиология и патогенез 276
 - — классификация 276
 - — гистологические типы заболевания 278
 - — клиника 278
 - — диагностика 287
 - — дифференциальная диагностика 287
 - — — лечение 287
 - — — полихимиотерапия 287
 - — — лучевая терапия 288
 - — — спленэктомия 290
- Лимфопоз 42
- Лимфоциты 42
 - морфология и физиология 42, 43
 - В-фенотип 43
 - Т-фенотип 43
 - большие 46
 - малые 47
- Лимфоплазмоциты 47
- Лучевая болезнь 470
 - — острая 470

- — — патогенез клинических синдромов 470, 476
- — — клиника 471
- — — лечение 477
- — — — показания к пересадке костного мозга 479
- — хроническая 480
- — — периоды заболевания 481
- — — клиника 481
- — — лечение 483, 484

M

- Макроглобулинемия Вальденстрема 254
 - — заболеваемость 254
 - — клиника 255
 - — — поражение почек 255
 - — — гипервискозный синдром 255
 - — — неврологические нарушения 256
 - — — изменения белкового обмена 257
 - — — периферическая кровь и костный мозг 256
 - — диагностика 258
 - — лечение 259
- Медико-генетическое консультирование 105
- Метгемоглобинемия 435
 - наследственные 436
 - приобретенные 438
 - диагностика 436, 438
 - сульфгемоглобинемия 438
 - дифференциальная диагностика 439
 - лечение 440
 - прогноз 441
 - профилактика 441
- Миелолейкоз хронический 196
 - — заболеваемость 196
 - — клиника 197
 - — периферическая кровь 197
 - — костный мозг 198
 - — течение 198
 - — — бластный криз 199
 - — дифференциальная диагностика 200
 - — лечение 202
 - — — цитостатические средства 202, 203
 - — — рентгенотерапия 204
 - — — спленэктомия 205
 - — — лейкаферез 205
 - — — полихимиотерапия 205
- Миелофиброз идиопатический 215
 - — этиология и патогенез 215
 - — клиника 216

- — — периферическая кровь 217
- — — костный мозг 218
- — диагностика 220
- — дифференциальная диагностика 220
- — лечение 221
- Микроокружение 21
- Митозы 13, 14
- Митотический индекс 15
 - эритробласты базофильные 16
 - эритробласты полихроматофильные 16
 - действительный 16
- Множественная миелома 244
 - — этиология, патогенез 244
 - — клиника 244
 - — — периферическая кровь 248
 - — — костный мозг 249
 - — белковые нарушения 250
 - — диагностика 251
 - — лечение 251
- Мононуклеоз инфекционный 307
 - эпидемиология 307
 - этиология 307
 - клиника 308
 - терапия 311
 - осложнения 312
 - периферическая кровь 308
 - костный мозг 309
 - диагностика 310
 - дифференциальная диагностика 310
 - лечение 311
- Моноцитарный лейкоз хронический 205
 - — клиника 205
 - — периферическая кровь и костный мозг 205, 206
 - — диагностика 206
 - — лечение 207
 - — — гормональная терапия 207
 - — — химиотерапия 207
 - — — гемотерапия 207
- Мошковица болезнь (см. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура) 523
- Мутации 101
 - генные 102
 - хромосомные 102
 - геномные 102

Н

- Наследственность, сцепленная с полом 100
 - доминантная 100
 - рецессивная 100
- Нейролейкоз 159
 - клиника 159

- лечение 160
- — химиотерапия 183
- — лучевая терапия 184
- — профилактика 184
- Ниманна—Пика болезнь 318
 - — этиология и патогенез 318
 - — клиника 318
 - — лечение 319

