

НИЖЕГОРОДСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ  
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

**С.А. Волкова, Н.Н. Боровков**

# **ОСНОВЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ**

*Учебное пособие*

*Рекомендовано Учебно-методическим объединением  
по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России  
в качестве учебного пособия для студентов, обучающихся  
по специальностям: 06010165 — Лечебное дело,  
06010365 — Педиатрия*

Нижний Новгород  
Издательство **НиЖМА**  
2013

УДК 616.15(075)  
ББК 54.11я73  
В675

Авторы:

С.А. Волкова, доцент кафедры госпитальной терапии, главный гематолог Министерства здравоохранения Нижегородской области;  
Н.Н. Боровков, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии  
НиЖГМА

Рецензенты:

зав. кафедрой внутренних болезней № 1, проректор по лечебной работе РостГМУ, д.м.н. профессор В.П. Терентьев;  
начальник 2-го факультета Института ФСБ России (Нижний Новгород), д.м.н. профессор В.И. Андрухин

**Волкова, С.А.**

**В675** Основы клинической гематологии: учебное пособие / С.А. Волкова, Н.Н. Боровков. — Н. Новгород: Издательство Нижегородской гос. медицинской академии, 2013. — 400 с.  
ISBN 978-5-7032-0882-3

Клиническая гематология как раздел внутренних болезней изучается в рамках госпитальной терапии и госпитальной педиатрии — дисциплин профессионального цикла основных образовательных программ медицинских вузов по специальностям «лечебное дело», «педиатрия». В первой части пособия представлены анатомо-физиологические, лабораторно-диагностические аспекты системы кроветворения и гемостаза с описанием клинических синдромов и соответствующих им алгоритмов диагностики; во второй части — наиболее часто встречающиеся заболевания крови, относящиеся к общей гематологии: анемии и болезни гемостаза; в третьей — онкогематологические заболевания: миелоидные и лимфоидные новообразования. Заболевания крови описаны по единому плану на основе синдромального принципа с выделением основных механизмов и причин возникновения, клинических проявлений, критериев диагноза и принципов терапии.

Для студентов медицинских вузов, обучающихся по специальностям «лечебное дело» и «педиатрия».

**УДК 616.15(075)**  
**ББК 54.11я73**

© С.А. Волкова, Н.Н. Боровков, 2013  
© Нижегородская государственная  
медицинская академия, 2013

ISBN 978-5-7032-0882-3

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

---

---

АА — апластическая анемия  
АИГА — аутоиммунная гемолитическая анемия  
АЛГ — антилимфоцитарный глобулин  
АФС — антифосфолипидный синдром  
АХЗ — анемия хронических заболеваний  
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время  
БВ — болезнь Виллебранда  
БЕ — Бетезда-единица  
БОЕ — бурст-образующая единица  
БМО — большой молекулярный ответ  
ВК — время кровотечения  
ВКЛ — волосатоклеточный лейкоз  
ВЭБ — вирус Эпштейна–Барр  
Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор  
ГСК — гемопоэтическая стволовая клетка  
ДВККЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома  
ЖДА — железодефицитная анемия  
ИЛ — интерлейкин  
ИНТ — индекс насыщения трансферрина  
ИП — истинная полицитемия  
ИТК — ингибитор тирозинкиназы  
ИТП — иммунная тромбоцитопения  
ИФА — иммуноферментный анализ  
ЛБ — лимфома Беркитта  
ЛЖСС — латентная железосвязывающая способность сыворотки  
ЛИФ — лейкоз-ингибирующий фактор  
ЛМЛ — лимфома из малых лимфоцитов  
ЛМЗ — лимфома из клеток мантийной зоны  
ЛПЛ — лимфоплазмоцитарная лимфома

ЛХ — лимфома Ходжкина  
МБИ — молекулярно-биологическое исследование  
МДС — миелодиспластический синдром  
М-КСФ — макрофагальный колониестимулирующий фактор  
ММ — множественная миелома  
МНО — международное нормализованное отношение  
МОБ — минимальная остаточная болезнь  
МПИ — международный прогностический индекс  
МПН — миелопролиферативное новообразование  
НХЛ — неходжкинские лимфомы  
ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки  
ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз  
ОМЛ — острый миелоидный лейкоз  
ОРЭ — осмотическая резистентность эритроцитов  
ПТВ — протромбиновое время  
ПГО — полный гематологический ответ  
ПДФ — продукты деградации фибрина  
ПМО — полный молекулярный ответ  
ПМФ — первичный миелофиброз  
ПНГ — пароксизмальная ночная гемоглобинурия  
ПЦО — полный цитогенетический ответ  
ПЦР-РВ — полимеразная цепная реакция в реальном времени  
РА — рефрактерная анемия  
РАИБ — рефрактерная анемия с избытком бластов  
РАКС — рефрактерная анемия с кольцевидными сидеробластами  
РБШ-клетки — клетки Рида–Березовского–Штернберга  
РКФМ — растворимые комплексы фибрин-мономера  
рЭПО — рекомбинантный эритропоэтин  
СА — сидеробластная анемия  
СЗП — свежезамороженная плазма  
СМФ — система мононуклеарных фагоцитов  
СКА — серповидноклеточная анемия  
СКВ — системная красная волчанка  
СФ — сывороточный ферритин  
ТАП — тканевой активатор плазминогена  
ТВ — тромбиновое время  
ТКМ — трансплантация костного мозга

ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура  
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии  
ФВ – фактор Виллебранда  
ФЛ – фолликулярная лимфома  
ФНО – фактор некроза опухолей  
ФСК – фактор стволовых клеток  
ХГАБ – холодовая гемагглютининовая болезнь  
ХЛЛ – хронический лимфолейкоз  
ХМЛ – хронический миелолейкоз  
ХММЛ – хронический миеломоноцитарный лейкоз  
ХТ – химиотерапия  
ЦП – цветовой показатель  
ЭМ – эритромаасса  
ЭПО – эритропоэтин  
ЭТ – эссенциальная тромбоцитемия  
CD – cluster differentiation (кластер дифференцировки)  
CIRS – conulative illness rating scale  
ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group  
IPS – International Prognostic Score  
MALT – mucosa associated lymphoid tumor  
TF – tissue factor (тканевой фактор)  
TFPI – Tissue factor pathway inhibitor  
FISH – fluorescence in situ hybridizations

## ПРЕДИСЛОВИЕ

---

Гематология — наука о болезнях крови. Заболевания крови, как правило, проявляются изменением ее состава. Следует помнить, что кровь — это всего лишь зеркало, отражающее процессы, происходящие в кроветворных органах, главным из которых является костный мозг. Изменения состава крови могут быть как обусловлены собственно заболеваниями органов кроветворения, так и носить реактивный характер, т.е. возникать в ответ на различные патологические процессы со стороны других органов и систем.

Понимать механизмы формирования нормального состава периферической крови и причины ее патологических изменений необходимо врачу каждой специальности. Клинический анализ крови входит в стандарт обследования больного на всех этапах оказания медицинской помощи. Базовым навыком врача является умение дать грамотное заключение по анализу крови и рекомендации пациенту в случае обнаружения патологических изменений состава крови.

В предлагаемом пособии изложены сведения о физиологических основах нормального и патологического кроветворения и системы гемостаза, а также представлена диагностическая значимость современных лабораторных методов при диагностике заболеваний крови.

Клиническая гематология как раздел внутренней медицины имеет большие особенности. Часто ее изучение вызывает затруднения у студентов. Это обусловлено, с одной стороны, относительной редкостью отдельных заболеваний крови, а с другой — необходимостью запоминания и понимания большого количества новых терминов, параметров и методов лабораторной диагностики. Как никакой другой раздел внутренней медицины, клиническая гема-

тология очень тесно связана с фундаментальными естественнонаучными дисциплинами, в частности с анатомией, физиологией, патофизиологией, а также с такими базисными разделами биологии, как иммунология, цитогенетика, молекулярная биология. Сегодня диагноз болезни крови, первоначально опиравшийся на клинические симптомы, обусловленные изменениями в составе периферической крови, перешел в разряд диагноза, требующего высокотехнологичной лабораторной диагностики.

С учетом всего этого авторы учебного пособия попытались изложить не только анатомо-физиологические сведения о системе кроветворения и гемостаза, пропедевтические основы гематологии, но и вопросы лабораторной диагностики, включающей морфологические, гемостазиологические, иммунологические, цитогенетические и молекулярно-биологические методы исследования.

Данное пособие предлагает современные алгоритмы диагностики заболеваний крови — от патологического состояния, выявляемого в анализе крови, до окончательного клинического диагноза. Вопросы клинической гематологии освещены на основе синдромального принципа с использованием алгоритмов дифференциальной диагностики. При описании заболеваний крови помимо клинических проявлений выделены лабораторно-инструментальные критерии диагноза на основании современных классификаций: нозологических, прежде всего, ВОЗ-классификации (2008) опухолей гемопоэтической и лимфоидной ткани, классификаций по стадиям и группам риска.

При изложении вопросов терапии представлены современные алгоритмы лечения, лекарственные средства, в соответствии с доступными на сегодняшний день международными рекомендациями, стандартами лечения и оценки результатов терапии.

При создании пособия использованы международные (включая ВОЗ) руководства, классификации, справочники, монографии, научные статьи, опубликованные преимущественно в последние 5 лет.

Пособие снабжено тестовыми заданиями к каждой главе для самоконтроля освоения материала. В приложениях представлена наиболее важная справочная информация.



---

---

Часть 1

**ВВЕДЕНИЕ  
В КЛИНИЧЕСКУЮ  
ГЕМАТОЛОГИЮ**

---

---



## Глава 1

# АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СИСТЕМЫ КРОВЕТВОРЕНИЯ И СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

---

---

### 1.1. Клетки крови

Кровь — это биологическая жидкость организма, состоящая из плазмы и клеток крови. Клетками крови, или форменными элементами крови, являются эритроциты, лейкоциты и тромбоциты.

**Эритроциты**, или «красные кровяные тельца» (Эр, Red Blood Cells, RBC) — безъядерные клетки, имеющие форму двояковогнутого диска. Форма эритроцитов поддерживается благодаря стабилизирующему белку мембраны — спектрину.

Основная функция эритроцитов — транспорт дыхательных газов. Безъядерность эритроцитов и их форма обеспечивают им наиболее оптимальные свойства в процессе газообмена, поддержании деформабельности и осмотической резистентности. Нормальный размер эритроцита составляет 7,5–8,3 мкм; продолжительность жизни — 90–120 дней. Эритроциты обладают антигенными свойствами, на основании которых различают четыре основные группы крови.

Цитоплазма эритроцита на 96% заполнена гемоглобином. Гемоглобин — это хромопротеид, обеспечивающий перенос кислорода из альвеол легких к клеткам всего организма и углекислого газа — от клеток к альвеолам легких. Гемоглобин состоит из гема — небелковой части (комплекс железа и протопорфирина IX) и глобина — белковой части.

Каждая молекула гемоглобина в норме содержит две пары идентичных белковых цепей, обозначаемых буквами греческого алфавита  $\alpha$  и  $\beta$ . Разновидности  $\alpha$ -цепей ( $\zeta$  и  $\alpha$ ) кодированы генами 11-й хромосомы,  $\beta$ -цепей ( $\epsilon$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\beta$ ) — генами 16-й хромосомы. В зависимости от состава  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей различают эмбриональный (Hb Gower 1 —  $\zeta_2\epsilon_2$ , Hb Gower 2 —  $\alpha_2\epsilon_2$ , Hb Portland —  $\zeta_2\gamma_2$ ), fetalный (HbF —  $\alpha_2\gamma_2$ , HbA —  $\alpha_2\beta_2$ ) и гемоглобин взрослых (HbA —  $\alpha_2\beta_2$ , HbA2 —  $\alpha_2\delta_2$ , HbF —  $\alpha_2\gamma_2$ ). Гемоглобин взрослых включает 97% HbA ( $\alpha_2\beta_2$ ), 2,5% HbA2 ( $\alpha_2\delta_2$ ) и 0,5% HbF ( $\alpha_2\gamma_2$ ).

Кроме зрелых эритроцитов в периферической крови в норме можно обнаружить молодые эритроциты — **ретикулоциты**. Это безъядерные клетки с большим количеством РНК и рибосом, имеющие мембранные рецепторы к трансферрину.

Ретикулоциты можно выявить при специальной суправитальной (т.е. без предварительной фиксации клеток) окраске бриллиантовым крезоловым синим. Ретикулоцитарная РНК продолжает производить гемоглобин. На стадии ретикулоцита может вырабатываться до 30% от общего количества гемоглобина в эритроците. Другие 70–80% гемоглобина синтезируются ранее, на преретикулоцитных стадиях дифференцировки клетки. Как только ретикулоцит превращается в зрелый эритроцит, он теряет РНК и с ней способность производить гемоглобин.

На стадии ретикулоцита эритроцит пребывает в течение одного дня в костном мозге и еще одного дня — в периферической крови.

**Лейкоциты**, или «белые кровяные тельца» (Л, White Blood Cells, WBC) — это гетерогенная группа ядросодержащих клеток периферической крови, отвечающих за функцию иммунитета. Лейкоциты в окрашенных по Романовскому мазках крови различаются по форме ядра (округлое или сегментированное), цвету цитоплазмы, наличию или отсутствию зернистости и ее характеру. В зависимости от наличия специфической зернистости все лейкоциты делят на клетки с зернистостью в цитоплазме (гранулоциты) и без зернистости (агранулоциты). Размеры лейкоцитов колеблются между 6 мкм (малые лимфоциты) и 14 мкм (моноциты).

К агранулоцитам относят лимфоциты и моноциты. Цитоплазма этих клеток может содержать небольшое количество неспецифических единичных, чаще мелких, пылевидных, реже крупных, азурофильных (розово-фиолетовых) гранул.

Термином «гранулоциты» называют три вида клеток, различающихся характером специфической зернистости. Обильная мелкая бледно-фиолетовая («нейтрофильная») зернистость типична для нейтрофилов. Крупная необильная, темно-фиолетовая («базофильная») зернистость отличает базофилы. Крупная обильная неравномерная розово-оранжевая, занимающая всю цитоплазму клетки («эозинофильная») зернистость является признаком эозинофилов.

Лейкоциты выполняют защитную функцию в организме (иммунитет). Выделяют два вида иммунитета — специфический и неспецифический.

Одно из проявлений неспецифического иммунитета — способность нейтрофилов, моноцитов и тканевых макрофагов (ими становятся моноциты после выхода за пределы кровеносного русла) фагоцитировать с последующим лизисом микробные объекты, токсины и клеточный детрит. Эозинофилы обеспечивают противопаразитарную защиту и участвуют в аллергических реакциях. Базофилы также участвуют в аллергических реакциях, прежде всего IgE-зависимых.

Лимфоциты реализуют реакции специфического иммунитета (врожденного и приобретенного): гуморального — через синтез В-лимфоцитами иммуноглобулинов классов А, М, G, E, D; и клеточного — посредством многообразных функций Т-лимфоцитов. Приобретенный иммунитет может образовываться естественным путем как исход того или иного инфекционного заболевания, или в результате иммунизации организма.

Продолжительность жизни лейкоцитов, как и их внешний вид и функция, весьма различна. Нейтрофилы циркулируют в крови 4–10 ч, далее выходят в ткани. Моноциты циркулируют в крови 72 ч, далее выходят в ткани, где превращаются в мигрирующие или фиксированные макрофаги. Продолжительность жизни лимфоцитов колеблется от нескольких часов до десятков лет.

**Тромбоциты** (Тр, Platelets, PLT) – третий форменный элемент крови. Они не являются истинными клетками, хотя приравниваются к таковым. Это «кровяные пластинки», или частицы отшнуровавшейся цитоплазмы мегакариоцитов костного мозга. Тромбоциты обладают свойствами адгезии (прилипания), агрегации (склеивания). Они содержат биологически активные вещества, определяющие их участие в механизмах свертывания крови и фибринолиза, в обеспечении ангиотрофической функции. Размер тромбоцитов – 1–2 мкм. Продолжительность жизни составляет 8 суток.

\* \* \*

В норме все клетки периферической крови являются конечными стадиями дифференцировки определенных рядов кроветворения, не способны к делению, имеют ограниченную продолжительность жизни. Исключение составляют моноциты, превращающиеся после выхода из кровяного русла в тканевые макрофаги.

## **1.2. Органы кроветворения и гемопоэз**

Гемопоэз, или процесс образования клеток крови, начинается в раннем эмбриональном периоде. В связи с этим выделяют эмбриональные кроветворные органы (желточный мешок, фетальная печень, селезенка, костный мозг) и органы кроветворения, функционирующие после рождения.

Первые гемопоэтические стволовые клетки появляются в желточном мешке на 3-й неделе эмбриогенеза. На 3-м месяце некоторые из них мигрируют в печень, которая становится главным кроветворным органом плода до момента рождения. С 4-го месяца эмбриогенеза образование клеток крови начинается в костном мозге. Селезенка, лимфатические узлы и тимус также участвуют в кроветворении у плода. Сохранение «спящих» гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в печени, селезенке объясняет факт возникновения очагов экстрамедуллярного кроветворения (кроветворения за пределами костного мозга) при

онкогематологических заболеваниях и вследствие чрезмерной стимуляции гемопоэза.

После рождения единственным местом миелопоэза в норме является красный костный мозг. Под миелопоэзом (или миелоидным кроветворением) подразумевают процесс, в ходе которого в костном мозге образуются и поступают в периферическую кровь эритроциты, тромбоциты, гранулоциты и моноциты.

Процесс лимфопоэза (образования Т- и В-лимфоцитов) после рождения реализуют центральные и периферические лимфоидные органы. Центральными лимфоидными органами являются красный костный мозг и тимус. Последний функционирует как лимфоидный орган до периода половой зрелости. К периферическим лимфоидным органам относятся селезенка, лимфатические узлы, пейеровы бляшки желудочно-кишечного тракта.

**Костный мозг.** Выделяют два типа костного мозга: желтый костный мозг — неактивный в отношении гемопоэза, представлен в основном жиром; и красный костный мозг — собственно гемопоэтический орган.

У новорожденного объем костномозговых полостей составляет 1,6 л и почти на 100% это гемопоэтически активная ткань, или красный костный мозг.

У взрослых общий объем костного мозга достигает примерно 4 л. В процессе роста человеческого организма происходит централизация кроветворения. Гемопоэтическая ткань (красный костный мозг) сохраняется в костях центра скелета: в телах позвонков, костях таза, черепа, ребрах, груди, эпифизах длинных трубчатых костей. Гемопоэтическая ткань у взрослых распределена следующим образом: в костях таза — 40%, в телах позвонков — 28%, в костях черепа — 13%, в ребрах — 8%, в груди — 2%, в эпифизах трубчатых костей — 8%. Остальную часть костномозговых полостей заполняет желтый костный мозг, т.е. жировая ткань. При этом соотношение красного и желтого костного мозга составляет 1:1.

Красный костный мозг структурно подразделяют на два компонента: экстравакулярный, или собственно гемопоэти-

ческую ткань, и васкулярный, состоящий из широких венозных сосудов — синусов (рис. 1.1). Собственно гемопоэтическая ткань представляет собой желеподобный дисперсный материал, расположенный внутри костных трабекул в сети ретикулиновых волокон.

Перфузия костного мозга осуществляется основной питающей артерией и ее малыми терминальными артериолами. Далее по венозным капиллярам кровь собирается через венозные синусоиды в центральный венозный синус. Стенки венозных синусов состоят из трех слоев клеток: эндотелия, базальной мембраны и адвентиции. Эндотелиальные клетки плоские, с сужающимися концами, содержат обычные органеллы. Базальная мембрана схожа с гломерулярной мембраной почек. Адвентициальные клетки имеют широкие отростки, образуя

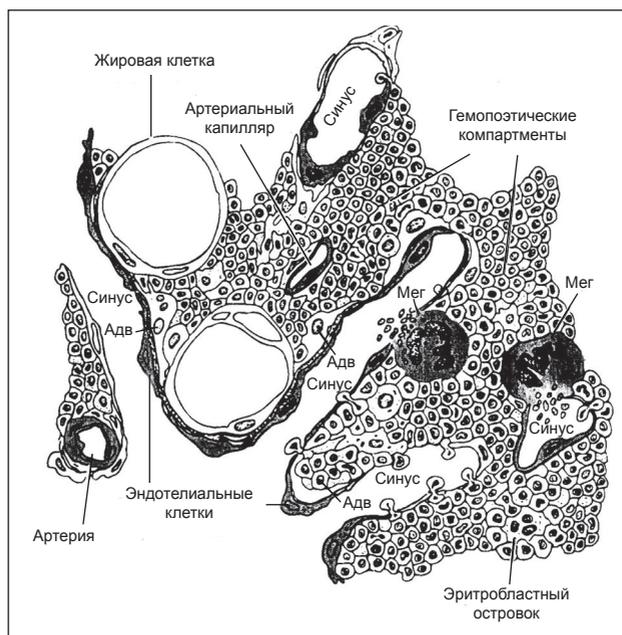


Рис. 1.1. Морфологическая структура костномозговой полости:  
Адв — адвентициальные клетки; Мег — мегакариоциты

щие ретикулум (тонкую сеть волокон соединительной ткани), в котором расположены гемопоэтические клетки. Изменения в адвентициальных клетках влияют на объем гемопоэтического пространства. Адвентициальные клетки могут увеличиваться из-за повышения содержания в них жира и тогда количество гемопоэтических клеток сокращается. Микроскопически это имеет картину превращения красного костного мозга в желтый. В условиях повышенных требований к кроветворению адвентициальные клетки уменьшаются, способствуя расширению гемопоэтического компонента костного мозга.

Гемопоэтические клетки разных линий имеют строго определенный характер расположения. Мегакариоциты лежат близко к адвентициальным клеткам и доставляют тромбоциты прямо в синусы через просветы в их стенках. Эритроциты образуются около стенок синусов, располагаясь в виде эритробластических островков. Эритроциты с усилием проходят через синусоидальные просветы (вдавливаются), освобождаясь при этом от ядер. Гранулоциты лежат дистально от синусов в виде диффузно расположенных отдельных клеток или групп клеток. Молодые лимфоциты образуются на периферии костномозговой полости и двигаются по направлению к центру. Лимфоциты располагаются одиночно или малыми группами около стенок синусов. Лимфоциты не накапливаются в костном мозге за исключением коротких периодов непосредственно перед выходом в циркуляцию. Распознаваемых лимфоидных фолликулов в нормальном костном мозге нет.

**Тимус** — лимфоэпителиальный орган, расположенный в верхнем средостении. Как и костный мозг, тимус является центральным лимфоидным органом.

Тимус окружен фиброзной капсулой, нити которой (трабекулы) пронизывают паренхиму органа, разделяя его сначала на две доли, потом на дольки. Долька — основная анатомическая единица органа. Гистологически в дольке выделяют кору, состоящую на 80–85% из лимфоцитов, и центральную часть, или мозговой слой, состоящий на 80–85% из эпителиальных клеток.

Лимфоидные клетки тимуса представлены Т-лимфоцитами. Субкапсулярная зона коры содержит крупные активно

делящиеся бластные клетки костномозгового происхождения с темно-синей цитоплазмой. По мере созревания они мигрируют в глубокие слои коры, превращаясь в неделящиеся малые тимоциты. Мозговой слой содержит тимоциты средних размеров. Кроме того, полагают, что Т-лимфоциты коркового вещества могут мигрировать в кровоток, не заходя в мозговое вещество. С током крови они попадают в периферические органы лимфоцитопоеза — лимфатические узлы и селезенку, где созревают до терминальных стадий дифференцировки.

Нелимфоидные клеточные элементы тимуса представлены гетерогенной группой эпителиальных клеток. Эти клетки коры, имеющие цитоплазматические отростки длиной до 25 мкм, известны как дендритические эпителиальные клетки.

Начиная с пубертатного возраста тимус подвергается инволюции, характеризующейся потерей кортикальных тимоцитов, атрофией эпителиальных клеток и их жировым замещением. К 40–45 годам более чем 50% тимуса заполняет жировая ткань. Но жир располагается пока вне паренхимы органа, отделен от лимфоэпителиального компонента слоем эпителиальных клеток или базальной мембраной. Кроме хронической возрастной инволюции, тимус может подвергаться и активной инволюции в результате стресса или действия глюкокортикостероидов.

**Селезенка** — лимфоретикулярный орган, относящийся к периферическим лимфоидным органам. Структурно в селезенке выделяют множественные зоны красной и белой пульпы (рис. 1.2), расположенные вокруг ветвей селезеночной (центральной) артерии. Белая пульпа представляет собой зону, комплексно заполненную Т- и В-лимфоцитами. Непосредственно вокруг центральной артерии располагаются плотно упакованные малые лимфоциты CD4<sup>+</sup> (Т-хелперы). К их границе примыкает фолликулярная зона с первичными и вторичными фолликулами, содержащая зародышевые центры из В-лимфоцитов и макрофагов. Отдаленная от центра часть белой пульпы В-клеточного слоя называется маргинальной зоной, которая плавно переходит в красную пульпу. Красная пульпа содержит ограниченные макрофагами синусы, заполненные кровью, и

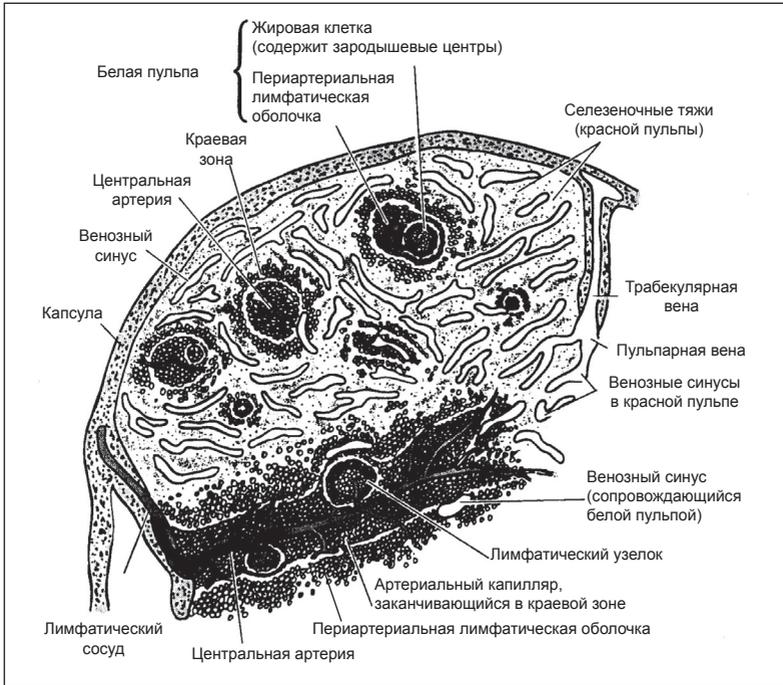


Рис. 1.2. Морфологическая структура селезенки

тяги, представляющие собой волокнистую сетчатую структуру из ретикулоэндотелиальных клеток и тканевых макрофагов.

Кровоснабжение и кровоток селезенки уникальны. Кровь поступает в селезенку по селезеночной артерии, которая разделяется на ветви, проникающие в орган по ходу соединительнотканых тяжей — трабекул. Из трабекулярной ветви кровь попадает в более узкую артерию, так называемую центральную артериолу, а из нее — в артериальные капилляры. Кровь через артериальные капилляры поступает в венулы, а затем в селезеночные вены. Центральные артериолы также входят в синусы и тяжи красной пульпы. Из синусов и тяжей красной пульпы кровь переходит непосредственно в венозную систему селезенки.

В норме циркулирующие эритроциты накапливаются в тяжках, а затем через небольшие отверстия в эндотелии синусов переходят в синусы красной пульпы, а далее в венозную систему селезенки. Скопление эритроцитов в тяжках пульпы с последующим пассажем через небольшие щели в синусы называется их кондиционированием. С увеличением срока жизни эритроциты становятся малодеформируемыми и не способными переходить в синусы. Они задерживаются в тяжках пульпы и фагоцитируются макрофагами. Этот процесс получил название «отбора». Частицы эритроцитов, например ядерный материал (тельца Жолли), денатурированный гемоглобин (тельца Гейнца) или малярийные паразиты могут при пассаже эритроцитов из тяжей пульпы в синусы захватываться и задерживаться в селезенке, а остальные эритроциты возвращаются (процесс называется «вдавливением») в кровеносное русло.

Селезенка выполняет уникальные функции. Как орган иммунной системы она участвует в элиминации микроорганизмов и антигенов из периферической крови и в генерации гуморальных и клеточных факторов иммунной реакции на чужеродные антигены. Селезенка обеспечивает депонирование здоровых клеток крови и секвестрацию аномальных клеток. Селезенка принимает участие в регуляции портального кровотока. При некоторых патологических состояниях, связанных с замещением или сверхстимуляцией костного мозга, селезенка становится местом экстрамедуллярного гемопоэза.

**Лимфатические узлы (ЛУ)** являются периферическими органами лимфопоэза. Несмотря на рассредоточенность лимфоидной ткани по всему организму, она выполняет функции единого органа. На ее долю приходится 1% массы тела.

ЛУ представляют собой образования округлой, овальной, бобовидной, реже лентовидной формы, размерами от 0,5 до 50 мм и более. Они располагаются группами от 2–6 до 10 и более по ходу лимфатических сосудов.

Лимфатические узлы формируются с 11-й недели внутриутробного развития. С 3-го месяца эмбриогенеза в них развивается универсальный гемопоэз, который к концу 7-го эмбрионального месяца заменяется лимфопоэзом. Наибольшего развития ЛУ

достигают к возрасту 4–8 лет. Этому периоду соответствует и абсолютный (физиологический) лимфоцитоз. Завершается формирование лимфатических узлов к 12–15 годам. Их возрастная инволюция начинается после 20–30 лет.

ЛУ соединены с лимфатической циркуляцией афферентными (приносящими), находящимися со стороны выпуклой поверхности (рис. 1.3), и эфферентными (выносящими) лимфатическими сосудами, находящимися со стороны вогнутой поверхности органа. Лимфоциты поступают в узел через афферентные, а выводятся из него через эфферентные лимфатические сосуды.

ЛУ окружен соединительнотканной капсулой. В нем выделяют корковый (наружный) слой, образованный лимфоидными фолликулами, и мозговой слой, представленный лимфоидными тяжами. Корковый слой в состоянии покоя занимает 1/3 органа, мозговой слой — 2/3.

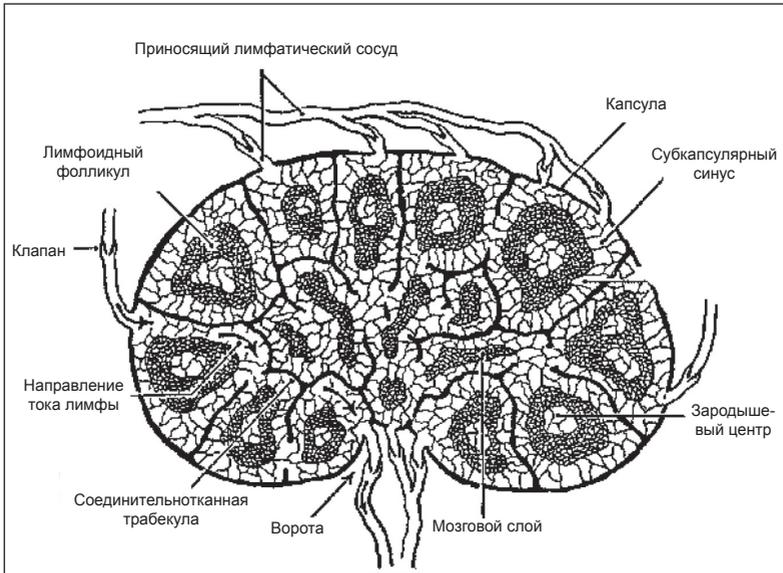


Рис. 1.3. Морфологическая структура лимфатического узла

Основой органа служит стромальная ткань, которая состоит из ретикулиновых волокон, фибробластов, ретикулярных, дендритных клеток. Эти специализированные нефагоцитирующие клетки костномозгового происхождения участвуют вместе с макрофагами в презентации антигенов на Т- и В-лимфоциты. В состав стромы также входят макрофаги и гистиоциты. Тканевые макрофаги, составляющие единую клеточную систему с циркулирующими моноцитами, в норме распределены равномерно по лимфатическому узлу. Вместе они создают необходимое для развития лимфоцитов микроокружение.

В сети ретикулиновых волокон коркового слоя располагаются плотные скопления клеток в виде овальных или округлых образований — узелков. Это лимфатические фолликулы с герминативными центрами — В-клеточные зоны лимфоузлов. Лимфатический фолликул является местом выработки специфических антител в ответ на антигенную стимуляцию. Число и размеры лимфатических фолликулов и зародышевых центров определяются функциональным состоянием лимфатического узла.

Межфолликулярная зона и зона мозгового слоя являются Т-клеточными. В лимфатическом узле примерно 80% Т-клеток относятся к Т-хелперам и примерно 20% — к Т-супрессорам/цитотоксическим клеткам.

Лимфатические узлы составляют важнейший компонент иммунной защиты организма. Они служат биологическим фильтром, осуществляющим иммунную защиту с помощью фагоцитарной деятельности свободных и фиксированных макрофагов. Также ЛУ являются органом антителообразования и выработки специализированных Т-лимфоцитов.

**Гемопоз.** Процесс кроветворения, или гемопоз, осуществляется постоянно и исключительно интенсивно. В минуту в кроветворных органах образуется более 300 млн. клеток крови.

Главная особенность кроветворения — продукция огромного и в то же время оптимального количества клеток крови нужного вида, в нужное время и в нужном месте. Повышенная потребность организма в любой разновидности клеток крови

может заставлять костный мозг ускорить производство этой линии в 5–6 раз.

Основоположником современной унитарной теории кроветворения является отечественный гистолог А.А. Максимов (1874–1928) — начальник кафедры гистологии и эмбриологии Военно-медицинской академии с 1903 по 1922 г., член-корреспондент Российской академии наук, а с 1922 г. — профессор кафедры анатомии Чикагского университета.

Еще в 1907 г. А.А. Максимов утверждал, что все клетки крови развиваются из единой родоначальной клетки, имеющей морфологию малого лимфоцита. Он дал ей название «мультипотентная гемопоэтическая стволовая клетка» (ГСК). Все клетки периферической крови являются ее потомками. В процессе делений и дифференцировки мультипотентной ГСК образуется вся гемопоэтическая ткань, объединяющая как клетки-предшественники, так и созревающие, и зрелые клетки крови.

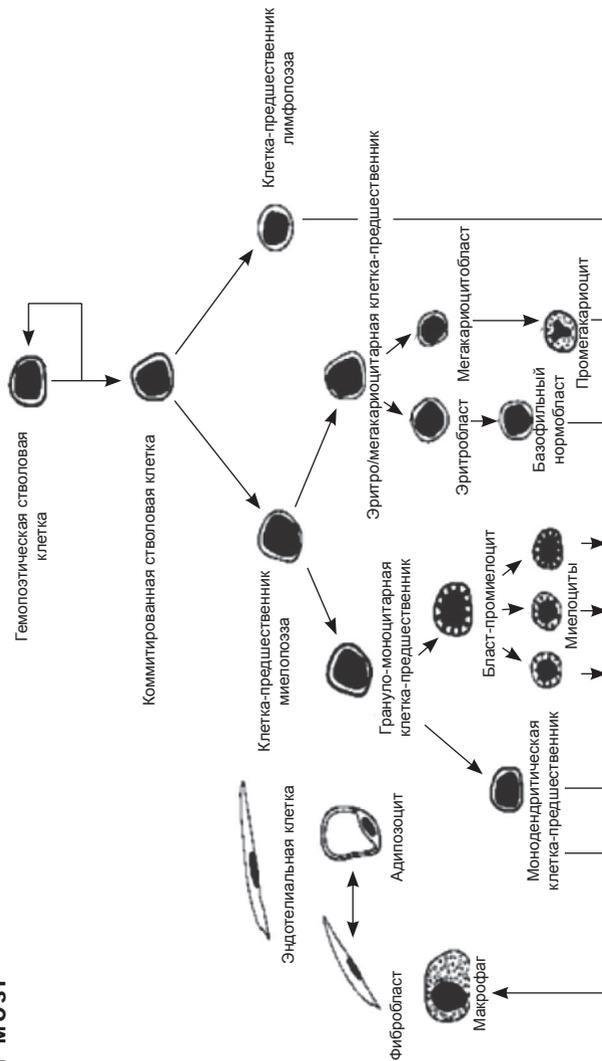
В последующем крупный вклад в изучение процессов кроветворения внес отечественный биолог И.Л. Чертков (1927–2009).

*Сегодня гемопоэз определяют как многостадийный процесс делений и дифференцировки мультипотентной ГСК, в результате которого в периферическую кровь поступают эритроциты, тромбоциты и лейкоциты* (рис. 1.4). ГСК в неактивном состоянии имеют морфологию зрелых лимфоцитов, в активном — бластов. Иммунологическим маркером ГСК является мембранный рецептор CD34, определяемый с помощью одноименного моноклонального антитела.

Гемопоэз объединяет два больших отдела кроветворения: миелопоэз (процесс образования эритроцитов, гранулоцитов, моноцитов и тромбоцитов) и лимфопоэз (процесс образования Т- и В-лимфоцитов). В процессе делений и дифференцировки мультипотентной ГСК образуются последующие генерации гемопоэтических клеток — эритроциты, тромбоциты и все разновидности лейкоцитов.

На сегодняшний день экспериментально подтверждено отсутствие у ГСК неограниченной способности к самоподдержанию, т.е. «бессмертия». Мультипотентные ГСК закладываются

## КОСТНЫЙ МОЗГ





в процессе эмбриогенеза в количестве, значительно превышающем в норме потребности человеческого организма на период всей жизни. ГСК вступают в жизненный цикл, т.е. в активный процесс делений и дифференцировки, по мере надобности для обеспечения оптимального количества зрелых клеток в периферической крови.

В норме кроветворение у человека поликлонально, т.е. представлено потомками не одной, а определенного количества ГСК, запущенных в процесс делений и дифференцировки. Как было показано в опытах на мышах с восстановленным после облучения кроветворением, большинство клонов восстановленного кроветворения являются небольшими, локально расположенными, занимающими малую часть кроветворной территории, хотя могут существовать гигантские клоны, заселяющие всю кроветворную систему. Интенсивность обмена кроветворными клетками между различными участками кроветворной системы невелика. Кроветворные клетки не находятся в состоянии «постоянной трансплантации», а функционируют локально и выходят в кровь главным образом в виде зрелых клеток. Проллиферативный потенциал ГСК не бесконечен, и, как правило, каждая из ГСК продуцирует клон, истощающийся в течение 1 месяца.

Гемопоэтическая ткань костного мозга представляет собой совокупность морфологически нераспознаваемых клеток-предшественников и морфологически распознаваемых клеток специфических линий дифференцировки.

Термин **«морфологически нераспознаваемые клетки-предшественники»** объединяет все ГСК, не различимые между собой по внешнему виду, имеющие морфологию зрелых лимфоцитов или лимфобластов. Выделяют несколько классов морфологически нераспознаваемых клеток-предшественников: класс мультипотентных ГСК (способны дифференцироваться во все линии гемопоэза), класс полипотентных ГСК (дифференцируются в несколько линий гемопоэза, например, клетка-предшественник миелопоэза или лимфопоэза) и унипотентных ГСК (клетки-предшественники каждого ряда дифференцировки — гранулоцитопоэза, эритропоэза, мегакариоцитопо-

эза, моноцитопоэза, Т- или В-лимфопоэза). Полипотентные и унипотентные клетки-предшественники являются уже так называемыми коммитированными предшественниками. Установлено, что коммитированные клетки-предшественники способны к размножению и образованию клона только при наличии специальных стимулирующих факторов (цитокинов).

**Морфологически распознаваемые клетки специфических рядов дифференцировки** распределены между двумя большими отделами кроветворения — миелопоэзом и лимфопоэзом. Все морфологически распознаваемые клетки-предшественники образуются путем дифференцировки из более ранних предшественников и быстро подвергаются терминальной дифференцировке.

Миелопоэз объединяет как минимум 6 клеточных линий дифференцировки. К ним относят мегакариоцитарную линию (мегакариоцитопоэз), результатом которой являются тромбоциты; эритроцитарную (эритроцитопоэз) с образованием эритроцитов, моноцитарную (моноцитопоэз) с образованием моноцитов, а также три линии, объединенные в рамках гранулоцитарной дифференцировки (гранулоцитопоэз), продуцирующие нейтрофилы, базофилы и эозинофилы.

Лимфопоэз объединяет две линии дифференцировки: Т- и В-лимфопоэз. Каждая линия дифференцировки лимфоцитов реализует два этапа, заканчивающихся образованием зрелых лимфоцитов. Первый — антиген-независимый — этап дифференцировки завершается формированием морфологически зрелых, но иммунологически незрелых, или «наивных», Т- и В-лимфоцитов. Второй — антиген-зависимый — этап включает реакцию бласттрансформации, происходящую после встречи Т- и В-лимфоцитов с антигенами, и завершается образованием специализированных Т-лимфоцитов (хелперов, супрессоров, киллеров, клеток памяти и др.) и В-лимфоцитов — плазматических клеток, В-лимфоцитов, секретирующих иммуноглобулины, и В-лимфоцитов памяти.

Каждая линия дифференцировки морфологически распознаваемых клеток начинается со стадии, обозначаемой термином «бласт» (мегакариобласт, эритробласт, миелобласт, монобласт,

Т-лимфобласт, В-лимфобласт). Бласт — это родоначальная клетка ряда дифференцировки, имеющая отличительные морфологические признаки ряда. Так, например, в миелобласте появляется неспецифическая азурофильная зернистость. Клетки промежуточных стадий дифференцировки обозначают приставкой «про» и суффиксом «цит»: промиелоцит, промоноцит, пролимфоцит, проэритрокариоцит (пронормоцит). Зрелые клетки крови имеют только суффикс «цит»: моноцит, лимфоцит, эритроцит, тромбоцит, гранулоцит. Конечными стадиями, на которых, кроме дифференцировки, еще происходит процесс деления, являются материнский миелоцит, базофильный эритрокариоцит, базофильный мегакариоцит.

Процесс дифференцировки клеток внутри специфических рядов включает вызревание ядра (сегментация его или выталкивание из клетки) и вызревание цитоплазмы (например, синтез гемоглобина, вызревание лизосомальных и других ферментов в гранулоцитах).

Процесс дифференцировки от бласта до зрелого форменного элемента крови сопровождается достаточно выраженными отличительными морфологическими изменениями. В связи с этим, кроме стадий «бласт», «про-цит» и «цит», в отдельных рядах дифференцировки, например в гранулоцитарном и эритроцитарном, выделяют несколько промежуточных стадий. Например, в гранулоцитопоезе вслед за миелобластом различают такие промежуточные стадии дифференцировки, как промиелоцит, миелоцит (материнский и дочерний), метамиелоцит, и уже потом зрелые клетки — палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы, базофилы, эозинофилы. При этом «палочки» и «сегменты» — это не последовательные, а параллельные формы дифференцировки. Такая организация гранулоцитопоеза — своеобразный адаптационный механизм, обеспечивающий более быстрый выпуск палочкоядерных клеток из костного мозга в условиях тяжелых воспалительных процессов, требующих образования большого количества нейтрофилов.

Особенностями эритропоеза и мегакарицитопоеза является разделение и обозначение клеток промежуточных стадий дифференцировки по характеру окраски их цитоплазмы

кислыми красителями: базофильная, полихроматофильная и оксифильная. При этом следует помнить, что основная масса безъядерных эритроцитов образуется не из оксифильных эритрокариоцитов (нормобластов), а из полихроматофильных. Оксифилы представляют собой рудиментарную форму клеток.

**Регуляция процесса кроветворения** осуществляется гуморальными активирующими или подавляющими клеточную активность факторами (факторы роста, или цитокины), секретируемыми клетками микроокружения, а также через непосредственное влияние клеток микроокружения, прежде всего стромальных элементов. Термином «цитокины» называют гуморальные факторы, влияющие на клеточную активность. Цитокиновая сеть (набор стимулирующих или ингибирующих цитокинов) обеспечивает точный и адекватный ответ гемопоэтической системы на возникающие потребности в клетках крови. Основными разновидностями цитокинов являются интерлейкины (ИЛ) и колониестимулирующие факторы (КСФ).

Число клеток в периферической крови в единицу времени регулируется по принципу обратной связи. Например, количество эритроцитов в обращении и содержание гемоглобина в них зависят от потребностей тканей в кислороде. Начальный ответ организма на увеличение потребности в кислороде осуществляется через учащение дыхания (одышку) и кардиоваскулярную компенсаторную реакцию (повышение частоты сердечных сокращений). Если возросшая потребность в кислороде сохраняется дольше нескольких часов, эритропоэз стимулируется через увеличенный выпуск эритропоэтина (ЭПО) — молекулярного стимулятора эритропоэза. Эритропоэтин производится почками, гепатоцитами и эндотелиальными клетками венозных сосудов.

Кроме ЭПО, действующего начиная с уровня коммитированных клеток-предшественников, выявлены цитокины, активирующие в первую очередь верхние этажи иерархии кроветворения: ФСК (фактор стволовых клеток), FL-лиганд (фактор, обнаруженный в эмбриональной печени), ИЛ-1 и др. Они необходимы не только для пролиферации, но и для выжи-

вания «ранних» клеток, которые в отсутствие соответствующих факторов подвергаются апоптозу.

Унипотентными регуляторами дифференцировки являются гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) — для гранулоцитов, макрофагальный колониестимулирующий фактор (М-КСФ) — для моноцитов-макрофагов, ИЛ-5 — для эозинофилов, ИЛ-3 — для тромбоцитов, ИЛ-3/ИЛ-4 — для базофилов, ЭПО — для эритроцитов.

Наряду с цитокинами, стимулирующими клеточную активность, обнаружены цитокины, ингибирующие клеточную пролиферацию. В их число входят интерферон-гамма, семейство ФНО (фактор некроза опухолей), ЛИФ (лейкоз-ингибирующий фактор) и др. При этом эффект торможения роста одних клеток может сопровождаться усиленным размножением других.

Одним из примеров практической реализации результатов фундаментальных исследований системы кроветворения стало появление в качестве лекарственных средств рекомбинантных стимуляторов гемопоэза. К их числу относят рекомбинантный эритропоэтин (рЭПО), макрофагальный колониестимулирующий фактор (М-КСФ), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), эндогенный лиганд для рецептора тромбопоэтина и др.

### **1.3. Метаболиты эритропоэза и его регуляция**

Для адекватного потребностям организма образования клеток, прежде всего эритроцитов, требуется большое разнообразие факторов, которые поступают в организм человека с пищей. Их принято назвать «пищевыми факторами». Они включают в себя белки, аминокислоты, витамины и микроэлементы. Ни один из них не уникален, т.е. необходим не только для эритропоэза, но и для других процессов жизнедеятельности.

При дефиците большинства пищевых факторов анемия является наиболее поздним симптомом. В число таких факторов входят микроэлементы (медь и кобальт), витамины (пиридоксин — витамин В<sub>6</sub>, рибофлавин — витамин В<sub>2</sub>, никотиновая

кислота — витамин РР, аскорбиновая кислота — витамин С, витамин А, токоферол — витамин Е), а также белок, аминокислоты и калорийность пищи в целом.

Однако существует ряд пищевых факторов, первым проявлением дефицита которых становится развитие анемии. К таковым относят железо (Fe) и витамины: кобаламин (витамин В<sub>12</sub>), фолиевую кислоту (витамин В<sub>9</sub>). Именно эти факторы можно объединить понятием «метаболиты эритропоэза».

### 1.3.1. Обмен железа

Железо (Fe) — один из наиболее важных микроэлементов в организме человека. Он участвует в транспорте кислорода, в осуществлении оксидативно-энергетической функции митохондрий, инактивации лекарств и токсинов, синтезе ДНК. Железо — один из наиболее широко распространенных микроэлементов в окружающем мире. В то же время дефицит железа в организме — важнейшая проблема, связанная с питанием, встречающаяся примерно у 20% человеческой популяции.

Уже в греческой мифологии признавалась важность железа для жизнедеятельности организма. Врачи Египта, Римской империи использовали железо в магических целях, пытаясь через употребление питьевой воды или вина, в которых ржавел меч, придать воину силу стали или лечить импотенцию.

Нормальный обмен Fe в организме — залог естественной защиты от анемии и раннего старения. Как дефицит, так и избыток железа приводят к развитию патологических состояний.

Общее количество Fe в организме мужчин составляет 50 мг/кг (при весе 70 кг — 3,5 г), в организме женщин — 35 мг/кг (при весе 60 кг — 2,1 г). Наибольшая доля (67–70%) этого железа содержится в гемоглобине эритроцитов. В миоглобине присутствует 130–150 мг железа. В структуре окислительно-восстановительных ферментов (цитохромоксидазы С, каталазы, ферментов цикла Кребса) содержится до 8 мг железа. Депо Fe в виде ферритина и гемосидерина включает от 0,5 до 2,0 г у мужчин и от 0,3 до 1,0 г у женщин.

Как поступление, так и потери Fe из организма весьма ограничены по сравнению с активным обменом железа внутри

организма между эритроцитами циркулирующей крови, макрофагами ретикулоэндотелиальной системы и эритроном.

Физиологические потери железа с потом, мочой, калом (эпителиальные клетки ЖКТ, мочевыводящих путей, кожи) у взрослых мужчин и неменструирующих женщин составляют в среднем 1,0 мг в день (от 0,6 до 1,6 мг). Дополнительные потери железа обусловлены у женщин менструальными кровопотерями и составляют от 0,036 до 1,5 мг в сутки (у 10% женщин). Кроме того, могут иметь место скрытые кровотечения из ЖКТ (преимущественно у мужчин). Значительные затраты железа из депо происходят в период беременности — на образование плаценты, эритроцитов плода и пр. Дополнительно к физиологическим потерям суточный расход железа у беременной составляет в I триместре 0,8 мг/сут, во II триместре — 4,0–5,0 мг/сут, в III триместре — до 6,3 мг/сут. В целом неосложненные беременность и роды сопровождаются потерей 650 мг железа.

Всасывание железа из пищи весьма ограничено. При сбалансированном питании в организм поступает 10–20 мг железа в сутки, а всасывается только около 10% — 1–2 мг. Эти количества направлены на компенсацию физиологических потерь железа. Всасывание железа может усиливаться приблизительно в 3–5 раз, если депо железа исчерпано или имеет место повышение скорости эритропоэза.

В норме общее количество железа в организме имеет тенденцию оставаться относительно постоянным. При этом основное количество Fe, необходимое для эритропоэза, поступает в эритроны (20–30 мг в сутки) в результате рециркуляции железа из гемоглобина эритроцитов, фагоцитированных макрофагами селезенки.

Главное место всасывания Fe — двенадцатиперстная кишка. Существуют два пищевых источника железа: первый — железо из гема и второй — железо в форме иона (или хелатное железо).

Источником **гемового железа** являются белки пищевых продуктов животного происхождения — мясо любого вида, печень. Гемовое железо наиболее легко усваивается организмом. Его всасывание практически не зависит от дополнительных факторов и от состава диеты. Однако следует помнить, что толь-

ко 10–15% железа в невегетарианских диетах развитых стран находятся в форме гема.

Точный источник *негемового железа* не известен. Это главным образом растительные белки, сахара, соли лимонной, молочной кислоты, аминокислоты. Некоторые пищевые продукты, включая муку и детские смеси, обогащены железом. Они могут быть важным источником негемового железа. Всасывание негемового железа находится в зависимости от различных факторов. Аскорбиновая кислота повышает поглощение негемового железа. Различные виды мяса, включая говядину, баранину, свинину, курятину, и рыбы также усиливают поглощение негемового железа. Яичный белок, белки молока, за исключением грудного молока, растительные белки зерновых культур, отруби и другая грубоволокнистая пища подавляют всасывание негемового железа. Высокая концентрация полифенолов объясняет слабое поглощение железа из бобов, чая, кофе и красного вина. Фосфаты и фосфопротеины подавляют поглощение железа из яичного желтка. Желудочный сок оказывает важное влияние на поглощение негемового Fe, поэтому этот процесс затрудняется после удаления желудка или у пациентов с ахлоргидрией.

Мобилизованное из пищи Fe(III) первоначально восстанавливается с помощью семейства мембранных цитохромоксидаз в Fe(II). При относительно высоком содержании в диете железо проникает через слизистую оболочку пассивно. При обычной диете необходимы специальные механизмы поглощения Fe — энергозависимые транспортные процессы. Механизм абсорбции гемового железа до сих пор малопонятен. В нем принимают участие ферменты гемоксигеназы. В энтероците Fe из гема и негемовых источников смешивается. Поступившее в энтероцит железо далее в течение нескольких часов переходит в плазму крови. Излишки абсорбированного Fe преобразуются в ферритин внутри клеток слизистой оболочки, большая часть которого вместе с клетками слущивается в просвет кишечника через 3–4 дня. Данный механизм предотвращает избыточное поглощение железа из пищи.

Выход железа в плазму осуществляется посредством белка *ферропортина* — мембранного переносчика Fe(II). В плазме

ионизированное железо связывается с трансферрином после предварительного окисления Fe(II) в Fe(III) под действием трансмембранного белка гепастина, являющегося по структуре 50% гомологом церулоплазмينا.

**Трансферрин** — это белок, в значительном количестве синтезируемый и секретируемый печенью, непосредственно осуществляющий транспорт железа, которое поступает из клеток слизистой оболочки кишечной стенки, к органам-мишеням — в костный мозг на нужды образования эритроцитов и в печень для депонирования в форме ферритина. Трансферрин имеет два железосвязывающих центра для Fe(III). В норме насыщение трансферрина железом не превышает 30%. Когда железосвязывающая способность трансферрина насыщена, Fe поступает в сыворотку крови в свободной форме, не связанной с трансферрином. Свободное железо легко проникает в клетки печени и миокарда, вызывая в них серьезные повреждения и тканевую перегрузку железом. Железо, связанное с трансферрином, поступает внутрь клетки посредством специальных рецепторов к трансферрину 1-го и 2-го типа, кодируемых соответствующими генами. Мутация гена рецептора трансферрина 2-го типа обуславливает развитие наследственного гемохроматоза. Эритроидные предшественники костного мозга содержат на своей поверхности миллионы молекул рецепторов к трансферрину 1-го типа.

Поскольку основное количество железа в организме человека находится в гемоглобине эритроцитов, фагоцитоз старых эритроцитов тканевыми макрофагами селезенки с высвобождением и рециркуляцией железа (20–25 мг/сут) является основным источником его для неоэритропоэза. Железо катаболизированных эритроцитов поступает из макрофагов в плазму крови или депонируется в них в виде молекул ферритина. Выход железа из макрофагов контролируется белком ферропортином. Fe(II), поступившее в плазму с помощью ферропортина, окисляется при участии церулоплазмينا в Fe(III) и затем соединяется с трансферрином. Церулоплазмин — медьсодержащий белок-окислитель железа, синтезируемый клетками печени. Наследственные дефекты синтеза ферропортина и церулоплаз-

мина в целом проявляют себя развитием железодефицитного эритропоэза и тканевой перегрузкой железом, прежде всего, с вовлечением печени.

Не существует специфического механизма, посредством которого организм может избавляться от избытков поступившего в него железа. Перегрузка железом предотвращается только с помощью сложно регулируемого процесса кишечного всасывания и макрофагальной рециркуляции железа. Регуляция кишечного всасывания Fe была изучена сравнительно недавно посредством идентификации генов, ответственных за генетические формы гемохроматоза, и открытия *гепсидина* — циркуляторного белка, играющего главную роль в гомеостазе железа.

Гепсидин был выделен в 2001 г. двумя независимыми группами исследователей, которые пытались идентифицировать новые противомикробные пептиды. Гепсидин: *hep* от слова «гепатоцит» + *idin* — «вещество с антимикробной активностью». Было установлено, что у низших позвоночных гепсидин играет важную роль в регуляции врожденного иммунитета, а у высших позвоночных — в гомеостазе железа. Гепсидин посредством связывания и деградациии ферропортина сокращает количество железа в циркуляции вследствие уменьшения его выхода из энтероцитов или макрофагов. Основное место синтеза гепсидина — печень. Кроме того, он образуется в миелоидных клетках в ответ на появление бактериальных антигенов.

Излишнее для эритропоэза железа депонируется в организме. Депо железа представляет собой хранение его в виде двух белковых соединений — ферритина и гемосидерина. Депо железа в норме у мужчин составляет около 1 г, у женщин — 0,5 г. Есть основания полагать, что 1/3 женщин не имеют значимого депо железа. Закладка депо железа в организме новорожденного происходит в последнем триместре беременности, особенно на последнем месяце. Дети, рожденные недоношенными или от второй, третьей беременности с коротким интервалом между родами, или от женщины, которая страдает дефицитом железа, имеют врожденное железодефицитное состояние. Большинство запасов железа хранится в макрофагах печени, селезенки, лимфатических узлов, костного мозга. Полагают, что почти все

ядросодержащие клетки содержат определенные количества железа.

**Ферритин** — это водорастворимая форма депо железа — белок, осуществляющий обратимое связывание и хранение молекул железа. Одна молекула ферритина связывает до 2500 атомов железа в виде комплекса гидроксидов и фосфатов. В то же время ферритин защищает организм от токсического действия железа, сохраняя его в окисленном трехвалентном состоянии, не способном катализировать продукцию свободных радикалов.

**Гемосидерин** — это водонерастворимый дериват ферритина.

Концентрацию ферритина в сыворотке крови (сывороточный ферритин, СФ) принято считать относительно специфическим индикатором накопления железа в ретикулоэндотелиальной системе. В норме концентрация СФ у женщин составляет 20–100 мкг/мл, у мужчин — 30–300 мкг/л. Установлено, что концентрация СФ 100 мкг/л соответствует 1 г резервного железа в организме. Концентрация СФ менее 15 мкг/л является критерием абсолютного дефицита железа.

### 1.3.2. Обмен витамина В<sub>12</sub>

Витамин В<sub>12</sub>, или кобаламин, — корриноид, из класса соединений с ядерной структурой, напоминающей гем гемоглобина. Кобальт в молекуле кобаламина — позиционный аналог железа в молекуле гема.

Более широко в гематологии для обозначения витамина В<sub>12</sub> — кобаламина — используется термин «цианкобаламин». Цианид, первоначально получаемый из древесного угля, использовали для изоляции кобаламина. Это был первый активный изолированный кобаламин. Из-за своей стабильности этот вид кобаламина наиболее часто изготавливается для коммерческого применения. Другие кобаламины отличаются от цианкобаламина по природе лиганда, приложенного к атому кобальта вместо CN<sup>-</sup>, например, OH<sup>-</sup> — гидроксикобаламин (витамин В<sub>12a</sub>), H<sub>2</sub>O — аквакобаламин (витамин В<sub>12b</sub>), ONO<sup>-</sup> — нитрокобаламин (витамин В<sub>12c</sub>).

Кобаламины, в отличие от других витаминов группы В, не синтезируются растениями, но производятся многими бактериями и некоторыми почвами. Как следствие, они найдены в почве и загрязненной воде. Значительные количества кобаламинов синтезируются в пределах кишечника. У человека толстокишечные кобаламины не могут быть поглощены, поэтому потребность в этом витамине у людей удовлетворяется в основном из диеты и внутрипеченочного запаса кобаламина. В отличие от человека, некоторые животные, особенно жвачные, используют кобаламин, полученный в самом организме посредством абсорбции или поглощения кала.

Источником витамина  $B_{12}$  для человека являются пищевые продукты животного происхождения: печень, мясо, яйца, сыр и молоко. Самые большие концентрации пищевого витамина  $B_{12}$  (100 мкг на 100 г продукта) найдены в печени, почках и моллюсках.

Установлено, что доза витамина  $B_{12}$  0,1 мкг/сут вызывает минимальный гемопоэтический ответ при парентеральном введении пациентам с неосложненной пернициозной анемией в рецидиве. Эта доза признана минимальной суточной дозой данного витамина для взрослых. Рекомендованное диетическое потребление витамина  $B_{12}$  для взрослых составляет 2,0 мкг/сут. При этом общее количество кобаламина в организме достигает 3900 мкг, что значительно выше суточной потребности. Суточные потери кобаламина из организма составляют от 1 до 4 мкг и должны быть восполнены всасыванием его из пищи. Большой запас кобаламина в организме образуется благодаря тому, что его потребление существенно превышает суточные затраты. Депо витамина  $B_{12}$  в печени имеет тенденцию к увеличению с возрастом.

Всасывание кобаламина (внешнего фактора) из пищи включает пять этапов: высвобождение кобаламина из пищи; связывание кобаламина и его аналогов в желудке со слюнными кобалафилами; расщепление кобалафилов в верхнем кишечнике панкреатическими ферментами с соединением кобаламина с внутренним фактором; прикрепление комплекса « $B_{12}$ –внутренний фактор» к рецепторам клеток слизистой подвздошной

кишки; поглощение данного комплекса энтероцитами и внутриклеточное соединение витамина  $B_{12}$  с транспортным белком — транскобаламином. Для оптимального поглощения витамина  $B_{12}$  необходима адекватная панкреатическая секреция.

Для физиологического поглощения кобаламинов из пищи обязательным условием является наличие внутреннего фактора — термолabileного, щелочеустойчивого гликопротеина, секретируемого париетальными клетками дна и тела желудка. Ежедневно образуется такое его количество, которое необходимо для связывания 40–80 мкг витамина  $B_{12}$ . При наличии внутреннего фактора из пищи всасывается 70% кобаламинов, при отсутствии — только 2% посредством простой диффузии.

В организме витамин  $B_{12}$  участвует в двух основных процессах. Во-первых, его кофермент метилкобаламин необходим для обеспечения нормального эритробластического кроветворения. При дефиците витамина  $B_{12}$  нарушается образование тетрагидрофолиевой кислоты из тимидинмонофосфата, а в итоге нарушается синтез ДНК и появляются признаки мегалобластического кроветворения. Во-вторых, другой кофермент витамина  $B_{12}$  — аденозилкобаламин, не имеющий отношения к фолиевой кислоте, необходим для нормального обмена жирных кислот в нервной ткани. Одним из промежуточных продуктов распада жирных кислот в миелиновой оболочке нервных стволов является токсичная метилмалоновая кислота. Аденозилкобаламин участвует в образовании янтарной кислоты из метилмалоновой кислоты. При дефиците витамина  $B_{12}$  имеет место накопление токсичной метилмалоновой кислоты с поражением нервной системы по типу демиелинизирующего процесса.

### 1.3.3. Обмен фолиевой кислоты

Термин «фолиевая кислота» («фолаты») используют для обозначения птероилглутаминовой кислоты. Фолаты широко распространены в пищевых продуктах. Они синтезируются высшими растениями, а также микроорганизмами. Особенно высокие концентрации фолатов найдены в овощах, покрытых зелеными листьями, дрожжах, паренхиматозных органах — печени и почках. Овощи, плоды, чай, кукурузные и овсяные хлопья

пья, молочные продукты — источники фолиевой кислоты в обычной диете взрослых. Молоко коровы или грудное женское молоко и готовые молочные смеси — важные источники фолиевой кислоты для младенцев. Фолаты термолабильны: от 50 до 95% витамина разрушается при кипении.

Минимальная суточная потребность в фолатах составляет приблизительно 50 мкг. Рекомендованное диетическое потребление фолатов для взрослых достигает 200–400 мкг/сут для мужчин и 180–400 мкг/сут для женщин. Беременным женщинам требуется 600 мкг фолиевой кислоты в сутки, кормящим — 500 мкг/сут. При популяционных исследованиях в Канаде и Соединенных Штатах Америки обнаружено, что 8% мужчин, 10–13% женщин и до 48% подростков имеют дефицит фолатов.

Всасывание фолатов происходит в основном в тощей кишке, если тощая кишка резецирована — то в оставленной подвздошной кишке. Фолиевая кислота из пищевых продуктов перед процессом кишечного всасывания должна быть преобразована в моноглутамат. Это происходит под действием специального фермента слизистой оболочки кишечной стенки, активизируемого цинком. Моноглутаматы всасываются быстро, в том числе и путем простой диффузии. Моноглутаматный гидролиз и кишечный транспорт повреждаются при целиакии, тропическом спру и других интерстициальных заболеваниях кишечника.

Фолаты в сыворотке крови находятся в форме метилтетрагидрофолата и моноглутамата. Большая часть фолатов транспортируется в свободном состоянии или в связи с белками сыворотки. Запасы фолатов в организме малы по сравнению с суточными затратами. В норме у взрослых признаки дефицита фолатов были обнаружены уже через 3 недели обедненной фолатами диеты. Прекращение поступления фолатов приводит к гиперсегментации нейтрофилов, макрооалоцитозу эритроцитов, мегалобластному эритропоэзу в костном мозге, а через 4 месяца — к анемии.

Печень — наиболее значимый орган в обмене фолиевой кислоты. Это основное место хранения фолата. Нормальная печень взрослого содержит 5–10 мкг фолатов. Именно в клет-

ках печени моноглутаматы превращаются в полиглутаматы, активно участвующие в процессах кроветворения. Неметаболизированные молекулы — моноглутаматы — с желчью вновь выделяются в кишечник и подвергаются вторичному всасыванию. Высокое содержание алкоголя в составе пищи оказывает эффект «запирания» моноглутаматов в клетках печени, вплоть до возникновения мегалобластического кроветворения и мегалобластной анемии.

Фолаты обнаруживаются в значительных количествах в зрелых эритроцитах, где не выполняют никакой определенной функции. Попадая в клетку-предшественник в виде полиглутамата, неиспользованный метаболит остается в ней до конца жизни эритроцита.

Метаболиты фолиевой кислоты, так же как и витамина  $B_{12}$ , принимают непосредственное участие в делении клеток при кроветворении. Поэтому наиболее значимым проявлением дефицита фолиевой кислоты бывает мегалобластная анемия. Кроме того, при дефиците фолиевой кислоты в организме накапливается токсичная аминокислота гомоцистеин. По современным представлениям, гомоцистеинемия способствует ускоренному течению атеросклероза.

Еще одним уникальным эффектом фолиевой кислоты является предотвращение дефектов развития нервной трубки у плода. В связи с этим женщинам детородного возраста, планирующим беременность, рекомендуется за несколько месяцев до ее наступления увеличивать потребление фолиевой кислоты с пищей.

#### 1.3.4. Эритропоэтин и его роль в регуляции эритропоэза

Более 100 лет назад были впервые получены данные о существовании в организме цитокина, стимулирующего эритропоэз. Этот цитокин был назван эндогенным эритропоэтином (ЭПО).

В 1906 г. французские ученые Carnot и Deflandre сделали предположение о существовании гуморального фактора, стимулирующего эритропоэз. В 1957 г. было доказано, что почки

являются основным местом продукции эритропоэтической субстанции. Особым стимулом для дальнейшей разработки проблемы явилось внедрение в практику в 1960 г. гемодиализа, позволяющего замещать экскреторную функцию почек и корректировать нарушения, связанные с уремией. Борьба с анемией у пациентов на гемодиализе оказалась борьбой за выживание. В 1983 г. был клонирован и выделен человеческий ген, ответственный за выработку эритропоэтина. В последующем он был клонирован и экспрессирован в животных клетках, что позволило получить рекомбинантный препарат. В 1985 г., т.е. через два года, ЭПО был впервые применен у человека, а через 5 лет — лицензирован как лекарственный препарат.

Основным местом образования ЭПО являются почки. Его продуцируют перитубулярные фибробластоподобные интерстициальные клетки. Вне почек синтезируется 10–15% эндогенного эритропоэтина — в основном в купферовских клетках печени и макрофагах. Нормальная сывороточная концентрация ЭПО составляет 10–30 мМЕд/мл (международные миллиединицы на миллилитр).

Основной физиологический стимулятор выработки ЭПО — гипоксия. Она вызывает 1000-кратное увеличение синтеза этого цитокина посредством экспоненциального роста количества продуцирующих клеток. Центральный медиатор этого ответа — ДНК-связанный комплекс, так называемый гипоксия-индуцирующий фактор (HIF-1). Таким образом, HIF-1 образуется при гипоксии и модулирует экспрессию гена эритропоэтина до момента его O<sub>2</sub>-регулируемой деструкции, обусловленной pVHL (von Hippel Lindau tumor suppressor protein).

Основная роль ЭПО — это влияние на выживаемость эритроидных предшественников в процессе эритропоэза. Дифференциация эритроидных предшественников уже на стадии бурст-образующей единицы (БОЕ) и колониеобразующей единицы эритроцитов (КОЕэ) требует обязательного присутствия эндогенного эритропоэтина. Связывание ЭПО с рецепторами эритроидных предшественников, особенно КОЕэ, предотвращает апоптоз клеток, тем самым поддерживая их дальнейшую дифференцировку до зрелых эритроцитов. Следует помнить,

что для полноценной реализации активности ЭПО необходимо наличие в эритроне адекватных количеств железа, фолиевой кислоты, витамина В<sub>12</sub>, пиридоксина, аскорбиновой кислоты, микроэлементов.

Метаболизируется эритропоэтин преимущественно в печени, в меньшей степени — выделяется с мочой в неизменном виде.

Рецепторы к ЭПО, кроме эритроидных клеток, имеет широкий спектр клеток человека и мышей. В частности, такие рецепторы идентифицированы на клетках крови неэритроидных линий, включая миелоидные клетки, лимфоциты и мегакариоциты, на эндотелиальных, мезангиальных клетках, астроцитах, миокардиоцитах, нейронах, эпителиальных клетках простаты, клетках почек, а также на ряде опухолевых клеток. *In vitro* и частично *in vivo* показаны митогенный, трофический, протективный эффекты эндогенного эритропоэтина по отношению к данным типам клеток.

#### **1.4. Физиологические механизмы гемостаза**

Гемостаз — это биологическая защитная система организма, обеспечивающая, с одной стороны, сохранение жидкого состояния циркулирующей крови, а с другой — предупреждение и остановку кровотечений посредством тромбообразования (свертывания, коагуляции крови) с последующим восстановлением целостности сосудистой стенки и кровотока. Наибольшее значение система гемостаза имеет для поддержания нормального кровотока, предупреждения и купирования кровотечений в сосудах малого калибра (до 100 мкм в диаметре) — в капиллярах.

Компонентами системы гемостаза являются:

тромбоциты;

фактор Виллебранда (ФВ);

тканевой фактор;

плазменные факторы свертывания крови;

фибринолитические факторы: плазминоген/плазмин, тканевой активатор плазминогена;

белки-антикоагулянты: антитромбоин, протеин С, протеин S;

эндотелий сосудов.

Свёртывание крови (коагуляция) — сложный биологический процесс образования в месте повреждения сосудистой стенки нитей белка фибрина, в результате чего кровь теряет текучесть, приобретая творожистую консистенцию. Процесс свёртывания крови реализуется многоэтапным взаимодействием на фосфолипидных мембранах (мембрана тромбоцитов) плазменных белков, называемых факторами свёртывания крови. Связующую роль между мембранными фосфолипидами и факторами свертывания крови играет кальций, а также он участвует в процессе активации и агрегации тромбоцитов. При этом хелаторы кальция (цитрат и ЭДТА) являются пробирочными антикоагулянтами.

#### 1.4.1. «Каскадная» модель процесса свертывания крови

Эта модель была предложена в 1964 г. Она подразделяет процесс свертывания крови на первичный, или сосудисто-тромбоцитарный, гемостаз и вторичный, или коагуляционный, гемостаз, с выделением в последнем «внешнего», «внутреннего» путей активации тромбина и «общего пути». Эта модель сохраняет свое значение только как отражение процессов свертывания крови *in vitro*.

Первыми на повреждение сосудистой стенки реагируют сами кровеносные сосуды и клетки крови, прежде всего тромбоциты. В связи с этим сосудисто-тромбоцитарный гемостаз принято называть первичным гемостазом. Последующее вовлечение плазменного каскадного механизма активации коагуляционных факторов свертывания крови носит название вторичного гемостаза. Оба этих механизма взаимосвязаны и функционируют сопряженно. Своего рода третьим этапом свертывания крови является процесс лизиса кровяного сгустка (фибринового тромба) — фибринолиз.

**Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз.** Биологическое значение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза заклю-

чается в образовании тромбоцитарного тромба посредством взаимодействия тромбоцитов и ФВ в месте повреждения стенки сосуда.

ФВ синтезируется эндотелиальными клетками и мегакариоцитами, циркулирует в плазме в комплексе с фактором свертывания крови VIII в виде мультимеров различной молекулярной массы (до 20 млн. Дальтон). Снижение или отсутствие мультимеров высокой молекулярной массы может приводить к кровоточивости, несмотря на нормальный уровень ФВ (2-й тип болезни Виллебранда).

Тромбоциты — безъядерные дисковидной формы пластинки, содержащие:

- контрактильные белки (актин, миозин), позволяющие тромбоцитам менять свою форму;
- поверхностные гликопротеины: рецепторы к ФВ (GP IIb–IX/V; CD42) и рецепторы к фибриногену (GP IIb–IIIa; CD41/61);
- тромбоцитарные гранулы: альфа-гранулы, содержащие коагуляционные факторы (фибриноген, ФВ, V фактор);
- специфические тромбоцитарные белки ( $\beta$ -тромбоглобулин, тромбоцитарный фактор роста);
- плотные тельца, содержащие АДФ, АТФ, кальций и серотонин.

Первая реакция на повреждение стенки сосуда — спазм сосуда в течение 20–30 с. При гибели эндотелиальных клеток обнажается субэндотелий, содержащий коллаген, фибронектин и ФВ, в контакте с которыми происходят активация, адгезия, распластывание тромбоцитов в месте повреждения сосудистой стенки. Активация тромбоцитов с изменением их формы и обнажением рецептора к фибриногену (тромбоцитарного гликопротеина GP IIb/IIIa) способствует привлечению новых тромбоцитов и индуцирует тромбоцитарную агрегацию. Кроме того, происходит перестановка мембранных фосфолипидов, что вызывает активацию коагуляционных факторов свертывания крови. Поверхность активированных тромбоцитов становится зоной образования тромбина.

В активации тромбоцитов важную роль играет эндотелий

сосудов, сменяющий антитромботические свойства, характерные для него в нормальных условиях, на тромбогенный потенциал. Такое может наблюдаться при застое крови, гипоксии, повреждении стенок физическими и химическими агентами, под влиянием экзо- и эндотоксинов (бактериальные эндотоксины, иммунные комплексы, антиэндотелиальные и антифосфолипидные антитела, медиаторы воспаления), под действием клеточных и плазменных протеаз.

**Коагуляционный гемостаз.** Биологическое значение коагуляционного гемостаза, или процесса свертывания крови, заключается в образовании фибринового тромба в месте повреждения стенки сосуда.

Свертывание крови — это многоступенчатый (каскадный) ферментативный процесс, в котором участвуют белки-протеазы, неферментные белковые акцелераторы процесса и конечный субстратный белок — фибриноген (табл. 1.1). Для обозначения активированных факторов свертывания принято к их номеру добавлять букву «а».

В процессе коагуляционного гемостаза выделяют три каскадных пути, или механизма: «внутренний», «внешний» и «общий» механизм, в которых принимают участие определенные факторы свертывания крови (рис. 1.5).

***Внутренний путь (механизм) активации фактора X.***

До сих пор нет единого мнения, как происходит активация XII фактора свертывания, запускающего внутренний механизм. Наиболее вероятно в этом роль коллагена субэндотелия, выделяющегося при повреждении сосуда. Активированный XIIa воздействует на XI фактор при катализирующем участии высокомолекулярного кининогена и прекалликреина (фактор Флетчера). Активированный XIa воздействует на IX фактор. Финальной реакцией внутреннего пути является активация фактором IXa фактора X посредством образования теназного комплекса, включающего факторы IXa, X, кальций, фосфолипиды и фактор VIII. Эта реакция имеет наибольшее регуляторное значение в данном коагуляционном каскаде. Начальная же реакция менее значима, так как наследственный дефицит фактора XII, прекалликреина и

Таблица 1.1

**Факторы свертывания крови и их активность в нормальной плазме**

Цифровое обозначение	Наименование	Активность в нормальной плазме, %
I	Фибриноген	–
II	Протромбин	80–120
III	Тканевой фактор (тканевой тромбопластин)	0
IV	Ионы кальция	–
V	Ас-глобулин	70–150
VII	Проконвертин	80–120
VIII	Антигемофильный глобулин (АГГ)	70–150
IX	Фактор Кристмаса (PТC)	70–130
X	Фактор Стюарта–Прауэра	80–120
XI	PТA-фактор	70–130
XII	Фактор Хагемана	70–150
XIII	Фибрин-стабилизирующий фактор	70–140
–	Фактор Виллебранда	Варьирует

высокомолекулярного кининогена не дает геморрагических проявлений.

**Внешний путь (механизм) активации фактора X** играет центральную роль в инициации гемостатического ответа. Он характеризуется прямой активацией фактора X комплексом фактора VIIa и тканевого фактора. Тканевой фактор является единственным внутриклеточным коагуляционным фактором. Он продуцируется эндотелиальными и другими клетками сосудистой стенки. Активность тканевого фактора быстро гасится естественным коагуляционным ингибитором тканевого фактора (TFPI).

Оба пути не обособлены друг от друга и взаимодействуют путем взаимной активации факторов. Пути соединяются

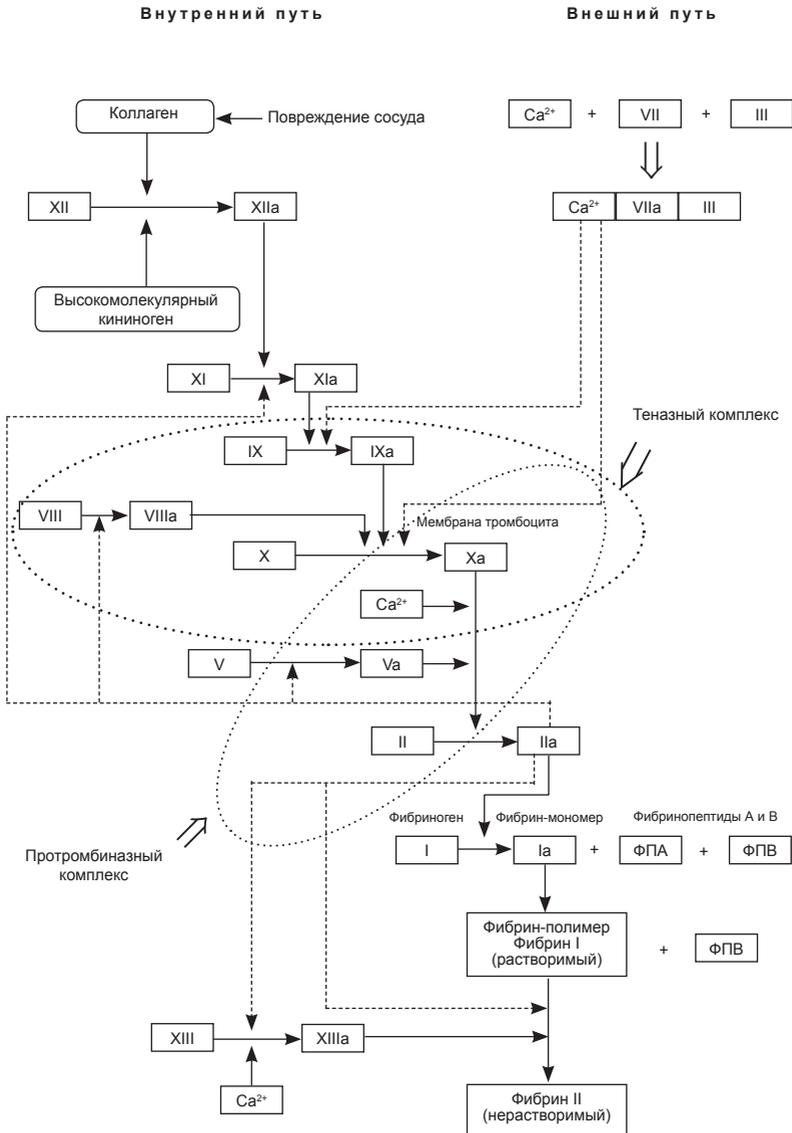


Рис. 1.5. Схема свертывания крови: пути активации (по З.С. Баркагану, А.П. Момоту, 2001)

на активации фактора X, запуская **общий путь (механизм коагуляционного гемостаза)**. Фактор Xa активирует протромбин с превращением его в тромбин. Сначала формируется протромбиназный комплекс с участием фактора Va, который играет каталитическую роль аналогично фактору VIIIa в теназном комплексе. Вновь синтезированный тромбин (фактор IIa) отщепляет от молекулы фибриногена два фибринопептида A и два фибринопептида B. Образуются фибрин-мономеры с четырьмя свободными связями. Повышение содержания в плазме фибринопептидов A и B служит маркером активации свертывающей системы крови и тромбинемии. Далее фибрин-мономеры полимеризуются в димеры, тетрамеры и более крупные олигомеры, остающиеся еще в растворенном состоянии. Образование сгустка фибрина и превращение его в нерастворимую форму осуществляется при участии фактора XIIIa, активированного тромбином (фактором IIa) при участии ионов кальция.

#### 1.4.2. Противосвертывающие механизмы

В процессе активации коагуляционного каскадного свертывания крови заложены и механизмы его последующего самоторможения, заключающиеся в том, что факторы свертывания и их метаболиты начинают приобретать антикоагуляционные свойства. Фибрин связывает и инактивирует большие количества тромбина и фактора Xa. Особую роль в процессе трансформации факторов свертывания в вещества с антисвертывающей активностью играет тромбин. Расшифрован так называемый тромбиновый парадокс. Значительная часть тромбина при активации свертывающей системы крови связывается с тромбомодулином сосудистой стенки и утрачивает способность вызывать образование фибрина и активировать фактор XIII. Заблокированный тромбомодулином тромбин активирует важнейшие антикоагулянты — протеины C и S, вызывая через них активацию фибринолиза. Кроме того, большую роль в поддержании жидкого состояния крови играет группа первичных физиологических антикоагулянтов (табл. 1.2).

Таблица 1.2

**Основные первичные физиологические антикоагулянты**

Наименование	Механизмы действия
Плазменный антитромбин (ПАТ), или антитромбин III	Прогрессивно действующий ингибитор тромбина, фактора Ха и, в меньшей степени, других ферментных факторов свертывания. Плазменный кофактор гепарина
Гепарин	Сульфатированный полисахарид, образующий комплексы с ПАТ, переводящий последний в быстродействующий антикоагулянт
Кофактор гепарина II	Слабый антикоагулянт, действие которого выявляется в присутствии гепарина после удаления из плазмы ПАТ
Протеин С	Витамин-К-зависимая серин-амидаза, инактивирующая факторы VIIa и Va; эндогенный активатор плазминогена. Активируется тромбином и комплексом «тромбомодулин–тромбин»
Протеин S	Витамин-К-зависимый кофактор протеина С
Тромбомодулин	Гликопротеин, фиксированный на цитоплазматической мембране эндотелия. Связывает и инактивирует тромбин, но не ослабляет его активирующего действия на протеин С
Ингибитор тканевого пути свертывания (TFPI)	Ингибитор комплекса «тканевой фактор – фактор VIIa – фактор Ха – Ca <sup>2+</sup> »

**1.4.3. Фибринолитическая (плазминовая) система**

Ферментная система, вызывающая прогрессирующее асимметричное расщепление фибриногена и фибрина, носит название фибринолитической, или плазминовой, системы. Главным действующим фактором этой системы является плазмин, содержащийся в плазме в виде профермента плазминогена (рис. 1.6). Активация плазминогена с превращением его в плазмин аналогично свертыванию крови может осуществляться по внутреннему и внешнему пути.

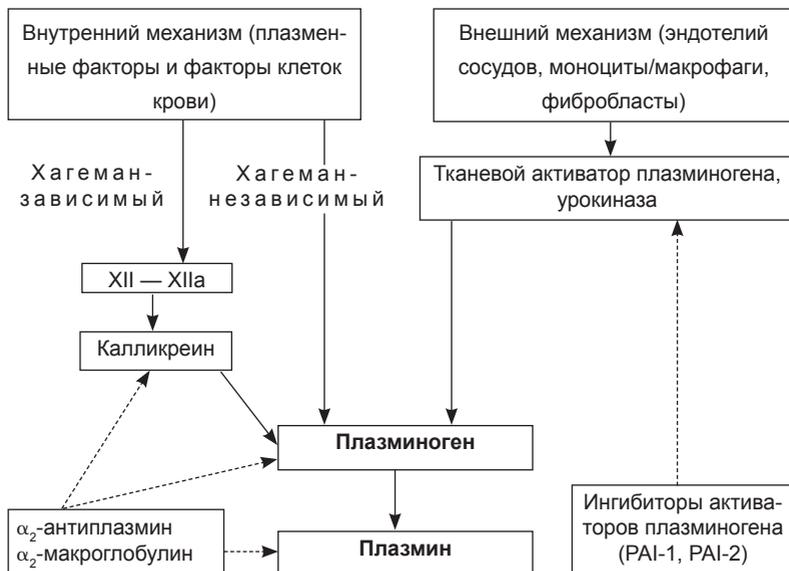


Рис. 1.6. Схема фибринолиза: —> стимулирующее действие; - - -> подавляющее действие; PAI-1(-2) — Plasminogen activator inhibitor-1(2)

Внешний путь активации включает участие тканевого активатора плазминогена (ТАП), поступающего из эндотелия сосудов, и урокиназы, синтезируемой фибробластами, моноцитами/макрофагами и эндотелиальными клетками.

Внутренний механизм активации функционирует благодаря плазменным активаторам и активаторам, выделяемым клетками крови. Внутренний механизм активации разделяют на Хагеман-зависимый и Хагеман-независимый. Хагеман-зависимый фибринолиз реализуется с участием фактора свертывания крови XIIa и калликреина. Хагеман-независимый фибринолиз происходит наиболее быстро. Его основным назначением является очищение сосудистого русла от нестабилизированного фибрина, который образуется в процессе внутрисосудистого свертывания крови.

В плазме крови, помимо активаторов плазминогена, нахо-

дятся также ингибиторы фибринолиза. Важнейшими из них являются ингибиторы активаторов плазминогена (РАI-1 и РАI-2),  $\alpha_2$ -антиплазмин и  $\alpha_2$ -макрोगлобулин, связывающие плазмин, калликреин, урокиназу и ТАП.

Плазминовая система направлена на лизис фибриногена и растворимых фибрин-мономерных комплексов. При сильной активации этой системы может наблюдаться и фибринолиз. Активный плазмин вызывает последовательное асимметричное расщепление фибриногена и фибрина на все более и более мелкие фрагменты, обозначаемые как продукты деградации фибрина. При расщеплении фибриногена образуются фрагменты D и E. Фибрин разделяется на более крупные фрагменты — димеры D-D, тримеры D-E-D и др. В связи с отличиями антигенных свойств этих фрагментов с помощью специфических антител можно определить выраженность фибринолиза или фибриногенолиза. D-димер является одним из наиболее надежных свидетелей тромбоза в магистральных сосудах и тромбоэмболии.

#### 1.4.4. Современные представления о процессе свертывания крови *in vivo*

«Каскадная» модель свертывания крови, объясняющая этапность процесса свертывания крови *in vitro*, не объясняет остановку кровотечения *in vivo*. Прежде всего, она не отвечает на вопрос, почему возможность образования протромбиназы (активатора тромбина) по одному пути не компенсирует поломку в другом. В последнее время получены убедительные данные о том, что в организме человека оба пути тесно связаны между собой и с тромбоцитами.

Физиологическое значение системы гемостаза — остановка кровотечения при повреждении целостности сосудистой стенки и поддержание жидкого состояния крови в целом. Повреждение сосуда вызывает одновременно три процесса: спазм сосуда, активацию и агрегацию тромбоцитов, а также активацию факторов свертывания крови. Активация и агрегация тромбоцитов приводит к образованию первичной гемостатической пробки из агрегированных тромбоцитов. Такая пробка может быть до-

статочной при повреждении капилляров или сосудов мелкого калибра. Но она недостаточна при повреждении сосудов среднего калибра (как то наблюдается при экстракции зуба). В этом случае необходимо образование вторичной гемостатической пробки, что предполагает усиление первичной пробки нитями фибрина.

По современным представлениям, процесс свертывания крови *in vivo* может быть представлен в виде трех фаз: инициации, усиления и распространения коагуляции.

**Фаза инициации.** Повреждение стенки сосуда приводит к контакту крови с субэндотелиальными клетками. Тем самым обеспечивается контакт тканевого фактора (ТФ) с VII или VIIa фактором крови.

Тканевой фактор, или тканевой тромбопластин, или тканевой активатор плазминогена, — специфический белок, высокоафинный рецептор для фактора VII, фермент сериновая протеаза. ТФ экспрессируют многие типы клеток, включая субэндотелий, не контактирующие с кровью. Фактор VII уникален потому, что у здорового человека присутствует в кровотоке в уже активированной форме (VIIa) в количестве 0,01–1% от всего содержания VII. Фактор VIIa без тканевого фактора обладает очень низкой протеолитической активностью, которая усиливается на несколько порядков в присутствии ТФ. Взаимодействие ТФ с VIIa приводит к трансформации X в активную форму Xa в зоне повреждения эндотелия. Далее в комплексе «ТФ–VII» активация фактора VII происходит под влиянием комплекса «ТФ–VIIa» или фактора Xa. Активный комплекс «ТФ–VIIa» путем ограниченного протеолиза активирует факторы X и IX. При этом образовавшийся IXa как бы соскальзывает с поверхности субэндотелиальных клеток, несущих тканевой фактор, и взаимодействует со специфическим рецептором на активированных тромбоцитах, находящихся в непосредственной близости.

Тромбоциты предоставляют места связи для протромбина (рецептор IIb-IIIa) с последующим протеолизом протромбина фактором Xa и превращением его в тромбин. При этом в физиологических условиях образуется небольшое количество

тромбина, которое не в состоянии трансформировать фибриноген в фибрин в достаточном для остановки кровотечения количестве.

Физиологическое значение первой фазы свертывания крови — инициации коагуляции: активное взаимодействие тромбоцитов и факторов свертывания крови (повреждение эндотелия сосудов вызывает адгезию и агрегацию тромбоцитов и инициирует свертывание крови). Тромбоциты способствуют образованию небольших количеств тромбина, которые являются мощными стимуляторами их агрегации.

Во второй фазе свертывания крови — **фазе усиления коагуляции** — образовавшиеся микромолярные количества тромбина активируют факторы XI, VIII и V на поверхности тромбоцитов. Увеличение активных форм XI и V достигается также их секрецией из альфа-гранул пластинок. Протеаза нексин II, выделяемая активированными тромбоцитами, ингибирует фактор XIa.

В третьем периоде свертывания крови — **фазе распространения коагуляционного процесса** — тромбоциты, активированные в зоне повреждения стенки сосуда, благодаря многочисленным рецепторным структурам предоставляют поверхность, на которой происходит сборка, концентрация, активация всех факторов свертывания, участвующих в образовании теназных и протромбиназных комплексов, с генерацией больших количеств тромбина. Протромбиназный комплекс, который формируется на поверхности активированных тромбоцитов, инициирует протеолиз протромбина с образованием большого количества тромбина, или «тромбинового взрыва». Тромбин расщепляет фибриноген и активирует фактор XIII, что приводит к образованию нерастворимого фибрина. В третью фазу вырабатывается такое количество фибрина, которое необходимо для гемостатически эффективного сгустка.

Основные идеи **современной концепции свертывания крови in vivo**:

1. In vivo процесс свертывания крови является единым и связан с гемостатическими реакциями тромбоцитов. Тромбоциты не только участвуют в активации коагуляционных факторов,

но и выполняют функцию регуляции всего процесса свертывания крови.

2. Коагуляционный процесс в физиологических условиях локализован зоной дефекта сосуда. Его нераспространению способствуют противосвертывающая система и нормально функционирующие эндотелиоциты.

3. Избыток тромбина в организме человека инактивируется антитромбином III, который также активен в отношении факторов XIIa, XIa, IXa, Xa.

4. Поддержанию крови в жидком состоянии способствуют ретикулоэндотелиальная система и гепатоциты посредством специфического удаления активированных факторов свертывания крови и фибриногена без какого-либо влияния на предшественники, путем ограничения распространения коагуляции при участии ингибитора пути тканевого фактора (tissue factor pathway inhibitor, TFPI), тромбомодулина, гепариноподобных гликозаминогликанов поверхности эндотелиоцитов.

TFPI продуцируется эндотелиальными клетками и оказывает свое действие в месте образования комплекса «TF–VIIa». TFPI связывается с ранее сформированным комплексом «TF–VIIa–Xa», быстро снижает прямую активацию фактора X на поверхности эндотелиоцитов, прерывая весь коагуляционный каскад.

Тромбин, соединяясь с тромбомодулином, экспрессируемым эндотелиоцитами, теряет свои коагуляционные свойства, перестает активировать тромбоциты и активирует протеин C. Последний в присутствии своего кофактора – протеина S – протеолитически расщепляет факторы VIIIa и Va, прерывая образование тромбина.

Интактные эндотелиальные клетки, неся на своей поверхности гепариноподобные гликозаминогликаны, усиливают ингибирующий эффект АТ III и TFPI.

Таким образом, по современным представлениям, процесс свертывания крови является единым и протекает на тромбоцитах, которые выступают его регуляторами. В физиологических условиях система гемостаза функционирует как единое целое и направлена на сохранение целостности сосудистого русла путем

формирования гемостатически эффективного сгустка только в месте повреждения сосуда. Этому способствует местная вазоконстрикция. Образовавшийся в результате активации системы гемостаза тромбин действует локально, и его избыток быстро инактивируется в зоне неповрежденного эндотелия. Этот факт является неперменным условием поддержания крови в жидком состоянии и необходим для выполнения ее функций.

## *Глава 2*

# **МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КЛЕТОК КРОВИ, ОРГАНОВ КРОВЕТВОРЕНИЯ И СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА**

---

---

Установление диагноза заболевания крови предполагает исследование клеток крови и органов кроветворения с помощью морфологических, иммунологических, цитогенетических и молекулярно-биологических методов.

### **2.1. Морфологические методы**

Морфологические методы включают цитологические и гистологические исследования.

Объектом цитологического исследования является взвесь клеток периферической крови, костного мозга и биологических жидкостей (спинномозговой, плевральной и др.). Основные виды цитологического исследования в гематологии: клинический анализ крови, подсчет миелограммы, цитохимические исследования клеток крови и костного мозга. Материал для цитологического исследования получают при венепункции или пункции костного мозга (аспирационная биопсия).

Гистологические исследования — это прежде всего исследование биоптата костного мозга, взятого посредством трепанобиопсии, а также ткани лимфатических узлов, полученной посредством эксцизионной биопсии.

#### **2.1.1. Клинический анализ крови: алгоритм оценки**

Цель клинического анализа крови — диагностика количественных и качественных изменений клеток крови (эритроцитов,

лейкоцитов и тромбоцитов). Количественные и качественные изменения клеток крови могут носить реактивный характер или быть следствием заболевания системы кроветворения.

На сегодняшний день существуют два способа исследования клинического анализа крови: **ручной** (или мануальный) и **анализаторный**. В первом случае параметры крови исследуются с помощью различных ручных или аппаратных методик. В настоящее время мануальный способ в связи с большими затратами времени, ограничивающими число исследуемых параметров с потерей диагностической информативности, вытесняется анализаторным способом. В этом случае исследование всех параметров клинического анализа крови осуществляет автоматический гематологический анализатор.

Гематологические анализаторы подразделяются на несколько технологических типов. Наиболее широкое распространение получили два из них: оптические анализаторы, использующие различия в рассеивании света, и апертурно-импедансные счетчики, реагирующие на изменение сопротивления электрическому току.

Устройство оптических анализаторов (Technicon, «Bayer Diagnostic») предполагает прохождение клеточного потока через узкий фокусированный световой луч (чаще лазерный). Клетки, проходя через луч света, прерывают его или преломляют, что генерирует электрический импульс, регистрируемый счетным устройством. Рассеивание света изменяется в зависимости от размера, объема и формы клеток.

Примером апертурно-импедансных счетчиков являются анализаторы Coulter, Sysmex (рис. 2.1). Как только единичная клетка проходит через специальное отверстие в тонкой трубке, она меняет сопротивление электрическому току между двумя платиновыми электродами, генерируя электрический импульс. Каждый импульс записывается электронным устройством. Величина импульса пропорциональна объему клеток, что и лежит в основе их дифференциации.

Результат подсчета клеток крови выводится на бумагу.

Гематологические анализаторы в зависимости от своего класса имеют различия по числу определяемых параметров.



Рис. 2.1. Оптический анализатор (Sysmex-2000i)

Параметры периферической крови, минимально определяемые автоматическим гематологическим анализатором:

1. Абсолютное количество в единице объема крови эритроцитов (RBC), тромбоцитов (PLT), лейкоцитов (WBC) и отдельных видов лейкоцитов (гранулоцитов, Gran, лимфоцитов, Lym, моноцитов, Mon) в процентах и абсолютных цифрах.

2. Количество гемоглобина (HGB) в единице объема крови.

3. Эритроцитарные индексы: HCT — гематокрит, MCV — средний объем эритроцита, MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC — средняя концентрация гемоглобина в эритроците, RDW — распределение эритроцитов по ширине (показатель анизоцитоза эритроцитов).

4. Тромбоцитарные индексы: MPV — средний объем тромбоцитов, PDW — распределение тромбоцитов по ширине (показатель анизоцитоза тромбоцитов).

Существуют анализаторы, которые обеспечивают автоматический подсчет в том числе и разновидностей гранулоцитов (незрелых и зрелых нейтрофилов), эозинофилов, базофилов, а также бластных клеток и ретикулоцитов.

Автоматический подсчет эритроцитарных и тромбоцитарных индексов является преимуществом анализаторного исследования крови. Индексы эритроцитов — это цифровые характеристики морфологических изменений в клетках при нарушениях эритропоэза различного генеза. Особенно ярко морфологические изменения эритроцитов проявляются в колебаниях эритроцитарных индексов при дефиците железа, протекающем с нарушением синтеза гемоглобина, и при дефиците витамина В<sub>12</sub> или фолиевой кислоты, вызывающем нарушения в процессе деления клеток, а также при различных гемолитических анемиях.

Нормативы показателей анализа крови при анализаторном исследовании более широкие, чем при мануальном исследовании (приложение 1).

Наиболее значимые **количественные изменения состава периферической крови:**

***Снижение показателей периферической крови:***

1. Анемия: у мужчин гемоглобин (HGB) менее 130 г/л; у женщин — 120 г/л.

2. Тромбоцитопения: тромбоцитов (PLT) менее  $150,0 \times 10^9$ /л, тромбоцитопения с высоким риском спонтанных кровотечений — PLT менее  $20,0 \times 10^9$ /л.

3. Нейтропения: абсолютное количество гранулоцитов (Gran) менее  $2,5 \times 10^9$ /л. Критериями клинически значимой нейтропии (высокий риск развития инфекционных осложнений) считают уровень гранулоцитов менее  $1,5 \times 10^9$ /л, жизнеугрожающей нейтропии (агранулоцитоз) — уровень гранулоцитов менее  $0,5 \times 10^9$ /л.

4. Лимфоцитопения: абсолютное количество лимфоцитов (Lym) ниже  $1,5 \times 10^9$ /л.

***Повышение показателей периферической крови:***

1. Эритроцитоз (эритремия): у мужчин эритроцитов (RBC) более  $6,5 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин (HGB) более 185 г/л, гематокрит (HCT) выше 52%; у женщин — эритроцитов (RBC) более

$5,5 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин (HGB) более 165 г/л, гематокрит (HCT) более 48%.

2. Тромбоцитоз: тромбоцитов более  $450,0 \times 10^9$ /л (реактивное состояние или неопластическое — миелопролиферативные новообразования).

3. Абсолютный лимфоцитоз: абсолютное количество лимфоцитов более  $5,0 \times 10^9$ /л (первичный абсолютный критерий возможного хронического лимфолейкоза).

4. Абсолютный моноцитоз: моноцитов более  $1,0 \times 10^9$ /л (первичный критерий возможного миелопролиферативного заболевания гемопоэза).

5. Нейтрофилез: гранулоцитов (нейтрофилов палочкоядерных и сегментоядерных) больше  $7,5 \times 10^9$ /л (воспалительное состояние, возможно миелопролиферативное заболевание гемопоэза).

6. Эозинофилия: эозинофилов более  $1,5 \times 10^9$ /л (паразитарные инфекции, миелопролиферативные новообразования).

Кроме того, в анализе крови могут быть и другие количественные или качественные изменения состава форменных элементов крови (приложение 2).

Самым частым патологическим изменением в анализе крови является анемия. В связи с этим **алгоритм оценки полного клинического анализа крови** включает следующие этапы:

- 1) установление наличия анемии и степени ее тяжести;
- 2) определение морфологического типа анемии;
- 3) определение регенераторной активности костного мозга;
- 4) определение отсутствия или наличия количественных изменений тромбоцитов и лейкоцитов с учетом абсолютного количества отдельных видов лейкоцитов, особенно нейтрофилов и лимфоцитов.

В настоящее время существуют гематологические анализаторы, которые производят подсчет абсолютного количества ретикулоцитов. Гипорегенераторной анемией является анемия с абсолютным числом ретикулоцитов (молодых эритроцитов) менее  $50,0 \times 10^9$ /л, регенераторной — с числом ретикулоцитов более  $100,0 \times 10^9$ /л. Диагностическая значимость промежуточных

значений  $50,0-100,0 \times 10^9/\text{л}$  для оценки регенерации эритроидного ростка остается дискуссионной.

При отсутствии возможности подсчета абсолютного количества ретикулоцитов анализатором определяют число ретикулоцитов по мазку крови. Если оно больше 2,0% (20‰), то это указывает на стимуляцию выработки эритроцитов, т.е. на регенераторное состояние эритропоэза.

Однако процентный (или промилевый) показатель ретикулоцитов — это относительный показатель (количество ретикулоцитов на 100 или 1000 эритроцитов). При анемии число эритроцитов, как правило, уменьшается и увеличение процентного содержания ретикулоцитов при этом может быть относительным. Учитывая это, при анемии необходимо делать перерасчет истинного ретикулоцитоза по следующей формуле:

$$\text{Ретикулоцитоз скорректированный} = \text{кол-во ретикулоцитов} \times (\text{гематокрит} : \text{нормальный гематокрит}) \times \text{индекс поправки.}$$

Индекс поправки составит: 1,0 для гематокрита  $>35\%$ ; 1/1,5 для гематокрита 25–35%; 1/2 для гематокрита 15–25%; 1/2,5 для гематокрита 5–15%. Нормальный гематокрит — 45% у мужчин (колебания приблизительно 40–52%) и 40% у женщин (колебания приблизительно 36–48%).

В связи с тем, что лейкоциты — это гетерогенная группа клеток, анализ крови предусматривает, кроме определения абсолютного количества лейкоцитов, их дифференцированный подсчет (лейкоцитарную формулу) в процентах на 100 клеток и в абсолютных цифрах. В случаях, когда абсолютное количество лейкоцитов выходит за пределы нормы и/или изменен процентный состав клеток, и/или появляются атипичные клетки в периферической крови (незрелые виды лейкоцитов), при оценке состояния «белой крови» необходимо ориентироваться на абсолютные количества наиболее значимых видов лейкоцитов (нейтрофилов и лимфоцитов). Абсолютное содержание всех видов лейкоцитов автоматически высчитывается гематологическим анализатором. В анализе крови с определением лейкоцитарной формулы по мазку периферической крови в

процентах абсолютные количества разных видов лейкоцитов рассчитываются по принципу пропорции.

### 2.1.2. Анализ пунктата костного мозга

Материал для цитологического исследования костного мозга получают посредством пункционной (аспирационной) биопсии плоских костей. Наиболее доступными и безопасными для данной манипуляции являются грудина и подвздошные кости. Пункцию проводят специальной иглой с мандреном. После извлечения последнего осуществляют аспирацию костного мозга шприцем. Костномозговая взвесь включает эритроциты периферической крови, жировую ткань костного мозга, ядродержащие клетки паренхимы и стромы костного мозга (миелокарициты и мегакарициты).

Часть полученной взвеси костномозговых клеток используют для **подсчета абсолютного количества** ядродержащих клеток костного мозга: миелокарицитов («миело» — костномозговая, «карио» — ядродержащая, «цит» — клетка) и мегакарицитов (предшественники тромбоцитов). Мегакарициты являются самыми крупными клетками костного мозга, хорошо дифференцируются по размеру и форме при малом увеличении микроскопа. Мегакарицитов в 1000 раз меньше, чем других ядродержащих клеток костного мозга. Эти два фактора являются основанием подсчитывать количество мегакарицитов и миелокарицитов отдельно.

Из оставшейся части костномозговой взвеси делают мазки на предметных стеклах. Мазки с клетками костного мозга фиксируют, окрашивают по Романовскому–Гимзе и исследуют с помощью светового микроскопа с подсчетом миелограммы на 250–500 клеток. **Миелограмма** — процентное содержание различных видов ядродержащих клеток костного мозга соответствующих рядов (линий) кроветворения.

Изучению костного мозга в микроскопе с иммерсионной системой для подсчета миелограммы предшествует просмотр препарата на малом увеличении. Это позволяет установить, на сколько пунктат богат клеточными элементами, определить состояние мегакариоцитарного аппарата, хорошо различимого

при малом увеличении, обнаружить скопление клеток, похожих на опухолевые, и пр.

Определение процентного клеточного состава костного мозга требует подсчета не менее 250 клеток. В этом случае количество клеток каждого вида умножают на 2 и полученное число делят на 5. При подсчете 500 клеток количество клеток каждого вида делят на 5. Нормальные значения параметров миелограммы, а также перечень патологических клеток костного мозга и признаков дисплазии кроветворения представлены в приложениях 3 и 4.

**Алгоритм оценки миелограммы:**

1. Оценка клеточности пунктата по данным абсолютного количества миелокариоцитов и мегакариоцитов.

2. Определение наличия или отсутствия патологических клеток костного мозга.

3. Подсчет суммарного количества клеток каждой линии дифференцировки (гранулоцитопоеза, эритропоеза, лимфопоеза, моноцитопоеза).

4. Оценка процентного соотношения клеток гранулоцитопоеза и эритропоеза (индекс «лейко/эритро»).

5. Оценка процентного состава клеток разных стадий дифференцировки внутри каждой из линий (ростков) дифференцировки.

6. Выявление признаков дисплазии кроветворения.

**Цитохимическое исследование** клеток крови и костного мозга имеет большое диагностическое значение в начальной дифференциации бластных клеток при остром лейкозе (миелобласты, монобласты, эритробласты, лимфобласты). Кроме того, цитохимическая реакция с берлинской лазурью служит способом выявления сидеробластов и сидероцитов — эритрокариоцитов и эритроцитов, содержащих гранулы железа. В случаях наличия в эритрокариоците более 5 гранул железа, радиально расположенных вокруг ядра, эту клетку называют кольцевидным сидеробластом. Кольцевидные сидеробласты — признак перегрузки железом и/или дисплазии эритропоеза.

В основе цитохимии клеток крови и костного мозга лежит использование цветных химических реакций для определения

в клетке метаболически активных энзимов (ферментов) и субстратов (веществ). Материалом для исследований служат фиксированные мазки крови и костного мозга.

Цитохимическая диагностика острых лейкозов базируется на том, что лейкозные клетки, особенно до начала химиотерапии, сохраняют особенности метаболизма (ферменты и субстраты), присущие их нормальным аналогам. Наибольшее диагностическое значение в цитохимической диагностике имеют ферменты — миелопероксидаза, кислая и щелочная фосфатаза, неспецифические эстеразы, а также субстраты — липиды и углеводы. Цитохимические маркеры острых миелоидных и лимфобластных лейкозов представлены в приложении 5.

### 2.1.3. Гистологическое исследование костного мозга и лимфоидных органов

Образец костного мозга для гистологического исследования забирают посредством трепанобиопсии подвздошных костей с помощью специального инструмента — трепана или одноразовой иглы костномозговой универсальной, позволяющих получить столбик кости. Гистологическое исследование костного мозга дает наиболее информативную картину костномозгового кроветворения.

Абсолютным показанием для трепанобиопсии является низкая клеточность пунктата костного мозга. При этом исключают аплазию, метаплазию и дисплазию кроветворения, а также подозрение на опухолевое поражение костного мозга с очаговой инфильтрацией опухолевыми клетками.

В гистологическом препарате костного мозга оценивают:

1) состояние четырех типов тканей: костной, соединительной, жировой (желтый костный мозг) и гемопоэтической, или кроветворной (красный костный мозг);

2) характер клеточного состава кроветворной ткани: полиморфный, мономорфный; наличие патологических клеток (лейкозные бласты, клетки Березовского–Штернберга, метастазы рака в костный мозг и др.);

3) особенности роста, распределения клеток костного мозга, включая признаки дисплазии кроветворения;

4) характер инфильтративного роста опухолевых клеток гемопоэтического происхождения (диффузная инфильтрация, нодулярная, очаговая, с образованием лимфоидных фолликулов);

5) морфологические признаки опухолевых клеток.

Ткань лимфатических узлов для гистологического исследования получают посредством эксцизионной биопсии лимфатического узла. Гистологическое исследование селезенки становится возможным после оперативного удаления данного органа.

При гистологическом исследовании биоптата лимфатического узла, селезенки оценивают:

1) степень сохранности морфологической структуры органа (или полное исчезновение);

2) характер инфильтративного роста опухолевых клеток гемопоэтического происхождения (диффузная инфильтрация, нодулярная, очаговая, с образованием лимфоидных фолликулов);

3) морфологические признаки опухолевых клеток.

## 2.2. Иммунологические методы

На сегодняшний день существуют три разновидности иммунологических методов исследования:

- радиоиммунологический анализ (РИА);
- иммуноферментный анализ (ИФА);
- метод иммунофенотипирования.

**Радиоиммунологический анализ (РИА)**, Radioimmunoassay (RIA), или изотопный иммунологический анализ, позволяет осуществлять количественное определение биологически активных веществ, меченных радионуклидом, в биологических жидкостях с последующей детекцией их специальным счетчиком — радиоспектрометром.

**Иммуноферментный анализ (ИФА)**, или enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) — лабораторный иммунологический метод качественного определения и коли-

чественного измерения антигенов и антител. В основе ИФА лежит принцип специфического взаимодействия между антигеном и соответствующим антителом. Выявление образовавшегося комплекса осуществляют с помощью конъюгата, который представляет собой анти-антитело, соединённое с ферментной меткой. На заключительном этапе в присутствии перекиси водорода проходит ферментативная реакция (цветная реакция). Результат ее оценивается спектрофотометрически или визуально. Интенсивность окрашивания зависит от количества выявленных специфических антител.

ИФА используется в диагностике ВИЧ, вирусных гепатитов, цитомегаловирусной, герпетической, токсоплазменной и других инфекций. ИФА может быть осуществлен на лунках тест-планшета вручную. Кроме того, в настоящее время широко распространены автоматические ИФА-анализаторы. Они позволяют определять не только маркеры различных инфекций, но и концентрации гормонов, в том числе эритропоэтина, и других метаболитов, участвующих в процессе кроветворения. В частности, это касается определения концентрации в сыворотке крови ферритина (белка, представляющего собой обратимую форму депонирования железа), витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты (приложение 7).

**Иммунофенотипирование** — один из методов дифференциации клеток в образцах крови, костного мозга, лимфатических узлов и других органов и тканей. При помощи флюоресцентно меченных моноклональных антител или каких-либо других зондов на основе реакции «антиген–антитело» определяют тип и функциональное состояние клетки по наличию определенного набора клеточных маркеров — рецепторов, антигенов, кластеров дифференцировки (cluster of differentiation antigens, CD) на поверхности или внутри клетки. Флюоресцентную метку, проявляющую состоявшуюся реакцию «антиген–антитело», обнаруживают с помощью специальных приборов — проточного цитофлюориметра или люминесцентного микроскопа.

Разработана систематизированная номенклатура маркерных молекул, обозначаемых символом CD (Cluster Designation

or Cluster of Differentiation). Она была предложена для практики в 1982 г. для идентификации и исследования поверхностных мембранных белков лейкоцитов. CD-антигенами (или иначе CD-маркерами) могут быть белки, которые служат рецепторами или лигандами, участвующими во взаимодействии клеток между собой и являющихся компонентами каскада определённых сигнальных путей, а также они могут быть белками, выполняющими другие функции (например, белки клеточной адгезии). Список CD-антигенов, внесённых в номенклатуру, постоянно пополняется и в настоящее время содержит более 320 CD-антигенов и их подтипов.

Антитела против клеточных антигенов получают из сыворотки крови животных, иммунизированных интересующим антигеном (поликлональные), или от культуры ткани гибридомы. Гибридомы создают слиянием «бессмертных» клеток плазмочитарной опухоли (миеломы) с активированными интересующим антигеном В-лимфоцитами. Уникальность гибридомного метода состоит в том, что все клетки гибридомы являются потомками одной-единственной клетки и поэтому синтезируют абсолютно идентичные молекулы антител — моноклональные антитела. В настоящее время для иммунофенотипической дифференциации гемопоэтических клеток известно как минимум 166 CD, являющихся дифференцировочными антигенами или маркерами клеточной активации.

Метод иммунофенотипирования, или fluorescent antibody techniques, включает две технические разновидности исследований: проточную флюориметрию и иммуногистохимию. Методом проточной иммунофлюоресценции осуществляют иммунофенотипирование лейкоцитов периферической крови, ядродержащих клеток костного мозга. Методом иммуногистохимии проводят типирование клеток в гистологических препаратах костного мозга, лимфатических узлов, биоптатов органов и тканей.

*Иммунофенотипирование методом проточной цитофлюориметрии* имеет ряд неоспоримых преимуществ благодаря большей точности, скорости, возможности одновременной регистрации нескольких антигенов на одной клетке. Показанием для имму-

нофенотипирования методом проточной цитофлюориметрии являются прежде всего лимфопролиферативные заболевания и острые лейкозы, сопровождающиеся поражением костного мозга с выходом опухолевых клеток в периферическую кровь, а также врожденные и приобретенные иммунодефициты.

*Иммуногистохимия* — метод, сочетающий иммуно- и морфологическую диагностику. Это существенно повышает диагностическую значимость данного вида исследования. В основе иммуногистохимии лежит визуализация и оценка с помощью микроскопа результатов реакции «антиген–антитело» на клетках в срезах биопсированной ткани. В качестве антигена выступают компоненты клеточных структур или межклеточного вещества ткани. Первоначальным способом выявления реакции «антиген–антитело» также была флюоресцирующая метка. Следующий шаг в развитии иммуногистохимии был связан с разработкой антител, меченных не флюорохромами, а ферментами. Для обнаружения места связывания меченных ферментом (пероксидаза или кислая фосфатаза) антител применяют субстрат, который под воздействием ферментных меток образует окрашенные продукты. Преимущество ферментных меток состоит в возможности получения длительно хранящихся гистологических препаратов, в которых результаты иммуногистохимической реакции могут быть оценены с учетом морфологической структуры ткани и отдельных клеток.

Принципиальным отличием иммуногистохимии от других методов иммунологической диагностики, использующих реакцию «антиген–антитело», является структурная специфичность исследования. В реакции оценивают не только наличие сигнала (есть окрашивание или нет) и его силу (интенсивность окрашивания), но и пространственное распределение сигнала в гистологическом препарате (окрашивание мембран клеток, цитоплазмы, ядра и других структурных элементов).

Иммуногистохимические методы, кроме иммунофенотипирования опухолей кроветворной и лимфоидной тканей, позволяют решать и другие задачи:

- уточнение гистогенеза опухолей;
- уточнение источника метастазирования;

- оценка функционального состояния клеток опухоли;
- определение показаний к иммунотерапии (использованию лекарственных препаратов с антительным механизмом действия);
- диагностика иммунокомплексных и аутоиммунных заболеваний (гломерулопатии, буллезные дерматозы, синдром Гудпасчера и др.);
- поиск инфекционных агентов (токсоплазма, микобактерии, хламидии, вирусы и др.).

### **2.3. Стандартная цитогенетика в метафазных пластинках**

Данный метод исследования имеет наибольшее значение для диагностики опухолей кроветворной системы, в основе развития которых лежат генетические изменения в клетке-предшественнице — гемопоэтической стволовой клетке. Как правило, цитогенетические изменения представлены мутациями хромосом. В их число входят:

- транслокация — обмен участками негомологичных хромосом;
- инверсия — поворот отдельных участков хромосомы на 180°;
- инсерция — вставка в каком-либо участке хромосомы нуклеотидной последовательности;
- делеция — утрата концевой участка хромосомы (терминальная) и внутреннего участка хромосомы (интеркалярная);
- появление дополнительных хромосом и др.

Хромосомные мутации приводят к торможению дифференцировки, нарушению механизмов регуляции клеточного цикла и неконтролируемой пролиферации.

Генетические перестройки обнаруживаются с помощью цитогенетического метода при микроскопическом исследовании метафазных пластинок.

Метафазная пластинка — особый способ выделения и локализации хромосом в процессе деления клеток, при котором

хромосомы выстраиваются так, что их центромеры перпендикулярны плоскости плеча хромосомы. После дифференциальной окраски метафазных хромосом появляется уникальная для каждой пары хромосом поперечная исчерченность. Наиболее часто используемая методика дифференциальной окраски хромосом — G-дифференциальная окраска (G-bands, Giemsa-bands) красителем Гимзы или Райта. Окрашенные хромосомы исследуют с помощью световой микроскопии. Дифференциальная окраска хромосом позволяет описать кариотип полностью, обнаружить диагностические, варианты и дополнительные перестройки хромосомного аппарата клетки.

Обычно кариотипируют 20–25 метафаз. Основной недостаток этого метода — отсутствие в некоторых случаях митозов или низкое качество метафазных пластинок.

На основании тщательного изучения величины, числа и последовательности G-полос, получаемых при дифференциальном окрашивании каждой из хромосом, была создана единая цитогенетическая классификация и номенклатура («An International System for Human Cytogenetic Nomenclature», ISCN), согласно которой описывают кариотип.

Короткое и длинное плечи хромосомы с учетом цитогенетической классификации и номенклатуры обозначают буквами p и q соответственно. Транслокацию обозначают буквой t, после которой в первых скобках указывают номера аберрантных хромосом, а во вторых скобках — сегменты этих хромосом, участвующие в транслокации. Инверсию обозначают inv, инсерцию — ins, делецию — del. Нормальный кариотип мужчины при подсчете метафаз, указываемых в квадратных скобках, — 46XY[20], женщины — 46XX[20]. При описании патологического кариотипа указывают количество митозов с измененным и нормальным кариотипом, если таковые присутствуют. Например, кариотип 46XY,t(9;22)[19]/46XY[1] — кариотип мужчины с филадельфийской хромосомой (Ph-хромосома) в 19 из 20 подсчитанных метафаз, что в пересчете на 100 метафаз означает наличие 95% опухолевых клеток.

Важность цитогенетической диагностики опухолей гемopoэтической ткани обусловлена специфическим и прогностическим

ким характером ряда хромосомных аномалий. Специфический характер цитогенетических аномалий означает преимущественное или абсолютное сочетание аномалии с определенным иммунофенотипом опухолевых клеток. Например:  $t(9;22)$  — абсолютный критерий хронического миелолейкоза,  $t(15;17)$  — острого промиелоцитарного лейкоза. На сегодняшний день наиболее достоверное прогностическое значение в отношении курабельности (излечимости) острого лейкоза имеют именно цитогенетические аномалии, лежащие в основе острого лейкоза и относящиеся к аномалиям благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза.

Стандартная цитогенетика в метафазных пластинках также имеет большое диагностическое значение для оценки полного цитогенетического ответа (цитогенетической ремиссии) заболевания на лечение, свидетельствующего, в частности, для ХМЛ об объеме лейкемических клеток в организме в пределах  $10^9$ .

В последние годы было показано, что при некоторых лейкозах генетические изменения могут не сопровождаться видимыми количественными или качественными изменениями хромосом, т.е. носить эпигеномный или эпигенетический характер (не связаны непосредственно с повреждением структуры генов). Такие генетические изменения можно обнаружить только с помощью молекулярно-биологических методов.

## **2.4. Молекулярно-биологические методы исследования**

Развитие и использование молекулярно-биологических методов исследования (МБИ) в практической гематологии явилось логичным итогом изучения патогенеза опухолей кроветворной ткани. Закономерным результатом хромосомной аномалии является образование онкогена, а следствием его деятельности — синтез онкопротеина, непосредственно реализующего механизм онкогенеза на уровне биохимических, а точнее, молекулярно-биологических процессов жизнедеятельности клетки.