П

- Патоморфоз острых лейкозов 156
- Пельгеровская аномалия ложная 107
- Перекрест хромосом (кроссинговер) 101
 - — ординарный 101
 - — двойной 101
 - — множественный 101
- Понятие
 - «лейкемодидные реакции» 304
 - «система крови» 5
 - «наследственность» 98
 - «генетика» 98
- Порфирии 441
 - наследственные
 - — эритропоэтическая порфирия 442
 - — — протопорфирия 442
 - — — копропорфирия 443
 - — печеночные 443
 - — острая перемежающаяся 443
 - — поздняя кожная форма 443
 - — смешанный тип 444
 - — приобретенные 444
- Предлейкозные состояния 299
- Пролиферативная активность клеток — суточные ритмы 15
- Пункция стерильная 12

Р

- Рандю—Ослера болезнь (наследственная геморрагическая телеангиэктазия) 518
 - — этиология и патогенез 518
 - — клиника 519
 - — диагностика 519
 - — дифференциальная диагностика 519
 - — лечение 520
- Резус-система антигенов 60

С

- Система РАСК 486
- Спру (см. Мегалобластные анемии) 424

Строение гемоглобина (см. Гемоглобин)
— анаэробный путь гликолиза 361
— патогенез идиопатической тромбоцитопенической пурпуры 497
— пентозофосфатного пути гликолиза 365
— процесса свертывания крови 486
— синтеза гемоглобина

Т

Талассемия (см. Анемии гемолитические наследственные) 386
Телеангиэктазия геморрагическая наследственная (см. Рандю—Ослера болезнь) 518
Тимусзависимый лимфоцит 43
Тимуснезависимый лимфоцит 43
Тканевое типирование 77
Трансплантация костного мозга 544
Трансфузионная терапия 527
— — анемии 534
— — депрессии кроветворения 537
— — гемобластозов 538
— — геморрагических диатезов 534
Тромбастения Глашманна 489
— — этиология и патогенез 489
— — формы заболевания 489
— — клиника 489
— — течение 490
— — диагностика 490
— — дифференциальная диагностика 490
— — лечение 490
Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (б-нь Мошковнца) 523
— — — заболеваемость 523
— — — патогенез 523
— — — клиника 523
— — — лечение 524
— — — прогноз 524
Тромбоцитодистрофия геморрагическая 493
— — этиология и патогенез 493
— — диагностика 494
— — лечение 494
Тромбоцитопатии 487
Тромбоциты 33
— морфология и физиология 91
Тяжелые цепи иммуноглобулинов 261
Тяжелых цепей болезнь 261
— γ -тяжелых цепей 261
— — гистологическая картина 261, 262
— — клиника 262

— — диагностика 262
— — лечение 262
— α -тяжелых цепей 262
— — эпидемиология 263
— — клиника 263
— — гистологическая картина 263
— — рентгенологические данные 263
— — лечение 263
— μ -тяжелых цепей 263

Ф

Фаза синтеза ДНК 14
Фибринстабилизирующего фактора врожденный дефицит (см. Дефицит врожденный фибринстабилизирующего фактора) 516
Фрагмент Fab иммуноглобулинов 92
Фрагмент Fc иммуноглобулинов 92
Фрагмент Fd иммуноглобулинов 92

Х

Хенда—Шюллера—Кричана болезнь 321
— — клиника 322
— — гемопоз 322
— — лечение 322
— — прогноз 322
Хелперы лимфоциты 325

Ц

Цитостатическая болезнь 460
— — клиника 402
— — лечение 464

Э

Эллиптоцитоз наследственный (см. Анемии гемолитические наследственные) 358
Эозинофильная гранулема костей (болезнь Таратынова) 320
— — — клиника 320
— — — течение 320
— — — цитоморфологические данные 321
— — — лечение 321
Эритремия 207
— эпидемиология 207
— этиология и патогенез 207
— классификация 208
— клиника 208
— периферическая кровь и костный мозг 209, 210

- дифференциальная диагностика 210
- лечение 213
- прогноз 213
- Эритробластофтиз 457
 - формы 457
 - клиника 458
 - диагностика 458
 - лечение 459

- Эритропоэз неэффективный 426
- Эритроцит 29
 - форма 30
 - размеры 30, 32
 - строение мембраны 31
 - срок жизни 33
 - внутриклеточный обмен 32
- Эритроцитозы вторичные 212