Обнаружение онкогена, онкопротеина в популяции клеток костного мозга или периферической крови имеет важное диагностическое значение. Использование МБИ на этапе первичной диагностики опухолевого заболевания позволяет определять специфические мутации генов в случаях минимальных клинических проявлений посредством исследования периферической крови, не подвергая пациента пункции костного мозга. Прежде всего, это касается случаев диагностики хронических миелопролиферативных заболеваний на ранних стадиях развития, манифестирующих нейтрофильным лейкоцитозом с небольшим левым сдвигом (появлением молодых форм нейтрофилов в периферической крови), тромбоцитозом. Отличием от реактивных изменений в этих случаях становится обнаружение онкогена *BRCABL1*, специфичного для хронического миелолейкоза Ph-позитивного, или онкогена *JAK-2*, специфичного для семейства Ph-негативных миелопролиферативных неоплазий (первичного миелофиброза, истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии).

Быстрое получение результата МБИ по сравнению с цитогенетикой в метафазных пластинках крайне важно и при диагностике острых лейкозов, когда с позиции морфологических методов исследования диагноз сомнений не вызывает, но выявление специфической цитогенетической аномалии определяет характер химиотерапии. В частности, речь идет об остром промиелоцитарном лейкозе и онкогене *PMLRARA*, наличие которого служит основанием для использования лекарственного препарата трансретиноевой кислоты (весанойда), коренным образом меняющего прогноз заболевания.

Наибольшее значение МБИ в диагностике онкогематологических заболеваний связано с возможностью детекции таких количеств опухолевых клеток в организме, которые не могут быть выявлены ни морфологическими, ни цитогенетическими методами, а именно — в диагностике минимальной остаточной болезни или молекулярного рецидива опухоли. МБИ — основа мониторинга пациентов после достижения гематологической, цитогенетической ремиссии заболевания.

В число методов МБИ на сегодняшний день входят 4 основные разновидности:

- блоттинг РНК (гибридизация) — нозерн-блоттинг;
- блоттинг ДНК (гибридизация) — саузерн-блоттинг;
- FISH-гибридизация;
- полимеразная цепная реакция (ПЦР).

Первые две методики не получили широкого распространения в практике клинической гематологии.

**FISH-гибридизация** — флюоресценция в месте гибридизации хромосом. Метод позволяет идентифицировать с помощью флюоресцирующих молекул хромосомные aberrации в ядрах клеток, находящихся вне митотического цикла, т.е. в неделящихся клетках.

Данный метод является своего рода мостиком от цитогенетического исследования к молекулярно-биологическому. Идентификация (метка) определенного участка ДНК в геноме клетки осуществляется посредством его гибридизации со специальной комплементарной, меченой флюоресцентным веществом, последовательностью ДНК, называемой зондом. Флюоресцентные зонды имеют различные цвета. Зондами желтого и синего цвета метят участки ДНК хромосом 9 и 21. Появление зеленого «сливного» цвета свидетельствует о наличии онкогена *BCRABL1* (продукта слияния участков этих хромосом).

FISH-гибридизация может применяться для различных целей с использованием зондов трех типов:

- *локус-специфичные зонды*, связывающиеся с определенными участками хромосом — используются для идентификации короткой последовательности выделенной ДНК, которая считается известным онкогеном;

- *альфойдные, или центромерные, зонды-повторы* представляют собой повторяющиеся последовательности центромерных областей хромосом — с их помощью каждая хромосома может быть окрашена в различный цвет, что позволяет быстро определить число хромосом и отклонения их от нормального числа;

- *зонды на всю хромосому* являются набором небольших зондов, комплементарных к отдельным участкам хромосомы, но в целом покрывающих всю ее длину — позволяют «раскрасить» всю хромосому и получить дифференциальный спектральный кариотип индивида. Данный тип анализа применяется для оцен-

ки хромосомных aberrаций, например транслокаций, когда кусочки одной хромосомы переносятся на плечо другой.

FISH-гибридизацию применяют для изучения клеток периферической крови, костного мозга, биоптатов опухоли, плаценты, эмбриональных тканей, амниотической жидкости без предварительной их фиксации для выявления количественных и качественных хромосомных aberrаций. Меченные флуоресцентными метками специфические ДНК-зонды гибридизуются с хромосомной ДНК как на метафазных, так и в интерфазных препаратах. Одновременно можно использовать множественные зонды к разным локусам ДНК.

FISH-гибридизация является чувствительным методом для идентификации хромосомных aberrаций при количествах лейкозных клеток менее  $10^9$ , обеспечивая при этом быстрый анализ большого ( $>500$ ) числа клеток. Метод обладает высокой точностью для идентификации неизвестных фрагментов хромосомной ДНК.

**Полимеразная цепная реакция** — это метод, который позволяет синтезировать определенные фрагменты ДНК из огромного количества геномной ДНК, содержащейся в клетке. В основе метода лежит репликация, или достраивание второй цепи ДНК.

Сначала в фазу «тепловой денатурации» при температуре  $95^{\circ}\text{C}$  происходит разрушение связей между двумя цепочками ДНК. Далее к одноцепочечной ДНК прикрепляются так называемые праймеры — «затравка» для достраивания второй цепи (фаза «отжига»). Праймеры — это короткие одноцепочечные фрагменты ДНК, или олигонуклеотиды, которые по принципу комплементарности присоединяются к участкам, ограничивающим нужные для поиска районы ДНК. На следующем этапе начинает действовать фермент ДНК-полимераза, катализирующий достраивание второй цепи к участку ДНК между праймерами из дезоксирибонуклеотидтрифосфатов, находящихся в реакционной смеси (фаза «синтеза»).

Циклы из трех перечисленных фаз повторяются многократно — до 30 раз. Амплификатор при наличии соответствующих праймеров размножает (амплифицирует) строго определенный

участок ДНК за 2–3 ч с получением ПЦР-продукта в количестве, которое можно выявить методом электрофореза в агарозном или полиакриламидном геле.

Существуют разновидности метода ПЦР, такие как обратная транскриптазная реакция, гнездная ПЦР (nested PCR) и ПЦР в реальном времени (PCR-real time).

ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) позволяет количественно оценить число исходных копий ДНК в образце, что невозможно при проведении обычной ПЦР (качественно определяющей наличие искомого транскрипта).

При первичной диагностике с помощью метода ПЦР можно выявить последовательности ДНК, являющиеся специфическими генетическими аномалиями опухолей гемопоэтической и лимфоидной ткани. Более того, именно этот метод (особенно ПЦР-РВ) наиболее доступен для контроля за наличием и динамикой патологического клона во время лечения, что позволило обосновать понятие «минимальной остаточной болезни» (МОБ).

Наиболее информативной моделью для иллюстрации роли МБИ в контроле за объемом клона опухолевых клеток в организме является модель ХМЛ при лечении ингибитором тирозинкиназы 1-й генерации — иматинибом (гливеком) (рис. 2.2). На момент установления диагноза при максимальном уровне лейкоэмических клеток  $10^{12}$  уровень *BCR-ABL1* транскрипта, определяемого методом ПЦР-РВ, составляет 100%. Полный гематологический ответ (ПГО) — нормальный анализ крови, отсутствие сплено-, гепатомегалии — сопровождается 100-кратным уменьшением популяции лейкоэмических клеток до  $10^{10}$  и уровня транскрипта *BCR-ABL1* до 1%. Полный цитогенетический ответ (ПЦО) — 0% Ph-позитивных клеток по данным стандартной цитогенетики или FISH-гибридизации — соответствует 1000-кратному снижению объема опухолевых клеток (до  $10^9$ ) и уровня транскрипта *BCR-ABL1* до 0,1%. Большой молекулярный ответ (БМО) характеризуется уровнем транскрипта ниже 0,1 до 0,01%. Количество лейкоэмических клеток ниже  $10^6$  и уровень транскрипта ниже 0,001% относятся к категории полного молекулярного ответа (ПМО).

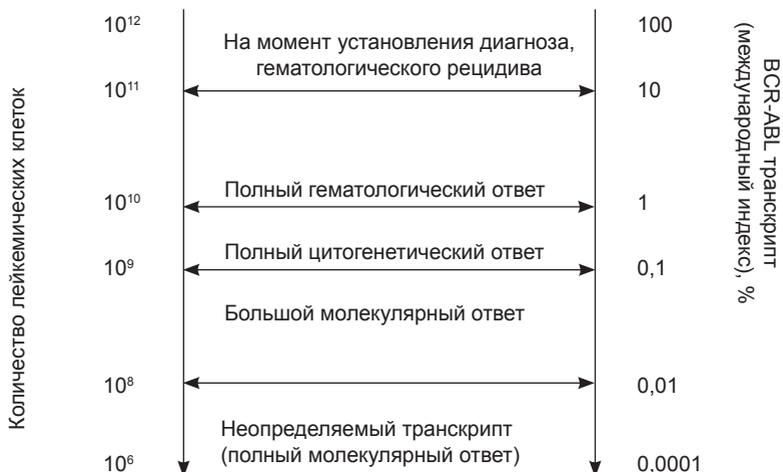


Рис. 2.2. Соотношение между уровнем ответа на терапию, количеством лейкоцитарных клеток и уровнем *BCR-ABL1* транскрипта

## 2.5. Методы исследования гемостаза

Существует несколько подходов к лабораторному обследованию системы гемостаза. Первый из них предполагает выбор лабораторных тестов на основании алгоритма дифференциальной диагностики геморрагического синдрома. Второй путь — исследование коагулограммы как интегрального теста, включающего, как правило, фиксированный набор лабораторных исследований различных звеньев системы гемостаза. Получение коагулограммы с заданным количеством лабораторных тестов имеет свои преимущества и недостатки. Преимуществом является возможность комплексной, одномоментной оценки всех звеньев гемостаза, противосвертывающей системы, системы фибринолиза и тестов на ДВС-синдром. Недостаток заключается в трудоемкости, высокой стоимости исследования с получением зачастую излишней информации.

При лабораторных исследованиях гемостаза следует:

1) забирать кровь с минимальным использованием жгута, недопустимо взятие крови шприцем или из подключичного катетера;

2) соблюдать этапность: первый этап — скрининговые тесты, второй — пробы, позволяющие уточнить диагноз;

3) проводить повторное обследование для подтверждения результата в случае выявления серьезных нарушений в системе гемостаза;

4) интерпретировать результаты с учетом возможного влияния принимаемых лекарственных средств и других воздействий.

При исследованиях системы гемостаза предпочтительно использование производительных и высокоточных (по сравнению с мануальными определениями) коагулометров и агрегометров, а также стандартизированных расходных материалов.

### 2.5.1. Исследование сосудисто-тромбоцитарного гемостаза

**Время кровотечения.** Это время от момента нанесения стандартной раны кожи до момента прекращения вытекания крови. Оно фиксируется посредством промокания раны фильтровальной бумагой или калориметрически по цвету жидкости, куда поступает вытекающая из пальца кровь. В норме время кровотечения составляет 3–10 мин.

Оно характеризует функциональную активность тромбоцитов и взаимодействие тромбоцитов с сосудистой стенкой, но не выявляет всех тромбоцитарных нарушений. Этот скрининговый тест позволяет заподозрить тромбоцитопатии различного генеза, болезнь Виллебранда и нарушения проагрегантных свойств сосудистой стенки. Метод мало поддается стандартизации и подвержен большому влиянию внешних факторов (глубина прокола кожи, температура конечности, уровень артериального давления). Не должен использоваться для предоперационного планового скрининга.

**Подсчет количества тромбоцитов** произво-

дится с помощью гематологического анализатора или в мазке периферической крови.

**Исследование агрегации тромбоцитов** как оценка их функциональной активности. Для исследования используют физиологические индукторы агрегации тромбоцитов: тромбин, адреналин, АДФ, коллаген; или специальные индукторы, такие как ристомидин.

Наиболее часто изучают АДФ-, адреналин-, коллаген- и ристомидин-индуцированную агрегацию тромбоцитов с графической регистрацией процесса на агрегометре. Основными параметрами агрегатограммы являются степень агрегации (в процентах) и время агрегации (в минутах). Повышение агрегационной активности тромбоцитов характерно для претромботических состояний, тромбозов, атеросклероза, васкулитов, возможно при беременности. Снижение агрегационной активности тромбоцитов наблюдают при первичных и симптоматических тромбоцитопатиях, при лечении антиагрегантами.

#### 2.5.2. Исследование коагуляционного (плазменного) гемостаза

**Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ).** Термин «частичный тромбопластин» означает, что реактив содержит только фосфолипиды, в нем нет тканевого фактора. Метод используется как тест для оценки внутреннего механизма свертывания крови, прежде всего скрининга на дефицит факторов VIII или IX (гемофилия А и В), волчаночного антикоагулянта и слежения за антикоагулянтным действием гепаринов. Каждая лаборатория определяет свой нормальный диапазон АЧТВ с учетом используемых реактивов.

Укорочение АЧТВ (активация внутреннего механизма свертывания) обнаруживают при тромбозах, тромбоэмболиях, ДВС-синдроме (гиперкоагуляционная фаза), иногда при нормально протекающей беременности.

Удлинение АЧТВ имеет место при большом спектре патологических состояний. Прежде всего это дефицит факторов внутреннего пути свертывания: VIII (гемофилия А), IX (гемо-

филия В), XI, XII при нормальных результатах протромбинового теста; дефицит факторов II, V, X в случае сопутствующей гипокоагуляции в протромбиновом тесте; дефицит фактора Виллебранда, терапия обычным, нефракционированным гепарином, лечение антикоагулянтами непрямого действия, ДВС-синдром (потребление факторов свертывания в фазу гипокоагуляции), переливания реополиглокина, препаратов гидроксиптилкрахмала (инфукол, валекам, HES), наличие волчаночного антикоагулянта, мутация фактора IX, дефекты при получении крови для исследования (гемоллиз, передозировка цитрата натрия, забор крови из гепаринизированного катетера).

**Протромбиновое время (по Квику), МНО.** Протромбиновое время (ПТВ) — тест для оценки внешнего механизма свертывания крови. ПТВ обычно используется для определения активности фактора VII, контроля за лечением непрямыми антикоагулянтами, при скрининге системы гемостаза, а также для количественной оценки фибриногена в автоматических коагулометрах. Каждая лаборатория определяет свой нормальный диапазон ПТВ с учетом используемых реактивов.

Укорочение ПТВ свидетельствует об активации внешнего механизма свертывания — при ДВС-синдроме, в последние недели беременности, при приеме пероральных контрацептивов, лечении концентратами факторов протромбинового комплекса (Фейба), НовоСевен и др.

Удлинение ПТВ имеет место при дефиците или аномалии факторов протромбинового комплекса (VII, X, V, II), в случаях приема антикоагулянтов непрямого действия (варфарин), при болезнях печени и желчевыводящей системы, лечении нефракционированным гепарином (тест реагирует лишь на сравнительно высокие концентрации антикоагулянта, примерно от 0,5 МЕ/мл крови и выше), ДВС-синдроме (потребление факторов свертывания в переходную фазу и фазу гипокоагуляции), на фоне переливаний реополиглокина, препаратов гидроксиптилкрахмала (инфукол, валекам), при наличии в крови волчаночного антикоагулянта (возможно), дефектах взятия крови для исследования (гемоллиз, передозировка цитрата натрия, забор крови из гепаринизированного катетера).

**МНО** (Международное нормализованное отношение), латинская аббревиатура — INR (International Normalized Ratio) — дополнительный способ представления результатов протромбинового теста. Рекомендован комитетом экспертов ВОЗ и другими международными организациями по стандартизации в гематологии для контроля терапии непрямыми антикоагулянтами.

МНО — это отношение ПТВ пациента к ПТВ нормальной плазмы в степени международного индекса чувствительности (МИЧ). МИЧ — коррекционный фактор, специфичный для каждой партии реактивов, рассчитанный на основании стандартов ВОЗ для тромбопластина.

МНО — математическая коррекция, при помощи которой производится стандартизация ПТВ, что позволяет сравнивать результаты, полученные в разных лабораториях. МНО и протромбин по Квику коррелируют отрицательно: снижение протромбина по Квику соответствует повышению МНО.

В норме МНО приближается к 1. Терапевтический диапазон МНО 2–3 на фоне терапии непрямыми антикоагулянтами обеспечивает профилактику тромбоза без увеличения риска кровотечения.

В настоящее время все большее распространение получает способ измерения МНО в амбулаторных условиях (на дому самим пациентом) с помощью так называемых экспресс-коагулометров: «Коагучек Экс Эс» / «CoaguChek XS», «Коагучек Экс Эс Плюс» / «CoaguChek XS Plus» и «Ин Рацио 2» / «INRatio2».

**Тромбиновое время (ТВ)** — третий по значимости базисный коагуляционный тест. Характеризует конечный этап процесса свертывания — превращение фибриногена в фибрин под действием тромбина. На него влияет концентрация фибриногена в плазме и наличие продуктов деградации фибрина. Референсные значения ТВ: 18–24 с.

Укорочение ТВ характерно для гиперфибриногемии (фибриноген 6,0 г/л и выше), начальной (гиперкоагуляционной) фазы острого и подострого ДВС-синдрома.

Удлинение ТВ имеет место при гепаринотерапии обычным гепарином (тест реагирует на сравнительно низкие concentra-

ции антикоагулянта, приблизительно от 0,05 МЕ/мл крови), гипофибриногемии (фибриноген ниже 1,0 г/л) в случаях развития острого ДВС-синдрома и при тромболитической терапии (стрептокиназа, актилизе и др.), несоблюдении правил забора крови (гемолиз, передозировка цитрата натрия, забор крови из гепаринизированного катетера).

### 2.5.3. Определение фибриногена и других факторов свертывания крови

**Концентрация фибриногена в плазме.** Количественное определение фибриногена по методу Клаусса является базисным тестом исследования гемостаза. Образование фибрина и его стабилизация представляют собой финальный этап формирования тромба, при котором растворимый фибриноген превращается в нерастворимый фибрин под действием тромбина и фактора XIII. Фибриноген — острофазовый белок. Печень синтезирует 2–5 г фибриногена в день, время полувыведения фибриногена из крови составляет около 4 дней.

Концентрация его может превышать 10 г/л при тяжелых бактериальных инфекциях, при травме и тромбозе. К значительному росту фибриногена приводят заболевания почек (пиелонефрит, гломерулонефрит, гемолитико-уремический синдром), коллагенозы (ревматоидный артрит, узелковый периартериит), пароксизмальная ночная гемоглобинурия, новообразования (рак легкого). Повышение уровня фибриногена в плазме крови больных сердечно-сосудистыми заболеваниями предшествует развитию инфаркта миокарда и инсульта. Корреляция между уровнем фибриногена и развитием этих осложнений особенно четко прослеживается у пациентов молодого и среднего возраста. Определение уровня фибриногена — наиболее чувствительный тест для выявления бессимптомных стадий заболевания периферических артериальных сосудов.

Нормальные значения фибриногена: 2,75–3,65 г/л.

Снижение концентрации фибриногена происходит при острым ДВС-синдроме, дисфибриногемии.

Повышение концентрации фибриногена имеет место при инфекционных, воспалительных и аутоиммунных процессах,

подостром и хроническом ДВС-синдроме, нормально протекающей беременности.

**Исследование факторов свертывания** проводят в случаях необъяснимого удлинения АЧТВ или ПТВ при дооперационном скрининге на основе модифицированных тестов АЧТВ или ПТВ с реактивом плазмы, имеющим дефицит исследуемого фактора. Оценку фактора XIII необходимо выполнять при наличии у пациента необъяснимых кровотечений при нормальных значениях АЧТВ и ПТВ. Нормальный диапазон для большинства факторов 70–130%.

#### 2.5.4. Исследование физиологических антикоагулянтов

**Протеин С.** Его определяют иммунохимическим, коагуляционным методами и методом с хромогенным субстратом. Протеин С инактивирует Va и VIII только в комплексе с протеином S, поэтому их содержание желательнее оценивать в совокупности.

В норме уровень протеина С составляет от 70 до 140%. Повышение его может иметь место во время беременности. Наследственный гомозиготный дефицит протеина С или аномалии протеина С приводят к массивному тромбозу (фульминантная пурпура) у новорожденных. Гетерозиготный дефицит протеина С предрасполагает к тромбозу. Приобретенное снижение активности фактора может иметь место при заболеваниях печени с нарушением ее функции, ДВС-синдроме, нефротическом синдроме, синдроме острой дыхательной недостаточности, менингококковом сепсисе, гемодиализе, лечении L-аспарагиназой, лечении непрямыми антикоагулянтами (дефицит витамина К), в послеродовом и послеоперационном периодах.

**Протеин S** (витамин-К-зависимый белок) является кофактором активированного протеина С. Определение протеина S возможно коагуляционным и иммунохимическим способами.

Концентрация протеина S в норме составляет 20–25 нг/мл. Описаны случаи как функционального, так и количественного

дефицита протеина S. Уменьшение содержания (активности) протеина S может быть врожденным (наследственным), а также приобретенным в результате заболевания печени с нарушением ее функции, ДВС-синдрома, нефротического синдрома, системной красной волчанки, лечения L-аспарагиназой, лечения непрямыми антикоагулянтами, приема эстрогенов (пероральных контрацептивов), беременности, в послеродовом периоде, из-за наличия аутоантител к протеину S.

**Антитромбин III.** Для определения активности анти-тромбина III (АТ III) чаще всего используют метод с применением хромогенного субстрата. АТ III расщепляет субстрат, в результате образуется окрашенный продукт, количество которого зависит от исходной активности АТ III. Существуют также иммунохимические и коагуляционные методы.

Тест применяют для мониторинга лечения гепарином. Длительная гепаринотерапия может приводить к снижению активности АТ III в плазме. Лечение высокими дозами гепарина, особенно нефракционированного, приводит к транзиторному снижению АТ III по механизму потребления, особенно у больных с тяжелой патологией, при критических состояниях, ДВС-синдроме, сепсисе, злокачественных опухолях. У новорожденных содержание АТ III составляет около 50% и достигает уровня взрослых к 6 месяцам.

Нормальный диапазон АТ III: 75–125%.

Снижение содержания (активности) АТ III может быть врожденным (наследственным) дефицитом или аномалией (снижение активности или чувствительности к гепарину); приобретенным при заболеваниях печени (опухоли, цирроз, алкогольный гепатит), нефротическом синдроме (протеинурия свыше 5 г/л), карциноме легких, ДВС-синдроме, множественных травмах, тяжелых родах, гестозах, приеме эстрогенов (пероральных контрацептивов), кортикостероидов, лечении L-аспарагиназой.

Увеличение содержания (активности) АТ III наблюдают во время менструации, при острых вирусных гепатитах, холестазах, приеме анаболических стероидов, лечении непрямыми антикоагулянтами.

### 2.5.5. Исследования фибринолитической системы

**Время лизиса эуглобулиновых сгустков / XIIa зависимый фибринолиз** — важнейший базисный метод исследования системы фибринолиза. Он позволяет оценить состояние внутреннего и внешнего механизмов образования плазминогена.

Метод заключается в определении времени спонтанного лизиса сгустка, образующегося из эуглобулиновой фракции бестромбоцитной плазмы при добавлении к ней раствора хлорида кальция.

Метод оценки эуглобулинового лизиса требует исходного наличия в плазме фибриногена. При отклонениях содержания фибриногена, а также при неполноценной полимеризации фибрина возможно получение ошибочных результатов.

Укорочение времени лизиса (активация фибринолиза) наблюдают при уменьшении концентрации фибриногена — гипо- и дисфибриногенемии; увеличение времени лизиса (угнетение фибринолиза) — при гиперфибриногенемии.

В связи с ориентировочным характером и недостаточной специфичностью в последнее время вместо теста спонтанного лизиса эуглобулинового сгустка используют определение отдельных факторов фибринолиза, в первую очередь плазминогена.

**Плазминоген и тканевой активатор плазминогена (ТАП).** Определение количества плазминогена основано на гидролизе хромогенного субстрата. Тест используют для диагностики ДВС-синдрома и тромбофилий, выявления нарушений фибринолиза, контроля лечения фибринолитическими препаратами при тромбозах, тромбоэмболиях, инфарктах. Дефицит плазминогена — крайне редкое событие, чаще встречается дефицит тканевого активатора плазминогена (ТАП).

Дефицит ТАП является одним из потенциальных факторов риска тромбоза, хотя клинически это подтверждается не всегда. ТАП освобождается в кровоток из эндотелиальных клеток сосудистой стенки при стрессовых воздействиях на нее. В частности, в клинике используют манжеточную пробу (дозиро-

ванное пережатие вен). Сначала определяют базовый уровень ТАП, потом на 10–15 мин на предплечье накладывают жгут или раздувают манжетку, вызывающую венозный стаз, затем берут вторую порцию крови, в которой повторно определяют ТАП. Сравнивают результаты обеих проб. Определение ТАП проводят у больных с тромбофилией как часть панели тестов на выявление причины тромбофилии. Повышение ТАП после инфаркта миокарда рассматривают как неблагоприятный фактор риска повторных острых коронарных событий. Нарушение освобождения ТАП после венозного стаза описано у больных с тромбозами и патологией почек.

Увеличение содержания плазминогена и его активаторов возникает при панкреатите, панкреонекрозе, метастазирующем раке предстательной железы, яичников, метастазирующей меланоме, при операции на легких, предстательной, поджелудочной железе, гиперкатехоламинемии (стресс, тиреотоксикоз, гипертонический криз, введение адреналина), патологии беременности, терминальных и других состояниях, сопровождающихся развитием ДВС-синдрома, циррозе печени, метастатическом поражении печени.

Дефицит плазминогена и его активаторов может иметь место при рецидивирующих венозных тромбозах, системных васкулитах, сепсисе, нефротическом синдроме.

#### 2.5.6. Тесты активации свертывания крови (паракоагуляции)

**Д-димеры** — специфические продукты деградации фибрина, входящие в состав тромба. Они образуются в процессе лизиса сгустка крови под влиянием плазмينا и некоторых неспецифических фибринолитиков. Концентрация Д-димеров в сыворотке пропорциональна активности фибринолиза и количеству лизируемого фибрина. Этот тест позволяет судить об интенсивности процессов образования и разрушения фибриновых сгустков.

Определение Д-димеров проводится иммуноферментным методом с использованием моноклональных антител, иммунодиффузии, методом турбидиметрии, латекс-агглютинации.

Во всех методах исследования применяются моноклональные антитела к эпитопам на D-димере, которые образуются при расщеплении нерастворимого фибрина плазмином. Этих эпитопов нет на фибриногене и растворимых фибрин-мономерных комплексах (РФМК), поэтому D-димеры — показатель того, что в процессе фибринолиза расщепляется именно фибрин, а не фибриноген или фибрин-мономеры. Поскольку эти антитела не взаимодействуют с фибриногеном, исследования могут проводиться как в плазме, так и в сыворотке. На определение D-димеров практически не влияет техника взятия крови, примесь тромбоцитов, не требуется использования ингибиторов для подавления других факторов.

Нормальное содержание D-димера: 33,5–727,5 нг/мл.

Повышение уровня D-димеров в крови происходит при венозных тромбозах, атеротромбозе, тромбоэмболии легочной артерии, ДВС-синдроме, других состояниях с повышенным образованием фибрина, после операций, особенно при большом операционном поле. D-димеры достаточно долго циркулируют в крови, время их полувыведения составляет более 24 ч. Повышение уровня D-димеров может персистировать в течение нескольких недель после острого тромбоза.

**Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК).** При активации свертывания крови (ДВС, тромбозы, тромбофилии) происходит расширение пула фибриногена, в результате чего увеличивается количество растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК). Качественное и количественное определение РФМК проводится с помощью ортофенантролинового теста. Гепаринотерапия с содержанием гепарина в плазме крови до 10 ед./мл не влияет на результаты теста.

Нормальные значения РФМК по ортофенантролиновому тесту — до 4,0 мг%.

Повышение РФМК возникает при активации внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром, тромбоз глубоких вен, эмболия легочной артерии), возможно при лечении антикоагулянтами, физическом и психологическом стрессе, нормально протекающей беременности, в период новорожденности.

### Глава 3

## СИНДРОМАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ КРОВИ

---

Термин «болезни крови» широко употребляем, но не совсем корректен. Кровь — это всего лишь «зеркало», отражающее патологические процессы в кроветворных органах, т.е. в гемопоэтической ткани. Болезни крови включают заболевания терапевтического характера, а именно анемии, нарушения гемостаза и неонкологическую патологию лейкоцитов, селезенки и/или антителообразования, и онкологические заболевания гемопоэтической ткани — миелоидные новообразования, лимфомы и злокачественные гистиоцитозы.

При всем многообразии гематологических заболеваний их проявления складываются из совокупности синдромов, которые обусловлены прежде всего количественными изменениями клеток крови, определяемыми посредством клинического анализа крови.

Синдром — это комбинация симптомов, имеющих единый патофизиологический механизм возникновения. В число симптомов входят субъективные (жалобы больного), объективные (данные объективного обследования пациента) симптомы и патологические изменения, выявляемые в процессе лабораторно-инструментального обследования пациента.

При диагностике различных заболеваний крови принято выделять четыре основных универсальных гематологических синдрома, непосредственно связанных с клетками крови:

1. Анемический, или гипоксический, — обусловлен снижением количества гемоглобина и эритроцитов в единице объема крови.

2. Иммунодефицитный, или инфекционно-воспалительный, — обусловлен снижением количества различных типов лейкоцитов в единице объема крови.

3. Геморрагический — обусловлен снижением или нарушением функции тромбоцитов, а также дефицитом коагуляционных факторов свертывания крови.

4. Гиперпластический — обусловлен появлением и пролиферацией в организме опухолевых клеток гемопоэтической ткани.

Помимо основных гематологических синдромов при заболеваниях крови и костного мозга могут иметь место и другие клинические синдромы:

5. Синдром гемолиза — обусловлен повышенным распадом эритроцитов и ускоренным (акселерированным) эритропозом вследствие укорочения продолжительности жизни красных клеток крови.

6. Синдром дефицита железа (сидеропенический синдром).

7. Синдром перегрузки железом (сидероахрестический синдром).

8. Синдромы желудочно-кишечных нарушений и полинейропатии, связанные с анемией и дефицитом витамина В<sub>12</sub>.

### 3.1. Анемический синдром

Анемический синдром, или «малокровие», анемия, — это патологическое состояние, которое может быть охарактеризовано одним из трех показателей клинического анализа крови: содержанием гемоглобина (HGB, Hb), величиной гематокрита (HCT) и количеством эритроцитов (RBC) в единице объема крови. Патофизиологическим следствием анемии является нарушение транспорта дыхательных газов (O<sub>2</sub> и CO<sub>2</sub>) от легких к органам, тканям, клеткам организма и обратно. Непосредственно функцию переносчика дыхательных газов выполняет гемоглобин. Поэтому факт наличия анемии и степень ее тяжести принято определять по уровню гемоглобина.

В соответствии с критериями ВОЗ, анемию у женщин диагностируют при снижении Hb менее 120 г/л, у мужчин — менее 130 г/л. У беременных женщин после 20-й недели анемию устанавливают при уровне гемоглобина ниже 110 г/л.

Симптоматика анемии может быть весьма разнообразной. Самым заметным, видимым на глаз признаком анемии является бледность кожи (включая ладони, ногтевые ложа) и слизистых (в частности конъюнктивы глаз, полости рта). Бледность кожи и слизистых обусловлена снижением содержания Hb в эритроцитах и/или снижением количества эритроцитов в единице объема крови. Гемоглобин имеет алую окраску и обуславливает алый цвет эритроцитов и крови в целом.

Основным механизмом развития симптомов анемии является гипоксия органов, тканей и клеток организма. Она обусловлена падением способности крови транспортировать дыхательные газы — кислород и углекислый газ — из-за низкого содержания гемоглобина.

От анемической гипоксии в первую очередь страдают центральная нервная система и нервно-мышечный аппарат. Проявлением этого могут быть головные боли, головокружения, шум в ушах, ощущение мушек перед глазами (скотомы), возникновение обмороков, повышенная сонливость днем, бессонница ночью, нарушение активности мыслительной деятельности, памяти, а также различные признаки мышечной слабости. Пациенты часто жалуются на немотивированную слабость и усталость. Одновременно могут иметь место затруднения при глотании сухой пищи (необходимость запивания водой), при проглатывании зондов.

Анемическая гипоксия негативно сказывается на трофике тканей с высокой регенеративной активностью. Прежде всего, это касается эпителиальных клеток кожи и ее придатков, а также слизистой желудочно-кишечного тракта. В этих тканях развиваются атрофические процессы. По этой причине при анемии весьма часто встречаются сухость кожи, нарушение ее эластичности и тургора, ломкость ногтей, выпадение волос, афтозный стоматит, хейлит, глоссит, гастрит с нарушением секреторной функции. В генезе этих изменений, как правило, участвует,

наряду с гипоксией, еще и дефицит железа. При длительной, тяжелой анемии может наступать аменорея.

Анемия сопровождается компенсаторной гиперфункцией сердечно-сосудистой и дыхательной систем с появлением таких симптомов, как сердцебиение (тахикардия), повышение пульсового давления, одышка при физической нагрузке. Особенно выраженными эти симптомы становятся у пожилых людей в связи с частой сопутствующей патологией со стороны сердца и легких. У пожилых анемия может проявляться, прежде всего, учащением приступов загрудинных болей, болей в икроножных мышцах при ходьбе, усилением одышки, развитием отеков, усугублением сердечной недостаточности.

Нельзя назвать конкретный уровень гемоглобина, который сопровождается явными признаками нездоровья. При отсутствии заболеваний сердца и легких низкий уровень Hb может долго компенсироваться повышенной работой этих органов. Поэтому достаточно часто встречаются молодые женщины, полагающие, что гемоглобин 100 г/л — это не патологическое состояние, при котором требуется установление нозологического диагноза анемии, а уникальная особенность их организма. Молодые пациентки могут быть адаптированы к анемии и сохранять работоспособность даже при цифрах гемоглобина 80–70 г/л. С возрастом порог чувствительности к анемии понижается.

Факт анемии служит основанием для констатации патологического состояния, требующего установления нозологического диагноза с выявлением причины развития анемии, если таковая может быть определена.

### 3.1.1. Принципы классификации анемии

Установление нозологического диагноза анемии предполагает дифференцирование анемии по всем классификационным признакам:

- 1) по морфологии эритроцитов,
- 2) степени тяжести анемии,
- 3) регенераторной активности костного мозга,
- 4) типу эритропоэза,

5) ведущему патогенетическому механизму возникновения анемии.

В отечественной гематологической школе до широкого внедрения автоматических гематологических анализаторов доминировал **патогенетический принцип в дифференциальной диагностике анемий**. В соответствии с ним, все анемии по механизму их возникновения подразделяют на следующие виды:

1. Анемии вследствие кровопотери (острой или хронической).

2. Анемии вследствие нарушения кровообразования.

2.1. Анемии, связанные с нарушением синтеза гемоглобина, и другие дефицитные анемии. Основными метаболитами для синтеза гемоглобина и в целом для гемопоэза являются микроэлементы, прежде всего железо, и витамины группы В — витамин В<sub>12</sub> (кобаламин) и В<sub>9</sub> (фолиевая кислота).

2.2. Анемии, обусловленные нарушениями костномозгового кроветворения: аплазия кроветворения (апластическая анемия), опухолевая метаплазия кроветворения (анемия при лейкозах) и дисплазия кроветворения (анемия при миелодиспластическом синдроме).

2.3. Анемия, обусловленная нарушением выработки эндогенного эритропоэтина.

3. Анемии вследствие повышенного кроверазрушения или гемолиза.

3.1. Наследственные гемолитические анемии — вследствие гемолиза, обусловленного внутренними дефектами эритроцитов: белков мембраны, ферментов мембраны и гемоглобина.

3.2. Приобретенные гемолитические анемии — вследствие гемолиза из-за действия внешних повреждающих факторов на неизмененные эритроциты.

Основным недостатком данной классификационной системы является то, что в генезе одной нозологической формы анемии может участвовать несколько патогенетических механизмов. Так, железодефицитная анемия (ЖДА) одновременно может быть следствием хронической кровопотери и нарушения кровообразования из-за снижения синтеза гемоглобина при абсолютном дефиците железа.

Вторым недостатком указанной классификации является сложность определения механизма возникновения анемии в условиях общей врачебной практики без обширного лабораторно-инструментального обследования.

**Степень тяжести анемии** — это интегративное понятие, определяемое не только уровнем гемоглобина, но и функциональным состоянием сердечно-сосудистой и дыхательной систем. За основу определения степени тяжести анемии как заболевания приняты параметры, используемые для оценки степеней тяжести анемии, развивающейся как проявление токсичности при применении каких-то медицинских (лекарственных) технологий (табл. 3.1).

Тип анемии в зависимости от **регенераторной активности костного мозга** определяют по уровню ретикулоцитов. Нормальное количество ретикулоцитов — 0,5–2,0% (или 5–20‰) в пересчете на 100 (1000) эритроцитов при нормальном общем количестве эритроцитов в единице объема крови. В настоящее время с появлением анализаторного подсчета абсолютного количества ретикулоцитов предложена **кинетическая классификация анемий**. В соответствии с ней анемии подразделяют на гипорегенераторные и регенераторные (табл. 3.2).

**Тип эритропоэза** определяют по морфологии ядросодержащих предшественников эритроцитов в мазке костного мозга. При большинстве анемий сохраняется нормобластический эритропоэз, т.е. ядросодержащие эритроидные предшественники имеют обычную морфологию нормобластов. При дефиците витамина В<sub>12</sub> или фолиевой кислоты развивается мегалоблас-

Таблица 3.1

**Степени тяжести анемии по шкале критериев Национального института по изучению рака (Канада)**

Степень анемии	НЬ, г/л
1 – легкая	120 (Ж) / 130 (М) – 100
2 – средняя или умеренная	99–80
3 – тяжелая	79–65
4 – жизнеугрожающая	<65

Таблица 3.2

**Кинетическая классификация анемий**

Гипорегенераторные анемии (ретикулоцитов $<50,0 \times 10^9/\text{л}$ )	Регенераторные анемии (ретикулоцитов $>100,0 \times 10^9/\text{л}$ )
<p>Апластическая анемия</p> <p>Чистая красноклеточная аплазия</p> <p>Миелодиспластические синдромы</p> <p>Дефицитные анемии: железодефицитная витамин В<sub>12</sub>-дефицитная фолиеводефицитная</p> <p>Инфильтрация костного мозга, миелофиброз</p> <p>Анемия хронического воспаления</p> <p>Снижение продукции эритропоэтина</p>	<p>Гемолитические:</p> <p>иммунные</p> <p>неиммунные: наследственные: мембранопатия, серповидноклеточная анемия, талассемия, ферментопатии, гемоглобинопатии; приобретенные: пароксизмаль-ная ночная гемоглобинурия, лекарственные, микроангиопатические, при гиперспленизме</p> <p>Постгеморрагическая анемия</p>

тный или смешанный нормо-мегалобластный эритропоэз. Мегалобластами называют ядросодержащие эритроидные предшественники особого вида (крупных размеров, с базофильной цитоплазмой, круглым, центрально расположенным крупным ядром с нежносетчатым хроматином), возникающие из-за дефектов синтеза ДНК и РНК при дефиците витамина В<sub>12</sub> или фолиевой кислоты.

Главная роль в дифференциальной диагностике анемий принадлежит **морфологической классификации анемий**. Морфологический тип анемии определяют в зависимости от преобладающего размера эритроцитов и степени насыщения их гемоглобином. В мазке периферической крови (при мануальном анализе крови) врач-лаборант отмечает анизоцитоз (различия эритроцитов по величине) и преобладающий размер эритроцитов (нормо-, микро-, макроцитоз), а также степень насыщения

эритроцитов гемоглобином (нормо-, гипо-, гиперхромную). При анализаторном исследовании крови автоматически рассчитываются эритроцитарные индексы MCV, MCH, MCHC, RDW (нормальные величины которых и клиническое значение представлены в приложении 1).

В зависимости от морфологии эритроцитов различают следующие типы анемий:

- микроцитарная нормо-, гипохромная (MCV<80);
- нормоцитарная нормохромная (MCV 80–100);
- макроцитарная нормо-, гиперхромная (MCV>100);
- сфероцитарная.

### 3.1.2. Алгоритм дифференциальной диагностики микроцитарных анемий

Микроцитарная анемия — это анемия, сопровождающаяся уменьшением размеров эритроцитов (MCV<80).

Эритроцит, как уже говорилось, это безъядерная клетка, имеющая форму двояковогнутого диска и заполненная гемоглобином. Единственной причиной, обуславливающей уменьшение размера эритроцита, является снижение содержания в нем гемоглобина.

Простетической группой в гемоглобине является особая пигментная группа с химическим элементом железом — «гем». Белковая часть молекулы носит название «глобин». Гемоглобин — тетрамер: состоит из четырёх белковых субъединиц. У взрослого человека они представлены полипептидными цепями  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\beta 1$  и  $\beta 2$ .

Гем представляет собой комплекс протопорфирина IX, относящегося к классу порфириновых соединений, с атомом железа (II). Молекула кислорода присоединяется к атому железа. Всего в гемоглобине четыре участка связывания кислорода, т.е. одновременно может транспортироваться его четыре молекулы.

С учетом структуры гемоглобина выделяют несколько причин нарушения его синтеза и, соответственно, видов микроцитарных анемий (табл. 3.3):

1) дефицит железа (содержание железа в сыворотке крови снижено), который может быть абсолютным и вызывать раз-

Таблица 3.3

## Дифференциальная диагностика микроцитарных анемий (MCV&lt;80)

Дифференциальный признак	ЖДА	АХЗ	Малая талассемия	Отравление свинцом	Наследств. сидеробластная анемия
Этиологический фактор	Хр. кровопотеря, Н. руйгит-инфекция, дефицит поступления Fe с пищей, повышенная потребность в Fe (беременность, подростковый период), врожденный дефицит Fe	Хр. воспаление (микробное, аутоиммунное, опухолевое)	Наследственное заболевание – дефект синтеза белковых цепей ( $\alpha$ или $\beta$ ) Hb	Контакт со свинцом	Наследственное заболевание – дефект синтеза порфиринового кольца Hb
Fe сыворотки крови	Снижено		Нормальное	Повышено	
Ферритин сыворотки крови	Снижен, менее 15 мкг/л	В норме или повышен		Повышен	
Электрофорез Hb	–	–	Отклонения от нормы	–	–
Окраска костного мозга на сидеробласты*	Количество сидеробластов снижено	В норме или повышено	–	–	Кольцевидные сидеробласты**

Примечания: \* сидеробласт — ядерный предшественник эритроцита, содержащий гранулы железа в цитоплазме, выявляемые цитохимической окраской; \*\* при наличии 5 и более гранул, радиально расположенных вокруг ядра, сидеробласт определяют как кольцевидный.

витие железодефицитной анемии (ЖДА) или относительным при анемии хронических заболеваний (АХЗ);

2) дефект синтеза порфирина (содержание железа в сыворотке крови повышено), который может носить наследственный характер (наследственная сидеробластная анемия) или приобретенный (отравление свинцом);

3) дефект синтеза белковых цепей глобина (содержание железа в сыворотке крови нормальное), возникающий при малой (гетерозиготной)  $\beta$ - или  $\alpha$ -талассемии и HbE-, HbC-гемоглобинопатиях.

С учетом частоты встречаемости различных микроцитарных анемий в РФ объем дифференциальной диагностики в случае выявления анемии с MCV менее 80 практически ограничен железодефицитной анемией и анемией хронических заболеваний. Патогенетические различия между ними заключаются в том, что при ЖДА имеет место абсолютный дефицит железа, а при АХЗ — как правило, относительный. Последний возникает при заболеваниях с хроническим воспалением в результате избытка синтеза провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, фактора некроза опухоли, интерферона-гамма) и гормона гепсидина, запирающих железо в макрофагах ретикулоэндотелиальной системы. Это ограничивает поступление железа в костный мозг на нужды эритропоэза.

Универсальным маркером, позволяющим оценить запасы лабильного пула железа в организме, т.е. того железа, которое может быть использовано на нужды дополнительного эритропоэза, является ферритин сыворотки крови. Уровень сывороточного ферритина (СФ) менее 15–20 мкг/л — критерий абсолютного дефицита железа и ЖДА. При анемии хронических заболеваний уровень СФ в норме, а чаще повышен.

В случаях выявления как абсолютного (ЖДА), так и относительного (АХЗ) дефицита железа (в обоих случаях железо сыворотки крови снижено) необходимо установить причину возникновения данных состояний (см. табл. 3.3). Установление и устранение причины абсолютного дефицита железа является залогом излечения от ЖДА. Крайне важно определять и причину АХЗ, потому что за АХЗ может скрываться опухоль,

аутоиммунное заболевание или заболевание с микробным воспалением.

### 3.1.3. Алгоритм дифференциальной диагностики макроцитарных анемий

Макроцитарная анемия — анемия, сопровождающаяся увеличением размеров эритроцитов ( $MCV > 100$ ).

Существует несколько основных причин макроцитоза эритроцитов:

- 1) мегалобластный эритропоэз;
- 2) избыточное количество молодых эритроцитов — ретикулоцитов (при гемолизе или острой кровопотере) в периферической крови;
- 3) дисплазия кроветворения (миелодиспластический синдром, МДС);
- 4) метаболические нарушения, в том числе связанные с избыточным накоплением гемоглобина в эритроците (хроническая обструктивная болезнь легких, никотинизм), гипотиреоз и др.

При макроцитарной анемии ( $MCV > 100$ ), имеющей нормо-, гипорегенераторный характер (количество ретикулоцитов в норме или снижено), необходимо дифференцировать  $B_{12}$ - или фолиеводефицитную анемию, сопровождающиеся мегалобластическим эритропоэзом, и МДС, при котором макроцитоз с наличием мегалобластических черт служит проявлением дисплазии кроветворения (табл. 3.4). Первый шаг в дифференциальной диагностике при доступности методов иммуноферментного анализа — определение концентрации витамина  $B_{12}$  и фолиевой кислоты в сыворотке крови. Снижение концентрации одного из этих метаболитов эритропоэза является основанием для установления диагноза  $B_{12}$ - или фолиеводефицитной анемии и дальнейшего обследования для уточнения причины дефицита. Сочетанный дефицит обоих метаболитов — редкое состояние, имеющее место в случаях анемии, связанной с синдромом мальабсорбции.

Нормальная концентрация витамина  $B_{12}$  и фолиевой кислоты в сыворотке крови служит основанием для осуществле-

Таблица 3.4

## Алгоритм дифференциальной диагностики макроцитарных анемий

Дифференциальный признак	<b>В<sub>12</sub></b> -дефицитная анемия	Фолиеводефицитная анемия	Мислодиспластический синдром: рефрактерная анемия	Остр. пост-геморраг. анемия	Гемолитическая анемия
Этиологический фактор	Аутоиммунный гастрит, гастрэктомия, вегетарианство, глистные инвазии, дефекты кишечного всасывания	Прием лекарств с антифолатным эффектом (сульфаниламиды, барбитураты, цитостатики), беременность, алиментарный фактор	Клональное заболевание гемопоэтической стволовой клетки	Острая массивная кровопотеря	Наследственный гемолиз, приобретенный с иммунным и иммунным механизмом разрушения эритроцитов
Содержание ретикулоцитов	Снижено				
Концентрация вит. В <sub>12</sub> в сыворотке	Снижена	В норме	В норме	В норме	В норме
Концентрация фолиевой к-ты в сыворотке	В норме	Снижена	В норме	В норме	Может быть снижена

Данные мие- лограммы	Мегалобластический или нормо-ме- галобластический эритропоэз	Нормобластичес- кий эритропоэз с признаками дис- плазии и возмож- ным повышением процента бластных клеток	Нормобластический эритропо- эз с эритроидной гиперплазией
Билирубин, .ЛДГ, гапто- глобин	Незначительное повышение билирубина много, повышение ЛДГ как результат неэф- фективного эритропоэза	Непря-	В норме  Значит. непрямая билирубинемия, повышение ЛДГ, снижение гаптогло- бина из-за повы- шенного распада Hb вследствие укорочения жизни эритроцитов

ния пункции костного мозга, трепанобиопсии с целью установления морфологических признаков дисплазии кроветворения и повышенного количества бластных клеток, указывающих на наличие МДС. Кроме морфологического исследования клеток костного мозга, при постановке диагноза МДС необходимо цитогенетическое исследование методом стандартной цитогенетики с целью выявления клональных хромосомных аномалий.

При макроцитарной анемии ( $MCV > 100$ ) гиперрегенераторного характера (количество ретикулоцитов повышено) дифференциальная диагностика предполагает выявление острой постгеморрагической или гемолитической анемии, имеющих нормобластический эритропоэз.

#### 3.1.4. Алгоритм дифференциальной диагностики нормоцитарных анемий

Это самая большая группа анемий. Любая анемия, включая железодефицитную и  $B_{12}$ - или фолиеводефицитную, может быть нормоцитарной, особенно в дебюте.

При установлении нормоцитарного характера анемии ( $MCV 80-100$ ) первым дифференциально-диагностическим шагом является оценка уровня ретикулоцитов (рис. 3.1).

В случае их повышенного содержания с учетом данных анамнеза, а также тестов, подтверждающих или опровергающих гемолиз, следует дифференцировать острую постгеморрагическую и гемолитическую анемии.

При нормальном или сниженном числе ретикулоцитов нужно исключить патологию эндокринных органов, печени, почек, а также определить уровень железа в сыворотке крови. При подтверждении патологии указанных органов возможно установление анемии, обусловленной данными заболеваниями.

При негативном скрининге на эндокрино-, гепато-, нефропатию и сниженной концентрации железа в сыворотке крови дальнейшая дифференциальная диагностика протекает между ЖДА и АХЗ посредством определения концентрации ферритина в сыворотке крови.

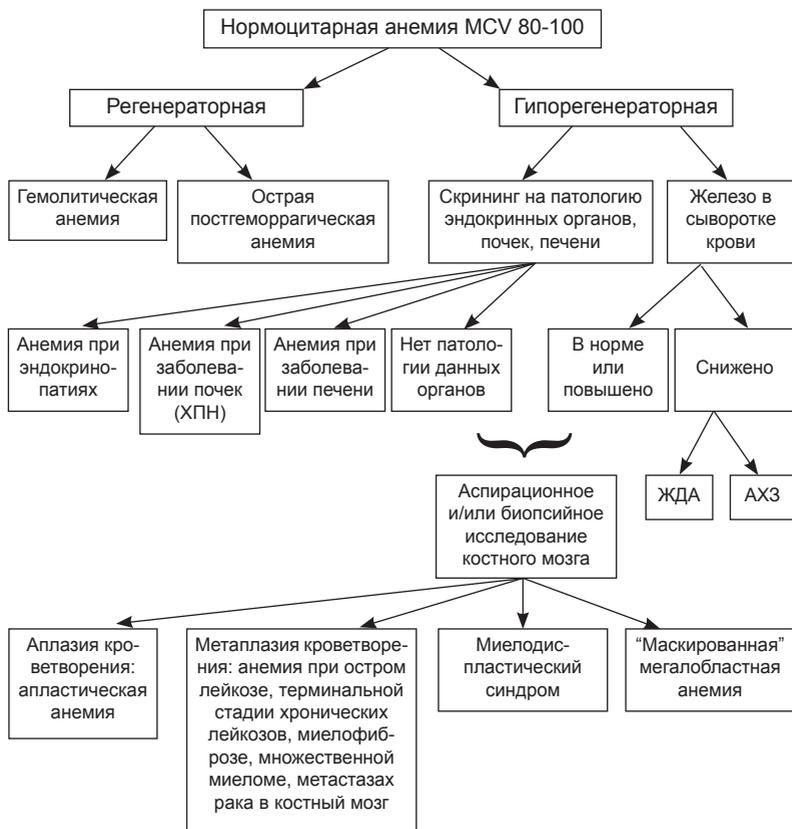


Рис. 3.1. Алгоритм дифференциальной диагностики нормоцитарных анемий

В случае нормального или повышенного содержания железа в сыворотке крови в генезе анемии следует исключить нарушения костномозгового кроветворения вследствие аплазии (апластическая анемия), метаплазии (инфильтрация костного мозга при лейкозах, лимфомах, миелофиброзе, метастазах опухолей в костный мозг), дисплазии кроветворения (МДС). Наконец, может наблюдаться «маскированная» мегалобластная анемия (витамин  $B_{12}$ - или фолиеводефицитная).

В случаях сочетания анемии с тяжелой тромбоцитопенией или нейтропенией показано проведение пункции и/или биопсии костного мозга.

### 3.1.5. Первая медицинская помощь при анемии

Выявление анемии в клиническом анализе крови ставит перед врачом любой специальности задачу установления нозологического диагноза и осуществления лечения заболевания. Только таким образом может быть решена проблема гемоглобинового здоровья населения нашей страны.

Нозологические формы анемий, наиболее часто встречающиеся в общей врачебной практике (по уменьшению частоты):

- 1) железодефицитная анемия;
- 2) анемия хронических заболеваний (при ревматоидном артрите, сепсисе, опухолевых заболеваниях, включая химиотерапию);
- 3) анемия при патологии печени (цирроз печени) / заболеваниях почек с ХПН / при эндокринопатиях (сахарный диабет);
- 4) миелодиспластический синдром: рефрактерная анемия без кольцевидных сидеробластов или с ними / рефрактерная цитопения с мультиглинейной дисплазией / рефрактерная анемия с избытком бластов;
- 5) анемия при остром лейкозе, множественной миеломе, в терминальной стадии хронических лейкозов;
- 6) В<sub>12</sub>-дефицитная анемия вследствие аутоиммунного (атрофического гастрита), гастрэктомии, глистных инвазий, алиментарная (недостаток белкового питания, вегетарианство);
- 7) фолиеводефицитная анемия у пожилых, вследствие приема лекарственных препаратов с антифолатным действием (сульфаниламидные туберкулостатики, барбитураты, метотрексат);
- 8) аутоиммунная гемолитическая анемия с тепловыми агглютинами;
- 9) наследственный сфероцитоз;
- 10) холодовая гемагглютининовая болезнь.

В этом списке отсутствует острая постгеморрагическая анемия, так как она обычно становится поводом для лечения одновременно с устранением процесса, вызвавшего острую кровопотерю.

При установлении нозологического диагноза анемии следует помнить:

1. Частота ЖДА сопоставима с частотой анемии хронических заболеваний.

2. Дефицит метаболитов эритропоэза (железа, витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты) может быть как непосредственной причиной анемии, так и сопровождать анемию при заболеваниях печени, почек, эндокринопатиях и системных заболеваниях крови (лейкозах и лимфомах).

В связи с вышесказанным, задачи дифференциальной диагностики и лечения анемий в общей врачебной практике следующие:

- Констатация анемии как патологического состояния при выявлении в анализе крови гемоглобина ниже 130 г/л у мужчин, ниже 120 г/л у женщин, ниже 110 г/л у беременных во второй половине гестации с определением морфологического типа анемии по данным эритроцитарных индексов (микро-, нормо-, макроцитарной).

- Оценка степени тяжести анемии. Анемия тяжелой степени (Hb < 80 г/л) и, тем более, крайне тяжелой степени (Hb < 65 г/л) является поводом для госпитализации в стационар (терапевтическое, хирургическое или реанимационное отделение) по месту жительства.

- Незамедлительная консультация с врачом-гематологом после госпитализации больного в стационар по месту жительства в случае выявления в анализе крови наряду с анемией тромбоцитопении и нейтропении.

- Подтверждение или исключение дефицита метаболитов эритропоэза при анемии у пациентов с заболеваниями печени, почек, эндокринных органов.

- Определение объема дифференциально-диагностического обследования с целью установления нозологического диагноза анемии в зависимости от ее морфологического типа.

При выявлении микроцитарной анемии ( $MCV < 80$ ) показано определение ферритина в сыворотке крови, при макроцитарной анемии ( $MCV > 100$ ) — определение концентрации витамина  $B_{12}$  и фолиевой кислоты в сыворотке крови, при нормоцитарной анемии ( $MCV 80-100$ ) — определение ферритина, витамина  $B_{12}$  и фолиевой кислоты.

- В случае абсолютного дефицита метаболитов эритропоэза — установление диагноза дефицитной анемии и назначение терапии сапплементации (добавления) дефицитного метаболита эритропоэза.

- Установление и возможное устранение причины дефицита метаболита эритропоэза.

- Наблюдение (диспансеризация) врачом-терапевтом больного с дефицитной анемией до полного излечения.

Распространенные ошибки при лечении пациентов с анемией в условиях первичной медицинской помощи:

1. Анемия легкой степени ( $Hb > 100$  г/л), выявленная при анализе крови случайно — игнорирование анемии, рекомендация через какое-то время повторить анализ крови.

2. Анемия выраженная ( $Hb < 100$  г/л): назначение одновременно препаратов железа, витаминов группы В коротким курсом без установления нозологического диагноза и обследования на предмет причины анемии.

3. Прекращение приема препаратов железа при ЖДА сразу после прироста гемоглобина на 10–20 г/л без восстановления депо железа, а также в случаях сохраняющейся (неустраненной) хронической кровопотери.

4. Отсутствие мониторинга прироста гемоглобина и состояния депо железа в организме в случае терапии рекомбинантными эритропоэтинами (рЭПО).

### **3.2. Иммунодефицитный или инфекционно-воспалительный синдром**

Иммунодефицит — весьма часто употребляемый в настоящее время термин. Под ним, как правило, подразумевают пред-

расположенность к инфекционным заболеваниям. В случае, когда речь идет об иммунодефицитном синдроме в рамках основных гематологических синдромов, это уже предусматривает наличие у пациента симптомов инфекционно-воспалительного процесса.

Главной причиной возникновения иммунодефицитного синдрома при заболеваниях крови являются нейтропения и агранулоцитоз. Нейтрофилы — это основной вид гранулоцитов, реализующих неспецифический иммунитет посредством фагоцитоза прежде всего бактериальных возбудителей. О начальных явлениях нейтропении говорят при снижении числа нейтрофилов менее  $2,5 \times 10^9/\text{л}$ . В соответствии с данными Wintrob's Clinical Hematology клинически значимая нейтропения — это патологическое состояние, обусловленное падением числа нейтрофилов ниже  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ . Агранулоцитоз — это крайняя степень нейтропении с уровнем нейтрофилов ниже  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ .

Кроме нейтропении, иммунодефицитный синдром может быть обусловлен лимфоцитопенией (абсолютное количество лимфоцитов ниже  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ ), а также гипогаммаглобулинемией (концентрация IgG ниже 7,0 г/л) и другими нарушениями специфического иммунитета, возникающими при глубокой аплазии кроветворения и лимфомах.

Взаимосвязь нейтропении (в основном при лейкозах или агранулоцитозах) и инфекции была впервые отмечена более 100 лет назад. Однако из-за относительной редкости наблюдений этому факту не придали большого значения. Проблема обострилась после начала широкого использования цитостатиков в онкологии. В 1966 г. впервые была доказана количественная взаимосвязь выраженности и длительности нейтропении с числом развивающихся инфекционных эпизодов у пациентов, получавших цитостатическую химиотерапию по поводу лейкозов.

Самым частым и, как правило, первоначально возникающим клиническим проявлением инфекционно-воспалительного синдрома при нейтропении бывает лихорадка. Она имеет фебрильный (фебрильная нейтропения) характер (выше  $38,0^\circ\text{C}$ ), может сопровождаться ознобами и проливными потами с наличием локального воспалительного очага или без него. Появление

генерализованной воспалительной реакции свидетельствует о развитии сепсиса.

Входными воротами для инфекционных возбудителей служат желудочно-кишечный тракт, верхние дыхательные пути, мочевыводящие пути, колонизируемые нормальной, условно-патогенной, а зачастую и патогенной микробной флорой. При нормальном количестве гранулоцитов в периферической крови проникновение микробной флоры невозможно вследствие адекватного выполнения ими барьерной функции, нарушение которой становится неизбежным при нейтропении.

Локальные воспалительные процессы при нейтропении включают:

- со стороны ЖКТ — язвенно-некротический стоматит, эзофагит, энтеропатия;
- со стороны дыхательной системы — бронхит, пневмония;
- со стороны кожи и мягких тканей — язвенно-некротические поражения.

При нейтропении не бывает классической воспалительной реакции с гноеобразованием, и воспалительные очаги имеют выраженный альтерационный характер с формированием язвенно-некротических дефектов. При этом отсутствует и один из главных признаков генерализованной воспалительной реакции — нейтрофильный лейкоцитоз.

Несвоевременное назначение противомикробной терапии в соответствии с протоколами эмпирической противомикробной терапии фебрильной нейтропении сопровождается высокой частотой летальных исходов от инфекционных осложнений.

Дифференциальная диагностика в рамках иммунодефицитного синдрома предполагает:

- 1) выявление локальных очагов или генерализованного воспалительного процесса всеми доступными методами визуальной диагностики;
- 2) выявление возбудителя (бактерии, грибы, вирусы) посредством всех доступных диагностических методов (культуральные, серологические).

### 3.3. Геморрагический синдром

Геморрагический синдром, или синдром кровоточивости, в рамках основных гематологических синдромов отражает патологию системы гемостаза. В связи с наличием трех основных компонентов системы гемостаза принято выделять три группы заболеваний с нарушением гемостаза, протекающих с геморрагическим синдромом:

1. Заболевания, обусловленные качественными и количественными изменениями тромбоцитов, — тромбоцитопатии и тромбоцитопении.

2. Заболевания, обусловленные дефицитом и молекулярными дефектами факторов свертывания крови, — коагулопатии.

3. Заболевания, обусловленные дефектами сосудистой стенки, — вазопатии.

Необходимо помнить, что ряд наследственных дефицитов и молекулярных дефектов факторов свертывания крови не имеет геморрагических проявлений. Это относится к дефициту XII фактора Хагемана, значительной части молекулярных дефектов фибриногена, большинству случаев дефицита XI фактора.

Разнообразие клинических проявлений геморрагического синдрома в свою очередь обусловлено наличием трех основных компонентов системы гемостаза: клеток крови (в первую очередь — тромбоцитов), стенки кровеносных сосудов и, наконец, плазменных ферментных систем (свертывающая, фибринолитическая, калликреин-кининовая и система комплемента).

З.С. Баркаганом было предложено дифференцировать 5 типов геморрагического синдрома в зависимости от фактора, играющего основную патогенетическую роль в возникновении кровоточивости.

1. **Петехиально-пятнистый, или микроциркуляторный, тип** геморрагического синдрома (пурпура). Для него характерна поверхностная, капиллярная кровоточивость. На коже, преимущественно в дистальных отделах ног, в местах повышенного трения (складки одежды), спонтанно возникают мелкоточечные кровоизлияния (петехии), не исчезающие при надавливании,

и более крупные (экхимозы, или синяки). Регресс петехиальной сыпи не оставляет пигментации на коже. Наблюдаются кровотечения из слизистых оболочек: носовые, десневые, а у девочек пубертатного возраста — нередко тяжелые маточные. Отсутствуют гематомы и гемартрозы. Серьезную опасность представляют ЛОР-операции. Остановка кровотечения после медицинских манипуляций (венопункция, пункция костного мозга, экстракция зуба) требует сдавления или тампонирования.

Наличие геморрагий на слизистой полости рта является симптомом, угрожающим кровоизлиянием в мозг.

Данный тип геморрагического синдрома характерен для тромбоцитопений и тромбоцитопатий (качественных аномалий кровяных пластинок), а также для некоторых легко протекающих коагулопатий: гипо- и дисфибриногемий, дефицита факторов X и II. Наследственный дефицит этих прокоагулянтов встречается крайне редко, поэтому наличие пурпуры указывает прежде всего на патологию тромбоцитарного звена гемостаза.

**2. Гематомный тип** геморрагического синдрома. Для него характерны гемартрозы и гематомы — глубокие, напряженные и болезненные кровоизлияния в подкожную клетчатку, мышцы, под апоневроз, кровоизлияния в полости: брюшную, грудную клетку, кровоизлияния в мозг. Отличительным признаком служат отсроченные кровотечения, возникающие через некоторое время после травмы, экстракции зубов, но очень упорные, длительные и анемизирующие. У детей это бывает при смене молочных зубов.

Гематомы нередко вызывают расслоение и деструкцию тканей, сдавление нервных стволов и сопровождаются болевым синдромом, с возможным развитием парезов и контрактур.

Забрюшинная гематома проявляет себя скоплением крови в нижних отделах живота (в паховых областях). Для нее характерен симптом приведения бедра к животу в виде невозможности полного разгибания ноги в тазобедренном суставе. Степень тяжести состояния больного коррелирует с уровнем снижения гемоглобина и зоной распространения гематомы.

Гемартрозы, спонтанно возникающие, наряду с массивными гематомами — наиболее частое проявление геморрагического синдрома гематомного типа. Сустав увеличивается в объеме, имеют место интенсивные боли не только при движении, но и в покое, нарушение пассивных и активных движений. При отсутствии адекватного лечения развивается постгеморрагическая артропатия со стойкой деформацией сустава (шаровидный сустав). Возникающий при этом хронический синовит способствует последующим кровотечениям.

Возможны спонтанные носовые, почечные и желудочно-кишечные кровотечения, требующие исключения сопутствующей патологии, которая сопровождается повреждением слизистой оболочки и стенки кровоснабжающих ее сосудов.

Гематомный тип кровоточивости типичен для двух самых частых видов наследственных коагулопатий — гемофилии А и В.

**3. Петехиально-гематомный, или смешанный, тип** геморрагического синдрома характеризуется появлением на коже петехиально-экхимозной геморрагической сыпи. На ее фоне возникают напряженные болезненные гематомы в коже и подкожной клетчатке, иногда забрюшинные. Возможны кровоизлияния в брюшную полость, внутренние органы. Гемартрозы крайне редки и не вызывают стойких деформаций. Часты носовые и маточные кровотечения.

Смешанный тип кровоточивости отмечается при тяжелой форме болезни Виллебранда, дефиците факторов V, VII и XIII, появлении в циркуляции их ингибиторов. Своеобразным ранним «маркером» дефицита этих факторов у новорожденных является длительное кровотечение и плохое заживление пупочной ранки — «пупочный синдром». Этот тип кровоточивости характерен и для приобретенных форм нарушений гемостаза, в первую очередь для ДВС-синдрома, дефицита факторов протромбинового комплекса (факторов II, V, VII и X), наблюдающегося при тяжелых гепатитах и циррозах печени, передозировке или случайном приеме антикоагулянтов непрямого действия.

**4. Васкулитно-пурпурный тип** геморрагического синдрома характеризуется воспалительно-геморрагическими высыпаниями на коже, в основном на ногах и вокруг крупных суставов.

Элементы сыпи несколько возвышаются над поверхностью кожи, бледнеют или исчезают при надавливании. При регрессировании васкулитной сыпи остается пигментация кожи. При тяжелом течении васкулита элементы сыпи могут сливаться с образованием над ними корочек — участков некрозов.

Васкулитно-пурпурный тип кровоточивости характерен для заболеваний, протекающих с системным микротромбоваскулитом, при которых сосуды кожи поражаются циркулирующими иммунными комплексами и активированными компонентами системы комплемента. Наиболее часто встречается геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна–Геноха). При тяжелом течении этой болезни могут возникать кишечные кровотечения и гематурия.

**5. Микроангиоматозный тип** геморрагического синдрома наблюдается редко, в основном при различных вариантах наследственной телеангиэктазии (болезнь Рандю–Ослера). Это заболевание манифестирует упорными, повторяющимися носовыми, желудочно-кишечными и почечными кровотечениями. Они возникают из телеангиэктазов — узловатых или звездчатых сосудистых расширений, которые обнаруживаются на коже и слизистых оболочках. В случаях желудочно-кишечных кровотечений их выявляют при эндоскопическом обследовании больного. Вне телеангиэктазов кровоточивости не отмечают.

**Алгоритм дифференциальной диагностики заболеваний, протекающих с геморрагическим синдромом.** Любое кровотечение (за исключением менструального) — это проявление функциональной несостоятельности системы гемостаза или следствие локального патологического процесса с повреждением сосудистой стенки. Также необходимо учитывать, что пациенты, не имевшие спонтанных кровотечений в анамнезе, могут страдать системным заболеванием гемостаза. Оно способно проявиться впервые во время медицинских манипуляций с повреждением целостности сосудистой стенки.

В связи с этим каждому больному перед хирургической манипуляцией, осуществляемой первый раз в жизни, необходимо исследовать общий анализ крови с определением количества

тромбоцитов. Перед повторной хирургической манипуляцией нужно выяснить, как протекали ранее оперативные вмешательства в плане остановки кровотечения. Факт кровотечения после хирургической манипуляции служит основанием для исследования системы гемостаза.

При подозрении на заболевание системы гемостаза дифференциально-диагностический процесс начинается с опроса пациента на предмет выявления в анамнезе:

- кровотечений во время или после хирургического вмешательства (кровотечение немедленно после экстракции зуба характерно для патологии сосудов и тромбоцитов, отсроченное — для наследственных коагулопатий: гемофилии и болезни Виллебранда);

- чрезмерных влагалищных кровотечений после родов, эпиэпизотомии. Спонтанные выкидыши также могут быть связаны с врожденной коагулопатией матери в виде дефицита фактора XIII, дисфибриногемии или приобретенного антифосфолипидного синдрома;

- постоянных меноррагий при отсутствии патологии матки, спонтанных кровотечений из слизистых, чрезмерных или длительных кровотечений после незначительных порезов или синяков после незначительных травм (тяжелая тромбоцитопения, тромбоцитопатия, болезнь Виллебранда);

- тяжелых заболеваний печени, почек, вызывающих приобретенные коагулопатии и качественные изменения тромбоцитов;

- приема лекарственных препаратов, влияющих на систему гемостаза (варфарин, гепарин, дезагреганты — аспирин, клопидогрель, дипиридамо, тиклопидин, нестероидные противовоспалительные средства).

Развившийся геморрагический синдром относится к неотложным состояниям, требующим экстренной медицинской помощи. При ее оказании независимо от проявлений и выраженности кровоточивости необходимо исследование клинического анализа крови с определением количества тромбоцитов.

Сочетание геморрагического синдрома с симптоматикой анемии и иммунодефицитным синдромом является показанием



для исключения системного заболевания процесса кроветворения (аплазии, метаплазии, дисплазии). Наличие изолированного геморрагического синдрома требует дифференциальной диагностики, прежде всего, заболеваний системы гемостаза.

Для определения конкретного набора лабораторно-диагностических тестов, позволяющих установить нозологический диагноз, необходимо осуществить клиническую оценку симптомов кровоточивости с определением (рис. 3.2):

- 1) характера возникновения кровотечения: индуцированное или спонтанное;
- 2) распространенности процесса: локальное или генерализованное кровотечение;
- 3) периодичности возникновения: впервые возникшее, периодически повторяющееся;
- 4) типа геморрагического синдрома.

Локальное, впервые возникшее, индуцированное или спонтанное кровотечение наиболее вероятно является следствием локального патологического процесса и требует консультации хирурга с проведением визуализационной диагностики с возможным хирургическим лечением.

Спонтанное, генерализованное, впервые возникшее или периодически повторяющееся кровотечение в зависимости от типа геморрагического синдрома, как правило, является следствием заболевания системы гемостаза или обусловлено системным поражением процесса кроветворения при аплазии, метаплазии или дисплазии. В этом случае показаны консультация гематолога и проведение тестов, позволяющих выявить конкретные нарушения процесса свертывания крови.

### **3.4. Гиперпластический синдром с симптомами опухолевой интоксикации**

Универсальным признаком любого опухолевого заболевания является симптом «плюс ткань», отражающий наличие признаков роста опухолевых клеток в зоне первичной локализации опухоли или в местах метастазирования опухолевых

клеток с током лимфы или крови (регионарные лимфатические узлы или отдаленные от первичного очага лимфатические узлы, любые органы и ткани). Именно благодаря этому симптому новообразования получили название «опухоли». Диагностика опухолевого заболевания, как правило, начинается с обнаружения симптома «плюс ткань».

Отличительной особенностью органа кроветворения (гемopoэтической ткани костного мозга) является то, что она представляет собой взвесь клеток разных стадий дифференцировки — от ГСК до зрелых клеток крови, расположенных внутри костного скелета и способных выходить по системе синусов в периферическую кровь. Как и любые клетки организма, гемopoэтические клетки подвержены риску опухолевого перерождения.

Опухоли гемopoэтической ткани носят общее название «гемобластозы» и подразделяются по локализации первичного места возникновения опухолевого роста на две разновидности: лейкозы и гематосаркомы. **Лейкоз** — это опухоль гемopoэтической ткани с первичным поражением или опухолевым ростом в костном мозге. **Гематосаркома** — это опухоль гемopoэтической ткани с первичным поражением или опухолевым ростом вне костного мозга. Местом возникновения гематосаркомы прежде всего являются периферические лимфоидные органы (лимфатические узлы, селезенка, пейеровы бляшки ЖКТ, лимфоидная ткань кожи и слизистых), а также любой орган или ткань, где с периода эмбриогенеза могут сохраняться или куда с током крови могут попадать ГСК, становящиеся объектом опухолевого перерождения или неогенеза.

По принадлежности к отделу кроветворения гемобластозы подразделяют на миелоидные и лимфоидные. Подавляющее число миелоидных гемобластозов — это миелоидные лейкозы, острые и хронические. Для обозначения лимфоидных гемобластозов используют термин «лимфома». Следует помнить, что термин «лимфома» применяется для обозначения как лимфатических лейкозов, так и собственно лимфом — лимфатических опухолей с первичной внекостномозговой локализацией.

В клинической картине любого опухолевого заболевания гемопоэтической ткани обязательно присутствует гиперпластический синдром. Его первым клиническим признаком становится появление клеток, составляющих морфологический субстрат опухоли (в костном мозге и/или в периферической крови, или в опухолевом образовании вне костного мозга). По мере роста опухоли в процесс вовлекается не только гемопоэтическая ткань костного мозга или первичного внекостного органа, но и органы, имеющие отношение к процессам кроветворения (селезенка, печень, лимфатические узлы), а также любые органы и ткани организма.

При лейкозах, т.е. первичном росте опухолевых клеток в костном мозге, первые симптомы гиперпластического синдрома могут быть выявлены в периферической крови посредством клинического анализа крови. Они обусловлены избыточным накоплением опухолевых клеток в костном мозге и выходом их в кровотоки.

Выявление в лейкоцитарной формуле бластных клеток в сочетании с нейтропенией и, возможно, лимфоцитопенией при любом абсолютном количестве лейкоцитов (нормальном, повышенном или сниженном) — отличительный признак острого лейкоза. Абсолютный лимфоцитоз — лимфоцитов более 5,0 тыс./мкл — требует исключения прежде всего хронического В-клеточного лимфолейкоза или лейкомизированных стадий зрелоклеточных лимфом. Лейкоцитоз за счет клеток гранулоцитарного ряда всех стадий дифференцировки от миелобластов до сегментированных нейтрофилов, в сочетании с повышением базофилов и эозинофилов, характерен для хронического миелолейкоза. Умеренный нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз, эритроцитоз с появлением нормобластов в периферической крови — признаки хронических миелопролиферативных новообразований.

Изменения в анализе периферической крови служат основанием для пункционного и/или биопсийного исследования костного мозга. При планировании данной манипуляции необходимо заранее определить, какие исследования клеток или ткани костного мозга нужно предпринять для установления нозологического

диагноза (морфологическое, цитохимическое, цитогенетическое, молекулярно-генетическое, иммунологическое).

При лейкозах увеличение селезенки, лимфоаденопатия, инфильтрация других органов и тканей служат признаками далеко зашедшей стадии заболевания.

При гематосаркомах (лимфомах) первичный рост опухолевых клеток начинается вне костного мозга, чаще всего в лимфатическом узле или селезенке, или в печени — органах, имеющих сродство к процессам кроветворения, где с эмбриогенеза сохраняются покоящиеся ГСК. Первым проявлением гиперпластического синдрома в данной ситуации будет локальная опухоль — увеличение лимфатического узла или селезенки без изменений в анализе крови и тем более в костном мозге.

**Лимфоаденопатия** — очень частый симптом при целом ряде заболеваний. В норме у взрослых могут пальпироваться паховые узлы, а их размеры не превышают 0,5–2 см. В других участках тела пальпируемые лимфоузлы до 0,7–1,0 см могут объясняться перенесенной инфекцией, но соответствуют норме.

Лимфоаденопатия может быть локальной и генерализованной. Увеличение ЛУ может быть обусловлено повышением числа реактивных лимфоцитов и макрофагов в процессе иммунного ответа на антиген; инфильтрацией воспалительными клетками при инфекциях (лимфаденит); пролиферацией *in situ* злокачественных лимфоцитов и макрофагов (лимфомы); инфильтрацией метастатическими злокачественными клетками; инфильтрацией макрофагами, нагруженными продуктами метаболизма при болезнях накопления липидов.

Лимфоаденопатия (локальная или генерализованная) без признаков инфекционно-воспалительного заболевания служит абсолютным показанием для эксцизионной биопсии лимфатического узла с морфологическим и иммуногистохимическим исследованием.

**Спленомегалия.** Этим термином обозначают любое увеличение селезенки (от нескольких сантиметров до размеров, когда селезенка занимает значительную часть брюшной полости).

Гиперпластическому синдрому зачастую сопутствует **синдром опухолевой интоксикации**: похудание, субфебрилитет,

повышенная потливость (ночные поты). При идиопатическом миелофиброзе данный симптомокомплекс обозначается как гиперкатаболический синдром.

При всем многообразии проявлений гиперпластического синдрома установление диагноза гемобластоза (миелоидного лейкоза или лимфомы) предполагает выполнение универсального алгоритма обследования. Он направлен на определение: 1) морфологического субстрата опухоли с изучением морфологических и иммуногенетических маркеров опухолевых клеток; 2) функционального состояния системы кроветворения и всех жизненно важных органов, особенно печени и почек; 3) объема опухолевых клеток в организме.

**Алгоритм установления диагноза онкогематологического заболевания** (объем лабораторно-инструментального обследования):

1. Общий анализ крови, ретикулоциты, тромбоциты.
2. Биохимический, иммуноферментный анализ крови:
  - показатели функции внутренних органов, прежде всего печени, почек, включая обмен электролитов;
  - универсальные маркеры клеточного цитолиза (ЛДГ, мочевиная кислота);
  - метаболиты эритропоэза (ферритин, витамин В<sub>12</sub>, фолиевая кислота) в случае наличия анемии.
3. Исследование гемопоэтической ткани (субстрата болезни) в цитологических препаратах (пункция), гистологических препаратах (биопсия):
  - морфологическое исследование пунктата костного мозга, спинномозговой жидкости, трепаната костного мозга, биоптата лимфатического узла, печени. Морфологическое исследование с описанием морфологии выявленных опухолевых клеток может быть дополнено цитохимическим исследованием бластных клеток, эритрокариоцитов (сидеробласты). Гистологическое исследование биопсийного материала предполагает обязательное описание морфологической структуры исследуемого органа (сохранена или исчезла нормальная структура) и характера роста опухолевых клеток;
  - иммунологическое исследование дифференцировочных

антигенов с помощью моноклональных антител (кластеров дифференцировки): проточная цитофлюоресценция в случае наличия опухолевых клеток в цитологическом материале (периферическая кровь, пунктат костного мозга), иммуногистохимия на парафиновых блоках биопсийного материала. Обязательно для дифференциальной диагностики лимфом;

- цитогенетическое исследование хромосомного состава опухолевых клеток: стандартная цитогенетика в метафазных пластинках клеток костного мозга. Обязательно для дифференциальной диагностики острых лейкозов, хронических миелопротиферативных лейкозов, миелодиспластических синдромов;

- молекулярно-биологическое исследование онкогенов, онкопротеинов: ПЦР в реальном времени, FISH.

4. Методы визуальной диагностики для определения объема опухоли: УЗИ, мультиспиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография всех возможных зон локализации опухолевой ткани.

### 3.5. Синдром гемолиза

Термином «гемолиз» называют разрушение эритроцитов крови с выделением гемоглобина в циркуляцию. *Физиологический гемолиз* завершает жизненный цикл эритроцитов и происходит в организме непрерывно. *Патологический гемолиз* сопровождается укорочением продолжительности жизни эритроцитов. Он возникает в результате действия гемолитических ядов (укусы змей), холода, некоторых лекарственных веществ (у чувствительных к ним людей), иммунных и других факторов и приводит к развитию гемолитической болезни или гемолитической анемии. В ответ на патологический гемолиз костный мозг может увеличивать продукцию эритроцитов в 6–8 раз и компенсировать сокращение жизни эритроцитов до 14–21 дней без развития анемии. Такое состояние принято называть гемолитической болезнью. Укорочение продолжительности жизни эритроцитов, не компенсируемое эритроидной гиперплазией гемопоэза, приводит к развитию гемолитических анемий.

Первое описание гемолитической анемии связывают с именем Галена, который во втором столетии до нашей эры сделал заключение о желтухе у мальчика после укуса змеей. Гален предположил, что желтуха связана не с болезнью печени, а с болезнью селезенки.

Патологический гемолиз или гемолитические анемии неизбежно сопровождаются, с одной стороны, признаками повышенного разрушения эритроцитов, а с другой — признаками повышенной активности эритропоэза (акселерированным эритропоэзом).

Патологический гемолиз или гемолитические анемии принято дифференцировать прежде всего по механизму, приводящему к укорочению продолжительности жизни эритроцитов, и по месту разрушения эритроцитов.

Преждевременное разрушение эритроцитов может быть обусловлено внутренними дефектами самих эритроцитов: мембраны (мембранопатии), ферментов мембраны эритроцитов (ферментопатии) и молекулы гемоглобина (гемоглобинопатии). Это характерно для наследственных гемолитических анемий. Приобретенные гемолитические анемии вызваны действием внешних повреждающих факторов на неизменные эритроциты.

В зависимости от преимущественного места разрушения эритроцитов выделяют внутриклеточный и внутрисосудистый гемолиз (рис. 3.3).

**Внутриклеточный гемолиз** предполагает разрушение эритроцитов макрофагами селезенки и печени, иногда костного мозга.

В макрофагах происходит катаболизм гема с отщеплением железа. Гемоглобин последовательно превращается в вердоглобин, затем в биливердин и, наконец, в билирубин. Попадая в общий кровоток, билирубин связывается с альбумином. В печени альбумин отщепляется, а билирубин соединяется с глюкуроновой кислотой, образуя моно- и диглюкуронид билирубина, которые поступают в желчь и выделяются в кишечник. Там под влиянием микрофлоры он превращается в уробилиноген, а затем — в стеркобилин.

Этот процесс аналогичен физиологическому гемолизу, но количественно избыточен. В крови увеличивается содержание свободного (непрямого) билирубина, возникает желтуха. Кро-

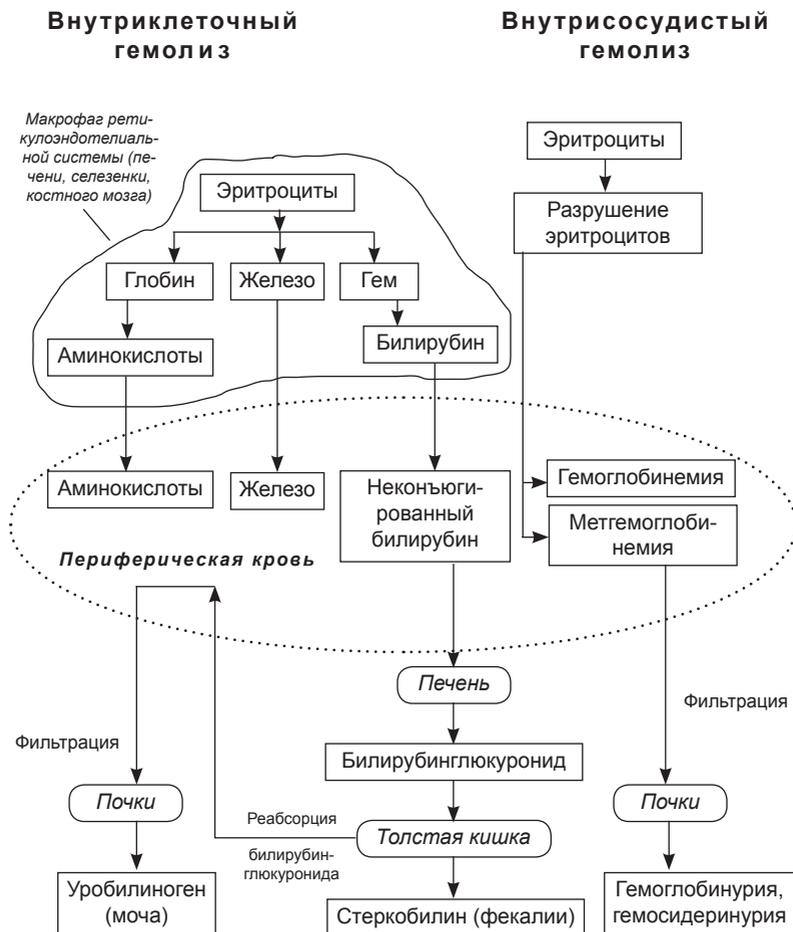


Рис. 3.3. Гемолиз эритроцитов

ме того, усиливается экскреция билирубина в желчь, нарушая ее коллоидную стабильность, и создаются предпосылки к развитию холелитиаза.

**Внеклеточный, или внутрисосудистый, гемолиз** предполагает разрушение части эритроцитов в кровеносном русле.

При этом свободный гемоглобин связывается с плазменными белками: гаптоглобином, гемопексином, альбумином. Образовавшиеся комплексы захватываются гепатоцитами, а затем удаляются клетками ретикулогистиоцитарной системы. Если разрушение эритроцитов происходит непосредственно в кровеносном русле, а количество свободного билирубина превышает гемоглобинсвязывающую емкость гаптоглобина, то свободный гемоглобин проникает из крови в мочу через гломерулярный барьер почек: возникает гемоглобинурия, и моча приобретает темную окраску.

Гемолитические анемии — самая многочисленная по количеству нозологических форм группа анемий. В соответствии с **патогенетической классификацией гемолитических анемий выделяют:**

*А. Наследственные гемолитические анемии, связанные с внутренними дефектами эритроцитов (наиболее часто встречающиеся и клинически значимые):*

1) структуры мембраны эритроцита (мембранопатии) — наследственный сфероцитоз (болезнь Минковского–Шоффара), наследственный овалоцитоз, стоматоцитоз и др.;

2) активности ферментов эритроцитов (ферментопатии) — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, пируваткиназы и др.;

3) структуры или синтеза гемоглобина (качественные и количественные гемоглобинопатии) — серповидноклеточная анемия, талассемии и др.

*Б. Приобретенные гемолитические анемии:*

1) иммунные (аллоиммунные и аутоиммунные);

2) неиммунные;

3) приобретенная мембранопатия — пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ).

Клинические симптомы позволяют заподозрить гемолитическую анемию, но не установить нозологический диагноз.

Хроническая наследственная гемолитическая анемия может проявляться анемией, желтухой, кризовым течением заболевания, спленомегалией, желчекаменной болезнью. С меньшей частотой встречаются хронические язвы дистальных отделов ног, аномалии и деформации скелета.

Приобретенные гемолитические анемии могут иметь острое, возможно, острейшее начало с фебрильной лихорадкой, ознобами, болями в спине, пояснице, животе, с головной болью, слабостью, тошнотой, рвотой. Боли в животе могут сопровождаться мышечным спазмом и ригидностью мышц передней брюшной стенки, имитирующими «острый живот». Сильная слабость, шок приводят к олиго- и анурии. Бледность, желтуха, тахикардия позволяют заподозрить анемию.

В случае постепенного начала возникают нарастающая бледность, желтуха, слабость, быстрая утомляемость, одышка и другая сердечно-сосудистая симптоматика.

У ряда больных на первый план могут выступать признаки заболевания, обусловившего симптоматический аутоиммунный гемолиз. Например, симптомы лимфомы, системной красной волчанки, микоплазменной пневмонии.

В связи с малоспецифичностью клинических проявлений разных видов гемолитических анемий установление нозологического диагноза требует проведения лабораторного обследования, включающего три группы диагностических тестов:

### **I. Лабораторные тесты, направленные на выявление признаков повышенного распада эритроцитов.**

*Универсальные признаки* внутриклеточного и внутрисосудистого гемолиза:

- 1) повышение билирубина за счет непрямого;
- 2) повышение активности лактатдегидрогеназы;
- 3) снижение концентрации гликозилированного гемоглобина.

*Признаки внутриклеточного гемолиза:*

- 4) повышение уробилина в моче;
- 5) сплено-, гепатомегалия.

*Признаки внутрисосудистого гемолиза:*

- 6) снижение концентрации гаптоглобина. Чем интенсивнее гемолиз, тем больше расходуется гаптоглобина. Его расход превышает синтетическую способность печени;
- 7) наличие свободного гемоглобина в сыворотке крови, гемоглобинурия, гемосидеринурия;
- 8) ДВС-синдром, тромбозы различных локализаций.

**II. Лабораторные тесты, направленные на выявление признаков акселерированного эритропоэза по данным анализа крови и пунктата костного мозга:**

- 1) макроцитоз эритроцитов ( $MCV > 100$ );
- 2) ретикулоцитоз — до 300–600‰;
- 3) наличие нормобластов (эритрокариоцитов) в периферической крови;
- 4) лейкоцитоз и тромбоцитоз;
- 5) эритроидная гиперплазия по данным миелограммы (повышение эритрокариоцитов более 25% при нормо-/гиперклеточном характере пунктата).

Гемолитическая анемия может быть заподозрена при наличии анемии в сочетании с симптомами повышенного распада эритроцитов и симптомами повышенной активности эритропоэза. Однако вышеперечисленные тесты не являются абсолютно специфичными для гемолиза. Исключение составляет тест определения продолжительности жизни эритроцитов (дорогостоящий и малодоступный для исполнения вид радиоизотопного исследования).

Необходимо помнить, что повышенная активность эритропоэза наблюдается также при острой кровопотере, лечении дефицитных анемий, восстановлении после любого вида костномозговой недостаточности. Симптомы повышенного распада эритроцитов могут иметь место при неэффективном эритропоэзе (при мегалобластных анемиях, миелодиспластических синдромах), нарушениях билирубинового обмена, при рассасывании массивных гематом. Думать окончательно о гемолизе правомочно, если вышеуказанные ситуации исключены.

Выявление факта патологического гемолиза эритроцитов (гемолитической анемии) требует установления нозологического диагноза на основании третьей группы лабораторных тестов.

**III. Лабораторные тесты, позволяющие установить нозологический диагноз гемолитической анемии:**

- 1) наличие специфической морфологической аномалии эритроцитов;
- 2) антиглобулиновая прямая проба Кумбса;

- 3) осмотическая резистентность эритроцитов (ОРЭ);
- 4) тесты на выявление гемолитических анемий, ассоциированных с образованием телец Гейнца;
- 5) тесты, выявляющие дефицит ферментов, аномальные гемоглобины, другие серологические пробы, тесты, специфичные для ПНГ.

Путь к установлению нозологического диагноза гемолитической анемии начинается с выяснения клинических данных и заканчивается оценкой морфологии эритроцитов с проведением других специфических диагностических тестов. В итоге он приводит к получению пяти возможных результатов дифференциально-диагностического процесса:

1. Диагноз ясен. Гемолиз обусловлен действием неиммунных факторов — инфекционных, химических, физических.
2. Положительная прямая проба Кумбса выявляет аутоиммунную гемолитическую анемию с тепловыми агглютинами.
3. Сфероцитарная морфология эритроцитов при отрицательной пробе Кумбса выявляет наследственный сфероцитоз.
4. Наличие специфической морфологической аномалии эритроцитов с установлением нозологического диагноза.
5. Отрицательная проба Кумбса, отсутствуют специфические морфологические аномалии эритроцитов. Необходим электрофорез гемоглобина, аскорбат-цианидный тест на тельца Гейнца, скрининг на ПНГ.

### **3.6. Синдром дефицита железа (сидеропенический синдром)**

Это симптомокомплекс, обусловленный недостатком железа в тканях и в составе железосодержащих ферментов.

Сидеропенический синдром — изолированный дефицит железа — имеет место в клинической картине латентного дефицита железа. Чаще сидеропенический синдром присутствует одновременно с симптомами анемии при ЖДА. Термином «сидеропенический синдром» обозначают и болезнь, предположительно

обусловленную недостаточностью рибофлавина и фолиевой кислоты, проявлениями которой бывают дисфагия, атрофия слизистой оболочки пищеварительного тракта, дистрофия ногтей, гипохромная анемия, уменьшение содержания железа в крови (синдром Пламмера–Винсона или Патерсона–Келли).

Проявления сидеропенического синдрома:

1. Изменение кожи и ее придатков: сухость, шелушение, образование трещин кожи, ломкость, истончение, поперечная исчерченность, ложкообразная вогнутость ногтей (койлонихии), ломкость, тусклый цвет, ранняя седина, выпадение волос.

2. Изменения слизистых оболочек: глоссит с атрофией сосочков, трещины в углах рта (хейлит), ангулярный стоматит, повышенная склонность к пародонтозу и кариесу, атрофический гастрит, атрофия слизистой оболочки пищевода, дисфагия, атрофия слизистой оболочки носа.

3. Извращение вкуса (*рiса слототiка*): выражается в непреодолимом желании есть мел, зубной порошок, уголь, глину, песок, лед, крахмал, сырое тесто, фарш, крупу; пристрастие к необычным запахам: бензин, керосин, мазут, ацетон, лаки, нафталин, запах сырой земли, резины.

4. Синдром «голубых склер»: склеры приобретают голубоватый оттенок в связи с тем, что развивается дистрофия роговицы, и сосудистые сплетения глаза, в норме невидимые, начинают просвечивать.

5. Мышечная гипотония: мышечные боли, дизурия и императивные позывы на мочеиспускание, невозможность удерживать мочу при смехе, кашле, чихании, ночной энурез.

6. У детей задержка умственного и моторного развития.

7. Нарушения в иммунной системе: снижение уровня лизоцима, комплемента, некоторых иммуноглобулинов, уровня Т- и В-лимфоцитов, что способствует высокой инфекционной заболеваемости при ЖДА.

При выраженном «опустошении» тканевых резервов железа и нарушении процесса гемоглобинообразования с развитием анемии могут возникать:

8. Миокардиодистрофия, склонность к тахикардии, гипотонии, одышке.

9. Функциональная недостаточность печени (возникают гипоальбуминемия, гипопротромбинемия, гипогликемия).

10. Фетоплацентарная недостаточность (при анемии в миометрии и плаценте развиваются дистрофические процессы, которые приводят к снижению уровня вырабатываемых гормонов — прогестерона, эстрадиола, плацентарного лактогена).

Лабораторным критерием сидеропении является снижение концентрации железа и ферритина в сыворотке крови.

### **3.7. Синдром «перегрузки» железом (сидероахрестический синдром)**

«Ахрезия» означает неиспользование. Первичный сидероахрестический синдром, или синдром «перегрузки», возникает при наследственных или приобретенных повреждениях системы регуляции метаболизма железа (сидеробластные анемии, различные формы гемохроматозов). Вторичный сидероахрестический синдром характерен для наследственных и приобретенных заболеваний, не связанных с дефектом метаболизма железа, и обусловлен трансфузионной терапией эритроцитарной массой и избыточным всасыванием железа из пищи.

Сидероахрезия так же, как и сидеропения, в анализе крови проявляется микроцитарной, гипохромной анемией. Частота ее несопоставимо мала по сравнению с сидеропенией. Тем не менее необходимо помнить о сидероахрезии, так как ошибочное назначение при ней препаратов железа будет только усугублять патологические изменения.

Клинические проявления сидероахрезии зависят от механизма, вызывающего избыточное накопление железа. В целом можно выделить универсальные проявления, связанные с токсическим воздействием свободного ионизированного железа на клетки органов и тканей организма:

- симптомы хронической астении, слабость, утомляемость, вялость, нарушение сна, памяти, снижение толерантности к физической нагрузке;

- различные артропатии с рентгенологической картиной субхондральной остеоартропатии, кальциноза хрящей или остеопороза;

- импотенция у мужчин;
- диффузная меланодермия (гиперпигментация);
- патологические изменения со стороны печени — от минимального увеличения размеров, 2–3-кратного повышения трансаминаз до портальной гипертензии с развитием цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы;
- гипергликемия с развитием сахарного диабета и симптомов полигландулярной недостаточности;
- кардиальная симптоматика: аритмии, кардиомегалия, хроническая сердечная недостаточность;
- повышение уровня ферритина выше 1500 мкг/л.

При возникновении сидероахрезии у детей формируется полигландулярная недостаточность с нарушением процессов умственного и физического развития.

Дифференциальная диагностика при выявлении сидероахрезии предполагает исключение сидеробластных анемий, гемохроматозов и трансфузионной перегрузки железом.

### 3.8. Синдромы желудочно-кишечных нарушений и полинейропатии, связанные с дефицитом витамина В<sub>12</sub>

Клиническая картина В<sub>12</sub>-дефицитной анемии помимо анемического синдрома сопровождается еще двумя достаточно специфическими синдромами, а именно желудочно-кишечными нарушениями и расстройствами со стороны нервной системы с клиникой периферической полинейропатии.

В основе **синдрома желудочно-кишечных нарушений** лежат атрофические изменения со стороны слизистой ЖКТ, особенно языка и желудка. Изменения языка исторически получили название глоссита Хантера. Он выражается в появлении на языке ярко-красных участков воспаления, которые весьма чувствительны к приему пищи и лекарств, особенно кислых про-

дуктов — реагируют чувством жжения и боли. Участки воспаления чаще локализуются по краям и на кончике языка, иногда захватывают весь язык («ошпаренный язык»). Нередко на языке наблюдаются афтозные высыпания, иногда трещины. Подобные изменения могут распространяться на десны, слизистую щек, мягкого неба, а в редких случаях — и на слизистую глотки и пищевода. В дальнейшем воспалительные явления стихают и сосочки языка атрофируются. Язык становится гладким и блестящим («лакированный язык»). В этих случаях признаки типичного глоссита у больного с бледностью кожных покровов и легкой желтухой позволяют заподозрить диагноз  $V_{12}$ -дефицитной анемии.

К числу других симптомов желудочно-кишечных нарушений при дефиците витамина  $V_{12}$  можно отнести изменения аппетита, вплоть до отвращения к пище, особенно к мясу. Больные жалуются на чувство тяжести в подложечной области после еды. Анализ желудочного содержимого, как правило, обнаруживает ахилию и повышенное содержание слизи. При рентгеноскопии желудка определяются нарушения его эвакуаторной деятельности, уплощение и сглаженность складок. При ФГДС выявляется атрофия слизистой желудка с характерным симптомом «перламутровых бляшек» в виде блестящих зеркальных участков атрофии слизистой.

В 25% случаев может иметь место небольшое увеличение селезенки, иногда печени.

Ферментативная деятельность поджелудочной железы понижена. В периоды разгара болезни могут иметь место явления энтерита с обильными, интенсивно окрашенными испражнениями из-за повышенного содержания стеркобилина.

**Нарушения со стороны нервной системы при дефиците витамина  $V_{12}$ .** Наиболее ранними симптомами поражения нервной системы являются парестезии и расстройства чувствительности с постоянными легкими болевыми ощущениями, напоминающими покалывание булавками или иголками, ощущение холода, онемение в конечностях, ощущение «ватных ног», ползания мурашек. Реже бывают опоясывающие боли, напоминающие табетические. Нередко наблюдаются признаки выраженной

мышечной слабости, могут развиваться мышечные атрофии. Вначале лидируют явления полиневрита, а затем присоединяется симптоматика со стороны спинного мозга.

Нижние конечности поражаются в первую очередь, чаще всего симметрично. При прогрессировании процесса нарушается поверхностная чувствительность, способность отличать холодное от горячего, снижается болевая чувствительность. Поражение может распространяться на область живота и даже выше.

Руки поражаются редко и всегда значительно меньше, чем ноги. При глубоком расстройстве нарушается вибрационная и глубокая чувствительность. У некоторых больных теряется обоняние, слух, нарушаются вкусовые ощущения, функции тазовых органов, возникают тяжелые трофические расстройства. Иногда появляются психические нарушения, бред, галлюцинации — как слуховые, так и зрительные. У некоторых пациентов описаны эпилептические приступы. В самых тяжелых случаях наблюдаются кахексия, арефлексия, стойкие параличи нижних конечностей.

### 3.9. Патогенетические механизмы возникновения цитопенических синдромов

Цитопенические синдромы, характеризующиеся снижением содержания эритроцитов, нейтрофилов и тромбоцитов в единице объема крови, за исключением случаев острой массивной кровопотери, обусловлены абсолютной или относительной недостаточностью костномозгового кроветворения.

Наиболее частой причиной **абсолютной недостаточности костномозгового кроветворения** является *дефицит метаболических факторов* (железа, витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты). Они необходимы для синтеза гемоглобина и образования клеток крови, прежде всего эритроцитов. При дефиците витаминов В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты нарушается процесс нормального деления гемопоэтических клеток, что приводит, помимо анемии, к нейтропении и тромбоцитопении. Дефицитные анемии — самая частая патология среди болезней крови.

Второй причиной абсолютной недостаточности костномозгового кроветворения являются *патологические нарушения самого гемопоэза*, к которым относятся аплазия, метаплазия и дисплазия кроветворения. Патологические нарушения касаются собственно процесса кроветворения и, как правило, проявляют себя не односторонними (анемия или нейтропения или тромбоцитопения), а двух-, трехсторонними цитопениями.

*Аплазия* — снижение содержания гемопоэтической ткани (красного костного мозга) в костномозговых полостях с замещением ее жировой тканью (желтым костным мозгом) в результате уменьшения (гибели) нормальных, неизмененных мультипотентных ГСК.

*Метаплазия* кроветворения подразумевает уменьшение плацдарма нормального гемопоэза в костномозговых полостях в результате появления и роста там опухолевого клонального кроветворения (острый лейкоз, множественная миелома, далеко зашедшие стадии хронических лейкозов) в сочетании с возможным избыточным ростом фиброзной ткани (первичный (идиопатический) миелофиброз и др. хронические миелопролиферативные заболевания и лимфомы).

*Дисплазия* кроветворения также сопряжена с клональным повреждением мультипотентной ГСК. Особенности возникающего при этом клонального гемопоэза являются наличие морфологических признаков дисплазии в ростках кроветворения и повышенная преждевременная гибель клеток-предшественников в костном мозге вследствие апоптоза (неэффективный гемопоэз), приводящая к рефрактерным одно-, двух-, трехсторонним цитопениям. Дисплазия кроветворения — это предлейкоз, процесс с уже состоявшейся недостаточностью выработки зрелых клеток крови, но еще без выраженной продукции опухолевых бластов. Эволюционным исходом дисплазии является трансформация в острый лейкоз.

Третьей причиной снижения продукции клеток крови костным мозгом бывает *нарушение процесса регуляции кроветворения*. Для адекватного кровообразования, прежде всего эритропоэза, кроме метаболических факторов, неповрежденной гемопоэтической ткани необходимы цитокины, активирующие

процесс дифференцировки клеток. Наиболее ярким примером роли цитокиновой регуляции гемопоэза служит эндогенный эритропоэтин, вырабатываемый на 85% почками, без которого невозможен нормальный процесс эритропоэза.

**Относительная недостаточность костномозгового кроветворения** имеет место при наличии процессов повышенного разрушения клеток крови вследствие их внутренних дефектов (наследственные гемолитические анемии, нейтропении) или под действием различных иммунных и неиммунных повреждающих факторов (приобретенные гемолитические анемии, тромбоцитопении, нейтропении). В случаях повышенного распада клеток крови костный мозг компенсаторно усиливает их продукцию. Однако скорость производства клеток крови оказывается недостаточной, чтобы компенсировать их распад. В результате развивается цитопеническое состояние.

Кроме того, следует помнить, что у больных с заболеваниями крови недостаточность костномозгового кроветворения может носить миелотоксический характер и быть обусловленной действием противоопухолевой терапии, прежде всего цитостатической.

### **3.10. Патогенетические основы онкогенеза гемопозитической ткани**

Опухолевая природа гемобластозов (миелоидных лейкозов и лимфом) на сегодняшний день не вызывает сомнений. Изучение патогенеза опухолевых заболеваний системы крови привело к открытию одного из ведущих принципов онкогенеза: причиной формирования злокачественного клона является нарушение функционирования нормальных генов в результате хромосомных aberrаций, мутаций отдельных генов или блокирования нормальной регуляции функционирования генов в связи с эпигеномными (не связанными непосредственно с повреждением структуры генов) событиями.

Основной теорией лейкозогенеза является мутационная. Цитогенетические исследования опухолевых клеток показали,

что хромосомные изменения наблюдаются более чем в половине всех случаев лейкемий. Мутационная нестабильность генетического аппарата ГСК может быть спонтанной, т.е. генетически обусловленной, или индуцированной различными факторами внешней среды. Она приводит к неслучайным хромосомным aberrациям (нарушениям) в клетке-мишени, находящейся на стадии мультипотентной ГСК, или коммитированных ГСК, которые вызывают активацию или приводят к возникновению клеточных онкогенов. Наиболее частыми структурными изменениями хромосом являются транслокации, инверсии или делеции. Механизмы разрыва или дизрегуляции генов в целом подразделяются на две категории. Первая предполагает слияние генов с образованием химерного гена, а далее протеина, который обуславливает злокачественную трансформацию клетки. Данный механизм преобладает в случаях миелоидных опухолей. Второй заключается в активации генов, которые в обычных условиях находятся под контролем других генов-промоуторов. Этот механизм часто реализуется в лимфатических опухолях. В число других генетических событий в патогенезе гемобластозов входят точечные мутации генов, делеция генов, ДНК-метилирование.

В результате хромосомных изменений стволовая гемопоэтическая клетка превращается в опухолевую стволовую клетку. Стволовая клетка опухоли имеет две основные функциональные особенности. Первая подразумевает преобладающую способность к делению по сравнению с нормальными клетками-предшественниками. Вторая — заключается в сохранении относительной способности к дифференцировке до уровня клеток, составляющих запрограммированный морфологический субстрат опухоли, в частности, до бластов при остром лейкозе. Характер клеточной дифференцировки определяется типом хромосомной аномалии, специфичной для того или иного типа и варианта гемобластоза. Таким образом, появляется клон опухолевых клеток, имеющий единую, прежде всего, цитогенетическую, а также иммунологическую, цитохимическую, морфологическую характеристику. В дальнейшем идет процесс накопления массы клеток данного клона с угнетением и вытес-

нением нормального кроветворения вплоть до состояния, не совместимого с жизнью.

В процессе количественного роста опухоли возможны и ее качественные изменения (опухолевая прогрессия) с появлением дополнительных клональных нарушений в хромосомном аппарате опухолевых клеток, приводящих к большей злокачественности процесса.

Состояние иммунной системы также играет роль в процессе лейкозогенеза. Одна из функций иммунной системы — уничтожать мутированные клетки и тем самым предотвращать процесс опухолевого новообразования — по-видимому, не срабатывает. Прежде всего, это связано с тем, что опухолевая стволовая клетка не имеет чужеродных антигенов, отличающих ее от других клеток организма.

Мутационная нестабильность генетического аппарата кроветворных клеток и недостаточность функции иммунной системы наиболее характерны для детей и лиц пожилого возраста. Это обуславливает два пика заболеваемости острым лейкозом: у детей 2–10 лет и у взрослых старше 60–70 лет.

Выявить в каждом конкретном случае гемобластоza этиологический фактор на сегодняшний день не представляется возможным. Однако фундаментальные эпидемиологические исследования, а также исторический опыт, включая опыт разного рода экологических катастроф, позволяют говорить о целом ряде этиологических факторов, или факторов риска. В частности, для лимфом установлены такие факторы риска:

1. Наследственная предрасположенность: риск развития лимфомы в 20 раз выше у родственников первой линии, если в семье есть случай данного заболевания.

2. Генетические заболевания с иммунодефицитом: гипогаммаглобулинемия, общий вариабельный иммунодефицит, синдром Вискотта–Олдрича, атаксия с телеангиоэктазией.

3. Инфекционные агенты: вирус Эпштейна–Барр (EBV), ВИЧ, Т-лимфотропный вирус человека I типа (HTLV-I), вирус гамма-герпеса (HHV-8), вирус гепатита C (HCV), *Helicobacter pylori*.

4. Аутоиммунные заболевания: синдром Шегрена, ауто-

иммунный тиреоидит, системная красная волчанка, спру, целиакия.

5. Факторы внешней среды, профессиональные и бытовые вредности: контакт с гербицидами, стойкими химическими красителями (краски для волос, органические растворители), высокий уровень нитратов в питьевой воде, большое содержание мяса и твердых жиров в пище, табакокурение, ультрафиолетовые инсоляции, переливания компонентов крови.

Этиологическим фактором для развития миелоидных опухолей признается ионизирующая радиация. Это подтверждено увеличением частоты хронического миелолейкоза в Японии после атомной бомбардировки, а также возникновением вторичных острых лейкозов у лиц, перенесших лучевую терапию.

Другим, по-видимому, более значимым фактором является наследственная генетическая нестабильность хромосомного аппарата. Частота возникновения острого миелоидного лейкоза выше, чем в популяции, у лиц с наследственными заболеваниями, связанными с аномалиями хромосомного аппарата — с болезнями Дауна, Блюма, Клайнфельтера, Тернера, Фанкони.

---

---

Часть 2

**ОБЩАЯ  
ГЕМАТОЛОГИЯ**

---

---



## Глава 4

# ДЕФИЦИТНЫЕ АНЕМИИ И АНЕМИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

---

Термин «дефицитные анемии» объединяет прежде всего:

- железодефицитную,
- В<sub>12</sub>-дефицитную,
- фолиеводефицитную анемии.

В конце XX века вышла серия публикаций, посвященная основным достижениям современной медицины. В гематологии наиболее значимым достижением была признана возможность диагностики и излечения дефицитных анемий.

В структуре анемий, по данным европейских исследований, на долю железодефицитной анемии (ЖДА) приходится 29% случаев, на долю анемии, связанной с хроническим воспалением — 27%, острой постгеморрагической анемии — 18%, гемолитической анемии — 17%, и оставшиеся 9% — это все другие формы анемий.

### 4.1. Железодефицитная анемия

Эта анемия развивается вследствие абсолютного дефицита железа в организме. Как правило, ЖДА связана с каким-то заболеванием или состоянием организма, являющимся причиной абсолютного дефицита железа. Это дает основание говорить, что ЖДА всегда вторична, идиопатической формы данной болезни не бывает.

ЖДА — самое частое заболевание системы кроветворения

и самая частая форма анемий. Приблизительно 2 миллиарда населения Земли, или 1/3 всей человеческой популяции, имеют дефицит железа.

Первое описание ЖДА под названием «De morbo virgineo» — болезнь девственниц, или ранний хлороз («зеленая немощь»), — относится к 1554 г. Выделено несколько исторических периодов, когда ЖДА была особенно широко распространена.

К моменту первого описания этой болезни слабость, отказ от излишеств в пище, особенно от мяса, постоянное пребывание в состоянии влюбленности с элементами страдания и частыми обмороками считались символами женственности. При этом основным способом лечения «зеленой немощи» были кровопускания. В Средние века ЖДА страдали обычно девушки 14–17 лет из аристократической среды. Ранний хлороз принято считать культурным продуктом эпохи средневековья, хотя этот вариант ЖДА не потерял актуальности и до сих пор.

В последующем выявлена связь высокой распространенности хлороза и моды на корсеты. Женщины, затянутые в корсеты, вынуждены были отказываться от пищи. Кроме того, корсет вызывал смещение внутренних органов, в частности печени, нарушал нормальное кровоснабжение кишечника и всасывание железа.

Впервые лечение хлороза сульфатом железа было предложено в 1700 г. Но из-за первоначальных малых доз эффект оказался недостаточным. Только в 1832 г. сульфат железа стал общепризнанным средством для лечения хлороза.

С 1830 г. хлороз стали считать заболеванием крови. Разделение его на ранний и поздний хлороз произошло уже в начале прошлого столетия.

После Первой мировой войны, революций в России у неоднократно рожавших женщин, занимающихся тяжелым физическим трудом и страдающих избыточной менструальной кровопотерей, стали наблюдать симптомы хлороза. В противовес ЖДА у девушек, эту разновидность болезни назвали поздним хлорозом.

В настоящее время термин «хлороз» утратил свое значение и употребляется только в историческом аспекте. Однако именно

этим термином наиболее удобно обозначать ЖДА и ее причину у девочек 14–17 лет, родившихся с неполноценным депо железа в организме, у которых основным источником кровопотери является начавшаяся менструальная функция.

**Причины абсолютного дефицита железа.**

*Физиологические:*

1. Неадекватное поступление железа в организм в условиях повышенной потребности в нем (беременность, лактация, период интенсивного роста).

*Патологические:*

2. Повышенная кровопотеря: меноррагия и метроррагия, кровотечения из ЖКТ, почечные, носовые, легочные, частое донорство крови, телеангиоэктазы, гемодиализ, «анемия бегунов».

3. Алиментарный дефицит железа как следствие недоедания или несбалансированного питания.

4. Заболевания ЖКТ, сопровождающиеся нарушением всасывания железа: *H. pylori*-инфекция, атрофический гастрит, аутоиммунный гастрит, гастрэктомия.

5. Врожденное железodefицитное состояние: недоношенность, наличие железodefицитного состояния у матери.

6. Нарушение синтеза транспортного белка трансферрина: наследственный, приобретенный при нарушении белковообразовательной функции печени.

**Клиническая картина ЖДА** включает анемический и сидеропенический синдромы с самыми разнообразными проявлениями. Также может присутствовать симптоматика заболевания, обуславливающего хроническую кровопотерю.

**Диагностика ЖДА** включает два обязательных этапа:

1) выявление анемии и доказательство абсолютного дефицита железа;

2) выявление причины абсолютного дефицита железа.

*Критерии диагноза ЖДА:*

А. Изменения в анализе крови: анемия ( $Hb < 130/120$  г/л), микроцитарная ( $MCV < 80$ ) или нормоцитарная ( $MCV 80–100$ ), гипохромная ( $MCH < 24$ ), гипорегенераторная (абсолютное количество ретикулоцитов менее  $50 \times 10^9/л$ ) с изменением

морфологии эритроцитов: анизоцитоз с преобладанием микроцитоза, гипохромии ( $RDW > 14,5\%$ ), возможен реактивный тромбоцитоз ( $PLT > 450,0 \times 10^9 / л$ ); лейкоциты, как правило, не изменены.

Б. Признаки абсолютного дефицита железа:  $SF < 15$  мкг/л, общая и латентная железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС и ЛЖСС) повышена, железо сыворотки крови снижено, индекс насыщения трансферрином (ИНТ) снижен.

В. Установленная причина абсолютного дефицита железа.

**Дифференциальная диагностика ЖДА** с учетом разновидностей микроцитарных ( $MCV < 80$ ) и нормоцитарных ( $MCV 80-100$ ) анемий предполагает прежде всего дифференциацию ее с анемией хронических заболеваний, возникающей вследствие относительного дефицита железа.

Вторым этапом дифференциальной диагностики ЖДА является установление причины абсолютного дефицита железа. В случаях хронических кровотечений различных локализаций (носовых, маточных) без явного локального патологического процесса необходимо исключить патологию гемостаза (первичные и медикаментозные тромбоцитопатии, наследственная коагулопатия — болезнь Виллебранда, приобретенные коагулопатии при болезнях печени).

**Лечение ЖДА.** Более 30 лет назад Л.И. Идельсоном были сформулированы принципы лечения ЖДА, не утратившие актуальности и сегодня.

1. Возместить дефицит железа при ЖДА только диетотерапией без лекарственных железосодержащих препаратов невозможно.

2. Терапию ЖДА проводят преимущественно препаратами железа для приема внутрь.

3. Терапию ЖДА не прекращают после нормализации уровня гемоглобина.

4. Гемотрансфузии при ЖДА проводят только по жизненным показаниям.

*Диета* с достаточным количеством красного мяса, птицы, рыбы и зелени является важным компонентом в профилактике ЖДА. Танин, содержащийся в чае, а также фитиновая кисло-

та из пшеничных отрубей и коричневого риса отрицательно влияют на всасывание железа из пищи. Усвоению железа из растительной пищи способствуют продукты с высоким содержанием витамина С. Богаты железом обогащенные хлебные злаки.

Лекарственными средствами, усиливающими всасывание железа, являются: аскорбиновая, янтарная кислоты, фруктоза, цистеин, сорбит, никотинамид. Ослабляют всасывание железа танин, фосфаты, соли кальция, антациды, тетрациклины.

*Препараты железа для приема внутрь* на сегодняшний день представлены в широком ассортименте.

Основные требования к оптимальному препарату железа для приема внутрь:

- высокое содержание элементарного железа в таблетке (80–100 мг) для обеспечения суточной дозы элементарного Fe(II) 100–200 мг и до 300 мг Fe(III);
- удобство приема (один-два раза в сутки);
- хорошая биодоступность железа;
- хорошая переносимость;
- минимум побочных эффектов.

Препараты железа для приема внутрь — различные соли двухвалентного железа и полимальтозный комплекс гидроокиси Fe(III) (табл. 4.1). Содержание элементарного железа в одной таблетке колеблется от 11 до 100 мг. От этого зависит количество таблеток, которое надо принять в сутки.

Удобно принимать (один-два раза в сутки) так называемые ретардные препараты, которые обеспечивают постепенное всасывание железа при кратности приема один раз в 12–24 ч. В препарате тардиферон эффект продленного всасывания создается благодаря содержанию мукопротеазы — мукополисахарида, полученного из слизистой кишечника мелкого рогатого скота. В препарате сорбифер-дурулес ретардный эффект обеспечивается особой технологией дурулес, когда действующее вещество содержится в биологически индифферентной пластиковой матрице губчатой структуры. Железо высвобождается сначала из поверхностного слоя системы, а затем постепенно из более глубоких слоев. Опустевший носитель разрушается и удаляется

Таблица 4.1

**Препараты железа для приема внутрь**

Название	Количество соли железа и элементарного железа	Дополнительное вещество	Формы выпуска
Гемофер	В 1 мл 157 мг хлорида Fe и 44 мг Fe(II)	–	Раствор, флаконы по 10 мл
Актиферрин	113,85 мг сульфата Fe и 34,5 мг Fe(II) в 1 капсуле или в 1 мл сиропа	–	Капсулы, сироп
Тардиферон	256,3 мг сульфата Fe и 80 мг Fe(II)	Мукопротеаза, аскорб. кислота	Таблетки
Гемофер пролонгатум	325 мг сульфата Fe и 100 мг Fe(II) в 1 драже	–	Драже
Сорбифер дурулес	320 мг сульфата Fe и 100 мг Fe(II)	Аскорбиновая кислота	Таблетки
Гидроксидполимальтозный комплекс железа (III) – Мальтофер (Феррум-лек)	100 мг Fe(III) в 1 табл., 50 мг/мл в каплях, 10 мг/мл в сиропе, 20 мг/мл в растворе	–	Жевательные таблетки, раствор, сироп, капли

из организма. При этом слизистая оболочка ЖКТ раздражается в незначительной степени, благодаря меньшей концентрации железа при его замедленном освобождении. Освобождение действующего вещества происходит независимо от pH среды ЖКТ. Препарат может быть назначен больным с гипоацидным состоянием.

Побочные эффекты при приеме препаратов железа в различной степени присущи практически каждому препарату и проявляются, прежде всего, симптомами дискомфорта со стороны ЖКТ. К ним относят склонность к запорам или поносам, изменение цвета кала (становится черным), тошноту, тяжесть в

подложечной области, металлический вкус во рту. У ретардных форм препаратов Fe(II) и препаратов Fe(III) побочные эффекты минимальны.

Особенностью препаратов трехвалентного железа является многообразие форм (жевательные таблетки, раствор, сироп и капли). Это очень удобно для лечения ЖДА у детей. Препараты в виде сиропа содержат дополнительные сахара и пациенты с сахарным диабетом должны включать их в число хлебных единиц.

Таблица 4.2

### Препараты сульфата железа комбинированного состава

Препарат	Кол-во соли железа, мг	Кол-во элементарного Fe(II), мг	Дополнительное вещество	Формы выпуска
Гино-тардиферон	256,3	80	Фолиевая кислота 350 мг Аскорбиновая кислота 30 мг Мукопротеаза 80 мг	Таблетки
Фенотек	150	45	Аскорбиновая кислота 50 мг, витамины гр. В	Капсулы
Фенюльс	150	45	Аскорбиновая кислота 50 мг, витамины гр. В	Капсулы
Ферро-фольгамма	100	37	Аскорбиновая кислота 100 мг, фолиевая кислота 5 мг, цианкобаламин 10 мкг	Капсулы
Активферрин композитум	113,85	34,5	D, L-серин 129 мг, фолиевая кислота 500 мкг, цианкобаламин 300 мкг	Капсулы
Ферретаб	154	50	Фолиевая кислота 0,5 мг	Капсулы

Помимо собственно препаратов железа с добавлением аскорбиновой кислоты, существуют препараты сульфата железа комбинированного состава, как правило, с витаминами группы В (табл. 4.2). Необходимости в витаминах группы В при лечении ЖДА в принципе нет. Поэтому комбинированные препараты менее предпочтительны для лечения ЖДА, чем собственно препараты железа.