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие О. К. Гаврилов	3
ОБЩАЯ ЧАСТЬ	5
Наука о болезнях системы крови — один из разделов гематологии. Ф. Э. Файнштейн	5
Современное представление о нормальном гемопоэзе. Г. И. Козинец	10
Основная литература	53
Иммуногематология. Е. А. Зотиков	55
Основная литература	97
Генетика в гематологии. С. М. Бахрамов	98
Основная литература	108
СПЕЦИАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	
Гемобластозы. Ф. Э. Файнштейн, М. П. Хохлова, Г. И. Козинец	110
Общее представление об этнологии и патогенезе гемобластозов	111
Эпидемиология гемобластозов	117
Лейкозы	128
Классификация лейкозов	128
Острые лейкозы	132
Хронические лейкозы	196
Хронический миелолейкоз	196
Хронический моноцитарный лейкоз	205
Эритремия	207
Идиопатический миелофиброз	215
Хронический лимфолейкоз	222
Парапротеинемические гемобластозы	242
Множественная миелома	244
Макроглобулинемия Вальденстрема	254
Болезни тяжелых цепей	261
Злокачественные лимфомы	264
Лимфогранулематоз	267
Злокачественные негранулематозные лимфомы	276
Основная литература	291
Предлейкозные состояния. Ф. Э. Файнштейн	299
Основная литература	301
Лейкемоидные реакции. Ф. Э. Файнштейн	304
Основная литература	306
Инфекционный мононуклеоз. Ф. Э. Файнштейн, М. П. Хохлова	307
Основная литература	312

Эссенциальная тромбоцитемия. Ф. Э. Файнштейн	312
Основная литература	315
Заболевания моноцитарно-макрофагальной системы. Ф. Э. Файнштейн .	310
Болезнь Гоше	316
Болезнь Ниманна—Пика	318
Гистиоцитозы	320
Эозинофильная гранулема костей	320
Болезнь Хенд—Шюллера—Крисчена	321
Болезнь Литтера—Зиве	323
Основная литература	323
Анемии. С. М. Бахрамов, Ф. Э. Файнштейн, Г. И. Козинец, М. П. Холова	324
Железодефицитные анемии	324
Хроническая постгеморрагическая анемия	339
Анемия при грыже пищеводного отверстия диафрагмы	339
Анкилостомная анемия	340
Энтерогенная анемия	340
Алиментарная анемия	341
Ювенильный хлороз	342
Анемия беременных и кормящих женщин	343
Лечение железодефицитных анемий	344
Гемолитические анемии	349
Наследственные анемии, обусловленные патологией мембраны эритроцитов	352
Наследственный микросфероцитоз	352
Наследственный эллиптоцитоз	358
Наследственный стоматоцитоз	360
Анемия, сочетающаяся с отсутствием резус-антигенов	361
Наследственный акантоцитоз	361
Наследственные анемии, обусловленные дефицитом ферментов (энзимопатии)	362
Анемия вследствие дефицита активности глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы	362
Анемия вследствие дефицита активности 6-фосфоглюконат-дегидрогеназы	373
Анемия вследствие дефицита активности пируваткиназы	373
Анемия вследствие дефицита активности ферментов из системы глутатиона	374
Наследственные анемии, обусловленные нарушением синтеза гемоглобина (гемоглобинопатии)	375
Серповидноклеточная болезнь (гемоглобиноз S)	380
Талассемия	386
Анемии, обусловленные присутствием нестабильных гемоглобинов	395
Приобретенные гемолитические анемии	397
Аутоиммунные гемолитические анемии	397
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы—Микели)	412
Мегалобластные анемии	416
Пернициозная анемия	416
Агастральная анемия	423
Спру	424
Анемия при дифиллоботриозе	425
Дизэритропоэтические анемии	426
Основная литература	429
Метгемоглобинемии. С. М. Бахрамов	435
Основная литература	441