Кроме препаратов железа для приема внутрь, существуют препараты Fe(III) для внутривенного введения: Fe(III)-гидроксидсахарозный комплекс (венофер) в ампулах по 2 мл № 5 (50 мг Fe(III) в 1 мл) для внутривенного капельного введения и карбоксимальтозат железа (феринжент) во флаконах по 2 мл № 5 и по 10 мл № 1 для внутривенного капельного и струйного введения. Преимущество феринжента заключается в том, что созданная молекула полиядерного железа в углеводной оболочке является аналогом молекулы ферритина. Это дает возможность однократного (за одну инфузию) введения дозы элементарного железа, требуемой для коррекции анемии и восполнения депо железа в организме.

Терапия ЖДА проводится в два этапа.

*Первый этап* — купирование анемии до достижения нормального уровня гемоглобина. Это обычно занимает от 1,5–2 до 6 месяцев при приеме средней суточной дозы 100–300 мг элементарного железа.

*Второй этап* — восстановление депо железа в организме, длительностью не менее 3–6 месяцев. Средние суточные дозы железа 50–100 мг. Целевой уровень ферритина при излечении ЖДА — не менее 50 мкг/л. В некоторых случаях необходима поддерживающая терапия препаратами железа. Это те ситуации, когда сохраняются повышенные потери железа из организма (не удастся исключить полименоррагию) или имеет место повышенная потребность в железе, например, при лактации. В этих ситуациях следует принимать 50–100 мг элементарного железа, 7–10 таблеток в месяц.

Эффективное лечение ЖДА предполагает, помимо восстановления депо железа в организме, устранение причины дефицита железа.

*Резистентность к терапии пероральными препаратами железа* возникает при наличии атрофического гастрита, аутоиммунного гастрита, гастрита с наличием инфекции *H. pylori*, вызывающих нарушение всасывания железа. Другая причина неэффективности препаратов железа у женщин — патологически обильные маточные кровотечения. Максимальный прирост гемоглобина (1 г/л в день) за месяц при терапии препаратами железа внутрь не превышает 30 г/л. При этом он может полностью теряться после очередной менструации. В этих ситуациях без медикаментозного устранения менструации (как минимум) вылечить ЖДА нельзя.

В случае резистентности к терапии препаратами железа необходимо верифицировать вышеуказанные причины, включая исследование на антитела к *H. pylori*. При его выявлении показана трех-четырёхкомпонентная эрадикационная терапия.

Если лечебные мероприятия по коррекции всасывания железа эффекта не оказали, требуется терапия препаратами железа для внутривенного введения (венофер или феринжент).

Основные показания для внутривенной терапии железом:

- ЖДА, связанная с опухолью;
- послеродовая ЖДА;
- ЖДА беременных;
- анемия при хронической болезни почек (лечение и профилактика анемии на диализе и преддиализной стадии);
- анемия при воспалительных заболеваниях кишечника;
- анемия у пациентов в отделении реанимации;
- предоперационное аутологичное донорство;
- синдром мальабсорбции железа (гастрэктомия, нарушение всасывания железа в кишечнике);
- тяжелая ЖДА с продолжающимися кровотечениями (болезнь Рандю–Ослера).

Суммарную дозу железа рассчитывают по формуле:

$$\text{Суммарная доза (мг)} = \left( 15 - \frac{\text{Hb пациента, г/л}}{10} \right) \times \text{масса тела, кг} \times 3$$

Венофер вводят по 100–200 мг внутривенно капельно на физрастворе два-три раза в неделю. Феринжект вводят в разовой дозе до 500 мг внутривенно струйно, в дозе 1000 мг внутривенно капельно в 100 мл физиологического раствора в течение 15 мин.

## 4.2. В<sub>12</sub>-дефицитная анемия

Это анемия с мегалобластическим типом эритропоэза, возникающим в результате дефицита витамина В<sub>12</sub>. Отличительными чертами В<sub>12</sub>-дефицитной анемии кроме мегалобластического эритропоэза являются:

- высокая частота у пожилых пациентов;
- трехростковая цитопения в периферической крови, макроцитоз и гиперхромия эритроцитов;
- наличие симптомов неэффективного эритропоэза с внутрикостномозговым разрушением эритрокариоцитов;
- изменения нервной системы по типу фуникулярного миелоза;
- частое сочетание с аутоиммунным атрофическим гастритом и наличие симптомов поражения ЖКТ, прежде всего глоссита.

Первое описание данной болезни относится к началу 30-х годов XIX столетия и связано с именами двух клиницистов — Т. Аддисона и А. Бирмера. Некоторое время В<sub>12</sub>-дефицитную анемию так и называли — болезнь Аддисона–Бирмера. Другой термин, закрепленный за этой болезнью, — «пернициозная» анемия, или злокачественная анемия. На протяжении более чем 100 лет с момента ее описания врачи не располагали эффективным способом лечения и вынуждены были наблюдать за постепенным, достаточно мучительным «угасанием» своих пациентов с присоединением тяжелых неврологических нарушений. В настоящее время термин «пернициозная» применяется к В<sub>12</sub>-дефицитной анемии, возникающей вследствие аутоиммунного гастрита и требующей пожизненной терапии парентеральным витамином В<sub>12</sub>.

### Причины дефицита витамина В<sub>12</sub>:

#### I. Нарушение всасывания витамина В<sub>12</sub>.

1. Заболевания и состояния, приводящие к утрате способности слизистой желудка синтезировать внутренний фактор Кастля, необходимый для всасывания кобаламина:

- аутоиммунный гастрит,
- гастрэктомия,
- воздействие на слизистую веществ, оказывающих коррозионное действие (этиловый спирт),
- «инертный» внутренний фактор.

2. Заболевания кишечника с общим снижением кишечного всасывания и изолированным нарушением всасывания витамина В<sub>12</sub>:

- наследственная мальабсорция витамина В<sub>12</sub> (синдром Иммуруслунд–Гресбека),
- лекарственно-обусловленная мальабсорбция (ингибиторы протонной помпы, метформин, холестирамин),
- тропическое спру, целиакия, региональный илеит и массивные резекции подвздошной кишки.

II. Конкурентное потребление кобаламина в просвете кишечника до момента всасывания.

1. Дисбактериозы, особенно при заболеваниях и состояниях, сопровождающихся выключением кишечной трубки из пассажа пищевого комка (дивертикулез тонкого кишечника, желудочно-дуоденальный анастомоз «конец-в-бок»).

2. Глистные инвазии (широкий лентец).

III. Алиментарный пищевой дефицит — строгое вегетарианство.

Классическая **клиническая картина** В<sub>12</sub>-дефицитной анемии включает три основных синдрома: анемический, синдром желудочно-кишечных нарушений и неврологический.

**Диагностика** В<sub>12</sub>-дефицитной анемии предполагает два обязательных этапа:

A. Выявление анемии и доказательство дефицита витамина В<sub>12</sub>.

B. Выявление причины дефицита витамина В<sub>12</sub>.

*Критерии диагноза В<sub>12</sub>-дефицитной анемии:*

1. Изменения в анализе крови: анемия ( $Hb < 130/120$  г/л), макроцитарная ( $MCV > 100$ ) или нормоцитарная ( $MCV 80-100$ ), нормо-, гиперхромная ( $MCH > 35$ ) с изменением морфологии эритроцитов: анизоцитоз с преобладанием макроцитоза, гиперхромии ( $RDW > 14,5\%$ ), наличие в эритроцитах телец Жолли, колец Кебота; гипорегенераторная; возможны тромбоцитопения, лейкопения с нейтропенией, макроцитоз и гиперсегментация нейтрофилов.

2. Снижение концентрации витамина  $B_{12}$  в сыворотке крови. При концентрации кобаламина ниже 220 пг/мл рекомендуется начинать терапию саплементации цианкобаламином.

3. Наличие симптомов неэффективного эритропоэза с признаками повышенного распада гема и эритроцитов: умеренное повышение непрямого билирубина, повышение ЛДГ, снижение гаптоглобина.

4. Установленная причина дефицита витамина  $B_{12}$ .

5. Эффект от терапии витамином  $B_{12}$ : ретикулоцитарный криз — 10–20-кратное повышение уровня ретикулоцитов в анализе крови на 5–7-й день от начала терапии цианкобаламином.

В случае классической картины  $B_{12}$ -дефицитной анемии (макроцитарная, гиперхромная, гипорегенераторная) и выявления сниженной концентрации витамина  $B_{12}$  в сыворотке крови иммуноферментным методом абсолютные показания к проведению пункции костного мозга для доказательства наличия мегалобластического эритропоэза отсутствуют.

При невозможности определить концентрацию витамина  $B_{12}$  в сыворотке крови морфологическое исследование клеток костного мозга выявляет мегалобластический эритропоэз. Пунктат, как правило, гиперклеточный за счет клеток эритроидного ряда. Эритрокарициты имеют морфологию мегалобластов. Для мегалобластов (эритрокарицитов в условиях дефицита витамина  $B_{12}$  или фолиевой кислоты) характерны большие размеры, базофильная цитоплазма, нежная хроматиновая сеть ядра не только на ранних, но и на поздних стадиях созревания. Макроцитоз отличает и клетки гранулоцитарного ряда с гиперсегментацией ядер нейтрофилов. Количество мегакарицитов обычно нормальное. В тяжелых случаях наблюдаются умень-

шение числа мегакариоцитов, изменения в их ядрах, напоминающие изменения в мегалобластах, и тромбоцитопения.

**Дифференциальная диагностика**  $V_{12}$ -дефицитной анемии с учетом структуры макроцитарных ( $MCV < 100$ ) и нормоцитарных ( $MCV 80-100$ ) анемий предполагает прежде всего дифференциацию с фолиеводефицитной анемией, гемолитическими анемиями и миелодиспластическим синдромом. Вторым этапом дифференциальной диагностики является установление причины дефицита витамина  $V_{12}$ .

**Лечение.** Диета не имеет самостоятельного значения. Основным методом лечения является внутримышечное введение витамина  $V_{12}$  — цианкобаламина. Цианкобаламин принято назначать в дозе 200–400 мкг, в тяжелых ситуациях — два раза в сутки, а чаще один раз в сутки. Курс длится 4–6 недель.

Для профилактики рецидива  $V_{12}$ -дефицитной анемии в последующем пожизненно вводят 200–400 мкг препарата — один раз в месяц или курсами по 10–14 инъекций один-два раза в год.

Введение фолиевой кислоты при дефиците витамина  $V_{12}$  не показано. Более того, лечение одной фолиевой кислотой без витамина  $V_{12}$  может ухудшить состояние и усилить неврологическую симптоматику.

Препаратов железа при дефиците витамина  $V_{12}$ , как правило, не требуется, если нет дефицита железа. В отдельных случаях препараты железа назначают через 7–10 дней от начала введения витамина  $V_{12}$  после получения ретикулоцитарного криза с целью стимуляции эритропоэза.

### 4.3. Фолиеводефицитная анемия

Это анемия с мегалобластическим типом эритропоэза, возникающим в результате дефицита фолиевой кислоты.

#### **Причины дефицита фолиевой кислоты:**

I. Нарушение поступления и всасывания фолиевой кислоты.

1. Низкое содержание фолатов в пище: у пожилых при ограниченном употреблении овощей и фруктов; при нервной

анорексии; в странах с низким экономическим развитием, где в пищевом рационе преобладают крахмалы и зерновые продукты при низком содержании мяса, рыбы и овощей.

2. Нарушение кишечного всасывания фолиевой кислоты: массивная резекция тонкого кишечника, тропическое спру, целиакия, лучевые колиты.

3. Лекарственный антагонизм — прием лекарственных препаратов, обладающих антифолатным действием: сульфаниламидов (сульфосалазин, используемый длительными курсами для лечения иммуновоспалительных заболеваний кишечника), противосудорожных препаратов (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал), оральных контрацептивов при длительном приеме, цитостатиков из группы антиметаболитов (метотрексат, меркаптопурин, циторабин).

II. Состояния, сопровождающиеся повышенной потребностью в фолиевой кислоте.

1. Беременность, младенческий возраст.

2. Алкоголизм и алкогольное повреждение печени.

3. Гемолитические анемии и заболевания с повышенной клеточной пролиферацией, включая первичный (идиопатический) миелофиброз, множественную миелому, псориаз.

Классическая **клиническая картина** фолиеводефицитной анемии включает анемический синдром, а также признаки и синдромы заболевания или состояния, являющиеся причинами развития дефицита фолатов.

**Критерии диагноза** фолиеводефицитной анемии:

1. Изменения со стороны анализа крови, идентичные таковым при  $V_{12}$ -дефицитной анемии.

2. Концентрация фолиевой кислоты в сыворотке крови ниже 3 нг/мл.

3. Наличие симптомов неэффективного эритропоэза с признаками повышенного распада гема и эритроцитов: умеренное повышение непрямого билирубина, повышение ЛДГ, снижение гаптоглобина.

4. Установленная причина дефицита фолиевой кислоты.

5. Эффект от терапии фолиевой кислотой: прирост гемоглобина и эритроцитов.

**Профилактика и лечение.** Профилактика фолиеводефицитной анемии: употребление в пищу зеленых овощей, грибов, печени, почек. Профилактический прием препаратов фолиевой кислоты (мамифол 0,4 мг, фолиевая кислота 1 мг, фолацин 5 мг) показан в дозе от 0,4 (0,8) мг до 5 мг/сут за 3 месяца до наступления беременности и в период беременности. Лечебная доза фолиевой кислоты составляет 1–5 мг в сутки в течение 3–4 месяцев. Она оказывается достаточной даже в случае нарушенного всасывания фолиевой кислоты. Обычно не приходится прибегать к парентеральному введению фолиевой кислоты. При сохранении причины дефицита фолатов показано продолжать прием фолиевой кислоты в поддерживающей дозе 0,4–2,5 мг/сут.

#### 4.4. Анемия хронических заболеваний

Это анемия, ассоциированная с заболеванием, в основе которого лежит острое или хроническое воспаление, включая опухолевое, с избыточным синтезом провоспалительных цитокинов, приводящим к железодефицитному эритропоэзу.

Патология, ассоциированная с развитием анемии хронических заболеваний:

I. Воспалительные заболевания (острые и хронические):

1) вирусной этиологии (ВИЧ);

2) бактериальной этиологии (хронические легочные инфекции, инфекционный эндокардит, заболевания органов малого таза, остеомиелит, ревматизм, сифилис, менингит);

3) грибковой этиологии (системные микозы);

4) паразитарные инфекции.

II. Заболевания с опухолевым воспалением:

1) опухоли гемопоэтической ткани;

2) солидные опухоли.

III. Аутоиммунные заболевания и хронические неинфекционные заболевания:

1) диффузные заболевания соединительной ткани (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системный васкулит);

- 2) саркоидоз;
- 3) тяжелая травма;
- 4) ожоги;
- 5) неспецифический язвенный колит.

IV. Реакция отторжения при пересадке солидных органов.

V. Хронические воспалительные заболевания почек.

Анемия хронических заболеваний — вторая по частоте встречаемости разновидность анемии после ЖДА.

В **патогенезе** анемии хронических заболеваний играют роль следующие факторы:

- укорочение продолжительности жизни эритроцитов (до 80 дней);
- нарушение метаболизма железа;
- неадекватная продукция эритроцитов костным мозгом;
- относительная недостаточность эритропоэтина.

Нарушение метаболизма железа вызвано повышенным накоплением и рециркуляцией микроэлемента в клетках ретикулоэндотелиальной системы (в депо) со снижением его количества в циркуляции и эритроците. Данный феномен связан с избытком провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, интерферона-гамма и фактора некроза опухоли), вызывающих повышение синтеза гепсидина. Он, в свою очередь, влияет на деградацию ферропортина — белка, ответственного за транспортировку железа из клеток слизистой ЖКТ и макрофагов в циркуляторное русло и далее в красный костный мозг.

Провоспалительные цитокины ингибируют нормальный эритропоэз, подавляя ответ эритроидных предшественников на эритропоэтиновую стимуляцию. Это приводит к относительной недостаточности эндогенного ЭПО, концентрация которого, как правило, повышена вследствие самой анемии.

При анемии хронических заболеваний распространен сопутствующий дефицит фолиевой кислоты.

**Клиническая картина** анемии хронических заболеваний включает анемический синдром и симптомокомплекс заболевания, сопровождающегося хроническим воспалением.

*Критерии диагноза анемии хронических заболеваний:*

1. Изменения со стороны анализа крови: анемия (Hb <130/120 г/л), микроцитарная (MCV <80) или нормоцитарная (MCV 80–100), гипохромная (MCH <24), гипорегенераторная, с изменением морфологии эритроцитов: анизоцитоз с преобладанием микроцитоза, гипохромии (RDW >14,5%), возможен реактивный тромбоцитоз (PLT >450,0×10<sup>9</sup>/л), повышение СОЭ.

2. Результаты исследования обмена железа: СФ более 30/100 нг/мл, железо сыворотки крови снижено.

3. Наличие заболевания, сопровождающегося хроническим воспалением.

**Лечение.** Патогенетической терапией является лечение, направленное на устранение хронического воспаления. В случае сопутствующего железодефицитного состояния (ферритин < 100 нг/мл) в терапию включают препараты железа. С целью стимуляции эритропоэза показано использование рекомбинантных эритропоэтинов в дозе 150–300 МЕ на 1 кг массы тела три раза в неделю.

## Глава 5

# СИДЕРОБЛАСТНЫЕ АНЕМИИ И ГЕМОХРОМАТОЗЫ

---

Это разные по механизму возникновения и клиническим проявлениям заболевания, общая черта которых — избыточное накопление железа в органах и тканях организма.

### 5.1. Сидеробластные анемии

Это гетерогенная группа заболеваний с неадекватным синтезом гема и повышенным накоплением железа в митохондриях эритроидных предшественников. В нормальных эритрокариоцитах (эритроидные предшественники) в костном мозге при цитохимической окраске берлинской лазурью выявляют две-три синие железосодержащие гранулы — сидеросомы. Клетки, в которых находятся гранулы железа, называют сидеробластами. При сидеробластной анемии (СА) железосодержащие гранулы более крупные и обнаруживаются более чем в 15% эритроидных предшественников, или имеются кольцевидные сидеробласты. Кольцевидными сидеробластами принято называть эритрокариоциты с более чем 5 железосодержащими гранулами, радиально расположенными вокруг ядра.

Выделяют две группы сидеробластных анемий (табл. 5.1) в зависимости от механизма развития: обусловленные нарушением синтеза гема и митохондриальной дисфункцией.

**Наследственные СА** обусловлены генетическими изменениями. Их, как правило, диагностируют у детей на основании клинических проявлений (синдром перегрузки железом) и генетического анализа. В лечении наследственных сидеро-

Таблица 5.1

**Классификация сидеробластных анемий**

СА	Нарушение синтеза гема	Митохондриальные дисфункции
Наследственные	Х-сцепленная сидеробластная анемия (дефицит 5-аминолевулинатсинтазы, болеют преимущественно мужчины) Эритропоэтическая порфирия (редкое заболевание, описано 200 случаев)	Синдром Пирсона (сидеробластная анемия с повреждением экзокринной функции поджелудочной железы) Тиамин-зависимая мегалобластная анемия Митохондриальная миопатия с сидеробластной анемией
Приобретенные	Сидеробластные анемии лекарственного и токсического генеза	Миелодиспластические синдромы (рефрактерная анемия с кольцевидными сидеробластами) Анемия, обусловленная дефицитом меди

бластных анемий используют пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>) в дозе 50–200 мг/сут. Профилактика и лечение перегрузки железом показана больным с трансфузионно-зависимой анемией. Используют хелаторы железа: десфераль — 12-часовая подкожная инфузия 40 мг/кг·день — 5 дней в неделю.

**Приобретенные СА** лекарственного и токсического генеза могут возникать при алкоголизме, а также при лечении туберкулоstaticами (изониазидом, рифампицином, реже пипразинамидом и циклосерином) и хлорамфениколом (левомицетином) из-за нарушения метаболизма витамина В<sub>6</sub>. К токсинам, вызывающим СА, относят цинк (является причиной дефицита меди) и свинец. Интоксикация свинцом обуславливает нарушение синтеза порфиринов и гема.

*СА при дефиците меди.* Дефицит меди бывает следствием интерстициальной мальабсорбции после гастрэктомии, несбалансированного по меди парентерального питания, а также может возникнуть из-за лечения хелаторами меди при болезни

Вильсона. Медь — кофактор многих окислительно-восстановительных ферментов и церулоплазмينا, необходимого для всасывания железа и синтеза гема. Дефицит меди на стадии гематологических изменений проявляет себя нормо-, микроцитарной анемией, нейтропенией и тромбоцитопенией, снижением концентрации церулоплазмينا в сыворотке крови.

**Диагностика приобретенных СА** основывается на выявлении анемии различной степени тяжести — от легкой до крайне тяжелой, как правило, микро-, нормоцитарной, нормо-, гипохромной. Макроцитарная анемия может иметь место при МДС: рефрактерной анемии с кольцевидными сидеробластами. В мазке периферической крови помимо гипохромии эритроцитов обнаруживают базофильную зернистость (пунктация) эритроцитов. Это гранулы сине-фиолетового или синего цвета, различного размера, располагаются чаще по периферии эритроцита или нормобласта, представляют собой агрегированные остатки рибосом. Эритроциты с базофильной пунктацией выявляют в фиксированных мазках крови, окрашенных по Романовскому, а также при окраске метиленовым синим (по Фрейфельду). У здоровых людей количество эритроцитов с базофильной пунктацией колеблется от 0 до 3–4 на 10000 эритроцитов.

Кроме анемии, могут иметь место тромбоцитопения и нейтропения. Содержание железа, ферритина в сыворотке крови повышено. Вследствие неэффективного эритропоэза может быть увеличен уровень непрямого билирубина, ЛДГ, снижено содержание гаптоглобина.

При исследовании костного мозга выявляют эритроидную гиперплазию, повышенное количество сидеробластов или кольцевидные сидеробласты. При МДС имеет место одно-двух-трех-ростковая дисплазия кроветворения.

**Лечение приобретенных СА** предполагает устранение лекарственного и токсического фактора, использование пиридоксина (витамина В<sub>6</sub>), как и при наследственных СА. При тяжелой анемии применяют заместительную терапию эритроцитарной массой. Для профилактики и лечения вторичной перегрузки железом используют хелаторы железа: дефероксамин (десфераль) или деферозирокс (эксиджат).

## 5.2. Гемохроматозы

Гемохроматозы наследственные (первичные) или приобретенные (вторичные) — заболевания, вызванные нарушением метаболизма железа («пигментный цирроз», или «бронзовый диабет»).

**Наследственный (первичный) гемохроматоз** — генетически обусловленное нарушение метаболизма железа, с неконтролируемой абсорбцией его из ЖКТ и отложением в печени, коже, сердце, суставах, гипофизе с последующим повреждением клеток и разрастанием соединительной ткани. Как наследственное нарушение метаболизма железа первичный гемохроматоз был впервые идентифицирован G.H. Sheldon в 1922 г. Частота наследственного гемохроматоза составляет 1,5–3:1000 населения.

В настоящее время известны 5 генетических мутаций, обуславливающих развитие наследственного гемохроматоза (табл. 5.2). Первичные гемохроматозы различаются и фенотипически (табл. 5.3).

Таблица 5.2

### Классификация генетических форм наследственных гемохроматозов

Заболевание	Тип	Ген	Белок	Хромосома	Тип наследования
Гемохроматоз	1	HFE	HFE	6p	АР
Ювенильный гемохроматоз	2a	HFE2 (HJV)	Гаемоjuvelin (гемоjuвелин)	1q	АР
	2b	HAMP	Нерсидин (гепсидин)	19q	АР
Гемохроматоз	3	TRF2	TRF2	7q	АР
Ферропортиновая болезнь	4	SLC40A1	Ferroportin (ферропортин)	2q	АД

Примечания: АР — аутосомно-рецессивный, АД — аутосомно-доминантный.

Таблица 5.3

**Фенотипическая характеристика первичных гемохроматозов**

Гемохроматоз/ проявления	HFE (тип 1)	HFE2 (HJV) (тип 2a)	HAMP (тип 2b)	TRF2 (тип 3)	SLC40A1 (тип 4)
Возраст мани- фестации (лет)	45–50	20–30	10–20	Любой	Любой
Отсутствие клинических проявлений	Харак- терно	Харак- терно	Только в первой декаде	Редко	Характер- но
Fe в гепатоци- тах	++	++	++++	+++	+/-
Fe в макрофагах	+/-	+/-	+/-	+/-	+++
Индекс насыще- ния трансфер- рина, %	>45	>45	80–100	70–100	Норма/ снижен
СФ, нг/мл	От нор- мы до 3000	От нор- мы до 3000	1000– 10000	От нор- мы до 10000	1000– 10000

**Вторичный гемохроматоз** возникает вследствие избыточного поступления железа в организм при длительном неконтролируемом лечении препаратами железа, а также в результате длительной трансфузионной терапии эритроцитарной массой. Основными вариантами вторичного гемохроматоза являются:

- посттрансфузионный — связан с переливаниями ЭМ;
- метаболический — развивается вследствие нарушений метаболизма железа при промежуточной талассемии, у больных циррозом печени после операции портокавального шунтирования, при хронических вирусных гепатитах В и С, неалкогольном стеатогепатите, закупорке протока поджелудочной железы, кожной порфирии, злокачественных новообразованиях.

На долю **наследственного HFE-ассоциированного гемохроматоза (гемохроматоза типа 1)** приходится 95% всех случаев первичных гемохроматозов. Аббревиатура HFE озна-

чает High Fe. *HFE*-ген расположен на коротком плече 6-й хромосомы (локус 6p21.3): *C282Y* (замена цистеина в положении 282 на тирозин) и *H63D* (замена гистидина в положении 63 на аспарагин). Клинические проявления заболевания возникают только у половины гомозигот с мутацией *C282Y*. Ген кодирует синтез HFE-белка, который представляет собой гликопротеин (ММ 37235 дальтон), сходный по структуре с белками главного комплекса гистосовместимости I класса. HFE-белок является регулятором абсорбции железа из пищи и его абсорбции в тканях организма через взаимодействие между трансферрином и рецепторами трансферрина на клеточных мембранах.

#### **Клинические проявления *HFE*-гемохроматоза:**

- хроническая астения, немотивированная усталость;
- артропатии с вовлечением различных суставов, с характерным вовлечением пястно-фаланговых суставов с наличием боли и «дрожания» рук, реже переломы вследствие остеопороза. Рентгенологические признаки: субхондральная остеоартропатия, хондрокальциноз и/или остеопороз;

- импотенция у мужчин;
- диффузная меланодермия (гиперпигментация);
- изменения печени от незначительных (увеличение размеров) до развернутой картины цирроза печени или гепатоцеллюлярной карциномы;
- изменения со стороны поджелудочной железы — диабет;
- изменения со стороны сердца: аритмии, сердечная недостаточность;
- повышение содержания СФ более 1000 нг/мл.

#### **Алгоритм диагностики:**

1. Подозрение на *HFE*-гемохроматоз по клиническим признакам.

2. Индекс насыщения трансферрина более 45–60% у мужчин и более 45–80% у женщин (ИНТ, % = сывороточное железо × 100/ОЖСС; в норме 20–45%). Сопутствующее воспалительное состояние может маскировать повышение ИНТ, поэтому параллельно надо исследовать СРБ. Однако повышение ИНТ не является абсолютно специфичным для *HFE*-гемохроматоза.

3. Генетическое тестирование пациента на наличие мутаций *C282Y* и/или *H63D*. Если пациент является гомозиготным носителем мутаций *C282Y*, *H63D* или сложным гетерозиготным носителем мутаций *C282Y/H63D*, то диагноз наследственного гемохроматоза считается установленным. Для верификации диагноза в этих случаях не требуется биопсии печени.

4. Если содержание печеночных ферментов в пределах нормы, уровень СФ менее 1000 мкг/л и возраст пациента менее 50 лет, то необходима биопсия печени с определением печеночного индекса железа. Он рассчитывается как отношение показателя содержания железа в ткани печени (мкмоль/г сухого веса) к возрасту больного (в годах). Если печеночный индекс железа превышает 1,9, то диагноз наследственного гемохроматоза можно считать установленным.

Выделяют пять стадий клинического проявления *HFE*-гемохроматоза у гомозиготных носителей мутаций *C282Y*, *H63D*:

*стадия 0* — нет лабораторных или клинических симптомов перегрузки железом;

*стадия 1* — ИНТ более 45%, СФ в норме, нет клинических симптомов;

*стадия 2* — ИНТ более 45%, СФ выше 200 нг/мл у женщин, выше 300 нг/мл у мужчин, нет клинических симптомов;

*стадия 3* — ИНТ более 45%, СФ выше 200 нг/мл у женщин, выше 300 нг/мл у мужчин, клинические проявления влияют на качество жизни (астения, импотенция, артропатии);

*стадия 4* — ИНТ более 45%, СФ выше 200 нг/мл у женщин, выше 300 нг/мл у мужчин, очевидные повреждения органов, обуславливающие ожидаемое сокращение жизни.

**Лечение и профилактика.** Основным методом лечения начиная со 2-й стадии являются кровопускания по 500 мл один раз в 3 месяца, что позволяет вывести из организма около 250 мг железа. Целевой уровень СФ – 50 нг/мл и ниже. Кровопускания следует прекратить при падении уровня гемоглобина до 110 г/л и ниже. Поддерживающая терапия: кровопускания один раз в 4 месяца. Кровопускания можно проводить как процедуру донорства крови.

Первичной профилактики гемохроматоза не существует. Важно как можно раньше установить диагноз, начать кровопускания и отсрочить тяжелые органические изменения печени, поджелудочной железы, сердца. С этой целью проводится семейный и популяционный скрининг. В ходе скрининга было установлено, что 78% мужчин (средний возраст 42 года) и 36% женщин (средний возраст 39 лет), имеющих среди родственников пациентов с гемохроматозом, являются гомозиготными носителями мутации *C282Y* и имеют признаки перегрузки железом.

Первичное обследование всех родственников первой степени родства больного гемохроматозом необходимо до достижения ими возраста 20 лет; при этом определяют сывороточные показатели метаболизма железа (уровни железа, ферритина, трансферрина, общую железосвязывающую способность сыворотки, коэффициент насыщения трансферрина железом).

## АПЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

---

---

Это приобретенные или врожденные заболевания с трехлинейной гипоплазией кроветворения и снижением содержания всех клеток в периферической крови.

В 1888 г. Пауль Эрлих впервые описал быстро прогрессирующий случай тяжелой анемии и лейкопении с лихорадкой, изъязвлением десен и меноррагией у молодой женщины. Тромбоциты тогда не были известны. На аутопсии в костномозговых полостях он не обнаружил активного костного мозга и расценил этот случай как первичную депрессию костномозговой функции. В 1904 г. был введен термин «апластическая анемия». В 1934 г. она была признана как самостоятельное заболевание.

К **врожденным формам АА** относят случаи, когда нарушения кроветворения выявляются с рождения и сочетаются с семейным анамнезом. В зависимости от характера повреждения гемопоэза врожденные апластические анемии подразделяют на формы:

1. Врожденная АА с общим поражением гемопоэза и врожденными аномалиями развития (анемия Фанкони).

2. Наследственная АА с общим поражением гемопоэза без врожденных аномалий развития (анемия Дамешака).

3. Врожденная АА с угнетением только эритропоэза (парциальная красноклеточная аплазия) или наследственная АА с избирательным поражением эритропоэза (анемия Даймонда–Блекфана).

**Приобретенные апластические анемии** связывают с воздействием различных повреждающих факторов на ГСК: токсических агентов (бензол и его производные), лучевых факторов, лекарственных препаратов (хлорамфеникол, карба-

мазепин) и вирусов (вирусы гепатита). Однако в большинстве случаев никаких этиологических факторов для развития АА установить не удастся и заболевание расценивают как приобретенную идиопатическую апластическую анемию.

Приобретенная идиопатическая апластическая анемия — это заболевание, характеризующееся панцитопенией в периферической крови с гипоклеточным костным мозгом при исключении других причин недостаточности костного мозга, прежде всего опухолевых заболеваний кроветворной ткани или других органов с метастазами в костный мозг.

Это относительно редкое заболевание. В Европе возникает 2–5 новых случаев ежегодно на 1 миллион населения. В Азии частота заболевания в 2–3 раза выше. Большая доля пациентов — дети или молодые взрослые.

Механизм нарушения гемопоэза при АА связывают с редукцией морфологически распознаваемых клеток-предшественников и ранних клеток-предшественников — ГСК (CD34+). Причины редукции этих клеток:

- 1) качественные дефекты ГСК (клональные повреждения, схожие с таковыми при МДС и ПНГ);
- 2) иммунные механизмы подавления кроветворения при участии Т-лимфоцитов (активированных CD8+ Т-лимфоцитов);
- 3) дефекты микроокружения (недостаточная выработка ростовых факторов).

**Клинические проявления АА** включают самые разнообразные симптомы в рамках анемического, геморрагического и инфекционно-воспалительного синдромов при отсутствии спленомегалии и/или лимфоаденопатии.

Первые жалобы больного чаще всего связаны с развитием анемии. Как правило, это повышенная утомляемость, слабость, головокружение, шум в ушах, плохая переносимость душных помещений. Появление кровотечений (носовых, маточных, желудочно-кишечных), немотивированных синяков и петехий обычно настораживает больных и вынуждает обращаться за медицинской помощью. Жалобы, связанные с инфекционными осложнениями на фоне агранулоцитоза у больных АА, практи-

чески ничем не отличаются от таковых при независимо протекающей бактериальной инфекции.

При осмотре отмечают бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек, проявления геморрагического диатеза в виде мелкоочечных петехий и небольших синяков. Обусловленная анемией недостаточность кровообращения в большом круге может приводить к появлению отеков, в первую очередь на нижних конечностях, и к увеличению печени. Различные воспалительные заболевания манифестируют характерными для них физикальными признаками.

По мере прогрессирования заболевания наступает смерть больных от септических или геморрагических осложнений.

**Критерии диагноза:**

- трехростковая цитопения: анемия (нормоцитарная, MCV 80–100, нормохромная, гипорегенераторная, без анизоцитоза), гранулоцитопения, тромбоцитопения;

- аплазия костного мозга по данным трепанобиопсии: преобладание жирового костного мозга над красным костным мозгом (гемопоэтической тканью) в биоптате подвздошной кости.

Степень угнетения гемопоэза при апластической анемии может быть различной. В связи с этим выделяют просто АА, тяжелую АА и сверхтяжелую АА:

*тяжелая АА* — в периферической крови (два или три критерия): гранулоцитов  $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитов  $<20 \times 10^9/\text{л}$ , ретикулоцитов  $<20 \times 10^9/\text{л}$ ; костный мозг гипоклеточный;

*сверхтяжелая АА* — гранулоцитов  $<0,2 \times 10^9/\text{л}$ .

**Лечение** АА включает патогенетическую иммуносупрессивную терапию и коррекцию проявлений недостаточности костномозгового кроветворения, или симптоматическое лечение. При тяжелой анемии проводят заместительные трансфузии ЭМ, при тяжелой тромбоцитопении — тромбоконцентрата. Лечение фебрильных нейтропений осуществляют в соответствии с протоколом эмпирической противомикробной терапии.

К методам патогенетической терапии АА относят аллогенную трансплантацию костного мозга или периферических ГСК от гистосовместимого донора или иммуносупрессивную

терапию антитимоцитарным глобулином (АЛГ) по 20 мг/кг внутривенно капельно в день, 5 дней и циклоспорином А — в начальной дозе 10 мг/кг, потом по 4–5 мг/кг длительно. При отсутствии современной иммуносупрессивной терапии прогноз в отношении жизни неблагоприятный.

Следует помнить, что применение глюкокортикостероидов при АА углубляет иммунодефицитный синдром, не оказывая значимого влияния на гемопоэз. Поэтому их использование ограничивают только целями профилактики сывороточной болезни при терапии антитимоцитарным глобулином. Использование КСФ, прежде всего гранулоцитарного, возможно, но после начала иммуносупрессивной терапии АЛГ и циклоспорином А.

## *Глава 7*

# **НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ**

---

---

Это большая группа наследственных заболеваний, общим признаком которых являются укорочение продолжительности жизни эритроцитов вследствие их врожденных, генетически обусловленных внутренних дефектов (мембраны эритроцитов, ферментов мембраны, количества и структуры гемоглобина). При этом патологический гемолиз носит, как правило, постоянный характер. Если степень его выраженности незначительна и компенсируется повышенной регенераторной активностью эритропоэза, анемию не возникает. В этой ситуации принято говорить о гемолитической болезни. В случаях, когда патологический гемолиз приводит к анемии, состояние называют наследственной гемолитической анемией.

### **7.1. Наследственный сфероцитоз (болезнь Минковского–Шоффера)**

Это наиболее клинически значимая форма наследственных гемолитических анемий из группы мембранопатий — аутосомно-доминантное заболевание, при котором аномальные эритроциты разрушаются в неизменной селезенке. Распространенность заболевания составляет примерно 1 на 4500 жи-

телей. Отсутствие гематологических изменений у членов семьи больных позволяет предположить возможность спонтанной мутации.

**Патогенез** заболевания обусловлен аномалией протеинов цитоскелета. Практически у всех больных определяется дефицит белка спектрина, степень которого пропорциональна выраженности анемии. Генетический дефект мембраны эритроцитов приводит к избыточному проникновению в эритроцит ионов натрия и повышенному накоплению в нем воды, вследствие чего образуются сферические эритроциты — сфероциты. Сферическая форма и ригидность эритроцитов затрудняют их прохождение по сосудистой системе селезенки. При этом отщепляется часть мембраны эритроцита с образованием сфероцита, а в последующем — микросфероцита. Продолжительность жизни сфероцитов короче, чем у обычных эритроцитов.

**Клинические проявления.** Заболевание может манифестировать в раннем детском возрасте, но чаще его диагностируют у взрослых. К основным клиническим проявлениям относятся анемия, спленомегалия и желтуха. Анемия обычно нетяжелая, в некоторых случаях она вообще отсутствует. Временные срывы компенсаторных процессов в виде эритроидной гипоплазии с возникновением анемии могут происходить под влиянием инфекций, часто незначительных. Из-за усиленной продукции желчного пигмента в желчевыводящих путях образуются билирубиновые камни, даже у детей.

**Критерии диагноза:**

1. Наличие симптомов внутриклеточного гемолиза (распада) эритроцитов и акселерированного эритропоэза.
2. Кризовое течение, спленомегалия, наличие камней в желчном пузыре.
3. Наличие специфической аномалии морфологии эритроцитов — сфероцитов.
4. Снижение ОРЭ после инкубации цельной крови в стерильных условиях в течение суток при 37°С в случаях, когда сфероцитов больше 1–2% от общей популяции эритроцитов.

**Лечение.** Спленэктомия.

## **7.2. Анемия, обусловленная дефицитом фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в мембране эритроцитов**

Это наследственная несфероцитарная гемолитическая анемия, наиболее частая из группы ферментопатий, с развитием дефекта гексозомонофосфатного шунта вследствие дефицита Г-6-ФДГ. Заболевание генетически обусловлено, сцеплено с X-хромосомой.

В норме эритроциты, подвергаясь воздействию лекарственных или токсичных веществ, в несколько раз активируют метаболизм глюкозы через гексозомонофосфатный шунт. В процессе этого регенерируется восстановленный глутатион, защищающий сульфгидрильные группы гемоглобина и мембрану эритроцитов от окисления.

При дефекте гексозомонофосфатного шунта не может поддерживаться необходимый уровень восстановленного глутатиона в эритроцитах, в результате чего сульфгидрильные группы гемоглобина окисляются, а глобин переходит в нерастворимую форму, образуя внутриэритроцитарные тельца Гейнца.

**Факторы, провоцирующие гемолиз у лиц с дефицитом Г-6-ФДГ:**

- 1) вирусная или бактериальная инфекция;
- 2) лекарственные вещества, играющие роль окислителей эритроцитов — сульфаниламиды, противомаларийные препараты, нитрофураны;
- 3) токсичные вещества, например, нафталин;
- 4) метаболический ацидоз;
- 5) употребление в пищу конских бобов (*Vicia favi*) у больных со средиземноморским типом дефицита Г-6-ФДГ (значительный дефицит фермента даже в молодых эритроцитах). При этом развивается патологическое состояние, называемое фавизмом, с четырьмя основными симптомами — слабостью, бледностью, желтухой, гемоглобинурией.

**Клинические проявления.** Основное проявление — острый гемолитический криз. Он может развиваться уже через несколько часов после воздействия вещества с окислительными свойствами.

ми. В тяжелых случаях наступают гемоглобинурия и острая сосудистая недостаточность. При кризах гемолиз обычно купируется спонтанно, так как разрушаются прежде всего более старые эритроциты.

#### **Критерии диагноза:**

1. Наличие симптомов внутрисосудистого гемолиза (распада) эритроцитов и акселерированного эритропоэза.

2. Положительный тест на образование телец Гейнца в эритроцитах, выявляемых при специальной суправитальной окраске кристаллическим фиолетовым. Образование телец Гейнца — основной механизм гемолиза при дефиците глюкозо-6-дегидрогеназы. Индуцирует образование телец Гейнца *in vitro* инкубация с ацетилфенилгидразином. Обычно через сутки от начала гемолитического криза тельца Гейнца в эритроцитах выявить уже не удастся, поскольку они удаляются при прохождении эритроцитов через селезенку.

3. Наличие «надкусанных» эритроцитов в мазке периферической крови. При высвобождении телец Гейнца из эритроцитов часть поверхности клеток утрачивается, и они принимают форму «надкусанных». В периферической крови можно обнаружить и небольшое число сфероцитов.

**Лечение.** Гемолиз обычно купируется спонтанно и специфического лечения не требует. Следует отменить препарат, спровоцировавший гемолиз.

При кризе назначают гидратационную терапию щелочными растворами, раствором глюкозы. В случаях развития острой почечной недостаточности показан гемодиализ. При угрозе анемической комы осуществляют переливание эритроцитарной массы, отмытых эритроцитов. Больных необходимо предупреждать об опасности приема лекарственных средств, оказывающих окислительное действие, и употребления в пищу конских бобов.

### **7.3. Талассемии**

Термин «талассемии» обозначает группу аутосомно-рецессивных заболеваний крови, характеризующихся снижением

синтеза одного из двух типов полипептидных цепей глобина ( $\alpha$  или  $\beta$ ), которые образуют молекулу взрослого гемоглобина (HbA,  $\alpha_2\beta_2$ ). Это приводит к уменьшению наполнения эритроцитов гемоглобином и анемии.

В 1925 г. Томас Кули (Thomas Cooley) и Перл Ли (Pearl Lee) впервые описали заболевание с анемией, спленомегалией и изменениями костей у ребенка итальянского происхождения. В последующем схожие случаи болезни стали регистрировать у детей Средиземноморского региона и использовать термин «талассемия» (*thalassa* по-гречески означает «море»). Спустя 20 лет те же исследователи наблюдали более тяжелую гомозиготную форму заболевания, широко распространенную в тропических странах, по сравнению со средиземноморской гетерозиготной.

Талассемии подразделяют на  $\alpha$ - и  $\beta$ -талассемии в зависимости от того, синтез какого типа цепи нарушается. Частота  $\beta$ -талассемии выше, чем  $\alpha$ -талассемий. Редкой формой является  $\beta\alpha$ -талассемия.

Талассемия может встречаться среди всех этнических групп населения. Наиболее распространена в странах Средиземноморья, Среднего Востока и Юго-Восточной Азии (от 2,5 до 15% населения).

**Молекулярные основы талассемий.** Синтез  $\alpha$ -цепей глобина кодируется диплоидным набором генов  $\alpha\alpha/\alpha\alpha$  (4 гена, по два от обоих родителей). Клиническая картина  $\alpha$ -талассемии определяется числом подвергшихся делеции или мутации генов.

Бессимптомное носительство — отсутствие клинических симптомов и изменений в гемограмме — имеет место при делеции одного из четырех генов ( $-\alpha/\alpha\alpha$ ).

Малая талассемия — легкая анемия без признаков гемолиза или ее отсутствие, снижение MCV, MCH — возникает в результате делеции двух генов или неделетирующей мутации второго гена ( $--/\alpha\alpha$ ,  $-\alpha/-\alpha$ ,  $-\alpha/\alpha$ ).

Гемоглобинопатия H (промежуточная талассемия) — хроническая гемолитическая анемия — возникает при делеции трех генов ( $--/-\alpha$ ).

Внутриутробная водянка — смерть во внутриутробном пе-

риоде или сразу после рождения — обусловлена делецией всех четырех генов (--/--).

Синтез  $\beta$ -цепей кодируется двумя генами  $\beta/\beta$  (по одному от обоих родителей). В отличие от  $\alpha$ -талассемии, при  $\beta$ -талассемии синтез  $\beta$ -цепей глобина нарушается в результате мутационного изменения функциональной активности гена. При этом может быть снижение синтеза  $\beta$ -цепей ( $\beta^+$ ) или полное отсутствие синтеза ( $\beta^0$ ).

В соответствии с генными нарушениями выделяют несколько форм  $\beta$ -талассемии. Большая талассемия (анемия Кули) имеет генотип  $\beta^0/\beta^0$  с типичной клинической картиной заболевания, проявляющейся с 6–8-й недели жизни. При промежуточной талассемии ( $\beta^+/\beta^+$  или  $\beta^0/\beta$ ) клиническая картина гемолитической анемии менее выражена, потребность в гемотрансфузиях возникает при интеркуррентных инфекциях. Малая талассемия ( $\beta^+/\beta$ ) протекает, как правило, без клинических проявлений, за исключением более высокой частоты анемии в период беременности.

**Патогенетические механизмы** возникновения симптомов заболевания и их осложнений идентичны для всех типов талассемий. Снижение синтеза цепей глобина приводит к двум патофизиологическим последствиям. Во-первых, развивается микроцитарная анемия. Во-вторых, происходит агрегация избыточных свободных цепей глобина, продуцируемых неповрежденными генами ( $\beta$ -цепей при  $\alpha$ -талассемии и  $\alpha$ -цепей при  $\beta$ -талассемии). Агрегаты неспаренных глобиновых цепей прикрепляются к мембране эритроцита и повреждают ее, вызывая преждевременную гибель клетки (патологический гемолиз). В тяжелых случаях большинство эритроидных предшественников разрушается в костном мозге (неэффективный эритропоэз). Те эритроциты, что выходят в циркуляцию, преждевременно разрушаются макрофагами селезенки или печени.

В противовес этому срабатывают компенсаторные механизмы активации эритропоэза. Во-первых, происходит эритроидная гиперплазия костного мозга, что вызывает расширение костномозговых полостей и деформацию прежде всего плоских костей скелета. Во-вторых, образуются экстрамедуллярные

очаги гемопоэза в печени и селезенке, паравертебральных зонах.

Спектр патологических нарушений при талассемиях очень широк — от едва уловимых морфологических изменений эритроцитов до состояний, опасных для жизни. Степень клинических проявлений зависит от того, какое количество генов, кодирующих цепи глобина, подвержено делеции или мутации.

**Клинические проявления.** Универсальными синдромами для всех клинически выраженных типов талассемий являются:

1. Анемия хронического течения, вызывающая замедление роста, полового развития, хроническую сердечную недостаточность и другие связанные с ней осложнения.

2. Гиперплазия костномозгового кроветворения, прежде всего эритропоэза, в пределах костного скелета и с возникновением очагов экстрамедуллярного кроветворения в селезенке, печени и мягких тканях:

- расширение губчатого вещества костей черепа с рентгенологической картиной, называемой «стриженный под ежик», гипертрофия лобной кости с уплощением переносицы, сужением глазных щелей, верхней челюсти с выступанием зубов и формированием «лица бурундука»;

- расширение мозгового слоя и истончение кортикальной пластинки позвонков и длинных трубчатых костей, предрасполагающее к переломам;

- сплено-мегалия, гепатомегалия;

- очаги миелоидного кроветворения в мягких тканях, паравертебральных областях с возможным сдавлением спинного мозга.

3. Синдром перегрузки железом из-за повышенной абсорбции железа из ЖКТ и вследствие трансфузий эритроцитарной массы. Гемосидероз миокарда приводит к кардиомиопатии, аритмиям; гемосидероз печени — к развитию гепатоцирроза, гепатоцеллюлярной карциномы.

4. Хронический гемолиз: сплено-, гепатомегалия, билирубиновые камни в желчном пузыре, гиперспленизм, повышающий трансфузионную зависимость.

**Критерии диагноза:**

А. В анализе крови анемия различной степени, микроцитоз эритроцитов ( $MCV < 80$ ), гипохромия эритроцитов ( $MCH < 24$ ), наличие мишеневидных эритроцитов, нормобластов.

Б. Наличие симптомов гемолиза и акселерированного эритропоэза.

В. Изменения фракций гемоглобина по данным электрофореза гемоглобина (табл. 7.1).

Г. Типичные соматические нарушения: аномалии скелета, сплено-, гепатомегалия, задержка роста, полигландулярная недостаточность.

Д. Симптомы перегрузки железом.

**Лечение** талассемии зависит от степени выраженности клинических проявлений заболевания. При тяжелых формах талассемии лечение включает:

Таблица 7.1

**Данные электрофореза гемоглобина при талассемиях**

Заболевания	Фракции гемоглобина, %				
	A	F	A2	S	Другие
Норма	97	<1	2–3	–	–
$\beta$ -талассемия малая	80–95	1–5	3–7	–	–
$\beta$ -талассемия промежуточная	30–50	50–70	0–5	–	–
$\beta$ -талассемия большая	0–20	80–100	0–13	–	–
$\alpha$ -талассемия малая	85–95	–	–	–	Гемоглобин Барта 0–10% при рождении
Гемоглинопатия H ( $\alpha$ -талассемия промежуточная)	60–95	–	–	–	Гемоглобин H 5–30%, гемоглобин Барта 20–30% при рождении
Внутриутробная водянка (болезнь Барта)	–	–	–	–	Гемоглобин Барта 80–90%

1. Регулярные трансфузии эритроцитарной массы (1–3 дозы каждые 3–5 недель): целевой уровень гемоглобина составляет 100–120 г/л. С целью предупреждения изоиммунизации, трансфузионных реакций, инфекционных осложнений и поддержания высокого комплаенса к лечению целесообразно использовать системы с лейкоцитарными фильтрами, устанавливать венозные порты, осуществлять мероприятия по обеспечению вирусной безопасности гемотрансфузий.

2. Профилактика и лечение трансфузионной перегрузки железом при СФ более 1000 нг/мл. Десферал 500 мг № 10 (Desferrioxamine) вводят по 50 мг/кг подкожно в течение 8–12 ч или внутривенно капельно 5 дней в неделю. Возможные побочные эффекты: повреждение сетчатки, катаракта, иерсиниозная инфекция. Эксиджад 250 (500) мг № 28 (Deferasirox) принимают в дозе 10–30 мг/кг один раз в день внутрь в виде раствора шипучей таблетки длительно, не менее 1 года.

3. Заместительная гормональная терапия: использование гормонов роста, половых, тиреоидных гормонов, ингибиторов остеокластов (богатая кальцием диета, саплементация кальцием, при необходимости в сочетании с витамином Д, бисфосфонаты).

4. Спленэктомия в случае массивной спленомегалии и повышения трансфузионной зависимости.

5. Аллогенная трансплантация костного мозга.

#### **7.4. Серповидноклеточная анемия**

Это наследственная гемолитическая анемия, обусловленная качественными нарушениями синтеза цепей гемоглобина. Эритроциты больных с СКА содержат гемоглобин S (HbS), отличающийся по электрофоретической подвижности и качественному составу от гемоглобина здорового человека. При СКА в 6-й позиции β-цепи гемоглобина глутаминовая кислота заменена на валин.

Это заболевание известно с 1910 г., когда Herrick впервые сообщил о гемолитической анемии в сочетании с появлением в

крови эритроцитов удлинненной серповидной формы у студента-медика, выходца с Ямайки.

Серповидноклеточная анемия — одна из наиболее тяжелых форм наследственных гемоглобинопатий и занимает важное место среди причин смерти лиц негроидной популяции. СКА распространена в Центральной Африке, встречается в Закавказье. В США заболевание зарегистрировано у 0,15% больных детей негроидной популяции. Высокая частота заболевания у африканцев обусловлена тем, что наличие HbS способствует более легкому течению малярии.

**Патогенез.** Эритроциты, содержащие HbS, меняют в условиях гипоксии (в венозной крови) нормальную форму двояковогнутого диска на удлинненную путем специфической полимеризации гемоглобина. Они становятся похожими на полумесяц, поэтому их и называют серповидными. Кроме HbS, при СКА эритроциты содержат HbF. Однако он распределен неравномерно, составляя в отдельных клетках от 2 до 20% общего количества гемоглобина. HbF ингибирует полимеризацию HbS. В результате эритроциты, богатые HbF, оказываются защищенными от серповидной трансформации. Напротив, клетки с малым количеством HbF в первую очередь подвергаются необратимым изменениям.

На процесс серповидной полимеризации гемоглобина оказывают влияние гипоксия, повышение МСНС эритроцитов, удлинение времени капиллярного кровотока эритроцитов, а также повышение количества лейкоцитов, гиперкоагуляционный профиль и наличие эндотелиальной дисфункции.

Зависимый от кислорода процесс полимеризации гемоглобина и образования эритроцитов серповидной формы, как правило, обратим. В артериальной крови, где  $pO_2$  составляет 95 мм рт.ст. и 90% гемоглобина насыщено  $O_2$ , только 10% эритроцитов имеют серповидную форму. В венозной крови при  $pO_2$  40 мм рт.ст. приблизительно 60% гемоглобина насыщено кислородом и уже 70% эритроцитов являются серповидными. Системная гипоксия вследствие дыхательной недостаточности, общего наркоза увеличивает число серповидных клеток. Почечный, селезеночный, ретинальный, костномозговой кровотоков харак-

теризуется более выраженными гипоксией и ацидозом, что приводит к большей серповидной полимеризации гемоглобина и является объяснением, почему именно в этих органах наиболее часто развиваются патологические изменения при СКА.

Повышение средней корпускулярной концентрации гемоглобина (МСНС) укорачивает время до начала серповидной полимеризации деоксигенированного гемоглобина.

В процессе многократных обратимых серповидных трансформаций мембрана гомозиготных SS эритроцитов может быть серьезно повреждена. В этих случаях клетки теряют ионы калия и воду и приобретают необратимую серповидную форму. Серповидный эритроцит не обладает достаточной деформабельностью и может закупорить капилляр. Обструкция кровотока приводит к локальной гипоксии, что способствует прогрессированию образования серповидных эритроцитов с развитием сосудистых окклюзий и ишемии органа («болевые» кризы).

Эритроциты с необратимой серповидноклеточной трансформацией имеют повышенную механическую ломкость, приводящую к укорочению продолжительности их жизни (гемолиз). В ответ на это усиливается эритропоэз, который может компенсировать укорочение продолжительности жизни эритроцитов без развития анемии или с возможной анемией.

Любые факторы, способствующие локальной (травмы, воспалительные заболевания) или центральной гипоксии (наркоз), способны вызвать обострение заболевания.

**Клинические проявления.** Гетерозиготная форма серповидноклеточной анемии (HbAS) обычно бессимптомна. Гомозиготная анемия (HbS  $\alpha 2 \beta 2s$ ) имеет переменное клиническое течение — от минимальных признаков заболевания до тяжелой инвалидизирующей симптоматики. На клиническое течение гомозиготной СКА оказывает влияние содержание HbF, климат и социально-экономические факторы, в частности доступность и своевременность лечения инфекционных заболеваний у детей.

Клиническая картина СКА обычно дебютирует через 6 месяцев после рождения, когда в норме большая часть HbF замещается HbA. У больных СКА в результате нарушения синтеза цепей гемоглобина появляется и нарастает HbS.

Клинические проявления СКА включают:

**1. Конституциональные проявления** — отставание роста и развития, полового созревания.

**2. Повышенную склонность к тяжелым инфекциям**, особенно пневмококковым, объясняемую нарушением функции селезенки по очищению крови от циркулирующих бактерий вследствие повторных инфарктов и замещения нормальных тканей органа фиброзной тканью.

**3. Анемические проявления.**

*Гемолитическая анемия.* При гомозиготной форме типична выраженная анемия, гематокрит 18–30%. В среднем продолжительность жизни эритроцитов составляет всего 10–15 дней. Гаптоглобин в плазме либо отсутствует, либо его концентрация уменьшена, а концентрация свободного гемоглобина умеренно увеличена. Повышен непрямой билирубин. Имеет место образование билирубиновых камней желчного пузыря. Селезенка может быть увеличена в раннем детстве, у взрослых пальпируется редко.

*Мегалобластные кризы.* При ограниченном поступлении с пищей фолиевой кислоты развивается мегалобластический эритропоэз, а также гиперкоагуляционное состояние из-за го-моцистеинемии в результате дефицита фолатов.

*Апластические кризы.* Пациенты с СКА подвержены инфекциям и воспалительным процессам, подавляющим эритропоэз. Типичным примером является инфекция парвовирусом В19, вызывающая гипоплазию или аплазию кроветворения у больного СКА. На мембране эритроидных предшественников обнаружены рецепторы для вируса. У инфицированного пациента быстро падает количество ретикулоцитов и гемоглобина на 10 г/л в день. При отсутствии немедленной терапии развивается застойная сердечная недостаточность и последствия ее могут быть смертельны. Восстановление эритропоэза наблюдается обычно через 7 дней.

*Острый гиперспленизм* характерен для новорожденных и детей раннего возраста. В течение нескольких часов селезенка увеличивается и секвестрирует большинство циркулирующих эритроцитов. Массивная спленомегалия и падение гемоглобина

более 10 г/л могут привести к смерти. В связи с этим родителей обучают навыку пальпации селезенки у новорожденных и незамедлительному обращению к врачу при обнаружении ее увеличения. Причиной острого гиперспленизма считают вирусные инфекции. У некоторых детей хронический гиперспленизм вызывает панцитопению.

*Гипергемолиз.* Типичные гемолитические кризы с повышением ретикулоцитов и падением гемоглобина.

#### **4. Феномен окклюзии сосудов с болевыми кризами.**

Рецидивирующие тромбозы определяют в основном болезненность и смертность пациентов при СКА. На протяжении всей жизни у больных с гомозиготной формой СКА рецидивируют болевые кризы. Они могут начинаться внезапно. При этом боль локализуется в области живота, грудной клетки. Появляются боли в суставах. Примерно в 1/3 случаев болевому кризу предшествует вирусная или бактериальная инфекция.

Бескризовый период на протяжении нескольких месяцев или даже лет может смениться целым рядом следующих один за другим болевых приступов. У некоторых больных приступы чаще возникают при наступлении холодов, вероятно, в связи с рефлекторным сосудистым спазмом. У других, напротив, болевые кризы учащаются в теплое время года, т.е. тогда, когда создаются благоприятные условия для обезвоживания организма.

Весьма трудно дифференцировать болевые кризы при СКА с болями в животе при печеночной колике, аппендиците или прободении полого органа. Следует помнить, что при кризах обычно не удается обнаружить конкретных признаков патологии органов брюшной полости.

Приступы плевральных болей сопровождаются обычно лихорадкой. В начальном периоде болей при рентгенографии органов грудной клетки патологических изменений выявить не удастся, позднее можно обнаружить инфильтративные изменения (инфаркт легкого). Инфаркт легкого скорее связан с тромбозом сосудов *in situ*, чем с тромбоэмболией. В некоторых случаях очаги инфаркта подвергаются вторичному инфицированию.

Боли, локализующиеся в конечностях, могут имитировать остеомиелит или ревматоидный или подагрический артрит. Мо-

жет быть острый синовит с образованием выпота в суставную полость. При этом сам выпот прозрачен, желтого цвета, а число лейкоцитов в нем невелико, кристаллы и бактерии в выпоте не определяются. В биоптатах синовиальных оболочек выявляют серповидно измененные эритроциты, локализующиеся в просвете мелких сосудов.

**5. Хронические органические нарушения.** К зрелому возрасту у пациентов в результате кумулятивного эффекта повторных окклюзий сосудов накапливаются объективные признаки анатомического и функционального повреждения разных органов и тканей. В процесс могут вовлекаться практически все органы.

*Сердце.* Хроническая анемия и гипоксемия крайне неблагоприятно воздействуют на сердечную мышцу, приводят к развитию застойной недостаточности кровообращения, хотя инфаркты миокарда происходят редко.

*Печень.* Имеет место склонность к образованию желчных камней. Кроме того, при СКА возможно развитие инфаркта печени, который иногда инфицируется с формированием абсцессов.

*Почки.* Вследствие повторных микроинфарктов почек практически у всех больных возникает изостенурия. Может быть выраженная гематурия. У небольшого числа больных развивается нефротический синдром, почечная недостаточность. У мужчин как пре-, так и постпубертатного возраста возможен приапизм (спонтанная и болезненная эрекция полового члена). После острого приступа может наступить импотенция.

*Костная ткань.* «Hand-Foot» синдром — типичное проявление СКА у детей с приступом болей в области пальцев ног или рук, длительностью 1–2 недели, с отеком, лихорадкой, лейкоцитозом. Последствием дактилита становится эпифизальное повреждение с укорочением фаланги. Кроме того, при СКА, как и при других наследственных гемолитических анемиях, в костях рентгенологически выявляется ряд изменений, связанных с экспансией эритроидного ростка костного мозга. Патогномоничным признаком инфарктов костей служит двояковогнутость тел позвонков или их форма в виде рта рыбы. В результате инфарктов костей увеличивается число костных

перекладин, развивается остеосклероз. Нередок асептический некроз головки бедренной кости, вследствие чего больной становится глубоким инвалидом. Вероятность инфицирования инфарктов костей, как и инфарктов других органов, высока. Часто инфицирование инфарктов с развитием остеомиелита бывает обусловлено сальмонеллами.

*Глазные яблоки.* У больных с гомозиготной формой СКА нарушается острота зрения вследствие самых разных повреждений глазного яблока: инфаркта сетчатки, развития артериовенозных анастомозов, кровоизлияний в стекловидное тело, пролиферативного ретинита, отслойки сетчатки. При осмотре с использованием бинокулярной лупы с сильным увеличением можно увидеть извитость сосудов конъюнктивы глазного яблока.

*Кожа.* К частым осложнениям СКА относят хронические язвы дистальных отделов нижних конечностей. Изъязвления кожи более типичны для больных с тяжелой формой анемии, причем чаще ими страдают лица, проживающие в условиях тропиков.

*Нервная система.* СКА может сопровождаться разнообразными осложнениями со стороны нервной системы. Наиболее характерны тромбозы сосудов мозга, хотя не исключается и повышенный риск субарахноидальных кровоизлияний. Вероятность развития каких-либо неврологических осложнений на протяжении всей жизни больного составляет 25%. Чаще всего внезапно наступает гемиплегия, реже кома, судороги, нарушения остроты зрения. В большинстве случаев неврологический статус полностью нормализуется, особенно после первого приступа нарушения мозгового кровообращения.

*Осложнения беременности.* Материнская смертность составляет 1% у женщин с СКА. Наиболее частая причина летальных исходов — легочные осложнения. Возможны спонтанные выкидыши, гипоплазия плода.

**Критерии диагноза.** Серповидноклеточную анемию всегда следует подозревать при выявлении гемолитической анемии у представителей негроидной популяции.

1. Изменения со стороны анализа крови: макроцитоз эритро-

цитов ( $MCV > 100$ ), ретикулоцитоз ( $> 100,0 \times 10^9 / л$ ), лейкоцитоз с нейтрофилезом и незначительным левым сдвигом, тромбоцитоз. В мазке периферической крови: серповидные эритроциты, полихроматофильный макроцитоз эритроцитов, наличие эритроцитов с тельцами Жолли (функциональная аспления).

2. Электрофорез гемоглобина с количественным определением гемоглобина А, S, A2, F.

**Лечение.** Радикальная терапия СКА не разработана. Важную роль играет генетическое консультирование. Диагностика серповидноклеточной анемии возможна во II триместре беременности при анализе ДНК клеток плода, содержащихся в амниотической жидкости. Если в результате анализа будет установлено, что плод гомозиготен по гену, детерминирующему синтез HbS, то родители могут по своему желанию прервать беременность.

В комплексном симптоматическом лечении СКА за последние 30 лет достигнуты значительные успехи. Все больше пациентов доживают до вполне зрелого возраста и даже имеют детей. Лечение СКА представляет многокомпонентную систему мероприятий профилактической направленности и лечения клинических проявлений и осложнений заболевания.

1. Мероприятия, направленные на поддержание здоровья в целом. Рекомендуются условия для жизни: высота над уровнем моря до 1500 м, отсутствие холодных и крайне жарких температур. Стиль жизни: достаточный прием жидкости, отказ от алкогольных напитков, активного или пассивного курения, употребления наркотических средств, тяжелых физических нагрузок. Питание: саплементация фолиевой кислотой 5 мг в день, 10 дней в месяц, цинк 10 мг в день (1–2 месяца в году) до половой зрелости. Образовательные программы для родителей и родственников с доступностью анальгезии в домашних условиях. Социально-психологическая помощь, избежание стрессовых ситуаций. Профессиональная ориентация с исключением тяжелого физического труда и труда, связанного с переохлаждением.

2. Профилактика инфекций: с 2 месяцев до 5 лет жизни — прием пенициллина внутрь; использование антибиотиков, ак-

тивных против пневмококков при бактериальных инфекциях; лечение очаговых воспалительных процессов: санация полости рта, лечение синуситов, тонзиллита, холецистита, мочевой инфекции; иммунизация против *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Meningococcus*, *Salmonella typhi*; профилактика малярии.

3. Лечение анемии и трансфузионная терапия ЭМ. При лечении анемии необходимо идентифицировать основную причину ее развития (повышенная секвестрация эритроцитов в селезенке, печени, апластический, мегалобластный криз, аутоиммунный гемолиз, отсроченная гемолитическая трансфузионная реакция, острый эпизод малярии, острая кровопотеря, хроническое воспаление,  $V_{12}$ -дефицитная анемия, почечная недостаточность, хронический гиперспленизм). При острой анемии трансфузии ЭМ осуществляют в объеме 7 мл ЭМ на 1 кг во избежание гипервискозного состояния. С целью профилактики или лечения вазоокклюзионных осложнений у детей и взрослых (подготовка к хирургическим вмешательствам с наркозом, родам, при мозговых васкулопатиях, остром грудном синдроме) применяют заменные трансфузии эритроцитов.

4. Лечение болевого или вазоокклюзионного криза включает: гидратационную терапию (100–200 мл в час), кислородотерапию (3–4 л в минуту) и обезболивание (внутривенные опиаты, с последующим переводом на прием внутрь), с возможным подключением антибиотиков широкого спектра.

5. Новые подходы к лечению. Использование лекарственных средств, способствующих повышению концентрации HbF: гидроксисура, 5-азациитидин, а также рекомбинантных эритропоэтинов.

## Глава 8

# ПРИОБРЕТЕННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

---

Это анемии, характеризующиеся повышенным распадом (укорочением продолжительности жизни) неизмененных эритроцитов в результате воздействия на них внешних повреждающих факторов. В зависимости от характера внешнего фактора приобретенные гемолитические анемии подразделяют на неиммунные и иммунные.

К факторам, вызывающим **неиммунный гемолиз**, относят:

### 1. Механические факторы:

- прямое повреждающее воздействие на эритроциты искусственных клапанов сердца;

- микроангиопатический гемолиз: повреждение эритроцитов с их фрагментацией (шизоцитоз) при прохождении по мелким сосудам с отложениями на стенках нитей фибрина (муцинозный рак, ДВС-синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром, менингококковая септицемия, сепсис, вызванный грамотрицательными бактериями, преэклампсия/эклампсия, злокачественная артериальная гипертензия).

### 2. Биологические факторы (инфекции):

- малярия (прямое повреждающее воздействие малярийного плазмодия на эритроцит, а также феномен гиперспленизма);

- клостридиальный сепсис (воздействие токсина на эритроциты).

3. Физические факторы: обширный ожог и термическая травма.

4. Химические факторы:

- тяжелая гипофосфатемия (голодание, алкоголизм, длительный прием фосфор-связывающих алюминий-магний-содержащих антацидов);

- воздействие тяжелых металлов: интоксикация свинцом, медью (болезнь Коновалова–Вильсона);

- лекарственные препараты и химические вещества окислительного воздействия (сульфосалазин, дапсон, нитрофураны, феназопиридин, фенацетин, хлораты, нитраты, нафталин, метиленовый синий);

- укусы змей (кобры).

5. Приобретенная мембранопатия: пароксизмальная ночная гемоглобинурия.

**Иммунные гемолитические анемии** обусловлены наличием в организме больного аутоиммунных или аллоиммунных антиэритроцитарных антител.

При *аллоиммунных гемолитических анемиях* антитела против антигенов эритроцитов попадают извне. Например, при переливании иногруппной крови, прежде всего, по системе резус и малым антигенным группам, при резус-несовместимости крови матери и плода. Антитела матери попадают через плаценту в организм плода, вызывая у последнего гемолитическую болезнь новорожденного. К аллоиммунным анемиям относят посттрансплантационный гемолиз.

*Аутоиммунная гемолитическая анемия* (АИГА) — разновидность большого семейства аутоиммунных заболеваний человека. Она возникает в результате выработки в организме аутоантител против собственных неизмененных эритроцитов из-за срыва иммунологической толерантности. С учетом этиологических факторов, вызывающих срыв иммунологической толерантности, среди аутоиммунных гемолитических анемий различают первичные, или идиопатические, и симптоматические (вторичные) формы. При идиопатической АИГА

пусковой этиологический фактор неизвестен. К симптоматическим АИГА относят случаи заболевания, при которых срыв иммунологической толерантности обусловлен известным пусковым фактором. Вторичные АИГА возникают при лимфопролиферативных заболеваниях (лимфомы, хронический лимфолейкоз), различных инфекционных заболеваниях (микоплазменная пневмония, сифилис, вирусные инфекции и др.), системных аутоиммунных заболеваниях (системная красная волчанка и др.), а также после применения ряда лекарственных веществ.

Аутоиммунные гемолитические анемии принято подразделять в зависимости от свойств аутоантител и механизма (места) разрушения эритроцитов.

Выделяют тепловые и холодовые аутоантитела. Тепловые аутоантитела — это обычно IgG, они проявляют максимальный эффект при температуре 37°C. Холодовые аутоантитела — это обычно IgM, они оказывают максимальное действие при температуре 4–18°C.

Разрушение эритроцитов может быть обусловлено прямым повреждающим воздействием аутоантител на эритроциты при участии комплемента (внутрисосудистый гемолиз) и может быть результатом фагоцитоза эритроцитов, опсонированных антителами, макрофагами ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) (внутриклеточный гемолиз).

Прямой, комплемент-обусловленный гемолиз встречается реже, носит внутрисосудистый характер. Обусловлен воздействием IgG, иногда IgM. Антитела фиксируют комплемент на мембране эритроцита с образованием терминального мембраноповреждающего комплекса (MAC; C5b-9).

Фагоцитоз эритроцитов макрофагами РЭС — более частый вариант, характеризуется внутриклеточным гемолизом и обусловлен антителами IgG. Макрофаги РЭС имеют рецепторы к Fc-фрагменту IgG и компонентам системы комплемента. Наличие IgG и компонентов системы комплемента на мембране эритроцитов (опсонизация) вызывает полный или частичный фагоцитоз эритроцитов. Фагоцитоз осуществляют купперовские клетки селезенки или печени.

## 8.1. Аутоиммунная гемолитическая анемия с тепловыми антителами

Эта форма иммунных гемолитических анемий наиболее частая: на ее долю приходится до 70% случаев. Выделяют первичную, или идиопатическую, форму и вторичные, или симптоматические, формы. Симптоматическая АИГА с тепловыми антителами может быть связана с инфекционными агентами (вирусы), системными аутоиммунными заболеваниями (СКВ, ревматоидный артрит), лимфомами (В-ХЛЛ, неходжкинские лимфомы, ММ, лимфома Ходжкина), тимомой, дермоидными кистами яичников, карциномой, гипогаммаглобулинемией, синдромом приобретенного иммунодефицита.

**Патогенез.** Тепловые аутоантитела — почти всегда IgG (возможно IgA и IgM) — «салятся» на мембрану эритроцита. При этом могут фиксировать или не фиксировать комплемент.

Макрофаги селезенки распознают Fc-фрагменты иммуноглобулинов на мембране эритроцитов. Гемолиз эритроцитов осуществляют макрофаги селезенки (внутриклеточный). Печень минимально участвует в этом процессе. Во многих случаях фагоцитоз эритроцитов может быть частичным, т.е. эритроцит теряет часть своей мембраны с уменьшением площади поверхности в большей степени, чем объема, и превращается в результате этого в сфероцит.

В случае высокой концентрации аутоантител на поверхности эритроцитов и наличия фиксированных компонентов системы комплемента имеет место синергизм действия IgG и развивается более интенсивный внутрисосудистый гемолиз.

**Клинические проявления.** Заболевание может возникать в любом возрасте, но чаще страдают взрослые, особенно женщины, и престарелые. Течение заболевания может быть разным — от бессимптомного до фульминантного с развитием шока и острой почечной недостаточности.

У взрослых заболевание протекает, как правило, хронически на протяжении многих лет, с различной частотой обос-

трений. Чаще характерно острое начало с внезапной резкой слабостью, сердцебиением, одышкой, лихорадкой, желтухой. Некоторые пациенты отмечают боли в животе. Нередко при этом ошибочно устанавливают диагноз острого гепатита или гломерулонефрита. В клинической картине может иметь место тромбоз глубоких вен нижних конечностей, а в ряде случаев тромбоз мезентериальных и воротной вен. При пальпации выявляют увеличение селезенки, иногда печени. Одновременно с анемией может обнаруживаться тромбоцитопения. Сочетание иммунной деструкции эритроцитов и тромбоцитов называют синдромом Эванса. В этом случае выявляют антитела к тромбоцитам и эритроцитам.

При наиболее тяжелой форме АИГА может происходить фульминантный массивный гемолиз, сопровождающийся гемоглобинемией, гемоглинурией и шоком, что угрожает летальным исходом. Фульминантное течение более характерно для детей и связано с вирусными инфекциями.

#### **Критерии диагноза:**

1. Изменения со стороны анализа крови: снижение гемоглобина разной степени, макроцитоз эритроцитов ( $MCV > 100$ ), ретикулоцитоз (абсолютное содержание ретикулоцитов — более  $100,0 \times 10^9 / \text{л}$ , при подсчете в мазке — более 50–100–200–300‰), возможен лейкоцитоз с нейтрофилезом и незначительным левым сдвигом, тромбоцитоз или тромбоцитопения. В мазке периферической крови: полихроматофильный макроцитоз эритроцитов, наличие сфероцитов.

2. В биохимическом анализе крови — признаки повышенного распада эритроцитов и гемоглобина: повышение билирубина за счет непрямого, снижение концентрации до полного исчезновения гаптоглобина, повышение ЛДГ, снижение гликозилированного гемоглобина.

3. Признаки внутриклеточного гемолиза: увеличение селезенки, повышение уробилина в моче; признаки внутрисосудистого гемолиза: гемоглобинемия, гемоглинурия, чаще гемосидеринурия.

4. Серологическая диагностика: положительная прямая проба Кумбса. При тяжелых формах анемии большие коли-

чества аутоантител (IgG или IgM) определяются не только на поверхности эритроцитов больного, но и в сыворотке, что подтверждается положительными результатами непрямой пробы Кумбса.

**Дифференциальная диагностика** предполагает определение тяжести заболевания и попутно установление причины симптоматического гемолиза, а также факта предшествующей в течение 3 месяцев гемотрансфузии для исключения отсроченной трансфузионной реакции.

**Лечение** включает неотложную госпитализацию, установление причины гемолиза и назначение медикаментозной терапии. При остром и острейшем гемолизе лечебные мероприятия направлены на профилактику шока, острой почечной недостаточности. При тяжелой анемии показаны трансфузии ЭМ с обязательным индивидуальным подбором донорской крови. Методом патогенетической терапии является назначение ГКС в дозе 1–2 мг/кг в день с целью блокады Fc-рецепторов макрофагов селезенки и подавления выработки аутоантител. Ответ на лечение оценивают в период до 3 недель. При наличии ответа прием ГКС в первоначальной дозе продолжают до уровня гемоглобина >100 г/л. Затем дозу снижают по 5–10 мг в неделю до 10 мг, далее в течение 3–4 месяцев возможно снизить дозу до полной отмены. Частота ответа на ГКС составляет 80%, но у 2/3 пациентов наблюдается рецидив в период 3–4 месяцев. В ряде случаев имеет смысл сохранить поддерживающую терапию ГКС в дозе 5–10 мг.

Если необходимая доза ГКС составляет 10–20 мг или имеет место плохая переносимость терапии со значимыми побочными эффектами, показана спленэктомия. Она эффективна в 50–60% случаев.

К другим возможностям лечения относят иммуносупрессивную терапию циклофосфаном или азатиоприном, винкристином. Кроме того, возможно назначение даназола — андрогенного стероида с минимальным вирулизирующим эффектом, ингибирующего функциональную активность макрофагов — в дозе 100–150 мг/м<sup>2</sup>, внутривенного иммуноглобулина (0,4 г/кг, 5 дней), плазмафереза.

## 8.2. Лекарственно-обусловленные иммунные гемолитические анемии

В 10–20% случаев иммунные гемолитические анемии обусловлены приемом лекарственных средств (около 100 наименований). При этом гемолиз почти всегда вызван тепловыми антителами.

Выделено три механизма развития лекарственно-обусловленных иммунных гемолитических анемий:

1. *Гаптеновой*. Лекарственное средство (пенициллин в дозе более 10 млн МЕ в день, цефалоспорины, тетрациклин, толбутамид и др.) присоединяется к мембране эритроцита с последующей выработкой аутоантител против данного комплекса. Прямая проба Кумбса положительная. Гемолиз внутриклеточный, подострый, нетяжелый. В случае фиксации к комплексу комплемента может развиваться внутрисосудистый гемолиз.

2. *Иммунокомплексный*. В ответ на введение лекарственного средства (цефалоспорины, хинин, хинидин, стибофен) образуются антитела класса IgM или IgG, часто фиксирующие комплемент, и элиминация иммунного комплекса происходит на мембране эритроцита с его повреждением как «невинной жертвы». Гемолиз обычно внутрисосудистый, острый, сопровождающийся ОПН, часто обусловлен малыми дозами лекарственного препарата.

3. *Аутоиммунный*. Лекарственные средства (метилдопа, флударабин, прокаинамид и др.) способны индуцировать выработку аутоантител прямого действия против эритроцитов с развитием заболевания, схожего с идиопатической АИГА с тепловыми агглютинами.

Существует ряд лекарственных средств (прежде всего цефалоспорины), которые вызывают неиммунную абсорбцию белков на мембране эритроцитов, включая Ig и компоненты системы комплемента. При этом наблюдают положительную прямую пробу Кумбса при отсутствии гемолиза, что не является основанием для отмены лекарственного средства.

**Лечение.** Прекращают терапию лекарственным средством, вызвавшим гемолиз. Возможно применение трансфузий ЭМ при тяжелой анемии и ГКС, хотя последние не всегда обязательны.

### 8.3. Холодовая гемагглютининовая болезнь

Более редкая форма иммунных гемолитических анемий: на ее долю приходится до 20% случаев. Выделяют первичную, или идиопатическую, форму и вторичные, или симптоматические, формы заболевания.

Симптоматическая ХГАБ наиболее часто обусловлена инфекционными агентами — может возникать при микоплазменной пневмонии, инфекционном мононуклеозе (ВЭБ-инфекция), других вирусных инфекциях (аденовирус, цитомегаловирус, вирус краснухи, паротита, вирус иммунодефицита человека), бактериальных инфекциях (легионелла, кишечная палочка, листерии), при сифилисе, малярии и др. У пожилых ХГАБ часто ассоциирована с лимфопролиферативными заболеваниями (В-ХЛЛ, болезнь Вальденстрема, неходжкинские лимфомы), моноклональной гаммапатией, аутоиммунными заболеваниями (СКВ, ревматоидный артрит) и опухолями.

**Патогенез.** Холодовые аутоантитела — всегда IgM, максимально активны при температуре 4–18°С. IgM «салятся» на мембрану эритроцита при низких температурах и присоединяют комплемент. При повышении температуры в центральном кровотоке антитела отщепляются от эритроцитов — комплемент остается. Гемолиз обычно экстравазкулярный, преимущественно в печени, селезенка минимально участвует в фагоцитозе эритроцитов. Высокий титр антител может активировать полный каскад системы комплемента и вызывать внутрисосудистый гемолиз.

**Клинические проявления.** Заболевание возникает преимущественно у пожилых, чаще болеют женщины. При инфекционно-обусловленных формах течение острое. Весь симптомокомплекс заболевания развивается на холоде при переохлаждении открытых частей тела.

Основная симптоматика обусловлена агглютинацией эритроцитов в периферическом кровотоке. В результате развивается периферический акроцианоз лица, дистальных отделов конечностей, пациенты отмечают зябкость, непереносимость холода.

Кроме того, макроглобулин IgM из-за высокой молекулярной массы вызывает гипервискозный синдром. Он может проявиться кровоточивостью слизистых оболочек, кровоизлиянием в сетчатку глаз по причине повышенной проницаемости сосудистой стенки при блокировании адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов избыточным белком плазмы крови. Другое проявление гипервискозности крови — нарушения периферического кровотока с клиникой синдрома Рейно, развитием трофических язв нижних конечностей и гангрены пальцев стоп.

Анемия, как правило, неглубокая, не требующая трансфузий. Гепато-, спленомегалия незначительная. Массивный гемолиз с ОПН развивается редко. Течение заболевания, как правило, хроническое с рецидивами в холодное время года.

Характерной особенностью является аутоагглютинация эритроцитов при комнатной температуре, что создает проблемы при определении группы крови и подсчете параметров периферической крови (количества эритроцитов и эритроцитарных индексов).

#### **Критерии диагноза:**

1. Изменения в анализе крови: снижение гемоглобина разной степени, ложно низкие количества эритроцитов, макроцитоз эритроцитов ( $MCV > 100$ ), ложное повышение MCH, MCHC (подсчет анализатором агрегатов эритроцитов), ретикулоцитоз (абсолютное содержание ретикулоцитов более  $100,0 \times 10^9 / \text{л}$ , при подсчете в мазке — может быть более 50—100—200—300‰), возможен лейкоцитоз с нейтрофилезом и незначительным левым сдвигом, тромбоцитоз или тромбоцитопения. В мазке периферической крови: аутоагглютинация эритроцитов. Ложные изменения со стороны эритроцитов и эритроцитарных индексов исчезают при исследовании периферической крови, инкубированной в термостате при температуре  $37^\circ\text{C}$ .

2. В биохимическом анализе крови — признаки повышенного распада эритроцитов и гемоглобина, при исследовании белков электрофорезом можно выявить M-протеин.

3. Серологическая диагностика: положительная прямая проба Кумбса.

**Лечение.** Больным следует избегать переохлаждений, может быть необходима смена климата. Глюкокортикостероиды малоэффективны. Спленэктомия также малоэффективна, поскольку эритроциты секвестрируются макрофагами печени. Возможно применение цитостатических иммунодепрессантов — циклофосфана, хлорбутина, а также плазмафереза с заменным переливанием плазмы.

#### **8.4. Пароксизмальная холоддовая гемоглобинурия**

Это редкая форма аутоиммунной гемолитической анемии, характеризующаяся внутрисосудистым гемолизом с развитием гемоглобинурии после пребывания на холоде. Возникает в результате двухфазной реакции с участием IgG, называемых антителами Доната–Ландштейнера. В первой фазе IgG при низкой температуре связываются с эритроцитами и фиксируют комплемент. Во второй фазе, при температуре 37°C, происходит активация комплемента, приводящая к гемолизу. Антитела Доната–Ландштейнера специфичны к Р-антигену эритроцитов.

Заболевание имеет три типичные формы:

- 1) острый гемолиз, связанный с инфекционным процессом;
- 2) хронический гемолиз, ассоциированный с третичным или врожденным сифилисом;
- 3) хронический идиопатический гемолиз.

Ранее считали наиболее частой причиной заболевания сифилис. В настоящее время заболевание чаще встречается у детей и ассоциировано с инфекциями (корь, вакцинация против кори, паротита, аденовирусная, ВЭБ-, цитомегаловирусная инфекции, микоплазменная пневмония).

Клинические проявления возникают в течение нескольких часов после переохлаждения. Больные жалуются на боли в спине, ногах, животе, лихорадку, тошноту, рвоту, головные боли. В острый период плазма крови имеет красный цвет, моча — тем-

но-красный и даже черный, который может исчезнуть в течение нескольких часов.

Инфекционно-обусловленные формы заболевания самостоятельно разрешаются при купировании инфекционного процесса. В случаях хронического течения необходимо избегать переохлаждений. В целом лечение симптоматическое, направленное на профилактику острой почечной недостаточности.

### 8.5. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (анемия Маркиафавы–Микелли)

Это приобретенное клональное заболевание крови развивается в результате экспансии одного или нескольких клонов ГСК с соматической мутацией *PIGA* (phosphatidylinositol glycan-class A) гена, локализующегося на активной X-хромосоме. Характеризуется внутрисосудистым гемолизом (гемоглобинурией), анемией и тромбозом.

ПНГ относится к редким заболеваниям: ее частота — приблизительно 16 на 1000000 человек. Заболевание возникает в любом возрасте примерно в равном соотношении как у мужчин, так и у женщин. ПНГ может быть как самостоятельным заболеванием, так и вторичным клональным нарушением кроветворения при остром миелоидном лейкозе, апластической анемии. У некоторых больных с ПНГ острый миелоидный лейкоз развивается впоследствии. Наряду с патологическим клоном у больных имеются нормальные стволовые клетки и зрелые клетки крови. Доля патологических клеток отличается у разных больных и даже у одного и того же больного в разное время.

В основе **патогенеза** заболевания лежит нарушение синтеза углеводной части гликозилфосфатидилинозитола, или «якорного» белка. Этот гликолипид необходим для фиксации на мембране эритроцитов, гранулоцитов и тромбоцитов ряда белков, в том числе CD55 (фактора, ускоряющего инактивацию комплемента) и протектина. Дефект «якорного» белка приводит к повышенной чувствительности и разрушению прежде

всего эритроцитов, а также гранулоцитов и тромбоцитов под действием комплемента в условиях ацидоза.

**Клинические проявления** обусловлены симптомами и осложнениями хронического внутрисосудистого гемолиза. Выраженность анемии чрезвычайно варьирует. Обычно одновременно обнаруживают незначительные гранулоцитопению и тромбоцитопению. Массивная ночная гемоглинурия, считающаяся классическим симптомом заболевания, у большей части больных носит перемежающийся характер, а у некоторых — вообще не отмечается.

Жизнеугрожающим осложнением внутрисосудистого гемолиза вследствие высвобождения свободного гемоглобина, поглощения оксида азота и последующего гиперкоагуляционного состояния являются тромбозы вен конечностей, мезентериальных, печеночных, воротной, мозговых вен и тромбоз эмболии. Тромбоз может быть причиной смерти больных с тяжелой формой ПНГ. Тромбоз мелких вен проявляет себя болями соответствующей локализации. Нехватка оксида азота, вызванная внутрисосудистым гемолизом, обуславливает развитие легочной гипертензии, появление болей в брюшной полости, дисфагии и эректильной дисфункции. Вследствие хронического выведения железа с мочой могут присоединяться симптомы дефицита железа.

Выделяют три формы ПНГ:

- классическую/гемолитическую ПНГ — пациенты с наличием внутрисосудистого гемолиза, у которых отсутствуют признаки другого установленного нарушения функции костного мозга;
- ПНГ на фоне другого установленного нарушения функции костного мозга — пациенты с клиническими и лабораторными признаками гемолиза в сочетании с сопутствующим (или зарегистрированным в анамнезе) нарушением функции костного мозга, таким как апластическая анемия, миелодиспластический синдром (МДС);
- субклиническую ПНГ — у пациента отсутствуют клинические или лабораторные признаки гемолиза и обнаружена малая (как правило, менее 1%) популяция гемопоэтических

клеток с дефицитом ГФИ (эритроциты периферической крови, гранулоциты или комбинация обоих типов клеток).

**Критерии диагноза:**

1. Анемия нормо-, гипохромная, ретикулоцитоз, как правило, не превышает 8–12%, часто панцитопения, гемосидеринурия.

2. Положительный результат кислотного и сахарозного тестов, отражающих повышенную чувствительность эритроцитов к комплементу.

3. Снижение активности щелочной фосфатазы лейкоцитов.

4. Иммунофенотипирование.

**Лечение.** Длительное время для ПНГ существовало только симптоматическое лечение. Основой его были трансфузии ЭМ для повышения уровня гемоглобина крови и подавления продукции эритроцитов в костном мозге в периоды гемоглинурий или приступов болей. При развитии дефицита железа показана саплементация с назначением препаратов железа. Для исключения дефицита фолиевой кислоты необходим контроль за уровнем фолатов в сыворотке с профилактическим приемом фолиевой кислоты по 1 мг/сут. Прямые и непрямые антикоагулянты малоэффективны для профилактики тромбозов.

В настоящее время разработан способ патогенетической терапии заболевания с применением препарата экулизимаб (Солирис, флакон 30 мл — 10 мг в 1 мл), который подавляет терминальную активность комплемента, блокируя расщепление компонента C5 и образование терминального комплекса C5b-9, и тем самым предотвращает внутрисосудистый гемолиз. Однако дефицит терминального компонента комплемента сопровождается повышенной чувствительностью к развитию инфекций, вызываемых инкапсулированными микроорганизмами, главным образом, к менингококковой инфекции. Поэтому до начала терапии препаратом показана вакцинация против *Neisseria meningitidis*. Начальная терапия: 600 мг внутривенно капельно на физиологическом растворе натрия хлорида один раз в неделю (концентрация препарата 5 мг/мл) — 4 недели, 900 мг — на 5-й неделе, далее 900 мг — каждые 14 дней длительно.

**ТРОМБОЦИТОПЕНИИ**

---

---

Тромбоцитопения — патологическое состояние, характеризующееся снижением количества тромбоцитов в периферической крови менее  $150,0 \times 10^9/\text{л}$ . Тромбоцитопения — проявление различных заболеваний крови с развитием геморрагического синдрома по типу пурпуры (петехиально-синячкового типа).

При этом риск развития геморрагического синдрома обусловлен уровнем тромбоцитопении. При количестве тромбоцитов более  $100,0 \times 10^9/\text{л}$  геморрагический синдром не возникает. При цифрах  $50,0 - 100,0 \times 10^9/\text{л}$  нет риска спонтанных кровотечений, но возможны кровотечения при большой травме или хирургическом вмешательстве. Тромбоцитопения  $20,0 - 50,0 \times 10^9/\text{л}$  может давать минимальные спонтанные кровотечения, большие кровотечения не характерны, за исключением случаев большой травмы или хирургического вмешательства. Спонтанная кровоточивость появляется при уровне тромбоцитов  $10,0 - 20,0 \times 10^9/\text{л}$  и, наконец, значительный риск жизнеугрожающих кровотечений связан с тромбоцитопенией  $5,0 - 10,0 \times 10^9/\text{л}$ .

Псевдотромбоцитопенией принято считать агрегацию тромбоцитов в присутствии ЭДТА, что проявляет себя искусственно низким уровнем тромбоцитов при подсчете гематологическим анализатором и наличием крупных агрегатов тромбоцитов в мазке периферической крови. Тромбоцитарная агрегация — это явление *in vitro* и не имеет клинического значения. При подозрении на этот феномен рекомендуют осуществить исследование периферической крови с цитратным антикоагулянтом.

С учетом механизма возникновения тромбоцитопении выделяют:

1. Врожденные наследственные тромбоцитопенические синдромы.

1.1. Тромбоцитопения с отсутствием лучевой кости (TAR-синдром): аутосомно-рецессивное заболевание, тромбоцитопения со снижением количества мегакариоцитов и отсутствием лучевой кости.

1.2. Синдром Вискотта–Олдрича: X-сцепленное аутосомно-рецессивное заболевание, тромбоцитопения с малыми тромбоцитами, кожной экземой и предрасположенностью к инфекциям.

1.3. Аномалия Мая–Хегглина (синдром Хегглина): макротромбоцитопения, качественные изменения в нейтрофилах и эозинофилах (базофильные включения или тельца Деле).

1.4. Синдром Бернара–Сулье: синдром гигантских тромбоцитов, тромбоцитопения, тромбоцитопатия.

2. Врожденные, но не наследственные, тромбоцитопении.

2.1. Тромбоцитопения вследствие внутриутробной вирусной инфекции у плода (краснуха, ЦМВ, гепатиты, ветряная оспа).

2.2. Транзиторная тромбоцитопения новорожденных в результате приема матерью лекарственных препаратов: тиазидовых диуретиков, гипогликемических средств, этанола, НПВС, хинина, хинидина.

2.3. Тромбоцитопения вследствие иммунной тромбоцитопении у матери с транзиторным проникновением антиромбоцитарных антител через плаценту.

2.4. Аллоиммунная тромбоцитопеническая пурпура новорожденных. Возникает, если тромбоциты плода наследуют антигены, отсутствующие у матери (обычно PLA1 антиген). В сенсibilизированном организме матери появляются антиромбоцитарные антитела против тромбоцитов плода. Заболевание сопровождается высоким риском смерти новорожденных (10–15%) от кровоизлияния в мозг. Лечение: кормление донорским молоком, назначение преднизолона, дицинона, переливание материнской крови с PLA1 отрицательными тромбоцитами.

3. Приобретенные тромбоцитопении.

3.1. Иммунные:

- аутоиммунные: первичная иммунная тромбоцитопения (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура), вторичная тромбоцитопения при лимфопролиферативных заболеваниях, СКВ;

- инфекционные: ВЭБ-инфекция, ЦМВ-инфекция, ВИЧ-инфекция, малярия, микоплазмы, риккетсии, *H. pylori*;

- лекарственные: ассоциированные с применением препаратов, в число которых входят гепарин, пенициллин, цефалоспорины, хинин, хинидин, сульфаниламиды, рифампицин, противоэпилептические средства (карбамазепин, вальпроевая кислота), блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов, тиазидовые диуретики, фуросемид;

- посттрансфузионная пурпура.

3.2. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (гемолитико-уремический синдром).

3.3. Гиперспленизм: 30% всех тромбоцитов секвестрируются в селезенке, при увеличении ее размеров их количество достигает 90% с развитием умеренной тромбоцитопении, часто в сочетании с анемией и лейкопенией.

3.4. ДВС-синдром: тромбоцитопения потребления.

3.5. Синдром массивных трансфузий: у пациентов, получивших за короткий срок более 20 доз ЭМ с эффектом дилуции крови, при развитии геморрагического синдрома показано переливание донорских тромбоцитов.

3.6. Тромбоцитопении у беременных:

- легкая тромбоцитопения может быть в третьем триместре беременности вследствие гемодилуции;

- гестационная тромбоцитопения;

- преэклампсия/эклампсия, HELLP-синдром.

Уровень тромбоцитов выше  $70,0 \times 10^9 / \text{л}$  не сопровождается осложнениями ни у матери, ни у плода и не требует терапии.

## 9.1. Иммунная тромбоцитопения

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, болезнь Верльгофа) относится

к группе первичных иммунных тромбоцитопений с аутоиммунным механизмом разрушения тромбоцитов. Заболевание чаще встречается у женщин, чем у мужчин (3:1). 70% заболевших — лица старше 40 лет.

Снижение количества тромбоцитов в периферической крови объясняется синтезом аутоантител класса IgG к тромбоцитарной мембране. Предполагается, что механизм разрушения кровяных пластинок связан с фагоцитозом тромбоцитов, покрытых аутоантителами, макрофагами ретикулоэндотелиальной системы.

Схема стадирования ИТП:

- впервые выявленная ИТП — 0–3 месяцев;
- персистирующая ИТП — 4–12 месяцев;
- хроническая ИТП — более 12 месяцев;
- рефрактерная ИТП — нет ответа на спленэктомия;
- тяжелая ИТП — пациенты с большими кровотечениями.

Заболевание проявляется геморрагическим синдромом петехиально-синячкового типа или пурпурой, острота которого обусловлена глубиной и скоростью возникновения тромбоцитопении. ИТП может сопровождаться аутоиммунным тиреоидитом.

#### **Критерии диагноза:**

1. Тромбоцитопения в анализе периферической крови ниже  $100,0 \times 10^9/\text{л}$ .

2. Наличие аутоантител к тромбоцитам (гликопротеинам мембраны тромбоцитов GPIIb/IIIa, GPIb-IX/V).

3. Отсутствие признаков заболеваний, прежде всего апластической анемии, острого лейкоза и миелодиспластического синдрома, сопровождающихся тромбоцитопенией вследствие нарушения костномозгового кроветворения.

4. Отсутствие инфекционных агентов, приема лекарственных средств, вызывающих тромбоцитопению, системных аутоиммунных заболеваний (СКВ), лимфом, сопровождающихся развитием иммунной (аутоиммунной) тромбоцитопении.

5. Нормальное или повышенное содержание мегакариоцитов в костном мозге. Однако пункция костного мозга показана пациентам старше 60 лет или в случаях, требующих спленэктомии, или при наличии других нарушений в анализе крови. Абсолютных показаний к пункции костного мозга у молодых

лиц, при отсутствии изменений других параметров общего анализа крови (кроме тромбоцитопении), нет.

**Лечение.** С учетом того, что ИТП является хроническим аутоиммунным заболеванием с крайне редкими стойкими длительными ремиссиями, целью лечения является не нормализация уровня тромбоцитов, а коррекция геморрагического синдрома. Следует помнить, что пациенты с ИТП могут быть устойчивы к крайне низким количествам тромбоцитов без развития значительных кровотечений. В то же время побочные эффекты от терапии ИТП иногда более значимы, чем последствия тромбоцитопении.

В случае впервые выявленной ИТП лечение обычно начинают при тромбоцитопении ниже  $30,0 \times 10^9/\text{л}$  или при более высоких цифрах тромбоцитов, но сопровождающихся значительными геморрагическими проявлениями. Терапевтические возможности включают:

1. ГКС в дозе 1–1,5–2 мг на 1 кг массы тела в сутки в расчете на преднизолон в течение 3–4 недель. В случаях очень низких значений тромбоцитов и выраженного геморрагического синдрома для быстрого подъема тромбоцитов можно использовать пульс-терапию метилпреднизолоном 1 г (1–3 дня) внутривенно капельно.

2. Внутривенный иммуноглобулин в дозе 0,2–0,4 г/кг в сутки в течение 1–5 дней. Эту терапию проводят в случаях неэффективности или невозможности терапии ГКС с целью повышения количества тромбоцитов для обеспечения адекватного гемостаза при спленэктомии.

3. Спленэктомия. Показаниями к спленэктомии являются отсутствие ответа на терапию ГКС или рецидив тромбоцитопении после завершения лечения ГКС. Стойкий ответ после спленэктомии достигается в 70% случаев.

Переливания тромбоцитарной массы (тромбоконцентрата) в рамках обычной терапии не показаны. Тромбоконцентрат и СЗП используют для обеспечения гемостаза в случае спленэктомии, выполняемой на низких цифрах тромбоцитов.

Альтернативной терапией может быть курсовое лечение высокими дозами внутривенного иммуноглобулина, цитостати-

ческая терапия (циклофосфан, винкристин, азатиоприн), лечение циклоспорином А. Длительность эффекта восстановления тромбоцитов при монотерапии высокими дозами внутривенного иммуноглобулина без последующей спленэктомии колеблется от 14 до 28 дней.

При хронической форме ИТП с низкими цифрами тромбоцитов в анализе крови (менее  $20,0 \times 10^9/\text{л}$ ), с различными проявлениями кровоточивости возможно использование препаратов, стимулирующих другие звенья гемостаза, таких как памба, этамзилат натрия (антифибринолизный эффект), дицинон (активирующее действие на синтез тромбопластина), замороженная нативная плазма.

В настоящее время зарегистрированы препараты тромбопоэтинового механизма действия, стимулирующие синтез тромбоцитов в костном мозге.

Препарат элтромбопаг (торговое название в России, Европе и большинстве других стран — револейд) — первый пероральный непептидный агонист рецепторов тромбопоэтина — является многообещающим средством лечения ИТП. Значимость данного препарата в современных алгоритмах лечения ИТП будет установлена по мере появления результатов клинических исследований и опыта его клинического применения. Показания к применению в настоящее время — тромбоцитопения у пациентов с хронической ИТП, у которых отмечался недостаточный ответ на кортикостероиды, иммуноглобулины и/или спленэктомию. Револейд назначают этим пациентам с целью уменьшения риска кровотечений. Для взрослых рекомендуемая начальная доза составляет 50 мг один раз в сутки. Если через 2–3 недели начальной терапии количество тромбоцитов остается ниже  $50,0 \times 10^9/\text{л}$ , то дозу можно увеличить до максимальной — 75 мг один раз в сутки.

## 9.2. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) — достаточно редкое заболевание (3–7 случаев на 1 000 000 на-

селения в год). Молодой возраст пациентов, острое начало, фульминантное (быстро прогрессирующее) течение, зачастую с фатальным исходом, выделяют эту форму тромбоцитопений среди редких клинических синдромов.

Болезнь впервые описана Э. Машковиц в 1924 г. Патогенез ее до сих пор не ясен. Первичные патологические изменения при ТТП включают образование тромбоцитарных микротромбов в артериолах и капиллярах всех органов, прежде всего почек, печени и головного мозга. Эти микротромбы потребляют тромбоциты и затрудняют ток крови, что приводит к повреждению тканей и расстройству функций органа. Кроме того, эти микротромбы из тромбоцитов нарушают прохождение эритроцитов в кровотоке, вызывая фрагментацию последних (микроангиопатическая гемолитическая анемия).

Выделяют несколько факторов риска, способных вызывать первичную агрегацию тромбоцитов с последующим образованием микротромбов:

- большое количество фактора Виллебранда с высокой молекулярной массой;
- вирусная инфекция, включая ВИЧ;
- лекарственные средства (тиклопидин, циклоспорин А);
- беременность;
- аутоиммунные заболевания с воспалительными процессами в эндотелии и/или аутоиммунный запуск этого заболевания;
- гемолитико-уремический синдром у детей, вызванный токсинами шигелл и кишечной палочки.

**Клинические проявления.** Принято определять ТТП как клинический синдромокомплекс, в классическом варианте характеризующийся пентадой признаков:

- 1) низким количеством тромбоцитов;
- 2) микроангиопатической гемолитической анемией;
- 3) неврологическими изменениями;
- 4) нарушением функции почек;
- 5) лихорадкой.

В большинстве случаев присутствуют не все 5 симптомов.

Сходны с ТТП по клиническим проявлениям и вероятным исходам такие синдромы, как гемолитико-уремический синдром (почечная недостаточность, микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения) и гемолитическая анемия с повышенным уровнем ферментов печени и снижением количества тромбоцитов (Hemolytic anemia Elevated Liver enzymes and Low Platelets, или HELLP-синдром). Последний наблюдается у беременных женщин обычно в конце II и III триместре. Этот синдром может появляться в сочетании с признаками преэклампсии (гипертензия, протеинурия, отеки) и характеризуется микроангиопатической гемолитической анемией, низким количеством тромбоцитов и значительным повышением ферментов печени.

Диагноз ТТП следует рассматривать у больных с гемолитической анемией при отрицательной пробе Кумбса, наличии шизоцитов (фрагментов эритроцитов), низких количествах тромбоцитов в периферической крови и повышенной концентрации креатинина.

#### **Критерии диагноза ТТП:**

1. Отсутствие других заболеваний с похожей картиной (ДВС-синдром, тяжелые заболевания печени).
2. Тромбоцитопения, иногда легкой степени, но чаще выраженная (менее  $30,0-40,0 \times 10^9/\text{л}$ ).
3. Умеренное повышение концентрации креатинина.
4. Неврологические проявления — от нарушений интеллекта, головных болей до судорог, инсульта и комы.
5. Лихорадка (хотя и не всегда).
6. Макроцитарная анемия, шизоциты в мазке периферической крови, повышение количества ретикулоцитов, непрямого билирубина.

**Лечение.** Цель терапии ТТП — снижение образования микротромбов — достигается применением:

- 1) плазмафереза с большими объемами свежезамороженной плазмы. Плазмаферез повторяют до появления признаков улучшения состояния (регресс исходных симптомов болезни, восстановление до нормы количества тромбоцитов в анализе крови);

2) дезагрегантов: аспирин (300–375 мг/сут);

3) ГКС: преднизолон 1–2 мг/кг. Препарат принимают до полного исчезновения симптомов заболевания, а затем постепенно медленно снижают дозу до полной отмены.

Трансфузии тромбоцитарной массы при ТТП не показаны.

HELLP-синдром лечат глюкокортикостероидами. Беременность прерывают сразу после установления диагноза. В большинстве случаев проявления HELLP-синдрома спонтанно регрессируют после рождения ребенка; в случае, если симптомы не уменьшаются, можно подозревать ТТП-подобный синдром, и больная получает такое же лечение, как больные с диагнозом ТТП.

Критериями успешности терапии ТТП служат: уменьшение неврологических симптомов, улучшение функции почек, сокращение в течение нескольких дней количества ретикулоцитов, с подъемом гемоглобина и снижением количества шизоцитов, концентрации ЛДГ, что указывает на ослабление микроангиопатического процесса. Тяжелая ТТП с острым течением с трудом поддается лечению, смертность составляет от 20 до 40% независимо от терапии.

Может иметь место хронически рецидивирующая форма ТТП, с обострениями заболевания в результате действия триггерных механизмов (например, лекарств, вирусной инфекции) или без видимой причины. У некоторых таких больных в крови постоянно присутствует большое количество фактора Виллебранда с высокой молекулярной массой. У больных с ТТП или HELLP-синдромом, возникшими во время беременности, существует риск их рецидива в случае повторной беременности.

## НАСЛЕДСТВЕННЫЕ И ПРИОБРЕТЕННЫЕ КОАГУЛОПАТИИ

---

### 10.1. Гемофилия А и В

Гемофилия — наследственное рецессивное заболевание, сцепленное с X-хромосомой. Это наиболее часто встречающийся наследственный геморрагический диатез коагуляционного генеза, обусловленный дефицитом или молекулярными аномалиями (дефект прокоагулянтной активности) фактора VIII (гемофилия А), фактора IX (гемофилия В, болезнь Кристмаса), фактора XI (гемофилия С). Полагают, что частота гемофилии А равна 30–100 на 1 млн. населения. Соотношение гемофилии А и В составляет 85 и 15% в структуре гемофилий. Дефицит фактора XI — редкое наследственное заболевание, приводит, как правило, к минимальным нарушениям гемостаза и не проявляет себя клинически.

Дефицит VIII или IX фактора свертывания обуславливает гипокоагуляцию с нарушением внутреннего механизма образования тромбина, что лабораторно подтверждается удлинением АЧТВ. В зависимости от концентрации VIII или IX факторов в крови определяют степень тяжести гемофилии А и В (табл. 10.1).

Данное деление утрачивает свою значимость при травмах, операциях, так как при них ни одна из подобных концентраций фактора не может обеспечить адекватного гемостаза, и потребности в заместительной терапии приблизительно будут одинаковыми.

**Степени тяжести гемофилии**

Степень тяжести	Уровень фактора	Клинические проявления
Тяжелая	<1%	Спонтанные кровотечения, кровотечения при минимальной травме и хирургическом вмешательстве
Средняя	1–5%	Спонтанные кровотечения не типичны, кровотечения при травме и хирургическом вмешательстве
Легкая	5–20%	Нет спонтанных кровотечений, кровотечения при большой травме или хирургическом вмешательстве

**Клинические проявления.** Гемофилией болеют лица мужского пола. Большинство пациентов имеют семейную историю заболевания, передающегося по материнской линии. В 30% случаев гемофилия может быть результатом впервые возникшей спонтанной мутации. Возраст на момент установления диагноза коррелирует со степенью тяжести гемофилии.

Тяжелая гемофилия, как правило, манифестирует с раннего детства геморрагическим синдромом гематомного типа. Динамика проявлений геморрагического синдрома зависит от возраста. Чем ниже концентрация фактора свертывания в крови, тем раньше проявляются симптомы заболевания. Первым признаком гемофилии могут быть кровотечения при прорезывании зубов, далее гемартрозы, гематомы мягких тканей, кровотечения при травмах. По мере развития соматической патологии могут возникать кровотечения из ЖКТ (язва желудка, 12-перстной кишки, полипы, геморрой), почечные кровотечения и др. Самое опасное проявление геморрагического синдрома — внутричерепная гематома. Кровотечения в зависимости от локализации подразделяют на серьезные: в суставы (гемартрозы), в мышцы/мягкие ткани, ротовые (десны), носовые, гематурия; и опасные для жизни: в ЦНС, ЖКТ, в зоне шеи/горла при серьезной травме.

На основании клинических проявлений дифференцировать гемофилию А и В невозможно.

В структуре кровотечений гемартрозы составляют 70–80%, гематомы мышц и мягких тканей — 10–20%, другие сильные кровотечения — 5–10%, кровоизлияния в ЦНС — менее 5%. В структуре гемартрозов 90% приходится на коленные, голеностопные и локтевые суставы.

По мере увеличения продолжительности заболевания и длительности периода его активного лечения в клинике могут развиваться типичные хронические осложнения гемофилии:

1. Осложнения со стороны костно-мышечной системы:

- хроническая гемофилическая артропатия (хронический синовит, деформирующая артропатия);
- контрактуры;
- псевдоопухолевые образования мягких тканей и костей;
- переломы костей.

2. Появление ингибитора фактора VIII или IX.

3. Инфекции, связанные с переливанием компонентов крови: ВИЧ, гепатиты В, С, парвовирус В19 и др.

Одно из самых тяжелых осложнений заместительной терапии у больных гемофилией — появление антител (ингибитора), направленных против фактора VIII (частота возникновения 10–15%) или IX (1–3%). Антитела блокируют прокоагулянтную активность фактора VIII или IX и поэтому названы ингибиторами. Факторы риска появления ингибиторов (антител к VIII или IX фактору) подразделяют на **генетические**: семейный анамнез ингибитора, низкий уровень VIII фактора (меньше 2%), афро-американская, испанская раса, генные мутации; и **негенетические**: возраст пациента, наличие инфекции, операции на момент первого введения фактора. У большинства пациентов ингибитор появляется в первые 10–20 дней от начала терапии фактором свертывания крови. Наибольший риск появления ингибитора возникает при назначении заместительной терапии в возрасте до 18 месяцев.

Присутствие ингибитора в крови подтверждают специфическим исследованием — тестом Бетезда. Титр измеряется

в Бетезда-единицах (БЕ). 1 БЕ нейтрализует 50% фактора в нормальной плазме. Низким считается титр ингибитора от 0,6 до 5 БЕ, высоким — свыше 5 БЕ. Те пациенты, у которых происходит выраженное повышение титра ингибитора, считаются «высокореагирующими», те, у кого оно небольшое — «низкореагирующими». При уровне до 5 БЕ продукция ингибитора может носить скоротечный характер, при уровне свыше 5 БЕ ингибитор находится в крови постоянно. У детей следует определять ингибитор в первые 10–20 дней от начала терапии, далее с интервалом от 3 до 12 месяцев, у взрослых — в зависимости от показаний или при отсутствии эффекта от заместительной терапии.

**Критерии диагноза:**

1. Гематомный тип кровоточивости.
2. Удлинение АЧТВ, времени свёртывания крови; ТВ, ПТВ и время кровотечения в норме.
3. Снижение в сыворотке крови пациента концентрации фактора VIII при гемофилии А и фактора IX при гемофилии В.

**Лечение.** Лечение гемофилии — многоуровневый процесс, включающий амбулаторную, стационарную плановую и экстренную терапию, специализированное хирургическое лечение. Основной целью является повышение концентрации фактора свертывания в крови для лечения или профилактики кровотечения.

При легкой и средней форме гемофилии А с целью коррекции геморрагического синдрома может быть использован десмопрессин (1-дезамино-8D-аргинин-вазопрессин [DDAVP]) в дозе 0,3 мкг/кг под кожу или 300 мкг/кг интраназально. Препарат вызывает выход депонированного фактора свёртывания VIII и ФВ из депо с увеличением его концентрации в кровотоке в 3–5 раз.

Основным видом лечения при гемофилии с наличием спонтанных кровотечений является заместительная терапия компонентом донорской крови — криопреципитатом, являющимся криоконцентратом донорской плазмы, содержащим факторы свертывания, и препаратами факторов свёртывания

VIII и IX, изготовляемыми из донорской плазмы, или рекомбинантными.

Заместительную терапию факторами свертывания крови подразделяют на профилактическое лечение и лечение по требованию.

Профилактическое лечение заключается во внутривенном введении концентратов факторов свертывания для предупреждения кровотечений. Цель профилактики: перевести тяжелую форму гемофилии в среднетяжелую, достигнув минимального уровня дефицитного фактора (более 2%), а в некоторых случаях — в легкую (более 5%), что позволит предупредить развитие гемофилической артропатии, уменьшить частоту обострений и риск развития тяжелых осложнений. Профилактическое лечение включает первичную и вторичную профилактику.

Первичная профилактика: длительно продолжающееся лечение фактором свертывания у больных с тяжелой формой гемофилии А и В. Может быть начата в возрасте от 1 до 2 лет, до проявления заболевания (первичная профилактика, детерминированная возрастом) или независимо от возраста у больных, имеющих не более чем одно суставное кровотечение (первичная профилактика, детерминированная первым кровотечением).

Пациентам, страдающим повторяющимися кровоизлияниями в определенные (целевые) суставы, может проводиться краткосрочная вторичная профилактика для прерывания цикла кровотечений. Ее сочетают с активным физиолечением и хирургическим лечением артропатии.

До сих пор нет общепризнанного режима профилактического лечения гемофилии. Наиболее часто рекомендуемым протоколом профилактики является высокодозное введение 25–40 МЕ/кг концентрата фактора свертывания три раза в неделю при гемофилии А и два раза в неделю при гемофилии В. Кроме того, существуют протоколы промежуточных доз 15–25 МЕ/кг два раза в неделю, а также эскалации доз.

Лечение по требованию — вид лечения, при котором концентрат фактора свертывания крови вводят при пер-

воначальных признаках кровотечения. Его цель — остановка возникших кровоизлияний/кровотечений. Этот вид лечения так же, как профилактическое лечение, предполагает введение фактора свертывания на дому. Дозу фактора свертывания X (МЕ) рассчитывают по формулам.

*Разовая доза препарата для гемофилии А:*

при тяжелой форме:  $X = M \times L \times 0,5$ ;

при средней и легкой формах:  $X = M \times (L - P) \times 0,5$ .

*Разовая доза препарата для гемофилии В:*

при тяжелой форме:  $X = M \times L \times 1,2$ ;

при средней и легкой формах:  $X = M \times (L - P) \times 1,2$ ;

где  $M$  — масса тела больного, кг;  $L$  — процент желаемого уровня фактора в плазме пациента;  $P$  — исходный уровень фактора у больного до введения препарата.

Доза фактора свертывания, необходимая для лечения спонтанного кровотечения или для коррекции гемостаза при хирургическом вмешательстве, зависит от тяжести геморрагического синдрома. Жизнеугрожающее кровотечение и большое хирургическое вмешательство требуют концентрации фактора свертывания в плазме 100%, малое кровотечение и малое хирургическое вмешательство — от 20 до 60% (табл. 10.2).

После ударной дозы фактора каждые 12 ч вводят поддерживающую дозу, пока не заживет рана (7–10 дней). Поддерживающая доза равна половине начальной дозы.

Лечение острого гемартроза патологически неизменного ранее сустава предполагает не только адекватную, неотложную заместительную терапию, но и обязательную аспирацию крови из сустава с последующей его иммобилизацией.

Любая стоматологическая помощь, включая удаление зубного камня и пломбирование зубов, требует предварительного (непосредственно перед манипуляцией) однократного внутривенного введения VIII фактора в дозе 20 ед./кг веса больного. Одновременно назначают  $\epsilon$ -аминокапроновую кислоту (амикар) по 6 г каждые 6 ч в течение 4–6 дней.

В лечении ингибиторных форм гемофилии А и В используют два основных подхода. У детей применяют метод индукции иммунной толерантности (ИИТ) высокими дозами фактора

Таблица 10.2

**Расчет доз заместительной терапии факторами свертывания**

Тип кровотечения	Терапевтический уровень активности фактора VIII в плазме, %	Доза, необходимая для поддержания терапевтического уровня фактора VIII в плазме
<b>Малые кровотечения</b> (поверхностные геморрагии, ранние кровотечения, кровоизлияния в суставы)	20–40%	10–20 МЕ/кг, если необходимо, повторить введение в той же дозе через 12–24 ч
<b>Умеренно выраженные кровотечения</b> (кровоизлияния в мышцы, кровотечения в полость рта, явные гемартрозы, очевидная травма); <b>малые хирургические вмешательства</b>	30–60%	15–30 МЕ/кг, если необходимо, повторить введение в той же дозе через 12–24 ч
<b>Выраженные и жизнеугрожающие кровотечения</b> (внутричерепные кровоизлияния, кровоизлияния в брюшную или грудную полости, желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в ЦНС, ретрофарингеальное или ретроперитонеальное пространство, капсулу подвздошно-поясничной мышцы); <b>переломы, травмы головы</b>	80–100%	Первоначальная доза 40–50 МЕ/кг; повторная доза 20–25 МЕ/кг массы тела через каждые 8–12 ч

Тип кровотечения	Терапевтический уровень активности фактора VIII в плазме, %	Доза, необходимая для поддержания терапевтического уровня фактора VIII в плазме
<b>Обширные хирургические вмешательства</b>	Около 100%	Предоперационная доза 50 МЕ/кг, убедиться в 100% активности до операции. Повторить введение через 6–12 ч после операции, терапию продолжать 10–14 дней до полного заживления

VIII или IX. У взрослых используют препараты шунтирующего действия — активированный фактор VII (Коагил-VII, или Новосевен), а также протромбиновый комплекс, включающий факторы II, VII, IX и X в комбинации.

## 10.2. Болезнь Виллебранда

Болезнь Виллебранда (БВ) объединяет гетерогенную группу наследственных аутосомно-доминантных и приобретенных нарушений свертываемости крови, вызванных дефицитом фактора Виллебранда (ФВ) или дефектом его функции. ФВ синтезируется в клетках двух типов: в мегакариоцитах костного мозга и клетках эндотелия сосудов. Из мегакариоцитов ФВ поступает в тромбоциты и хранится там в  $\alpha$ -гранулах. Основная часть ФВ продуцируется в эндотелиоцитах, откуда затем попадает в плазму и субэндотелий. ФВ, депонированный в субэндотелии, является самым активным, именно он выделяется при кровотечении или назначении десмопрессина.

ФВ выполняет две основные функции:

- обеспечивает адгезию тромбоцитов к коллагену сосудистой стенки;

- стабилизирует фактор VIII, увеличивая продолжительность его существования и транспортировку в места активного образования гемостатической пробки.

Предполагают, что частота БВ может составлять 1% в популяции населения. Но в связи с обычно легким и стертым течением она может оставаться недиагностированной. Полагают, что количество пациентов, нуждающихся в лечении, аналогично таковому при гемофилии.

Отличительными особенностями БВ являются признаки нарушения как сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (удлинение времени кровотечения), так и коагуляционного по типу гемофилии. Клинические отличия от гемофилии состоят в том, что болеть могут женщины и геморрагический синдром обычно не гематомного, а петехиально-пятнистого или смешанного типа.

Выделяют три основных типа БВ:

- 1) количественные нарушения синтеза ФВ (БВ I типа) — наиболее частый вариант, на который приходится более 70% случаев заболевания;

- 2) качественные нарушения, обусловленные патологической структурой ФВ (БВ II типа);

- 3) полное или почти полное отсутствие ФВ (БВ III типа).

При этом значительных клинических различий нет.

Приобретенная БВ может быть обусловлена пониженным синтезом ФВ, его вторичными аномалиями (при опухолевых заболеваниях) или наличием аутоантител против ФВ (у больных с аутоиммунными нарушениями).

**Клинические проявления.** Развивается геморрагический синдром петехиально-пятнистого или смешанного типа. Для первого характерна главным образом поверхностная, капиллярная кровоточивость. На коже спонтанно возникают мелкоточечные кровоизлияния (петехии) и более крупные — экхимозы или синяки. Наблюдаются кровотечения из слизистых оболочек: носовые, десневые, а у девочек пубертатного возраста — нередко тяжелые маточные. Отсутствуют гематомы и гемартрозы; оперативные вмешательства проходят, как правило, без большой

кровопотери, серьезную опасность представляют лишь ЛОР-операции. Возможны кровоизлияния в мозг.

При смешанном, или микроциркуляторно-гематомном, типе геморрагического синдрома на коже может быть петехиально-экхимозная сыпь. На ее фоне возникают напряженные болезненные гематомы в коже и подкожной клетчатке, иногда забрюшинные. Не исключены кровоизлияния в брюшную полость, внутренние органы, но гемартрозы наблюдаются крайне редко и не вызывают стойких деформаций. Часты носовые и маточные кровотечения. Возможны длительные кровотечения при экстракции зубов. С возрастом в клинической картине начинают преобладать кровотечения из ЖКТ.