Порфирия. Ф. Э. Файнштейн	441
Основная литература	444
Депрессия гемопоэза. Ф. Э. Файнштейн	445
Гипопластические анемии	445
Эритробластофтиз	457
Агранулоцитозы и цитостатическая болезнь	460
Асептический блок	465
Основная литература	467
Лучевая болезнь. Ф. Э. Файнштейн	470
Основная литература	485
Геморрагические диатезы. Ф. Э. Файнштейн	485
Тромбоцитопатии	487
Тромбастения Гланцмана	489
Болезнь Виллебранда	491
Геморрагическая тромбоцитодистрофия	493
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура и симптоматические тромбоцитопении	494
Коагулопатии	502
Гемофилия	502
Дефицит факторов II, V, VII, X	510
Врожденная афибриногенемия	513
Врожденный дефицит фибриностабилизирующего фактора	514
Вазопатии	515
Геморрагический васкулит	515
Наследственная геморрагическая телеангиэктазия	518
Диссеминированное внутрисосудистое свертывание	520
Диссеминированное внутрисосудистое свертывание как синдром	520
Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура	523
Основная литература	524
Трансфузионная терапия. Ф. Э. Файнштейн, Е. А. Зотиков	527
Основная литература	541
Трансплантация костного мозга. Ф. Э. Файнштейн	544
Основная литература	554
Вопросы диспансеризации гематологических больных. Ф. Э. Файнштейн	555
Основная литература	563
Врачебная деонтология в гематологии. С. Б. Бахрамов	564
Основная литература	570
Предметный указатель	572

ФИЛЯ ЭЛЬЕВИЧ ФАЙНШТЕЙН,
заслуженный деятель науки РСФСР,
доктор медицинских наук, профессор,
ГЕННАДИЙ ИВАНОВИЧ КОЗИНЕЦ,
доктор медицинских наук, профессор,
САИДЖАЛАЛ МАХМУДОВИЧ БАХРАМОВ,
кандидат медицинских наук,
МАРГАРИТА ПЕТРОВНА ХОХЛОВА,
доктор медицинских наук, профессор

БОЛЕЗНИ СИСТЕМЫ КРОВИ

Издательство «Медицина» УзССР, 700129, Ташкент, Навои, 30.

Редактор М. В. Наклескина, В. Н. Рыбакова
Художник А. Ахмеджанов
Худ. редактор Д. А. Файзирахманов
Технический редактор Н. И. Сорокина
Корректор И. Касилова

ИБ № 398

Сдано в набор 22.04.80. Подписано в печать 08.10.80. Р-09156. Формат 60×90^{1/16}. Гарнитура литературная. Печать высокая. Бумага № 1. Усл. печ. л. 36,5+вкл. 0,5. Уч. изд. л. 38,24+вкл. 0,35. Изд. № 239—78. Тираж 10 000.

Заказ № 293. Цена 2 р. 50 к.

Типография № 3, цех № 1 Ташкентского полиграфического производственного объединения «Матбуот» Государственного комитета УзССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. Ташкент, Радиальный пр., 10.

В 1981 г. издательство «Медицина» УзССР выпускает в свет монографию на русском языке/ «Цитофункциональные аспекты гемопоэза при некоторых патологиях желудочно-кишечного тракта».

Авторы.: ТУХТАЕВ К. Р., ЗУФАРОВ А. К., КУРБАНОВ Р. К.

В монографии приведены результаты изучения цитофункциональных аспектов гемопоэза при оперативных удалениях отдельных отрезков желудочно-кишечного тракта в эксперименте, а также клинические наблюдения до и после операции за больными с язвенной болезнью желудка, с резекцией тонкой кишки и заболеваниями печени.

Книга рассчитана на морфологов, гастроэнтерологов и гематологов.

Заказы следует присылать по адресу: 700129, гор. Ташкент, 3-129, ул. Навои, 30. Узбекское объединение книжной торговли.

Заказы выполняются почтой наложенным платежом.

Адрес магазина «Книга — почтой»: 700122, гор Ташкент, 122 ул. Волгоградская, 10-А.

Адрес специализированного магазина «Соғлиқ» («Здоровье»): гор. Самарканд, 3. ул. К. Маркса, 110, книжный магазин № 16.

2850k