**Диагностика** БВ основана на определении активности ФВ в сочетании с нарушениями агрегации тромбоцитов. Лабораторное выявление БВ осложняется тем, что ФВ — это острофазный белок, концентрация которого может повышаться на 25% и более при стрессах, физической нагрузке, беременности, приеме контрацептивов и после хирургических вмешательств. Обнаружены различия в содержании ФВ в зависимости от группы крови, наименьший его уровень характерен для лиц с группой 0 по системе АВ0.

*Критерии диагноза БВ I типа:*

1. Удлинение времени кровотечения и АЧТВ.
2. Нормальное количество тромбоцитов и ПТВ.
3. Снижение содержания антигена ФВ.
4. Снижение ристомицин-индуцированной агрегации тромбоцитов и ристомицин-кофакторной активности ФВ. Агрегация тромбоцитов с другими агентами (АДФ, коллаген) в норме.

**Лечение БВ** зависит от тяжести геморрагического синдрома. Заместительная терапия необходима прежде всего в случаях хирургических вмешательств и при травмах. Могут быть использованы десмопрессин, рекомбинантный концентрат ФВ (Вилате, соотношение фактора VIII и ФВ составляет 1:1; Гемате П, «ф. VIII : ФВ» 1:2,4), плазменный фактор свертывания VIII (Иммунат, «ф. VIII : ФВ» 2:1), криопреципитат, эстрогены по согласованию с гинекологами при маточных кровотечениях.

### 10.3. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, или тромбгеморрагический синдром

ДВС-синдром — наиболее частая приобретенная коагулопатия у госпитальных пациентов. Это тромбгеморрагическое нарушение, возникающее в результате активации как коагуляционной, так и фибринолитической систем с чрезмерным образованием тромбина и плазмина в периферической крови, вызывающих обширное отложение фибрина в мелких кровеносных сосудах, что сопровождается повреждением тканей или органов в результате ишемии. При ДВС неизбежно возникает истощение факторов свертывания и тромбоцитов, проявляющееся клиникой геморрагического диатеза со смешанным типом геморрагического синдрома. Активация плазмина вызывает усиление фибринолиза.

ДВС — всегда вторичный процесс, возникает при заболеваниях, способствующих выделению в кровоток прокоагулянтов, сопровождающихся поражением эндотелия и стимуляцией тромбоцитов. Выделяют острый ДВС и хронический, или локальный, ДВС.

При **остром ДВС-синдроме** происходит активация коагуляционных процессов и фибринолиза. Печень не в состоянии компенсировать расход плазменных белков: коагулянтов, антикоагулянтов и фибринолитических факторов. Уровни фибриногена и других факторов свертывания, а также антитромбина III, протеинов С и S, плазминогена,  $\alpha_2$ -антиплазминогена в крови снижаются, возникает тромбоцитопения потребления. Диссеминированные фибриновые тромбы наблюдаются в микроциркуляторном русле по всему организму. Плазминовое расщепление фибрина приводит к накоплению продуктов деградации фибрина (ПДФ, РКФМ), которые препятствуют полимеризации фибрина, агрегации тромбоцитов и усиливают коагулопатию.

Пусковым механизмом острого ДВС является повреждение эндотелия сосудов и/или тканевые некрозы с выбросом тканевого фактора в циркуляцию. Острый ДВС может возникать при таких патологических состояниях, как:

1) инфекции, включая грамотрицательный, грамположительный сепсис, вирусные инфекции, малярию, брюшной тиф, микозы;

2) акушерские осложнения: разрыв плаценты, эмболия околоплодными водами, эклампсия, отслойка плаценты, септические осложнения аборта;

3) тяжелые травмы, особенно головы, синдром сдавления тканей;

4) ожоги;

5) шок и ацидоз различной этиологии;

6) острые гемолитические трансфузионные реакции;

7) злокачественные новообразования: острый промиелоцитарный лейкоз, муцин-секретирующая аденокарцинома желудка, простаты, поджелудочной железы;

8) прочие: острый некроз печени, острый панкреатит, панкреонекроз, змеиные укусы, острый респираторный дистресс-синдром.

**Хронический ДВС-синдром** возникает при незначительной активации систем свертывания и фибринолиза, при которой печень может компенсировать расход потребляемых факторов. Опухоли — основная причина хронического ДВС. Кроме того, он может иметь место при хронических заболеваниях легких, почек, атеросклерозе, сахарном диабете, артериальной гипертензии.

**Клинические проявления.** Острый ДВС-синдром протекает в две стадии. Первая стадия гиперкоагуляции, как правило, кратковременна и клинически малозаметна, вторая — гипокоагуляции — более длительная и проявляется генерализованной кровоточивостью. У больных могут иметь место кровотечения из мест внутривенных инъекций. На коже и слизистых — большое количество экхимозов и петехий. Кроме того, могут развиваться кровоизлияния и кровотечения почечные, легочные, желудочно-кишечные, маточные, кровоизлияния в ЦНС. Сопутствующими симптомами часто бывают лихорадка, гипотензия. Геморрагии иногда наблюдаются на фоне акроцианоза (от серой до пурпурной окраски кожи кончиков пальцев рук и ног), особенно у больных в шоке. При неэффективной

терапии, прогрессирующем геморрагическом синдроме развивается картина полиорганной недостаточности (многоочаговая неврологическая симптоматика, нарушение сознания до комы, легочный дистресс-синдром, стрессовые язвы ЖКТ, внутрисосудистый гемолиз, олигурия, азотемия, кортикальный некроз), постгеморрагического шока с возможным летальным исходом.

Хронический ДВС манифестирует тромбозами и тромбоз-эмболиями, геморрагии не характерны. Связь мигрирующих тромбофлебитов с висцеральными опухолями (аденокарцинома желудка или поджелудочной железы) известна как синдром Труссо. Тромбозы глубоких вен с последующей ТЭЛА — наиболее типичная причина смерти больных с опухолями.

**Критерии диагноза острого ДВС-синдрома:**

1. Снижение количества тромбоцитов менее  $180,0-150,0 \times 10^9/\text{л}$ .
2. Признаки гипокоагуляции по коагулограмме: удлинение ПТВ, АЧТВ, ТВ.
3. Снижение концентрации многих факторов свертывания, особенно фибриногена и факторов V, VIII, XIII.
4. Снижение концентрации АТ III.
5. Признаки паракоагуляции: повышение концентрации Д-димера, ПДФ, РКФМ (фибринемия).
6. Присутствие в мазке периферической крови в 50% случаев шизоцитов (фрагментированных эритроцитов).

**Критерии диагноза хронического ДВС-синдрома:**

1. Нормальное или сниженное количество тромбоцитов.
2. Нормальное или удлиненное ПТВ, АЧТВ.
3. Повышенное содержание ПДФ.
4. Снижение концентрации АТ III.
5. Повышение уровня фибриногена и VIII фактора при злокачественных новообразованиях.

**Лечение ДВС-синдрома.** Краеугольным камнем терапии ДВС является лечение основного заболевания, вызвавшего ДВС. При эффективном лечении основного заболевания нередко происходит спонтанная регрессия ДВС-синдрома. Наличие фибринемии служит показанием для назначения

гепарина (активирует антитромбин III, который нейтрализует свободный тромбин и ингибирует его дальнейшее образование), особенно при хроническом ДВС-синдроме, сопровождающем злокачественные новообразования. С целью восполнения факторов свертывания показаны трансфузии свежзамороженной плазмы в дозе не менее 20 мл/кг внутривенно струйно. При тяжелой тромбоцитопении используют трансфузии концентрата тромбоцитов. Обязательным является и интенсивное лечение шока, активное устранение гипоксемии и гиповолемии.

---

---

Часть 3

**ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ**

---

---



## ПРИНЦИПЫ КЛАССИФИКАЦИИ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

---

С момента первого описания опухоли гемопоэтической ткани в 1845 г. Р. Вирховым и введения термина «лейкемия», или «белокровие», отражающего обнаружение большого количества белых кровяных телец (лейкоцитов) в периферической крови, идет непрерывный процесс создания и совершенствования классификационных систем (классификаций) гемобластозов.

В основе классификации гемобластозов лежит их подразделение в зависимости:

- от принадлежности к отделу кроветворения: миелопоэзу (миелопролиферативные новообразования) или лимфопоэзу (лимфопротролиферативные новообразования);
- места первичной локализации опухолевого роста: костный мозг (лейкозы) или вне костного мозга (гематосаркомы);
- агрессивности течения, коррелирующей с характером морфологического субстрата опухоли: из незрелых клеток (клеток-предшественников, бластов) или из созревающих и зрелых клеток.

Опухоли, затрагивающие ростки миелоидного кроветворения (миелопоэза), принято называть опухолями гемопоэтической (миелоидной) ткани, или миелоидными новообразованиями. Опухоли, вовлекающие ростки лимфопоэза, называют лимфоидными новообразованиями, или лимфомами.

Гемобластозы с морфологическим субстратом, т.е. с преобладанием среди опухолевых клеток бластных форм (острый лейкоз, лимфома из клеток-предшественников), отличает быстрое течение заболевания при отсутствии эффективной терапии —

недели, месяцы. При этом эффективная, даже традиционная, химиотерапия может привести к излечению. Гемобласты с преобладанием среди опухолевых клеток созревающих и зрелых форм (хронические лейкозы, зрелоклеточные лимфомы) длятся месяцами, годами даже без лечения, однако традиционная химиотерапия не дает возможности излечения болезни.

Диагноз гемобласто́за с момента первого описания был морфологическим, т.е. основывался на выявлении гемопоэтической принадлежности клеток, составляющих морфологический субстрат болезни. Прижизненная диагностика лейкозов на основании морфологического исследования мазка клеток костного мозга стала возможной с момента внедрения прижизненного пункционного исследования костного мозга. Пункция грудины иглой Бира была предложена и осуществлена в 1928 г. М.И. Аринкиным — профессором Военно-медицинской академии С.-Петербурга. Морфологические различия бластных клеток, лимфоцитов и клеток миелоидных рядов позволяли дифференцировать миелоидные и лимфоидные лейкозы с подразделением их на острые и хронические формы.

С появлением первых цитостатиков и индуцированных ими ремиссий острых лейкозов (начало 70-х годов прошлого столетия) встала задача создания единой классификационной системы для сравнения результатов лечения между различными центрами. В ее разработке (FAB-классификация острых лейкозов, 1976, 1982 гг.) на основе морфологии и цитохимии бластных клеток приняли участие специалисты Франции, США, Великобритании.

Все современные классификационные системы, основанные на морфологии (Кильская классификация лимфом 1974 г., Рабочая формулировка, 1982 — патоморфологическая классификация лимфом), морфологии и цитохимии (FAB-классификация острых лейкозов, 1976, 1982 гг.), морфологии и иммунологии (REAL-классификация лимфом, 1994 г.) — тестировались на предмет взаимосвязи установленного варианта болезни и выживаемости больных. Однако в 90-е годы стало ясно, что наибольшую значимость в прогнозе выживаемости имеют не фенотипические, а генетические маркеры.

Дальнейшее развитие медико-биологической науки с открытием иммунологических различий клеток на основе дифференцированных антигенов, способов идентификации хромосом, генов и, наконец, эпигенетических нарушений привело к тому, что диагноз гемобластоза стал не столько морфологическим, сколько иммуногенетическим. Это нашло отражение в созданной международным комитетом экспертов ВОЗ классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной ткани. Задача создания классификации ВОЗ как современной нозологической классификации опухолевых заболеваний кроветворной ткани на основе всех существующих современных методов диагностики была поставлена в 1995 г.

В основу ВОЗ-классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной ткани были положены:

1) подразделение всех видов гемобластозов по принадлежности к отделу кроветворения: миелопоэзу — опухоли гемопоэтической ткани, или миелоидные новообразования, и лимфопоэзу — опухоли лимфоидной ткани (лимфомы);

2) установление уровня вызревания клеток на основе современных представлений о дифференцировке клеток в рамках ряда дифференцировки;

3) приоритетность выявления генетических нарушений, лежащих в основе патогенеза заболевания.

Созданная к 1999 г. ВОЗ-классификация опухолей гемопоэтической и лимфоидной ткани — это нозологическая классификация, отражающая согласованное мнение большинства экспертов (клиницистов, морфологов, иммунологов, генетиков, молекулярных биологов) по критериям заболевания, которые сформулированы с учетом всей доступной информации о его клинических, морфологических, иммунологических и генетических проявлениях.

С 1999 по 2004 гг. вышли три редакции ВОЗ-классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной ткани. В 2008 г. опубликована четвертая редакция с наиболее существенными изменениями, которые стали возможны благодаря новым фундаментальным исследованиям молекулярно-генетического патогенеза опухолей.

**ВОЗ-классификация (2008)** включает:

- классификацию миелоидных новообразований;
- классификацию лимфоидных новообразований;
- выделение состояний, относящихся к категории «предрасполагающих», «предопухолевых» или «раннеопухолевых» повреждений, таких как MGUS (моноклональная гаммапатия неустановленного значения), MBCL (моноклональный В-клеточный лимфоцитоз), ICUS (идиопатическая цитопения неустановленного значения).

ВОЗ-классификация (2008) миелоидных новообразований выделяет:

1. Миелопролиферативные новообразования.
2. Миелоидные и лимфоидные новообразования с эозинофилией и аномалиями генов *PDGFRA*, *PDGFRB* и *FGFR1*.
3. Миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования.
4. Миелодиспластические синдромы.
5. Острые миелоидные лейкозы и новообразования из клеток-предшественников.
6. Острые лейкозы неопределенной дифференцировки (недифференцируемые или со смешанным фенотипом).

ВОЗ-классификация (2008) лимфоидных новообразований выделяет:

1. Лимфоидные новообразования из клеток-предшественников.
2. Зрелые В-клеточные новообразования.
3. Зрелые Т (NK)-клеточные новообразования.
4. Лимфома Ходжкина.
5. Ассоциированные с иммунодефицитом лимфопролиферативные болезни.
6. Гистиоцитозы и новообразования из дендритных клеток.

Параллельно с поисками генетических маркеров делались попытки выявления прогностической значимости фенотипических проявлений заболевания, особенно при зрелоклеточных опухолях. Это сопровождалось созданием классификационных систем, определяющих стадию развития болезни, которая яв-

ляется предиктом продолжительности жизни (классификация Энн Арбор для определения стадии лимфом, классификации Rai, Binet — для хронического лимфолейкоза, Salmon & Dure, новая международная классификация — для множественной миеломы). Была установлена и подтверждена связь между стадией заболевания (т.е. объемом опухолевых клеток в организме) и продолжительностью жизни больного.

Кроме классифицирования по стадиям заболевания разработаны прогностические системы определения групп риска благоприятного, промежуточного или неблагоприятного прогноза (классификации по группам риска неблагоприятного прогноза). К их числу относят такие прогностические индексы, как Sokal для хронического миелолейкоза, международный прогностический индекс при лимфомах, миелодиспластическом синдроме.

**МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ  
НОВООБРАЗОВАНИЯ**

---

В 1951 г. Вильям Дамешек предложил объединить полицитемию, хронический мегакариоцитарный лейкоз и идиопатический миелофиброз вместе с хроническим миелолейкозом в группу хронических миелопролиферативных заболеваний по сходству клинических и морфологических свойств, а также на основании предположения об общей патогенетической природе этих заболеваний. В 2008 г. в ВОЗ-классификации термин «хронические миелопролиферативные заболевания» заменен на термин «миелопролиферативные новообразования». Это обусловлено открытием в 2005 г. молекулярного маркера гена *JAK2* киназы, общего для первичного (идиопатического) миелофиброза, истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии. Тем самым была установлена взаимосвязь всех хронических миелопролиферативных лейкозов с мутационными реаранжировками тирозинкиназных генов.

Миелопролиферативные новообразования (ВОЗ, 2008) включают 8 заболеваний (\* — изменены или введены новые дополнительные диагностические критерии ВОЗ, 2008):

1. Хронический миелолейкоз *BCRABL1*-позитивный (ХМЛ).
2. Хронический нейтрофильный лейкоз (ХНЛ).
3. Истинная полицитемия\* (ИП).
4. Первичный миелофиброз (ранее идиопатический миелофиброз)\* (ПМФ).
5. Эссенциальная тромбоцитемия\* (ЭТ).
6. Хронический эозинофильный лейкоз\* (ХЭЛ).
7. Мастоцитоз\*.

8. Миелопролиферативное новообразование неклассифицируемое.

Мутационные реаранжировки тирозинкиназных генов при миелопролиферативных заболеваниях включают:

**ХМЛ** – *ABL1* (Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1);

**ИП** – *JAK2V617F* (Janus kinase 2 ген – молекулярный дефект 9 хромосомы в локусе 9q24 с заменой аминокислоты валин на фенилаланин в положении 617), *JAK exon 12*;

**ПМФ** – *JAK2V617F*, *MPN W151L/K*;

**ЭТ** – *JAK2V617F*, *MPN W151L/K*;

**мастоцитоз** – *KIT D816V*.

Каким образом одна мутация гена *JAK2* может проявляться тремя фенотипами заболеваний в виде истинной полицитемии, первичного миелофиброза, эссенциальной тромбоцитемии? На сегодняшний день существует два объяснения этого феномена. Первое основано на различии в аллельной нагруженности мутации (гомозиготный и гетерозиготный статус мутации). Существует мнение, что ИП, ЭТ и ПМФ – это одна болезнь, а фенотипические проявления зависят от дозы гена. Гомозиготную мутацию определяют в 30% случаев при истинной полицитемии, в 17% – при первичном миелофиброзе, и только в 5% – при эссенциальной тромбоцитемии. Второе объяснение связано с тем, что *JAK2* мутация может быть вторичным событием по отношению к ранее состоявшемуся генетическому дефекту, который предрасполагает к этой мутации и определяет фенотип клинических проявлений заболевания.

Миелопролиферативные новообразования – классические хронические лейкозы, возникающие вследствие приобретенных, спорадических нарушений гемопоэза в результате соматической мутации на уровне ГСК. Мутация на уровне ГСК приводит к неограниченной пролиферации этой клетки, потомки которой дифференцируются по всем росткам кроветворения. Существуют наследственные формы миелопролиферативных новообразований – семейные эритремия и тромбоцитемия.

Кроме молекулярно-генетических данных, важнейшую роль в диагностике миелопролиферативных новообразований

играет гистологическое исследование костного мозга с оценкой линейных проявлений пролиферации, способности клеток к вызреванию, топографии и морфологии мегакариоцитов, состояния ретикулинового/коллагенового фиброза в сочетании с клинико-лабораторными данными.

Открытие молекулярно-генетического патогенеза миело-пролиферативных новообразований привело к созданию препаратов молекулярно-биологического действия — ингибиторов тирозинкиназ. Первым из них был иматиниб мезилат — ингибитор *BCR-ABL1* тирозинкиназы для лечения хронического миелолейкоза. В настоящее время ведутся клинические испытания ингибиторов *JAK2*-тирозинкиназы для лечения ПМФ, ИП, ЭТ. До создания ингибиторов тирозинкиназ лечение всех миело-пролиферативных заболеваний включало в качестве потенциально излечивающей технологии аллогенную трансплантацию костного мозга, а в качестве традиционной химиотерапии — применение гидроксикарбамида, иммунотерапии — интерферона альфа.

### **12.1. Хронический миелолейкоз *BCRABL1*-позитивный**

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — клональное миело-пролиферативное новообразование, возникающее в результате специфической хромосомной аномалии на уровне ГСК —  $t(9;22)(q34;q11)$  с образованием химерного гена *BCRABL1*, кодирующего специфический белок — тирозинкиназу p210. Данная транслокация —  $t(9;22)$  — была первым генетическим маркером, обнаруженным при гемобластозах, и получила собственное название — филадельфийской (Ph) хромосомы (от названия города Филадельфия).

Заболеваемость ХМЛ составляет 1–2 на 100 тыс. населения. По данным многолетних эпидемиологических исследований в Нижегородской области, заболеваемость ХМЛ равна 0,7–1 на 100 тыс. населения в год, медиана возраста пациентов на момент установления диагноза приближается к 60 годам.

Этиология заболевания не известна. Этиологическими факторами признают радиационное излучение и генетическую предрасположенность.

На момент установления диагноза число Ph-положительных клеток при цитогенетическом исследовании костного мозга составляет 95% и более. Лейкемическая стволовая клетка с Ph-хромосомой сохраняет способность дифференцироваться по всем направлениям гемопоэза, т.е. все кроветворение и, следовательно, все зрелые клетки периферической крови становятся ее потомками. При этом гиперплазия преимущественно затрагивает клетки гранулоцитарного ряда в костном мозге. Это ведет к лейкоцитозу в периферической крови за счет всех форм клеток — от миелобластов до сегментированных нейтрофилов, базофилов и эозинофилов. Затем наступает миелоидная инфильтрация (метаплазия) селезенки и печени.

**Клинические проявления.** В течении ХМЛ выделяют хроническую фазу, фазу акселерации и фазу трансформации во вторичный острый лейкоз, называемую бластным кризом. На момент установления диагноза в 85% случаев имеет место хроническая фаза, в 10% — фаза акселерации, в 5% — фаза бластного криза.

Клинические проявления заболевания включают:

- гиперпластический синдром: в анализе периферической крови лейкоцитоз выше  $11,0 \times 10^9/\text{л}$  за счет гранулоцитов — всех переходных форм клеток нейтрофильного ряда, с базофильно-эозинофильной ассоциацией (базофилов больше 1%, эозинофилов больше 4%); тромбоцитоз; увеличение селезенки и/или печени; с наличием симптомов интоксикации (субфебрилитет, похудание, ночные поты) или без них;

- симптомы недостаточности костномозгового кроветворения (анемия, тромбоцитопения) при выраженной гиперплазии гранулоцитопоэза в костном мозге;

- гиперурикемия.

Приблизительно у 40% больных заболевание выявляют случайно при исследовании анализа крови. Наряду с этим бывают случаи, когда на момент установления диагноза имеет место очень высокий лейкоцитоз (больше  $200,0 \times 10^9/\text{л}$ ), селезенка до-

стигает огромных размеров (спускается в малый таз), выражены проявления мочекишлого диатеза с уратной нефропатией, а также определяются анемия и тромбоцитопения. Такие симптомы свидетельствуют о выраженной стадии болезни, т.е. позднем установлении диагноза. В период до антитирозинкиназной терапии такие проявления болезни служили предиктором короткой выживаемости, т.е. обозначали принадлежность больного к категории высокого риска неблагоприятного прогноза.

**Критерии диагноза:**

1. Лейкоцитоз за счет клеток гранулоцитарного ряда, с повышением количества эозинофилов и базофилов, снижение содержания щелочной фосфатазы в лейкоцитах периферической крови.

2. Гиперурикемия по данным биохимического исследования сыворотки крови.

3. Уровень  $t(9;22)$  95% и больше по результатам стандартной цитогенетики в метафазных пластинках.

4. Транскрипт *BCRABL1* в сыворотке крови по данным количественной ПЦР (в реальном времени — до 100%) или качественной.

**Критерии хронической фазы:** нет ни одного из критериев фазы акселерации.

**Критерии фазы акселерации** (ВОЗ, 2008) — перехода из хронической фазы в бластный криз:

1. Бластов в периферической крови или в костном мозге по данным миелограммы 10–19%.

2. Базофилов 20% и более.

3. Тромбоцитопения  $<100 \times 10^9$ /л, не связанная с терапией.

4. Тромбоцитоз  $>1000 \times 10^9$ /л, не отвечающий на терапию.

5. Увеличение селезенки, лейкоцитоз, не отвечающие на терапию.

6. Цитогенетические признаки клональной эволюции — появление дополнительных генетических аномалий, отсутствующих на момент установления диагноза.

**Критерии бластного криза** (ВОЗ, 2008):

1. Бластов в периферической крови или в костном мозге 20% и более.

## 2. Экстрamedулярная миелоидная гематосаркома.

В 50% случаев бластный криз у больных ХМЛ развивается сразу после хронической фазы заболевания, минуя фазу акселерации. Приблизительно в 70% случаев имеет место миелоидный тип дифференцировки бластных клеток, в 30% — лимфобластный.

Помимо определения фазы заболевания в момент установления диагноза принято констатировать **категорию риска неблагоприятного прогноза**. Под неблагоприятным прогнозом подразумевают ожидаемую короткую продолжительность жизни больного. Существуют два подхода к определению группы риска: с учетом количества неблагоприятных признаков (по Н.Д. Хорошко) или расчет по формулам, предложенным Sokal et al. (1984) и Hasford et al. (1998) (табл. 12.1).

Таблица 12.1

### Способы определения риска неблагоприятного прогноза при ХМЛ

Способ	Расчет	Риск неблагоприятного прогноза
По Н.Д. Хорошко (1996)	Лейкоцитоз >200 тыс./мкл; Hb <90 г/л; гипертромбоцитоз >500 тыс./мкл; тромбоцитопения <100 тыс./мкл; спленомегалия более +10 см; гепатомегалия более +5 см; бластемия >3%; бласты + промиелоциты >20%; базофилия >10%	0–1 признака – низкий; 2–3 признака – промежуточный; более 3 признаков – высокий
По Sokal et al. (1984)	$0,0116 \times (\text{возраст в годах} - 43,4) + 0,0345 \times (\text{селезенка} - 7,51) + 0,188 [(\text{число тромбоцитов} : 700)^2 - 0,563] + 0,0887 \times (\text{бластные клетки} - 2,10)$	<0,8 – низкий; 0,8–1,2 – промежуточный; >1,2 – высокий
По Hasford et al. (1998)	0,666, если возраст $\geq 50$ лет + 0,042 $\times$ селезенка + 1,0956, если число тромбоцитов $> 1500 \times 10^9 / \text{л}$ + 0,0584 $\times$ бласты + 0,20399, если число базофилов >3% + 0,0413 $\times$ эозинофилы $\times 100$	$\leq 780$ – низкий; 781–1480 – промежуточный; >1480 – высокий

Таблица 12.2

## Медикаментозные средства для лечения ХМЛ

МНН (патентованное лекарственное средство)	Форма выпуска	Доза	Ожидаемый результат лечения	Токсические эффекты	
				гематологические	негематологические
Гидроксимочевина (гидроксикарбамид, гидроксисурия, гидрелиталир) – цитостатик, алкилирующий агент	500 мг (капс.) № 100	0,5–4 г/сут внутрь	ЧГО, ПГО	Лейкопения, мегалобластическая анемия, тромбоцитопения	Диспепсические явления, кожные аллергические реакции, редко стоматит
Интерферон-альфа (реаферон, интераль, реалдирон, роферон)	1, 3, 5, 6 млн. МЕ (амп.)	5 млн. МЕ/м <sup>2</sup> ·сут п/к	ЧГО, ПГО, ЧЦО, ПЦО	Анемия, нейтропения, тромбоцитопения	Гриппоподобный синдром, апатия, депрессия, аутоиммунный тиреоидит
Иматиниб (гливек) – ИТК 1-й линии	100 мг (капс.) № 120	400–800 мг/сут внутрь	ПГО, ПЦО, БМО, ПМО	Тромбоцитопения, нейтропения, анемия	Отеки (задержка жидкости), тошнота, рвота, мышечные спазмы, миелно-скелетные боли, понос, сыпь

Нилотиниб (таблетки) – ИТК 2-й линии	400 (300) мг (капс.)	600–800 мг/сут внутрь	ПГО, ПЦО, БМО, ПМО	Тромбоцитопения, нейтропения, анемия	Гепатотоксичность, кардиологические осложнения (удлинение QT)
Дазатиниб (спрайсел) – ИТК 2-й линии	20, 50, 70 мг (табл.)	100–140 мг/сут	ПГО, ПЦО, БМО, ПМО	Тромбоцитопения, нейтропения, анемия	Плевральный выпот, диарея

Примечания: ЧГО – частичный гематологический ответ, улучшение показателя крови, но нет полного гематологического ответа; критерии ответа – см. таблицу 12.3.

**Лечение ХМЛ** включает различные виды противоопухолевой терапии (табл. 12.2) и сопроводительное лечение.

*Противоопухолевая терапия:*

1. Противоопухолевая химиотерапия (ХТ): гидроксикарбамид, малые дозы цитозара, цитозар-содержащие программы ПХТ.

2. Иммунотерапия: интерферон-альфа.

3. Молекулярно-биологическая терапия ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) первой линии — иматиниб (гливек), второй линии — нилотиниб (тасигна), дазатиниб (спрайсел).

4. Аллогенная трансплантация костного мозга и/или ГСК.

*Сопроводительное лечение* включает:

- при гиперурикемии — аллопуринол по 0,3 г/сут, гидратационная терапия — прием жидкости до 2 л/сут;

- коррекцию проявлений гематологической и негематологической токсичности противоопухолевой терапии;

- коррекцию нарушений функции кроветворения, обусловленных опухолевым поражением костного мозга, в фазе акселерации и бластного криза.

С учетом 10-летнего опыта использования ИТК первого поколения гливека, специфического блокатора тирозинкиназной активности онкобелков, кодируемых геном *BCR-ABL1*, приведшего к значительному прогрессу в лечении ХМЛ, в 2009 г. был опубликован обзор по современному состоянию проблемы ХМЛ и рекомендации European Leukemia Net (ELN) по лечению больных. Рекомендации по лечению больных включают критерии возможных результатов терапии (гематологического, цитогенетического и молекулярного ответов), критерии оценки общего ответа на лечение иматинибом в первой линии терапии (табл. 12.3) и рекомендации по лечению ХМЛ в целом (рис. 12.1).

***Критерии ответа ХМЛ на терапию ИТК:***

Гематологический ответ:

*полный (ПГО)* — лейкоциты  $<10 \times 10^9/\text{л}$ ; базофилы  $<5\%$ ; в лейкоцитарной формуле нет миелоцитов, промиелоцитов, миелобластов; число тромбоцитов  $<450 \times 10^9/\text{л}$ ; селезёнка не пальпируется.

Таблица 12.3

**Оценка общего ответа на иматиниб в первой линии лечения ранней хронической фазы (ELN, 2009)**

Оцениваемый период, мес	Ответ			
	Оптимальный	Субоптимальный	Неудача лечения	Предостерегающие признаки
3	ПГО/МЦО (Ph+ ≤65%)	ЦО нет (Ph >95%)	Менее чем ПГО	НП
6	ЧЦО (Ph+ ≤35%)	Менее чем ЧЦО (Ph+ >35%)	Нет ЦО (Ph+ >95%)	НП
12	ПЦО	ЧЦО (Ph+ 1–35%)	Менее чем ЧЦО (Ph+ >35%)	Менее чем БМО
18	БМО	Менее чем БМО	Менее чем ПЦО	НП
В любой период лечения	Стабильный или нарастающий БМО	Потеря БМО, мутации	Потеря ПГО; потеря ПЦО; мутации; КХА/Ph+	Повышение уровня транскрипта; КХА/Ph–

Примечания: КХА/Ph+ клональные хромосомные аномалии в Ph+ клетках; КХА/Ph– клональные хромосомные аномалии в Ph– клетках; НП – не применимо.

Цитогенетический ответ:

*полный (ПЦО)* – 0% Ph+ метафаз;

*частичный (ЧЦО)* – 1–35% Ph+ метафаз;

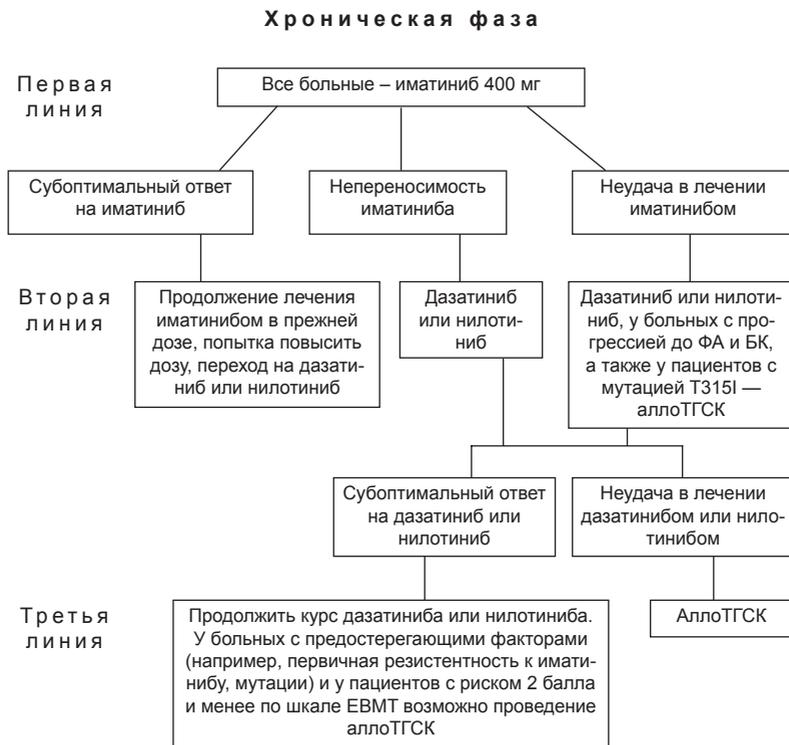
*малый (МЦО)* – 36–65% Ph+ метафаз;

*минимальный (минЦО)* – 66–95% Ph+ метафаз;

*отсутствие ЦО* – более 95% Ph+ метафаз.

Молекулярный ответ:

*большой молекулярный ответ (БМО)* – отношение *BCR-ABL* к *ABL* (или другим конститутивным генам) 0,1% и менее по международной шкале;



### Фаза акселерации или бластного криза

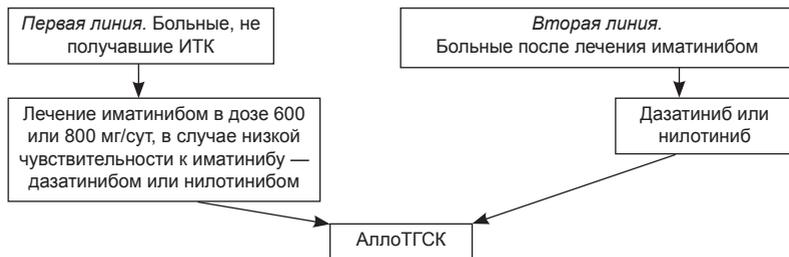


Рис. 12.1. Рекомендации по лечению ХМЛ (ELN, 2009)

*полный молекулярный ответ (ПМО)* — мРНК *BCR-ABL* не определяется методом количественной ПЦР в реальном времени и/или методом ПЦР с вложенными праймерами в двух последовательно взятых образцах крови адекватного качества (чувствительность более  $10^4$ ).

## 12.2. Первичный миелофиброз

Первичный миелофиброз (ПМФ), или идиопатический миелофиброз, — хроническое клональное миелопролиферативное новообразование, характеризующееся пролиферацией в костном мозге преимущественно мегакариоцитов и гранулоцитов с разрастанием в финале болезни соединительной ткани и развитием экстрамедуллярного кроветворения.

Частота возникновения ПМФ составляет 0,5–1,5 на 100 тыс. населения в год. В качестве этиологических факторов документированы бензол, ионизирующее излучение.

В процессе эволюции болезни выделяют префибротическую фазу, характеризующуюся гиперклеточным костным мозгом с отсутствием или минимальным ретикулиновым фиброзом, и фибротическую фазу с выраженным ретикулиновым или коллагеновым фиброзом в костном мозге и даже остеомиелосклерозом.

**Клинические проявления.** К самым частым симптомам ПМФ, выявляемым более чем у 50% пациентов, относятся слабость, увеличение селезенки, печени. При этом в анализе крови могут быть анемия различной степени тяжести, незначительный лейкоцитоз (до  $30,0 \times 10^9/\text{л}$ ) с наличием незрелых форм гранулоцитов в формуле крови, тромбоцитоз. Реже (с частотой от 10 до 50%) встречается малосимптомное течение, включающее похудание, ночные поты, кровотечения, боли в селезенке, лейкопению, тромбоцитопению. В редких случаях (<10%) возникают гипонатриемические периферические отеки, портальная гипертензия и желтуха вследствие нарушения функции печени, селезенки из-за миелоидной метаплазии, лимфоаденопатия, мочекислый диатез по причине повышенного распада клеток крови.

Прогрессирование болезни может иметь клиническую картину бластной трансформации с появлением бластов в крови, костном мозге, очагов бластной инфильтрации в органах и тканях. Чаще прогрессия манифестирует углублением цитопении, нарастающим увеличением печени, селезенки, с возможным вторичным гемолизом.

**Критерии диагноза (ВОЗ, 2008).** Требования к диагнозу: наличие всех трех больших и двух малых критериев.

*Большие критерии:*

1. Наличие мегакариоцитарной пролиферации и атипии, обычно сопровождающихся ретикулиновым и/или коллагеновым фиброзом, или, при отсутствии значительного ретикулинового фиброза, мегакариоцитарные изменения должны сопровождаться гиперклеточным костным мозгом с гранулоцитарной пролиферацией и часто сниженным эритропозом.

2. Отсутствие критериев истинной полицитемии, *BCRABL1+* ХМЛ, миелодиспластического синдрома или других миелопролиферативных новообразований.

3. Наличие *JAK2V617F* или других клональных маркеров (*MPN W151L/K*) или, при отсутствии клональных маркеров, отсутствие подтверждений, что фиброз или другие изменения вторичны по отношению к инфекциям, аутоиммунным или другим хроническим воспалительным заболеваниям, волосатоклеточному лейкозу или другим лимфопролиферативным новообразованиям, метастазам рака в костный мозг или токсической миелопатии.

*Малые критерии:*

1. Лейкоэритробластоз (наличие незрелых форм гранулоцитов и ядродержащих эритроцитов, избыток ретикулоцитов) в периферической крови.

2. Анемия.

3. Повышение ЛДГ.

4. Спленомегалия.

**Лечение.** При малосимптомном течении ПМФ показано динамическое наблюдение. При отсутствии выраженной цитопении, прежде всего анемии, лечение не проводят. При гиперурикемии назначают аллопуринол в дозе 0,3 мг/сут. При анемии

используют анаболические стероиды 2–4 мг/кг в сутки в течение 3–6 месяцев с последующей отменой. Если нет улучшения, применяют трансфузии ЭМ. При гемолитическом характере анемии может быть выполнена спленэктомия.

Излечивающим методом является аллогенная трансплантация ГСК, однако пока еще сохраняются высокие показатели летальности, связанной с процедурой.

При наличии выраженных экстрамедуллярных очагов кроветворения, сплено- и гепатомегалии, гипертромбоцитозе показана химиотерапия. Применяют препараты гидроксимочевины (гидроксикарбамид, гидреа-литалир, гидроксуреа 0,5–1,0 г/сут) с целью уменьшения органомегалии и поддержания показателей крови, близких к норме.

### 12.3. Истинная полицитемия

Истинная полицитемия (ИП) — хроническое клональное миелопролиферативное заболевание, характеризующееся абсолютным повышением количества эритроцитов в периферической крови, повышением общего объема циркулирующей крови, нередко лейкоцитозом, гипертромбоцитозом, увеличением селезенки и частыми тромбозами мозговых и коронарных сосудов.

Частота возникновения заболевания составляет 0,7–2,6 на 100 тыс. населения в год в Европе и Северной Америке, несколько чаще болеют мужчины. Медиана возраста на момент установления диагноза — 60 лет.

Непосредственные причины заболевания неизвестны. Существуют сообщения о генетической предрасположенности в некоторых семьях, о роли ионизирующей радиации и токсических агентов. Наиболее частой генетической аномалией при ИП является соматическая мутация *Janus 2 kinase gene (JAK2 V617F)*. В результате данной мутации возникает гиперплазия не только эритроидной, но и гранулоцитарной и мегакариоцитарной линий дифференцировки с развитием так называемого панмиелоза. Несмотря на то, что эта мутация встречается

более чем у 95% пациентов с ИП, она неспецифична и имеет место при других миелопролиферативных новообразованиях. Клетки с *jak2* мутацией имеют гиперчувствительность к ростовым факторам (Г-КСФ) и эндогенному ЭПО. Отличительной особенностью гемопоэза при ИП является способность клетки-предшественницы гемопоэза образовывать эритроидные колонии в отсутствие экзогенного эритропоэтина. Получение эндогенных эритропоэтин-независимых колоний (ЭЭК) служит одним из способов отличить истинную полицитемию от вторичного эритроцитоза. На момент установления диагноза цитогенетические аномалии обнаруживают у 20% больных. К числу наиболее часто встречающихся относят трисомии 8 (+8), 9 (+9) хромосом, делеции 20 (del20(q)), 13 (del(13q)) и 9 (del(9p)) хромосом. В поздних стадиях болезни частота хромосомных аномалий достигает 80–100%.

Истинная полицитемия из гемобластозов имеет самый благоприятный прогноз, продолжительность жизни превышает 10 лет.

**Клиническая картина.** В течении ИП выделяют три фазы:

1) преполицитемическую — с пограничным или умеренным эритроцитозом;

2) собственно полицитемическую — развернутая картина заболевания со значительным эритроцитозом;

3) постполицитемический миелофиброз (пост-ИП-МФ) с цитопениями, включая анемию, неэффективный гемопоэз, фиброз костного мозга, с экстрамедуллярным кроветворением и гиперспленизмом.

Клинические проявления ИП обусловлены избыточным количеством эритроцитов в циркуляторном русле и связанными с этим артериальной гипертензией и сосудистыми поражениями вен и артерий. В их число входят тромбозы глубоких вен, миокардиальная ишемия и инфаркты, а также мезентериальные тромбозы, тромбоз селезеночной и портальной вен (синдром Бадди Хиари). В анамнезе или после установления диагноза весьма типичны головные боли, головокружение, зрительные нарушения, парестезии, покалывание, острые жгучие боли в кончиках паль-

цев, снимаемые аспирином (эритромелалгии), кожный зуд после мытья, покраснение кожи и слизистых до багрово-цианотичных оттенков (плеторический синдром, или плетора). Может наблюдаться увеличение селезенки, печени. В периферической крови — эритроцитоз, повышение ОЦК за счет глобулярного объема, повышение гематокрита до 0,92, лейкоцитоз и тромбоцитоз.

**Диагностика** ИП предполагает исключение заболеваний с симптоматическим эритроцитозом, таких как хроническая обструктивная болезнь легких (хроническая гипоксия), опухоли почек с гиперсекрецией эритропоэтина, эндокринные заболевания с повышенной продукцией адренокортикотропного гормона, кортизола.

*Критерии диагноза ИП (ВОЗ, 2008).*

Большие критерии:

1. Гемоглобин  $\geq 185$  г/л у мужчин,  $\geq 165$  г/л у женщин.

2. *JAK2 V617F* или другие функционально схожие мутации *JAK2*.

Малые критерии:

1. Биопсия костного мозга: гиперклеточное состояние гемopoэтической ткани с панмиелозом — гиперплазия всех миелоидных ростков (эритропоэза, мегакариоцитопоэза, гранулоцитопоэза) с вытеснением жира.

2. Низкий уровень эндогенного ЭПО.

3. Образование эндогенных эритроидных колоний *in vitro*.

Диагноз достоверен при наличии одного или двух больших критериев и одного малого или одного большого и двух малых критериев.

*Критерии диагноза постполицитемического миелофиброза (пост-ИП-МФ) (ВОЗ, 2008).*

Необходимые критерии:

1. Наличие ранее документированного на основании критериев ВОЗ диагноза ИП.

2. Фиброз костного мозга 2–3-й или 3–4-й степени.

Дополнительные критерии (не менее двух):

1. Анемия или длительное отсутствие потребности в кровопусканиях или в циторедуктивной терапии для коррекции эритроцитоза.

2. Лейкоэритробластическая картина периферической крови (наличие незрелых гранулоцитов и эритробластов).

3. Спленомегалия (>5 см из-под края реберной дуги).

4. Наличие больше одного из трех конституциональных симптомов: потеря более 10% веса за 6 месяцев, ночные поты, необъяснимая лихорадка (>37,5°C).

**Лечение.** Рекомендации по лечению истинной полицитемии (Рабочая группа по изучению ИП):

1. Большинство больных с вновь диагностированной ИП подлежат лечению кровопусканиями с целью достижения уровня гематокрита не более 0,45, с последующим динамическим наблюдением за симптомами заболевания.

2. При индивидуализации терапии должен учитываться возраст пациентов. Лечение больных моложе 50 лет, без тромботических осложнений в анамнезе и тяжелого гипертромбоцитоза (<1000×10<sup>9</sup>/л) может быть ограничено только кровопусканиями в сочетании с терапией аспирином (или без него) в дозе 100–375 мг в день.

Пациентам старше 70 лет, с тромботическими осложнениями в анамнезе и тяжелым гипертромбоцитозом показана терапия миелосупрессивными препаратами. Больные 50–70 лет без тромботических осложнений и тяжелого гипертромбоцитоза получают лечение миелосупрессивными агентами или кровопусканиями, хотя при последнем виде лечения может увеличиваться риск тромботических осложнений.

3. Миелосупрессивным препаратом выбора является препарат гидроксимочевины (гидроксикарбамид, гидреа литалир).

4. В случаях гипертромбоцитоза возможно использование интерферона-альфа в дозе 3 млн. МЕ три раза в неделю.

## 12.4. Эссенциальная тромбоцитемия

Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) — хроническое клональное миелопролиферативное новообразование, проявляющееся гипертромбоцитозом выше 450×10<sup>9</sup>/л в сочетании с мегакариоцитарной гиперплазией костного мозга, при отсутствии

эритроцитоза, нейтрофильного лейкоцитоза и заболеваний, проявляющихся реактивным тромбоцитозом.

Достоверная частота ЭТ не известна, предполагаемая составляет 0,6–2,5 на 100 000 населения. Пик заболевания у мужчин приходится на возраст 50–60 лет, у женщин — на возраст 30 лет.

При ЭТ тромбоциты имеют множественные функциональные нарушения, которые не позволяют говорить о каких-то типичных нарушениях гемостаза. Клинически могут наблюдаться как кровотечения, так и тромбозы различных локализаций. Риск тромботических осложнений наиболее высок при количестве тромбоцитов более  $2000 \times 10^9/\text{л}$ . Самым частым исходом ЭТ является развитие вторичного посттромбоцитопенического миелофиброза.

Реактивные тромбоцитозы определяют как состояния с повышением количества тромбоцитов более  $450 \times 10^9/\text{л}$ , обусловленные рядом патологических состояний:

- хронические неинфекционные воспалительные процессы;
- острая или хроническая инфекция;
- период восстановления после употребления алкоголя или голодания;
- острый стресс;
- послеоперационный период;
- злокачественные новообразования;
- спленэктомия;
- дефицит железа в организме.

#### **Критерии диагноза ЭТ (ВОЗ, 2008):**

1. Длительный тромбоцитоз  $>450,0 \times 10^9/\text{л}$ .
2. По данным биопсии костного мозга повышение количества крупных, зрелых мегакариоцитов без значительной гранулоцитарной и эритрокариоцитарной пролиферации.
3. Отсутствие ВОЗ-критериев ИП, ПМФ, ХМЛ *BCRABL1+*, МДС или другого миелоидного новообразования.
4. Подтверждение *JAK2 V617F* мутации или других клональных маркеров; при отсутствии *JAK2 V617F* — исключение реактивного тромбоцитоза.

Для установления диагноза ЭТ необходимо наличие всех четырех критериев.

**Критерии диагноза посттромбоцитемического миелофиброза (ВОЗ, 2008):**

Необходимые критерии:

1. Наличие ранее документированного на основании критериев ВОЗ диагноза ЭТ.

2. Фиброз костного мозга 2–3-й или 3–4-й степени.

Дополнительные критерии (не менее двух).

1. Анемия (Hb ниже нормы на 20 г/л и более).

2. Лейкоэритробластическая картина периферической крови (наличие незрелых гранулоцитов и эритробластов).

3. Спленомегалия (>5 см из-под края реберной дуги).

4. Повышение ЛДГ.

5. Наличие более чем одного из трех конституциональных симптомов: потеря более 10% веса за 6 месяцев, ночные поты, необъяснимая лихорадка (выше 37,5°С).

**Лечение ЭТ.** При наличии тромбоцитоза у пациентов из группы низкого риска (молодой возраст, нет кардиоваскулярных факторов риска) показано наблюдение и назначение аспирина в дозе 50–75–100 мг/сут. Пациентам из группы высокого риска (возраст старше 60 лет или наличие кардиоваскулярных факторов риска) рекомендована циторедуктивная терапия с сочетанием с аспирином, в случаях тромбоцитоза более 1,5 млн/мкл — только циторедуктивная терапия. При симптомном тромбоцитозе в случаях тромбозов и кровотечений в анамнезе показана циторедуктивная терапия и аспирин, в случаях цереброваскулярной ишемии необходимы незамедлительная циторедукция, аспирин и тромбоцитозферез. В качестве препаратов циторедуктивной терапии используют гидроксикарбамид и интерферон-альфа.

**МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ/  
МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ  
И МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ**

---

---

**13.1. Миелодиспластические/  
миелопролиферативные новообразования**

ВОЗ-классификация опухолей гемопоэтической и лимфоидной ткани (2008) объединила клональные заболевания, имеющие на момент манифестации клинические, лабораторные и морфологические признаки, присущие как МДС, так и МПН, в группу миелодиспластических/миелопролиферативных новообразований:

- хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ);
- атипичский хронический миелолейкоз *bcrabl1*-отрицательный (аХМЛ);
- ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ);
- миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования неклассифицируемые.

При разнообразии вариантов МДС/МПН это не часто встречающиеся неоплазии гемопоэтической ткани. Клинические признаки их достаточно схожи. К общим для них проявлениям относятся:

- наличие спленомегалии и гепатомегалии;
- повышение в периферической крови числа морфологически и/или функционально диспластических клеток;
- содержание бластов в костном мозге и периферической крови ниже 20%;

- гиперклеточный костный мозг с пролиферацией клеток одного или более ростков миелопоэза;
- неэффективный гемопоэз по одному или более росткам кроветворения с цитопенией(ями) в периферической крови (анемия, нейтропения, тромбоцитопения).

Частота других признаков может варьировать.

Данные новообразования сопровождаются различными мутациями генов. В частности, у ряда больных ХММЛ и аХМЛ в кроветворных клетках выявлены мутации гена *JAK2*. При каждой из форм МДС/МПН отмечается тенденция к клональной эволюции и прогрессированию болезни с медианой выживаемости от нескольких месяцев до нескольких лет.

**Диагностические критерии ХММЛ (ВОЗ, 2008):**

1. Устойчивый моноцитоз в периферической крови (более  $1,0 \times 10^9/\text{л}$ ).
2. Отсутствие Ph-хромосомы или гена *BCRABL1*.
3. Отсутствие перестройки генов *PDGFRA* или *PDGFRB* (в случаях с эозинофилией).
4. Менее 20% бластов в периферической крови и костном мозге (в число бластов входят миелобласты, монобласты и про-моноциты).
5. Диспластические изменения в клетках одного или более ростков миелопоэза.

При отсутствии или минимальных признаках миелодисплазии диагноз ХММЛ устанавливают в следующих случаях:

- наличие приобретенных клональных или молекулярно-генетических аномалий в кроветворных клетках;
- устойчивый моноцитоз не менее 3 месяцев;
- отсутствие других причин для моноцитоза.

**Диагностические критерии аХМЛ (ВОЗ, 2008):**

1. Лейкоцитоз в периферической крови  $\geq 13,0 \times 10^9/\text{л}$ , с увеличением количества незрелых и зрелых нейтрофилов с выраженными признаками дизгранулопоэза.
2. Отсутствие Ph-хромосомы или гена *BCRABL1*.
3. Промиелоцитов, миелоцитов и метамиелоцитов  $\geq 10\%$ .
4. Базофилов  $< 2\%$ .

5. Отсутствие или минимальное увеличение абсолютно-го количества моноцитов (моноцитов  $<10\%$  в лейкоцитарной формуле).

6. Гиперклеточный костный мозг, пролиферация клеток гранулоцитарного ряда, дизгранулоцитопоз при наличии или отсутствии дизэритропоза и дизмегакариоцитопоза.

7. Бластов в периферической крови и костном мозге менее 20%.

**Лечение.** Излечивающим методом является аллогенная трансплантация ГСК. При ее невозможности проводятся синдромальное лечение с применением гидроксикарбамида, интерферона-альфа, трансфузии компонентов крови, противомикробная терапия по показаниям.

### 13.2. Миелодиспластические синдромы

Миелодиспластические синдромы (МДС) — гетерогенная группа клональных, прогрессирующих, необратимых заболеваний мультипотентной стволовой клетки, характеризующихся одно-, двух-, трехростковыми цитопениями в периферической крови и дисплазией хотя бы одной из линий миелопоэза (эритроцитарной, гранулоцитарной, мегакариоцитарной) с неэффективным гемопоэзом и повышенным риском трансформации в острый миелобластный лейкоз.

МДС — заболевание преимущественно пожилых людей. Без учета возраста заболеваемость составляет 3–5 на 100 000 населения в год, у лиц старше 70 лет — 20 на 100 000.

**Клиническая картина** заболевания обусловлена проявлениями изолированной или сочетанной (эритропоз, гранулоцитопоз, мегакариоцитопоз) костномозговой недостаточности различной степени выраженности. Больные страдают от анемии (Hb 100 г/л и ниже), рефрактерной к любым видам патогенетической терапии, требующей трансфузий эритроцитов; от гранулоцитопении (нейтрофилов  $2,0 \times 10^9/\text{л}$  и меньше) с инфекционно-воспалительными осложнениями; от тромбоцитопении ( $100,0 \times 10^9/\text{л}$  и ниже) с повышенной кровоточивостью.

Приблизительно у 30% больных заболевание трансформируется в острый миелоидный лейкоз.

**Минимальные диагностические критерии МДС (ВОЗ, 2008):** при наличии устойчивой рефрактерной цитопении, но неубедительных диагностических морфологических данных следующие цитогенетические аномалии могут приниматься во внимание как предполагаемые свидетельства МДС:

неустойчивые	устойчивые
-7 или del(7q-)	t(11;16)(q23;p13.3)
-5 или del(5q-)	t(3;21)(q26.2;p22.1)
i(17q)или t(17p)	t(1;3)(p36.3;q21.2)
-13 или del(13q-)	t(1;22)(p21;q23)
del(11q)	inv (3)(q21;q26.2)
del(12p) или t(12p)	t(6;9)(p23;q24)
del(9q)	другие
idic(X)(q13)	комплексные аномалии (3 и более)

В соответствии с минимальными диагностическими критериями МДС (ВОЗ, 2001, 2008), диагноз МДС устанавливают, когда 10% и более клеток по крайней мере одной миелоидной линии демонстрируют отчетливые признаки морфологической дисплазии кроветворения, и исключены все другие причины вторичной или транзиторной (преходящей) дисплазии (пищевой дефицит метаболитов гемопоэза, вирусные заболевания, лекарственная терапия и лечение ростовыми факторами, дефицит меди, отравление тяжелыми металлами и др.).

Признаки дисплазии эритропоэза, гранулоцитопоэза и тромбоцитопоэза (ВОЗ-классификация, 2008) представлены в приложении 4.

К наиболее частым видам МДС (табл. 13.1) относят неклассифицируемый вариант и рефрактерную анемию с избытком бластов (РАИБ).

Варианты МДС гетерогенны не только по своим проявлениям, но и по прогнозу выживаемости и трансформации в острый

Таблица 13.1

**Миелодиспластические синдромы (ВОЗ, 2008)**

Заболевания	Изменения в периферической крови	Изменения в костном мозге
Рефрактерная цитопения с однолинейной дисплазией: рефрактерная анемия рефрактерная нейтропения рефрактерная тромбоцитопения	1- или 2-линейная цитопения, нет бластов или их <1%	≥10% клеток с признаками дисплазии в одной из линий миелопоэза, <5% бластов, <15% кольцевидных сидеробластов
Рефрактерная анемия с кольцевидными сидеробластами	Анемия, бластов нет	≥15% кольцевидных сидеробластов, только эритроидная дисплазия, <5% бластов
Рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией	Цитопения (одноростковая и более), нет бластов или их <1%, нет палочек Ауэра, <1,0×10 <sup>9</sup> /л моноцитов	≥10% клеток с признаками дисплазии в 2 линиях миелопоэза и больше, <5% бластов, нет палочек Ауэра, ±15% кольцевидных сидеробластов
Рефрактерная анемия с избытком бластов (тип 1)	Цитопения (одноростковая и больше), <5% бластов, нет палочек Ауэра, <1,0×10 <sup>9</sup> /л моноцитов	Одно- или мультилинейная дисплазия, 5–9% бластов, нет палочек Ауэра
Рефрактерная анемия с избытком бластов (тип 2)	Цитопения (одноростковая и больше), 5–9% бластов, палочки Ауэра±, <1,0×10 <sup>9</sup> /л моноцитов	Одно или мультилинейная дисплазия, 10–19% бластов, палочки Ауэра±
Миелодиспластический синдром	Цитопения (одноростковая	Отчетливая дисплазия менее чем в 10% клеток

Заболевания	Изменения в периферической крови	Изменения в костном мозге
неклассифицируемый	и больше), $\leq 1\%$ бластов	одной из линий миелопоэза в сочетании с цитогенетическими аномалиями, предполагаемыми как свидетельства МДС, $< 5\%$ бластов
Миелодиспластический синдром с изолированной del(5q)	Анемия, нормальное или повышенное число тромбоцитов, нет бластов или их $< 1\%$	Наличие мегакариоцитов с гипобарными ядрами, $< 5\%$ бластов, изолированная del(5q), нет палочек Ауэра

лейкоз. Для прогноза выживаемости предложены различные прогностические системы (табл. 13.2, 13.3).

**Лечение.** Эффективная медикаментозная терапия МДС не разработана. Единственным методом, позволяющим существенно увеличить продолжительность жизни больных, служит аллогенная ТГСК, которая зачастую невозможна в связи с пожилым возрастом больных и отсутствием идентичного родственного донора.

В основе лечения МДС лежит заместительная терапия компонентами крови. Эритроцитарную массу используют при трансфузионно-зависимой анемии. Профилактических трансфузий тромбоцитов следует избегать для предупреждения иммунизации.

Витаминотерапия (витамины С, группы В), гормоны (глюкокортикоиды и андрогены), даназол не оправдали себя в лечении МДС.

В случаях содержания эндогенного ЭПО ниже 200 (500) мМЕ/мл и отсутствия избытка бластов с целью стимуляции эритропоэза возможно использование рЭПО в дозе 150 МЕ/кг три раза в неделю или 40 тыс. МЕ один раз в неделю.

Таблица 13.2

**Международный прогностический индекс риска (IPSS)  
для МДС (ВОЗ, 2008)**

Прогностические признаки	Индекс				
	0	0,5	1	1,5	2,0
Кол-во бластов в костном мозге, %	Менее 5	5–10	–	11–19	20–30*
Кариотип**	Благоприятный	Промежуточный	Неблагоприятный	–	–
Цитопения***	0–1	2–3	–	–	–

Примечания: \* – соответствует критериям ОМЛ; \*\* – кариотип: благоприятный (нормальный,  $-Y, del(5q), del(20q)$ ); неблагоприятный (комплексных аномалий более 3, дефекты хромосомы 7); промежуточный (все другие аномалии кариотипа); \*\*\* – критерии цитопении:  $Hb < 100$  г/л, нейтрофилов  $< 1,8 \times 10^9$ /л, тромбоцитов  $< 100,0 \times 10^9$ /л (за каждый критерий начисляется один балл).

Таблица 13.3

**Группы риска МДС в соответствии с IPSS, частота встречаемости, выживаемость**

Риск по IPSS	Индекс по IPSS	Частота встречаемости, %	Трехлетняя выживаемость, %
Низкий	0	16	60
Промежуточный-1	0,5–1,0	24	34
Промежуточный-2	1,5–2,0	24	16
Высокий	>2,0	36	4

С целью выведения избытка железа показаны хелаторы железа – деферазирокс (эксиджад), дефероксамин (десферал).

Отношение к химиотерапии при МДС неоднозначное. Реально существуют два подхода: проведение традиционной для

острых миелоидных лейкозов химиотерапии или использование программ минимальной химиотерапии с включением препаратов, способных влиять на дифференцировку кроветворных клеток. К последним относят производные ретиноевой кислоты — третиноин (весаноид), а из цитостатиков — цитозин-арабинозид (курсы малых доз цитозара), этопозид, алкеран.

В связи с отсутствием какого-либо эффективного вида медикаментозной терапии МДС в настоящее время делаются попытки использования препаратов, влияющих на возможные патогенетические механизмы развития неэффективного гемопоэза. В их число входят: индукция дифференцировки патологического клона (циторабин, производные ретиноевой кислоты), иммуносупрессивное воздействие на гемопоэз при гипопластических вариантах (циклоспорин А, антитимоцитарный глобулин), угнетение ангиогенеза (талидомид, ленолидомид), препараты эпигенетической терапии, гипометилирующие агенты (децитабин, 5-азациитидин), различные комбинации указанных методов.

**ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ И РОДСТВЕННЫЕ  
ИМ НОВООБРАЗОВАНИЯ ИЗ КЛЕТОК-  
ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ**

---

---

**14.1. Общие сведения: определение понятия,  
клиника, диагностика, стадирование, принципы  
терапии**

Термин «острый лейкоз» введен в 1889 г. Вильгельмом Эбштайном, чтобы разделить быстро развивающиеся со смертельным исходом и относительно медленно текущие хронические лейкозы. Термином «острый лейкоз» обозначают опухолевое новообразование гемопоэтической ткани с первичным поражением костного мозга, морфологическим субстратом которого является бластная клетка.

ФАВ-классификация острых лейкозов (1976, 1982) подразделила их на острые лимфобластные и острые нелимфобластные (миелоидные). ВОЗ-классификация 1999 г. закрепила приоритетность распределения всех опухолей кроветворения, включая острые лейкозы, по принадлежности к отделу кроветворения на миелоидные и лимфоидные.

ВОЗ-классификация (2008) выделила три категории острых лейкозов:

- острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) и родственные новообразования из клеток-предшественников;
- острые лейкозы неопределенной дифференцировки (недифференцируемые и со смешанным фенотипом);
- лимфоидные новообразования из клеток-предшественников — острые В- или Т-лимфобластные лейкозы/лимфомы.

У взрослых по частоте встречаемости преобладают ОМЛ, составляя 2,5–3 на 100 000 населения, средний возраст на момент установления диагноза — 65 лет. У детей самым частым онкологическим новообразованием является ОЛЛ.

**Клинические проявления.** При всем многообразии морфологических, иммунологических и молекулярно-генетических вариантов острых лейкозов клинические проявления их малоспецифичны и обусловлены недостаточностью костномозгового кроветворения и признаками опухолевого роста в организме.

Нормальная гемопоэтическая ткань замещается опухолевыми клетками, состоящими из стволовых клеток опухоли и «зрелых» опухолевых клеток, которые завершили свою дифференцировку на уровне клеток с морфологией бластов. В результате возникают анемия, нейтропения и тромбоцитопения различных степеней тяжести с соответствующими клиническими проявлениями. Они, как правило, и служат поводом для обращения за медицинской помощью.

Абсолютный критерий острого миелоидного лейкоза — наличие более 20% бластных клеток в пунктате костного мозга по данным миелограммы. При некоторых острых лейкозах, ассоциированных с устойчивыми цитогенетическими аномалиями, процент бластных клеток для установления диагноза не имеет определяющего значения.

Основанием для проведения пункции костного мозга служит либо обнаружение бластных клеток в периферической крови (бластемия), либо факт панцитопении, требующий уточнения генеза. Кроме бластной инфильтрации костного мозга, при остром лейкозе может иметь место экстрамедуллярная лейкемия (лимфоаденопатия, сплено-, гепатомегалия, инфильтрация любых органов и тканей).

Избыток опухолевых клеток с их постоянным распадом становится причиной гиперурикемии. Большой объем опухолевых клеток может сочетаться с наличием симптомов опухолевой интоксикации: похуданием, ночными потами, субфебрильной лихорадкой.

В зависимости от функциональных особенностей клеток специфических рядов дифференцировки острые лейкозы могут

иметь некоторые специфические проявления. В частности, для острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ) характерен выраженный геморрагический синдром с развитием ДВС. Бластные клетки с морфологией промиелоцитов (обильная зернистость в цитоплазме) содержат большое количество биологически активных веществ и ферментов. При разрушении бластов эти вещества выходят в сосудистое русло, запуская процессы активации системы гемостаза. Для острого миеломонобластного и монобластного лейкоза характерен гиперпластический гингивит. Острый Т-лимфомобластный лейкоз из клеток-предшественников сопровождается наличием опухолевого роста в средостении (в тимусе).

**Алгоритм установления диагноза острого лейкоза:**

1. Клинический анализ крови с выявлением и установлением степени тяжести анемии, нейтропении, тромбоцитопении.

2. Пункционное исследование костного мозга с целью:

- подсчета процента бластных клеток посредством миелограммы (морфологическое исследование);

- проведения цитохимических реакций для определения миелоидной или лимфоидной дифференцировки бластных клеток;

- иммунофенотипирования посредством проточной цитофлюориметрии с антителами против антигенов В-клеточной, Т-клеточной, миелоидной дифференцировки, антигенов ранних клеток-предшественников (стволово-клеточных) для иммунологического подтверждения типа дифференцировки бластных клеток;

- цитогенетического исследования клеток костного мозга методом стандартной цитогенетики в метафазных пластинках для установления возможных аномалий кариотипа;

- проведения FISH или ПЦР в реальном времени (клеток костного мозга или периферической крови) для идентификации предполагаемых генетических аномалий, ассоциированных с данным вариантом острого лейкоза.

3. Определение объема опухолевых клеток в организме (наличия или отсутствия экстрамедуллярной лейкемии) посредством:

- исследования функции внутренних органов;
- визуальных методов диагностики (УЗИ, лучевая, магнитно-резонансная томография) для выявления органомегалии (симптом «+ткань»);
- люмбальной пункции с исследованием клеточного и биохимического состава ликвора.

4. Определение биологической активности опухолевых клеток: ЛДГ, СРБ.

**Стадирование острого лейкоза.** Состояние болезни на момент установления диагноза носит название *первой атаки*.

Исходами терапии острого лейкоза могут быть: *ремиссия* заболевания (длительность ее более 5 лет — выздоровление), *ранняя летальность* (смерть в период первого, второго курса химиотерапии) или *первичная резистентность* (отсутствие ремиссии после двух курсов химиотерапии).

В случае возобновления опухолевого роста после периода ремиссии констатируют *рецидив (вторую атаку)* острого лейкоза.

В связи с появлением возможности идентификации опухолевых клеток не только на основании морфологических методов, но и посредством иммунологических, цитогенетических и молекулярно-биологических методов выделяют несколько разновидностей ремиссии острого лейкоза.

Критерии *гематологической ремиссии*:

- бластоз костного мозга по данным миелограммы меньше 5% при наличии клеток всех линий кроветворения с признаками вызревания;

- восстановление показателей периферической крови (гемоглобин больше 100 г/л, лейкоцитов больше  $1,5 \times 10^9$ /л, тромбоцитов больше  $100,0 \times 10^9$ /л);

- отсутствие бластов в периферической крови, отсутствие экстрамедуллярных очагов лейкемического роста.

*Цитогенетическая ремиссия* предполагает восстановление нормального кариотипа в случаях выявления цитогенетических аномалий на момент установления диагноза.

Критерием *молекулярной ремиссии* служит отсутствие транскрипта онкогена или онкопротеина в крови или в костном мозге.

В случаях, когда, несмотря на выполненную программу лечения, сохраняется транскрипт онкогена или онкопротеина, констатируют *минимальную остаточную болезнь*, которая подлежит молекулярно-генетическому мониторингу так же, как и молекулярная ремиссия, для своевременного выявления *молекулярного рецидива* в случае прироста концентрации транскрипта.

**Принципы лечения острых лейкозов.** Программная терапия острого лейкоза включает: сопроводительное лечение (универсально для всех видов острого лейкоза) и непосредственную противоопухолевую химиотерапию (специфична в зависимости от типа лейкоза). Отсутствие адекватной сопроводительной терапии исключает достижение эффекта от химиотерапии.

**Сопроводительное лечение** острых лейкозов:

1. Мониторинг параметров клинического анализа крови, электролитов, показателей функции внутренних органов, коагуляционных тестов при развитии геморрагического синдрома, по показаниям посевы крови и биологических жидкостей на гемокультуру, лучевые исследования легких.

2. Коррекция тяжелых нарушений функции кроветворения (анемии, тромбоцитопении, нейтропении):

- трансфузии эритроцитарной массы для повышения Нб до 80–100 г/л;
- трансфузии тромбоконцентрата для купирования геморрагического синдрома и поддержания уровня тромбоцитов в пределах  $20,0–50,0 \times 10^9$ /л, в случаях развития нарушений коагуляционного гемостаза, ДВС-синдрома — свежезамороженная плазма (СЗП) 10 мл/кг в сутки;
- профилактика нейтропенических осложнений: изоляция больного, гигиена кожи, слизистых полости рта, промежности, стерилизация пищи (употребление пищи, прошедшей термическую обработку), в случаях ожидаемого периода нейтропении более 14 дней — профилактическое использование антимикробиков (флюконазол, позоконазол);
- лечение нейтропенических осложнений — фебрильной нейтропении без локальных очагов инфекции (или с их наличием) в соответствии с протоколом эмпирической противомикробной терапии фебрильной нейтропении.

3. Гидратационная терапия (от 1,5–3,0 до 6,0 л солевых растворов) в сочетании с аллопуринолом 0,3 г/сут с целью профилактики синдрома массивного лизиса опухоли.

4. Противорвотная терапия: реглан (метоклопрамид) 5–10 мг — 3–4 раза в сутки или 10 мг внутримышечно, внутривенно, максимальная суточная доза — 60 мг; зофран (ондасетрон) 8 мг внутривенно или внутрь перед введением эметогенных (вызывающих тошноту и рвоту) препаратов с последующим введением 8–4 мг каждые 12 ч; китрил (гранисетрона гидрохлорид) 0,001 г два раза в сутки внутрь или внутривенно.

**Противоопухолевая химиотерапия.** Объем и характер противоопухолевой ХТ определяют на основании установления типа и варианта острого лейкоза, состояния соматической сохранности пациента с использованием различных шкал (индекс Карновского, шкала ECOG) и индексов коморбидности (в частности, CIRS) (приложение 9, 10) и его добровольного согласия с объемом лечения.

В случаях тяжелых соматических заболеваний, возраста старше 65 лет может быть осуществлена паллиативная ХТ с целью уменьшения массы опухоли и сдерживания ее роста. В редких случаях она может привести к ремиссии заболевания, но чаще всего речь идет о продлении жизни в рамках опухолевого заболевания. Примером паллиативной терапии является использование в монотерапии или в комбинации таких препаратов, как гидроксикарбамид, пуринетол, циторабин, 6-меркаптопурин (тиогуанин), циклофосфан.

Радикальная ХТ предполагает лечение в соответствии с принятым в клинике протоколом лечения и подразумевает проведение комплекса мероприятий по полной эрадикации опухолевого клона из организма. Радикальная ХТ включает следующие этапы:

- индукция (достижение) ремиссии;
- консолидация (закрепление) ремиссии;
- поддерживающая терапия: ХТ в период ремиссии; в случае высокодозной консолидации ремиссии химиотерапия в период ремиссии не проводится;
- профилактика нейролейкемии.

Таблица 14.1

Химиотерапевтические препараты, применяемые в лечении острых лейкозов

Препарат	Класс	Пути введения	Механизм действия	Период полувыведения	Основн. пути выведения	Основн. виды органотоксичности	Комментарий
Цитарабин	Пиримидиновый аналог	В/в, п/к	Ингибирует ДНК-полимеразу и встраивается в ДНК	1–2 ч	Почки	Мозжечок, ЖКТ, печень, кожа	Эффект дозо- и про-грамма-специфичен. Мозжечковая токсичность у лиц >50 лет при дозе 3 г/м <sup>2</sup>
Даунорубин, доксорубин, идарубин	Антрациклиновые антибиотики	В/в	Ингибирует репликацию ДНК	15–30 ч	Печень	Сердце, алопеция, ЖКТ	Кумулятивная дозо-зависимая КМП при дозе даунорубина >500 мг/м <sup>2</sup> , идарубина >290 мг/м <sup>2</sup> , ЖКТ-токсичность
6-тиогуанин	Пуринновый аналог	Внутрь, в/в	Рибонуклеотидные формуются в ДНК, вызывая стандартные поломки	6–12 ч	Почки, печень	Печень, сердце	Синергизм с цитарабином, малотоксичный с комбинацией цитарабина и антрациклина
Митоксантрон	Производное антра-	В/в	Внедряется в ДНК,	25–50 ч	Печень, больше	Сердце, ЖКТ	Кардиотоксичность, возможно меньше,

Продолжение табл. 14.1

Препарат	Класс	Пути введения	Механизм действия	Период полувыведения	Основные пути выведения	Основные виды органотоксичности	Комментарий
	цеднона		индуцирует топоизомераза-II-обусловленные повреждения		почки		чем у антрациклинов
УР-16 (этопозид)	Элиподофиллотоксин	В/в, внутрь	Образует комплекс с ДНК и топоизомеразой II, приводит к стандартным поломкам (G2)	6–12 ч	Почки (больше), печень	Алопеция, ЖКТ, печень, стоматит	Эффект дозо-, грамма-зависимый. Оральная доза в 2 раза превышает в/в дозу
Амсарин (т-АМSA)	Дериват акридина	В/в	Встраивается в ДНК, образует стандартные поломки	7–8 ч	Печень, больше почки	Сердце, включая удлинение QT, ЖКТ	Наибол. эффект в комбинации с высокими дозами циторабина
5-азатидин	Пиримидиновый аналог	В/в, п/к	Цитотоксичность к патологически измененным гемопоэтичес-	3–6 ч	Почки	ЖКТ, НС, печень, кожа	Нет перекрестной резистентности с циторабином, но нейротоксичен



Окончание табл. 14.1

Препарат	Класс	Пути введения	Механизм действия	Период полувыведения	Основн. пути выведения	Основн. виды органо-сичности	Комментарий
Метотрексат	Антиметаболит фолиевой кислоты	В/в, в/м, внутрь, эндолюмбально	Ингибирует дигидрофолатредуктазу, необходимую для синтеза пуриновых нуклеотидов	2–4 ч при обычных дозах, 8–15 ч при высоких дозах	Почки, печень	Широкий спектр	Высокие дозы требуют соблюдения гидрат. режима с созданием щелоч. реакции мочи, специф. антидот – кальция фолилат
L-аспарагиназа	Фермент, продуцируемый штаммами кишечной палочки	В/в	Гидролиз аспарагина, необходимого для роста большинства клеток (в т.ч. опухолевых)	8–30 ч, кумуляция при повтор. введении и в течение 24 ч	Не установлен., в моче не определяется	НС, аллергические реакции, почки	Эффективность выше в комбинации с др. цитостатиками, требует определения индивид. переносимости

Примечания: НС – нервная система.

Доза цитостатического препарата (табл. 14.1) рассчитывается на основании площади поверхности тела:

$$S \text{ (м}^2\text{)} = \sqrt{\text{масса (кг)} \times \text{рост (см)} : 3600}.$$

С момента достижения первой ремиссии при остром лейкозе ведутся, с одной стороны, поиски оптимальной, наиболее эффективной ХТ, а с другой — предпринимаются попытки обоснования и внедрения риск-адаптированной терапии с целью уменьшения токсичности лечения при наличии вариантов благоприятного прогноза. В результате более чем 30-летнего развития современной лейкологии установлена максимальная значимость для прогноза острого лейкоза прежде всего молекулярно-генетических маркеров или событий, лежащих в основе возникновения опухолевого клона. В связи с этим ВОЗ-классификация (1994, 2004, 2008) рассматривает генетические аномалии как основной критерий дифференциации вариантов острых лейкозов.

## **14.2. Острые миелоидные лейкозы и родственные новообразования из клеток-предшественников**

Успехи молекулярной биологии привели к пониманию того, что для образования клона лейкоэмических клеток с определенным фенотипом происходят перестройки генов, кодирующих факторы транскрипции, с нарушением дифференцировки миелоидных клеток (RUNX1 CBFB или RARA), а также мутации генов сигнальных белков, необходимых для пролиферации и/или выживания клеток неопластического клона (FLT3, JAK2, RAS, PTPN11, KIT). Установление значимости этих вновь открытых мутаций генов в развитии лейкозов и их связи с фенотипическими признаками позволило идентифицировать новые нозологические формы острых миелоидных лейкозов.

**ВОЗ-классификация (2008)** выделила семь подгрупп ОМЛ и родственных новообразований из клеток-предшественников.

1. Острый миелоидный лейкоз со стабильно повторяющимися цитогенетическими аномалиями:

- ОМЛ с  $t(8;21)(q22;q22)$ ; *RUNX1-RUNX1T1*;
- ОМЛ с  $inv(16)(p13.1;q22)$  или ОМЛ с  $t(16;16)(p13.1;q22)$ ; *CBFB-MYH11*;
- острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) с  $t(15;17)(q22;q12)$ ; *PML-RARA*;
- ОМЛ с  $t(9;11)(p22;q23)$ ; *MLLT3-MLL*;
- ОМЛ с  $t(6;9)(p23;q34)$ ; *DEK-NUP214*;
- ОМЛ с  $inv(3)(q21q26.2)$  или  $t(3;3)(q21;q26.2)$ ; *RPN1-EVI1*;
- ОМЛ (мегакариобластный) с  $t(1;22)(p13;q13)$ ; *RBM15-MKL1*;
- ОМЛ с мутированным геном *NPM1*;
- ОМЛ с мутированным геном *CEBPA*.

2. Острый миелоидный лейкоз с изменениями, связанными с миелодисплазией.

3. Миелоидные новообразования, связанные с терапией.

4. Острые миелоидные лейкозы, не специфицированные иным образом:

- ОМЛ с минимальными признаками дифференцировки;
- ОМЛ без признаков созревания;
- ОМЛ с признаками созревания;
- острый миеломоноцитарный лейкоз;
- острый монобластный/моноцитарный лейкоз;
- острый эритроидный лейкоз;
- острый мегакариобластный лейкоз;
- острый базофильный лейкоз;
- острый панмиелоз с миелофиброзом.

5. Миелоидная саркома.

6. Миелопролиферативные процессы, связанные с синдромом Дауна (преходящие аномалии миелопоэза, острый лейкоз, чаще мегакариобластный).

7. Опухоль из бластных плазмоцитоидных дендритных клеток.

**1. Острый миелоидный лейкоз со стабильно повторяющимися цитогенетическими аномалиями.**

**ОМЛ с *t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1*** составляет около 5% от всех ОМЛ, встречается преимущественно у молодых пациентов. Дебют заболевания возможен в виде миелоидной гематосаркомы с бластозом в костном мозге менее 20%. Предполагаемый нормальный гемопоэтический аналог — миелоидная стволовая клетка с потенциалом нейтрофильной дифференцировки. Бластные клетки имеют отчётливые морфологические и цитохимические признаки миелобластов (базофильная цитоплазма с азурофильной зернистостью, палочки Ауэра). Иммунофенотип бластов с высокой экспрессией мембранных антигенов CD34, HLA-DR, с наличием иммунологической миелопероксидазы (МПО) и CD13, слабой экспрессией CD33, экспрессией гранулоцитарных антигенов CD15, CD68. На бластных клетках возможна экспрессия лимфоидных антигенов CD19, PAX5, CD79a, слабая TdT, CD59.

Заболевание отличается высокой частотой достижения ремиссии и длительной выживаемостью без признаков лейкоза в случае консолидации высокими дозами циторабина. Маркерами неблагоприятного прогноза считают экспрессию CD56 и мутацию гена *KIT*.

**ОМЛ с *inv(16)(p13.1;q22)* или *ОМЛ с *t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11**** характеризуется признаками моноцитарной и гранулоцитарной дифференцировки бластных клеток с наличием 5% и более атипичных эозинофилов в костном мозге. Составляет около 5–8% от всех ОМЛ. Встречается во всех возрастных группах, но преимущественно у молодых пациентов. Предполагаемый нормальный гемопоэтический аналог — миелоидная стволовая клетка с потенциалом дифференцировки в клетки гранулоцитарного и моноцитарного рядов. Бластные клетки с палочками Ауэра, не менее 3% бластов дают положительную реакцию на МПО и неспецифическую эстеразу. Бластные клетки имеют сложный иммунофенотип, выявляющий разные клоны в структуре бластных клеток: клоны с высокой экспрессией CD34, CD117, клоны с признаками гранулоцитарной дифференцировки CD13, CD33, CD15, МПО-позитивных клеток и с признаками моноцитарной дифференцировки CD14, CD4, CD116, CD11b, CD11c, CD64, CD36. Возможно наличие

дополнительных цитогенетических аномалий: трисомии 22 и 8 хромосом, del(7q).

Заболевание отличается высокой частотой достижения ремиссии и длительной выживаемостью без признаков лейкоза в случае консолидации высокими дозами циторабина. Неблагоприятным прогностическим признаком считают мутацию гена *KIT*, благоприятным — трисомию хромосомы 22 в качестве дополнительной аномалии.

**Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) с *t(15;17)(q22;q12)*; *PML-RARA*** — гипергранулярный (типичный) вариант и микрогранулярный (гипогранулярный) вариант — составляет 5–8% от всех ОМЛ, встречается у лиц среднего и старшего возраста.

В клинической картине характерен ДВС-синдром. При микрогранулярном варианте возможен лейкоцитоз в периферической крови. Предполагаемый нормальный гемопоэтический аналог — миелоидная стволовая клетка с потенциалом дифференцировки в клетки гранулоцитарного ряда. Бластные клетки при гипергранулярном варианте имеют обильную зернистость темного цвета, часто покрывающую ядро и лежащую изолированно или скоплениями, палочки Ауэра в 10% клеток. Ядра, особенно при гипогранулярном варианте, — почкообразной складчатой формы, напоминающей по структуре ядра моноцитоподобных клеток. Бластные клетки имеют высокую активность МПО, хлорацетатэстеразы. Иммунофенотип бластов с низкой экспрессией мембранных антигенов CD34, HLA-DR, CD11a, CD11b, CD18, слабой или отрицательной экспрессией гранулоцитарных антигенов CD15, CD65. Характерна выраженная экспрессия CD33, переменная — CD13, CD117. Наличие в 20% случаев экспрессии CD56 ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. В целом прогноз острого промиелоцитарного лейкоза более благоприятен, чем при других ОМЛ.

**ОМЛ с *t(9;11)(p22;q23)*; *MLLT3-MLL* (синоним ОМЛ с аномалией *11q23*)** составляет около 2% от всех острых миелоидных лейкозов у взрослых и 9–12% ОМЛ у детей. Предполагаемый нормальный гемопоэтический аналог — гемопо-

этическая стволовая клетка с потенциалом мультилинейной дифференцировки.

В клинической картине могут иметь место ДВС-синдром, экстрамедуллярные опухоли (гематосаркомы), инфильтрация десен, кожи. В анализе периферической крови преобладают монобласты и промоноциты. Бластные клетки показывают отрицательную или слабopоложительную реакцию на МПО, высокую активность нафтилэстеразы, слабую диффузную или мелкогранулярную PAS-реакцию. Иммунофенотип бластов с высокой экспрессией CD33, CD65, CD4, HLA-DR и слабой экспрессией CD13, CD34, CD14. У взрослых пациентов выявляются поверхностные антигены моноцитарного ряда: CD14, CD4, CD11b, CD11c, CD64, CD38, а в цитоплазме клеток — лизоцим. Наиболее частой дополнительной цитогенетической аномалией является трисомия хромосомы 8. Прогноз относительно благоприятный: показатели выживаемости при данной форме ОМЛ лучше, чем при других мутациях гена *MLL*.

**ОМЛ с *t(6;9) (p23;q34)*; *DEK-NUP214*** составляет 0,7–1,8% ОМЛ, встречается во всех возрастных группах.

В дебюте заболевания — клинически значимая анемия, тромбоцитопения, бластоз в костном мозге может быть менее 20%. Предполагаемый нормальный гемопоэтический аналог — гемопоэтическая стволовая клетка с потенциалом мультилинейной дифференцировки. Бластные клетки имеют отчетливые морфологические и цитохимические признаки миеломонобластов: базофилов в периферической крови и костном мозге более 2%, палочки Ауэра в 30% клеток, может иметь место дисплазия гранулоцитопоэза и эритропоэза, кольцевидные сидеробласты, в бластах положительная МПО, липиды, нафтилэстераза. Иммунофенотип бластов с наличием иммунологической МПО, экспрессией CD13, CD33, CD38, HLA-DR, CD117, CD34, CD15, CD64, в 50% случаев в ядрах определяется TdT. Прогноз заболевания неблагоприятный у детей и взрослых.

**ОМЛ с *inv(3) (q21q26.2)* или *t(3;3) (q21;q26.2)*; *RPN1-EVI1*** может возникать и как первичный ОМЛ, и в результате трансформации из МДС. Составляет 1–2% от всех ОМЛ, чаще встречается у взрослых.

В клинической картине обычно имеет место нормальное или повышенное число тромбоцитов в периферической крови с наличием атипичных мегакариоцитов в костном мозге (с моно- или билобарными ядрами) в сочетании с мультилинейной дисплазией, анемией, гепатоспленомегалией. Иммунофенотип бластов с высокой экспрессией CD13, CD33, HLA-DR, CD34, CD38. Может быть абберантная экспрессия CD7 и экспрессия мегакариоцитарных антигенов CD41, CD61. Прогноз при традиционной химиотерапии неблагоприятный.

**ОМЛ (мегакариобластный) с  $t(1;22)(p13;q13)$ ; *RBM15-MKL1*** — составляет 3% среди детских ОМЛ, являясь врожденным детским мегакариобластным лейкозом.

Клинически протекает без признаков миелодисплазии, характерны умеренная гепатоспленомегалия, лейкоцитоз, тромбоцитопения, миелофиброз. Иммунофенотип: бласты экспрессируют CD41, CD61.

В дополнение к стабильно повторяющимся цитогенетическим аномалиям, таким как перечисленные транслокации и инверсии, при ОМЛ в случае нормального кариотипа выявлены часто встречающиеся **специфические мутации генов**, в частности генов *NPM1* и *CEBPA*. Изучение частоты встречаемости, прогностической значимости, ассоциации мутаций этих генов с определенной морфологической и клинической картиной острого лейкоза стали основанием для выделения разновидностей ОМЛ.

**ОМЛ с мутированным геном *NPM1*** (синоним ОМЛ с цитоплазматическим нуклеофозмином (ОМЛ-NPMc)). Мутация *NPM1* в 12-м экзоне *NPM1* гена приводит к абберантной цитоплазматической экспрессии нуклеофозмина (NPM), являющегося суррогатным маркером данной мутации. Мутация *NPM1* наблюдается у 2–8% детей с ОМЛ и 27–35% взрослых, в 45–64% ОМЛ с нормальным кариотипом, чаще у женщин. Предполагаемый нормальный гемопоэтический аналог — гемопоэтическая стволовая клетка.

Клинически характерна картина первичного ОМЛ без предшествующего МДС или МПН, анемия, тромбоцитопения, возможны инфильтрация десен, кожи, лимфоаденопатия, высокий бластоз костного мозга.

Мутация *NPM1* выявляется в 80–90% случаев при ОММЛ и ОМонЛ, а также при остром миелобластном лейкозе без вызревания, остром эритробластном лейкозе. Диагностическим маркером данного варианта ОМЛ служит иммуногистохимическая детекция *NPM* в двух и более линиях миелопоэза (гранулоцитарной, моноцитарной, эритроидной, мегакариоцитарной) на парафиновых блоках трепаната костного мозга с помощью моноклональных антител анти-*NPM*. Иммунофенотип blasts: при отсутствии или слабой экспрессии CD34 экспрессия миелоидных антигенов CD13, CD33, MPO, экспрессия моноцитарных антигенов CD14, CD11b, макрофагального антигена CD68. В 40% случаев ОМЛ с *NPM1* мутацией сопровождается мутацией гена *FLT3-ITD*. Прогноз ОМЛ с мутацией *NPM1*, нормальным кариотипом при отсутствии мутации *FLT3-ITD* благоприятный, сопоставим с прогнозом ОМЛ с *t(8;21)*, *inv 16*, и больные могут обойтись без аллогенной трансплантации в первой ремиссии ОМЛ. Прогноз ОМЛ с мутацией *NPM1* в сочетании с мутацией *FLT3-ITD* хуже, но все равно лучше, чем при ОМЛ без мутации *NPM1* или с изолированной мутацией *FLT3-ITD*.

**ОМЛ с мутированным геном *CEBPA*** (ген *CEBPA* отвечает за синтез ССААТ/Enhancer Binding Protein alpha) совпадает с вариантом ОМЛ без вызревания или с вызреванием, реже с ОММЛ или ОМонЛ. Мутации гена *CEBPA* наблюдаются в 6–15% ОМЛ и в 15–18% ОМЛ с нормальным кариотипом. Иммунофенотип blasts: экспрессия одного или нескольких миелоидных антигенов CD13, CD33, CD65, CD11b, CD15, обычно с ко-экспрессией CD34 и HLA-DR. Моноцитарные антигены CD14, CD64 отсутствуют. CD7 экспрессию выявляют в 50–73% случаев. Прогноз благоприятный.

**2. Острый миелоидный лейкоз с изменениями, связанными с миелодисплазией,** — это острый лейкоз с 20% и более бластных клеток в периферической крови и костном мозге. Характерна морфологическая картина миелодисплазии или предшествующая история МДС или миелодиспластического/миелопролиферативного новообразования, или наличие генетических аномалий, ассоциированных с МДС, и отсутствие специфических генетических аномалий, характерных для ОМЛ со

стабильно повторяющимися цитогенетическими аномалиями. Эта категория ОМЛ в основном наблюдается у пожилых, реже у детей, составляет 24–35% всех случаев ОМЛ.

Диагноз устанавливают при выявлении:

- 20% и более бластов в периферической крови или костном мозге;
- или предшествующей истории МДС;
- или МДС-ассоциированных цитогенетических аномалий: несбалансированных...  $-7/\text{del}(7q-)$ ,  $-5/\text{del}(5q-)$ ,  $-13/\text{del}(13q)$ ,  $\text{del}(12q)$ , сбалансированных ... $t(3;21)$ ,  $t(5;12)$ ,  $t(3;5)$ ;
- или мультилинейной дисплазии;
- отсутствия предшествующей цитостатической терапии по поводу другого заболевания;
- отсутствия цитогенетических аномалий, характерных для ОМЛ со стабильно повторяющимися цитогенетическими аномалиями.

**Клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) по лечению ОМЛ (2009).** План лечения: индукционная и консолидирующая химиотерапия с целью излечения по возможности в рамках клинических исследований и в специализированных лечебных учреждениях.

Индукционная терапия должна включать антрациклины и цитозинарабинозид. Пациенты, не ответившие на один-два цикла, признаются рефрактерными. При ОПЛ в индукционную химиотерапию должна быть включена трансретиноевая кислота. Гемопоэтические колониестимулирующие факторы могут быть использованы по усмотрению врача. Их роль в праймировании лейкозных клеток в процессе лечения требует уточнения.

При достижении клинико-гематологической ремиссии должно быть проведено от одного до нескольких курсов консолидирующей терапии. К настоящему моменту не выработано идеальной терапевтической тактики ведения пациентов после достижения ремиссии. При наличии благоприятных факторов прогноза в качестве консолидации показано применение высоких доз цитозинарабинозида. Все другие больные с HLA-родственным донором являются кандидатами для аллогенной

трансплантации стволовых клеток при первой ремиссии. Большим с промежуточным или плохим прогнозом при отсутствии родственного донора показана неродственная аллогенная трансплантация. Роль ежемесячной поддерживающей терапии или высокодозной консолидирующей химиотерапии с аутологичной трансплантацией стволовых клеток при ОМЛ до сих пор является спорной. Поддерживающая химиотерапия и весанонид (ATRA) оказались высокоэффективными только при остром промиелоцитарном лейкозе.

### **14.3. Острые лейкозы неопределенной дифференцировки (недифференцируемые и со смешанным фенотипом)**

Это редкая категория острых лейкозов (около 4% случаев). Она объединяет случаи с отсутствием линейно специфических антигенов (острый недифференцированный лейкоз) и случаи экспрессии антигенов более чем одной линии в такой степени, которая не позволяет отнести лейкоз к определенной клеточной линии (острые лейкозы со смешанным фенотипом). При этом субстрат опухолевых клеток представлен либо разными (двумя) популяциями бластных клеток, либо одной популяцией бластных клеток, экспрессирующих антигены различных (двух и более) линий дифференцировки (миелоидной, В-клеточной, Т-клеточной, моноцитарной). Исторически в первом случае употреблялся термин «билинейный», во втором — «бифенотипический острый лейкоз».

**ВОЗ-классификация (2008)** выделила следующие виды острых лейкозов неопределенной дифференцировки:

1. Острый недифференцированный лейкоз.
2. Острый лейкоз со смешанным фенотипом с  $t(9;22)(q34;q11.2)$ ; *BCR-ABL1*.
3. Острый лейкоз со смешанным фенотипом с  $t(v;11q23)$ ; *MLL* перестройкой.
4. Острый лейкоз со смешанным фенотипом В-миелоидным, неспецифицированный иным образом.

5. Острый лейкоз со смешанным фенотипом Т-миелоидным, неспецифицированный иным образом.

6. Острый лейкоз со смешанным фенотипом, неспецифицированный иным образом.

7. Другие.

Обязательными маркерами для доказательства более чем одной линейной принадлежности blasts одной популяции являются:

- миелоидные антигены (МПО, выявленная посредством проточной цитофлуориметрии, цитохимически или иммуногистохимически);

- моноцитарные антигены (минимум 2 из списка CD11c, CD14, CD64, лизоцим);

- Т-клеточные антигены (цитоплазматическая или поверхностная экспрессия CD3);

- В-клеточные антигены (сильная экспрессия CD19 в сочетании с сильной экспрессией хотя бы одного из антигенов CD79a, CD22, CD10 или слабая экспрессия CD19 в сочетании с сильной экспрессией хотя бы двух из антигенов CD79a, CD22, CD10).

С учетом редкой встречаемости острых лейкозов этой категории и в целом плохого прогноза в отношении выживаемости в лечении рекомендуется использование аллогенной трансплантации ГСК.

#### **14.4. Лимфоидные новообразования из клеток-предшественников: острый лимфобластный лейкоз/лимфома**

Лимфоидные новообразования из клеток-предшественников подразделяются по принадлежности к В- и Т-лимфопоэзу на В- и Т-клеточные. Морфологическим субстратом их соответственно являются В-лимфобласты — предшественники В-лимфопоэза и Т-лимфобласты — предшественники Т-лимфопоэза. В- и Т-лимфобласты морфологически неразличимы, представляют собой клетки малого или среднего размера со

скудной цитоплазмой, умеренно конденсированным или дисперсным хроматином и малозаметной(ыми) нуклеолой(ами).

В случаях преимущественного поражения костного мозга (бластных клеток более 25%) и периферической крови заболевание принято обозначать термином «В- или Т-острый лимфобластный лейкоз» (лейкемия) (ОЛЛ). В случаях преимущественного поражения лимфатических узлов определённой зоны (тимуса при Т-клеточном варианте) или наличия экстранодальной зоны инфильтрации опухолевыми клетками заболевание называют В- или Т-лимфобластной лимфомой (ЛБЛ).

**ВОЗ-классификация (2008)** выделила следующие виды лимфоидных новообразований из клеток-предшественников (табл. 14.2):

1. В-лимфобластный лейкоз/лимфома (В-ОЛЛ/ЛБЛ), неспецифицированный иным образом.

2. В-лимфобластный лейкоз/лимфома со стабильно повторяющимися цитогенетическими аномалиями:

- В-ОЛЛ/ЛБЛ с  $t(9;22)(q34;q11.2)$ ; *BCR-ABL1*;
- В-ОЛЛ/ЛБЛ с  $t(v;11q23)$ ; *MLL* перестройкой;
- В-ОЛЛ/ЛБЛ с  $t(12;21)(p13;q22)$ ; *TEL-AML1(ENLV6-RUNX1)*;
- В-ОЛЛ/ЛБЛ с гиперплоидией (более 50, но менее 66 хромосом в бластных клетках);
- В-ОЛЛ/ЛБЛ с гипоплоидией;
- В-ОЛЛ/ЛБЛ с  $t(5;14)(q31;q32)$ ; *IL3-IGH*;
- В-ОЛЛ/ЛБЛ с  $t(1;19)(q23;p13.3)$ ; *E2A-PBX1 (TCF3-PBX1)*.

3. Т-лимфобластный лейкоз/лимфома.

Этиологическим фактором ОЛЛ считают генетическую предрасположенность.

Клинически для ОЛЛ, в отличие от ОМЛ, типична большая выраженность внекостномозговых поражений с наличием лимфоаденопатии, гепатоспленомегалии, возможной инфильтрацией мозговых оболочек, яичек у мальчиков, яичников у девочек. Для Т-клеточных вариантов могут быть характерны поражения тимуса и медиастинальных лимфатических узлов.

**Эпидемиологические и прогностические характеристики  
лимфоидных новообразований из клеток-предшественников**

Варианты ОЛЛ	Эпидемиология	Прогноз
В-ОЛЛ/ЛБЛ	80–85% в структуре ОЛЛ, 10% в структуре ЛБЛ	У детей благоприятный, излечение в 80%, у взрослых менее благоприятный, излечение менее 50%
В-ОЛЛ/ЛБЛ с t(9;22)	25% среди всех В-ОЛЛ у взрослых и 2–4% – у детей	Наиболее плохой в группе ОЛЛ/ЛБЛ
В-ОЛЛ/ЛБЛ с t(v;11q23)	Наиболее частый вариант В-ОЛЛ у детей до 1 года	Неблагоприятный
В-ОЛЛ/ЛБЛ с t(12;21)	25% В-ОЛЛ у детей	Очень благоприятный, излечение у детей более чем в 90%
В-ОЛЛ/ЛБЛ с гиперплоидией	25% В-ОЛЛ у детей	Очень благоприятный, излечение у детей более чем в 90%. Трисомия хромосом 4, 10, 17 ассоциирована с наиболее благоприятным прогнозом
В-ОЛЛ/ЛБЛ с гипоплоидией	5% от всех ОЛЛ	Неблагоприятный, лучше при числе хромосом 44–45, хуже при гаплоидии (числе хромосом 23)
В-ОЛЛ/ЛБЛ с t(5;14)	Менее 1% от всех ОЛЛ	Не ясен
В-ОЛЛ/ЛБЛ с t(1;19)	6% от всех ОЛЛ	Неблагоприятный
Т-лимфобластный лейкоз/лимфома	У детей 15% в структуре ОЛЛ, чаще у мальчиков-подростков, у взрослых 25%. 85–90% в структуре ЛБЛ	Хуже, чем при В-ОЛЛ

Цитохимически в лимфобластах определяют отрицательную МПО. Гранулы в цитоплазме лимфобластов могут давать положительную реакцию с суданом черным Б. PAS-реакция на гликоген гранулярная или отрицательная. Возможна положительная реакция на  $\alpha$ -нафтилэстеразу.

В диагностике ОЛЛ и ЛБЛ наибольшее значение имеет иммунофенотипирование посредством проточной цитофлюориметрии blasts периферической крови и пунктата костного мозга или иммуногистохимии гистологических препаратов костного мозга и биоптатов опухолевой ткани. Для В-ОЛЛ/ЛБЛ характерна экспрессия В-клеточных антигенов, появляющихся на стадии В-клеток-предшественниц и сохраняющихся на периферических В-клетках. Это CD19, цитоплазматический CD79, CD22, а также CD10, мембранный CD22, CD24, PAX5. Подтверждением принадлежности опухолевых клеток именно к ранним В-клеткам, т.е. подтверждением В-ОЛЛ/ЛБЛ, служит выявление в них фермента терминальной дезоксирибонуклеотидилтрансферазы (TdT). При этом возможна вариабельная экспрессия CD20, CD34, а также экспрессия миелоидных антигенов CD13, CD33.

Для Т-ОЛЛ/ЛБЛ характерна экспрессия TdT в сочетании с пан- и «зрелыми» Т-клеточными антигенами: CD7, цитоплазматическая CD3, вариантная экспрессия CD1a, CD2, CD4, CD5, CD8. В 10% случаев выявляют CD79a, в 19–32% — CD13, CD33.

## НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ

---

### 15.1. Общие сведения: определение понятия, клиника, диагностика, стадирование, принципы терапии

Термином «неходжкинская лимфома» называют большую семью опухолевых новообразований с морфологическим субстратом из лимфоцитов различного иммунологического типа (В или Т(НК)) и различного уровня «зрелости», соответствующего, как правило, определенным стадиям дифференцировки В- и Т-лимфопоэза. Понятием «неходжкинская лимфома» объединяют зрелые В- и Т-клеточные лимфомы (новообразования), исключая лимфомы из клеток-предшественников, которые по сути своей представляют разновидности острых лейкозов (см. главу 14).

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) составляют около 4,5% от всех злокачественных опухолей человека. В США заболеваемость НХЛ в 2003–2007 гг. составила 19 на 100 тыс. населения в год. В числе факторов риска возникновения НХЛ отмечают наследственную предрасположенность, аутоиммунную патологию, инфекционные агенты, прежде всего вирусы, различные факторы внешней среды и др.

**ВОЗ-классификация опухолей лимфоидной ткани (2008)** выделяет более 30 разновидностей зрелых В-клеточных новооб-

разований и более 20 разновидностей зрелых Т/НК-клеточных новообразований. В структуре НХЛ преобладают В-клеточные новообразования. К числу наиболее часто встречающихся вариантов относятся: диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ), на долю которой приходится до 30% от всех случаев НХЛ, фолликулярная лимфома (ФЛ) — 20%, МАЛТ-лимфома экстранодальная — 8%, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ)/лимфома из малых лимфоцитов (ЛМЛ) — 7%, лимфома из клеток мантийной зоны (ЛМЗ) — 6%, лимфома Беркитта (ЛБ) — 2%, нодальная лимфома из клеток маргинальной зоны — 2%, лимфоплазмоцитарная лимфома (макроглобулинемия Вальденстрема) — 1%. Среди зрелых Т/НК-клеточных новообразований наиболее частый вариант — периферическая Т-клеточная лимфома (8% в структуре неходжкинских лимфом).

**Клинические проявления.** При всем многообразии иммунологических вариантов зрелоклеточных лимфом их клинические различия определяются местом первичной локализации опухолевого роста и пролиферативной активностью опухолевых клеток.

НХЛ могут происходить из лимфоидной ткани лимфатических узлов и других лимфоидных органов (селезенка, тимус) — нодальные варианты; костного мозга — лейкоэмические варианты, лимфоидной ткани нелимфоидных органов (желудочно-кишечный тракт, кожа, ЦНС, бронхолегочный аппарат и др.) — экстранодальные варианты.

В случаях первичного поражения лимфоидной ткани костного мозга (хронический лимфолейкоз, волосатоклеточный лейкоз, Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов) заболевание имеет лейкоэмический характер, т.е. уже в дебюте манифестирует появлением опухолевых клеток в периферической крови, как правило, с увеличением общего количества лейкоцитов. В поздних стадиях заболевания опухолевая инфильтрация костного мозга приводит к недостаточности нормального костномозгового кроветворения, что обуславливает цитопению в анализе периферической крови (анемия, нейтропения, тромбоцитопения).

В случаях первичного поражения вне костного мозга в клинической картине на первый план выступает симптом «+ткань», т.е. увеличение лимфатических узлов или опухолевый рост любой локализации. Это требует для определения его генеза эксцизионной (лимфатический узел) или пункционной (поражение органа или ткани) биопсии с последующим исследованием полученного материала. При этом клинические проявления могут включать симптомы нарушения функции пораженного органа, в том числе из-за синдрома сдавления, симптомы сдавления нервно-сосудистых пучков, сдавления окружающих органов и др.

В зависимости от пролиферативной активности опухолевых клеток НХЛ подразделяют на индолентные (медленно прогрессирующие) и агрессивные лимфомы. Индолентные лимфомы, к числу которых относят ХЛЛ/ЛМЛ, ФЛ, лимфомы из клеток маргинальной зоны, как правило, проявляются лимфоаденопатией, не приносящей каких-то дополнительных беспокойств. Поэтому диагноз часто устанавливается уже на стадии вовлечения в процесс костного мозга и даже на стадии появления цитопений (анемия, тромбоцитопения). Агрессивные лимфомы, включающие прежде всего лимфому Беркитта, лимфомы промежуточной степени злокачественности (ДВКЛ, ЛМЗ), часто сопровождаются выраженными симптомами интоксикации, наличием экстранодальных очагов лимфоидного поражения, прежде всего со стороны ЖКТ, ЦНС, кожи, легких.

Вне зависимости от зоны первичного поражения клинике НХЛ присущи универсальные клинические синдромы, обусловленные опухолевым поражением лимфоидной ткани:

- симптом «+ткань» — признаки опухолевого роста в лимфоидных органах или в любых других органах и тканях;
- синдром (симптомы) опухолевой интоксикации — похудание, потливость, субфебрилитет;
- синдром (симптомы) поражения иммунной системы — иммунодефицит, который может проявляться как нарушением противомикробной защиты, так и аутоиммунными осложнениями и дефектами противоопухолевого иммунитета, с формированием «вторых» опухолей.

**Диагностика и стадирование.** Выявление одного из вышеперечисленных клинических симптомов служит основанием для клинико-гематологического обследования в соответствии с алгоритмом диагностики онкогематологического заболевания. Диагностический процесс осуществляют с целью:

1) назвать заболевание на основании нозологической классификации (ВОЗ, 2008);

2) определить стадию заболевания на основании классификации Энн Арбор;

3) установить группу риска неблагоприятного прогноза на основании международного прогностического индекса (МПИ).

Максимально детализированный нозологический диагноз с установлением стадии заболевания и группы риска неблагоприятного прогноза является основой для определения оптимальной тактики лечения. Целью терапии может быть излечение, что возможно в случае агрессивных лимфом. Однако чаще речь идет о достижении ремиссии заболевания с максимальным пролонгированием времени до рецидива.

***Установление нозологического диагноза лимфомы.***

Определяющим методом установления нозологического диагноза — иммунологического вида НХЛ — является эксцизионная биопсия лимфатического узла или опухолевой ткани с последующим морфологическим и иммуногистохимическим исследованием срезов парафиновых блоков с определенным набором моноклональных антител. В таблице 15.1 представлена минимальная панель моноклональных антител, используемая для дифференциации наиболее частых вариантов зрелых В-клеточных лимфом. В таблице 15.2 представлена минимальная панель моноклональных антител, используемая для дифференциации наиболее частых вариантов зрелых Т/НК-клеточных лимфом.

***Установление стадии заболевания*** (объема опухолевой массы) осуществляют посредством различных методов визуальной диагностики с обязательной КТ всех зон локализации лимфатической ткани (шея, грудная клетка, брюшная полость, малый таз, по показаниям головной мозг). При подозрении

Таблица 15.1

**Иммунофенотипические (иммуногистохимические) маркеры В-клеточных лимфом/лейкозов**

Вид опухоли	Sig	sig	CD5	CD10	CD20	CD23	CD43	CD103	CyclinD1
Фолликулярная лимфома	+	-	-	+	+	-(+)	-	-	-
Хр. лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов	Слабый	-(+)	+	-	Слабый	+	+	-	-
Мантийно-клеточная лимфома	+	-	+	-	+	-(+)	+	-	+
Лимфома маргинальной зоны/MALT-лимфома	+/+	-(+)/+	-/-	-/-	+/+	-/-	-(+)/-(+)	+	-/-
В-пролимфоцитарный лейкоз*	+	-	-(+)	-	+	+(+)	+	+	-
Диффузная В-крупноклеточная лимфома	+(+)	-(+)	-(+)	-(+)	+	-	-	-	-
Волосатоклеточный лейкоз	+	-	-	-	+	-	+	-	+(+)

Лимфома Беркитта/ Беркиттоподобная лимфома	+	-	-	+	+	-	+	NA	-
Лимфоплазмощитар- ная лимфома	+	+	-	-	+	-	-	-	-

Примечания: «+» — больше 90% позитивных клеток; «+(-)» — больше 50% позитивных; «-(+)» — меньше 50% позитивных; «->» — больше 10% позитивных клеток; sig — мембранные иммуноглобулины; sig — цитоплазматические иммуноглобулины; \* — T-клеточный вариант встречается приблизительно в 20–30% ПЛЛ; NA — not applicable (не применяется).

Таблица 15.2

## Иммунофенотипические (иммуногистохимические) маркеры Т/НК-клеточных лимфом/лейкозов

Вид опухоли	CD3	CD5	CD7	CD4	CD8	CD30	NK16/56	Цитотоксические гранулы*	ТкР**
Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз	+	-	+	+(-)	-(+)	-	-	-	$\alpha/\beta$
Т-клеточный гранулярный лимфоцитарный лейкоз	+	-	+	-	+	-	+/-	+	$\alpha/\beta >> \gamma/\delta$
Грибовидный микоз	+	+	+	+	-(+)	-(+)	-	-	$\alpha/\beta$
Первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома	+	+(-)	+(-)	+(-)	-	+	-(+)/-(+)	+/-	$\alpha/\beta$
Анапластическая крупноклеточная лимфома	+(-)	+(-)	-(+)	+(-)	-(+)	+	-	-	$\alpha/\beta$
Периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная	+(-)	+(-)	-(+)	+(-)	-(+)	-(+)	-(+)/-(+)	-(+)	$\alpha/\beta > \gamma/\delta$
Подкожная панникулит-подобная Т-клеточная лимфома	+	+	+	-(+)	+(-)	-(+)	-/(+)	+	$\gamma/\delta >> \alpha/\beta$
Гепатоспленическая Т-клеточная лимфома	+	-	+	-	-	-	+/(+)	+	$\gamma/\delta >> \alpha/\beta$
Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома	+	+	-	+(-)	-(+)	-	-	-	$\alpha/\beta$

Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома	s-, c+	-	-(+)	-(+)	-	-/+	+	-
Ассоциированная с энтеропатией Т-клеточная лимфома	+	+	-(+)	+(+)	+(+)	-	+	$\alpha/\beta >> \gamma/\delta$
Т-клеточная лимфома/лейкемия взрослых	+	+	-	+(+)	-(+)	-	-	$\alpha/\beta$

Примечания: «+» — больше 90% позитивных клеток; «+(-)» — больше 50% позитивных; «-(+)» — меньше 50% позитивных; «-» — меньше 10% позитивных клеток; \* цитотоксические гранулы — специфичны для НК-клеток (натуральных киллеров или больших гранулированных лимфоцитов). НК являются цитотоксическими; в их цитоплазме находятся маленькие гранулы, содержащие перфорин и протеазы. Перфорин выделяется непосредственно возле инфицированной клетки и образует поры в её клеточной мембране, через которые заходят протеазы и другие молекулы, приводя к апоптозу или осмотическому лизису клетки; \*\* ТкР (TCR) — поверхностные белковые комплексы Т-лимфоцитов, ответственные за распознавание процессированных антигенов, связанных с молекулами главного комплекса гистосовместимости на поверхности антигенпрезентирующих клеток. TCR представляет собой гетеродимерный белок, состоящий из двух субъединиц —  $\alpha$  и  $\beta$  либо  $\gamma$  и  $\delta$ , представленных на поверхности клетки. Субъединицы закреплены в мембране и связаны друг с другом дисульфидной связью. По своей структуре субъединицы TCR относятся к суперсемейству иммуноглобулинов.

на вовлечение ЖКТ показаны эндоскопические исследования (ФГДС, ФКС). Для исключения поражения костного мозга осуществляют билатеральную трепанобиопсию и пункционное исследование костного мозга.

В зависимости от распространенности процесса лимфомы разделяют по стадиям в соответствии с классификацией, принятой в г. Энн Арбор (Ann Arbor, США) в 1971 г. — первоначально для стадирования лимфомы Ходжкина.

В соответствии с классификацией Энн Арбор, выделяют I, II, III, IV стадии лимфомы, А — без симптомов интоксикации, В — с симптомами интоксикации в виде:

- необъяснимой потери веса более чем на 10% за 6 месяцев до установления диагноза;
- необъяснимой лихорадки выше 38°С;
- проливных ночных потов.

*I стадия:* поражение одной группы лимфатических узлов или отдельного экстранодального участка или органа (IE).

«Е» — наличие экстранодального участка поражения, отделенного, но рядом лежащего с основным лимфоидным конгломератом.

*II стадия:* поражение двух или более групп лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы или локальное вовлечение одного экстранодального органа или участка, связанного с региональными лимфатическими узлами, с вовлечением (или без него) других групп лимфатических узлов по одну сторону от диафрагмы (IIЕ). Может быть указано количество пораженных групп лимфатических узлов, например II3.

*III стадия:* вовлечение групп лимфатических узлов по разные стороны диафрагмы, которое может также сопровождаться локальным экстранодальным поражением органа или участка (IIIЕ), селезенки (IIIS), или обоих (IIIS+Е).

*IV стадия:* диссеминированное (мультифокальное) поражение одного или более экстранодальных участков, включая костный мозг, с поражением лимфатических узлов (или без него) или изолированное поражение экстранодального органа с дистантным (нерегинальным) поражением группы лимфатических узлов.

Экстранодальные поражения целесообразно обозначать буквенными символами через знак «+»: N — лимфатические узлы, H — печень, L — легкие, M — костный мозг, S — селезенка, P — плевра, O — кости, D — кожа.

Наличие опухолевого образования в одной зоне, но больших размеров диаметром более 7–10 см, принято обозначать термином *bulk* и относить к IV стадии заболевания.

***Установление группы риска неблагоприятного прогноза.***

Под неблагоприятным прогнозом подразумевают вероятность короткой продолжительности жизни после установления диагноза. Стадия заболевания, безусловно, играет значимую роль в плане прогноза излечения или продолжительности жизни и является одним из наиболее важных фенотипических признаков при определении международного прогностического индекса (МПИ, или IPI). На сегодняшний день разработаны системы подсчета МПИ для ФЛ, ДВККЛ и ЛМЗ. В число признаков/факторов неблагоприятного прогноза на момент установления диагноза включены: стадия заболевания по Энн Арбор, возраст, количество экстранодальных поражений, уровень ЛДГ, общее состояние больного по шкале ECOG (приложение 9). При ФЛ установлено прогностическое значение наличия анемии и уровня  $\beta 2$ -микроглобулина.

Кроме фенотипических признаков, определяющее прогностическое значение имеют генетические аномалии, лежащие в основе лимфомы. Однако цитогенетические исследования при лимфомах не относятся к категории рутинных тестов. Стандартная цитогенетика невыполнима по техническим причинам (лимфоциты плохо делятся), а FISH-метод пока мало доступен. Однако генетические аномалии сопровождаются экспрессией соответствующих антигенов на клеточной мембране и могут быть выявлены при иммуногистохимическом исследовании посредством CD (табл. 15.3).

Установлена прогностическая значимость экспрессии ряда онкогенов. В частности, экспрессия *bcl-2* при ДВККЛ ассоциирована с низкой выживаемостью, *bcl-6* онкогена при ДВККЛ — маркер клеток герминативного центра — предиктор благоприятного ответа на терапию по программе СНОР. Двой-

**Корреляции хромосомных аномалий с гистологией, антигенной реаранжировкой и экспрессией онкогенов при В-клеточных лимфомах**

Цитогенетические аномалии	Гистологический вариант	Антигенная реаранжировка	Экспрессия онкогенов
t(14;18)(q32;q21)	ФЛ, ДВККЛ, MALT-лимфома	IgH IgH	<i>bcl-2</i> MALT-1
t(11;14)(q13;q32)	ЛМЗ	IgH	<i>bcl-1</i>
t(1;14)(p22;q32)	MALT-лимфома	IgH	<i>bcl-10</i>
t(9;14)(p13;q32)	ЛПЛ	IgH	PAX-5
8q24 t(8;14)(q24;32) t(2;8)(p11-12;q24) t(8;22)(q24;q11)	ЛБ и варианты	IgH Ig-κ Ig-λ	<i>c-myc</i>
t(3;22)(q27;q11)	ДВККЛ	Ig-κ	<i>Bcl-6</i> (LAZ-3)

ная экспрессия *bcl-2* и *c-myc* при В-клеточных лимфомах — плохой прогностический фактор. Высокий процент Ki-67 позитивных клеток — маркера клеточной пролиферации — является неблагоприятным фактором для ДВККЛ и ЛМЗ.

Установление диагноза лимфомы сопровождается обязательным определением функционального состояния всех жизненно важных органов. Кроме того, в случае планируемого использования моноклональных антител, прежде всего анти-CD20 — ритуксимаба, в обязательный перечень лабораторного обследования включают тесты для определения маркеров гепатита В (HBsAg, антитела HBcor) и С (антитела HCV).

**Принципы терапии.** Основанием для выбора оптимальной тактики лечения лимфомы служит детализированный диагноз с установлением иммунологического варианта (иммуногистохимия), стадии заболевания (МСКТ всех зон, трепанобиопсия обязательна в случае bulk, цитопении в ОАК), с определением количества факторов риска (МПИ).

Лечение лимфомы включает непосредственно противоопухолевую терапию и сопроводительное лечение, направленное на предотвращение или коррекцию нарушений, связанных с самой лимфомой, а также с ее лечением. Возможности противоопухолевого лечения лимфом универсальны и включают:

- химиотерапию — основной вид лечения;
- лучевую терапию;
- хирургическое иссечение опухоли;
- использование биологических агентов: моноклональных антител, интерферонов;
- аутологичную и аллогенную трансплантацию ГСК.

За последние 30 лет отбор наиболее оптимальных режимов лечения осуществляется с использованием методов доказательной медицины на основании клинических исследований. Существенный прорыв в эффективности был достигнут не через наращивание интенсивности дозовых режимов, а в результате подключения к ХТ биологических агентов — моноклональных антител, и прежде всего антиCD20 — ритуксимаба (мабтеры) — и укорочения интервалов между курсами до 21 и 14 дней, требующих подключения Г-КСФ для профилактики нейтропении. Укорочение интервала до 14 дней при долгосрочном анализе не показало преимуществ перед интервалом 21 день.

Химио-иммунотерапия носит курсовой характер (табл. 15.4). Количество курсов (4, 6, 8) регламентируется протоколом лечения. По завершении курсовой программы осуществляют процедуру рестадирования с целью определения полученного результата лечения: полная ремиссия или частичная ремиссия — с использованием методов визуальной диагностики (МСКТ всех зон расположения лимфоидной ткани). При обнаружении остаточных размеров опухоли в зоне первичной локализации возможно использование лучевой терапии. Для определения в очаге активно пролиферирующих клеток применяют позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ). В случае выявления активно метаболизирующих клеток, т.е. рефрактерности лимфомы к стандартной химио-иммунотерапии, или в случае возобновления опухолевого роста (рецидив) показан переход к

**Основные курсы ХТ для лечения неходжкинских лимфом**

Курс (режим)	Доза препаратов	Путь введения и частота
<b>СVP±ритуксимаб</b>		
Циклофосфан	750–1000 мг/м <sup>2</sup>	В/в капельно, 1-й день
Винкристин	1,4 мг/м <sup>2</sup> (макс. 2,0 мг)	В/в струйно, 1-й день
Преднизолон	100 мг или 100 мг/м <sup>2</sup>	Внутрь, 1–5-й день
Ритуксимаб	375 мг/м <sup>2</sup>	В/в капельно, 1-й день
Курс повторяется каждый 21 день		
<b>СНОР±ритуксимаб</b>		
Циклофосфан	750 мг/м <sup>2</sup>	В/в капельно, 1-й день
Доксорубицин	40 мг/м <sup>2</sup>	В/в болюсно, 1-й день
Онковин (Винкристин)	1,4 мг/м <sup>2</sup> (макс. 2,0 мг)	В/в струйно, 1-й день
Преднизолон	40 мг/м <sup>2</sup> или 100 мг в день, или 100 мг/м <sup>2</sup> в день	Внутрь, 1–5-й день
Ритуксимаб	375 мг/м <sup>2</sup>	В/в капельно, 1-й день
Курс повторяется через 21, 14 дней (Г-КСФ)		
<b>СМЕД</b>		
Циклофосфан	2000 мг/м <sup>2</sup>	В/в капельно, 1-й день
Метотрексат	300 мг/м <sup>2</sup>	В/в капельно, 1-й день, через 24 ч лейковорин 15 мг в/в каждые 6 ч, 12 введений

Окончание табл. 15.4

Курс (режим)	Доза препаратов	Путь введения и частота
Этопозид	400 мг/м <sup>2</sup>	В/в капельно, 1-й, 2-й день
Дексаметазон	20 мг/м <sup>2</sup>	Внутрь, 1–5-й день
Курс повторяется каждые 14 дней, 6 циклов, с Г-КСФ и профилактическим приемом флюконазола, ацикловира и бисептола		
<b>FCR</b>		
Флударабин	25 мг/м <sup>2</sup>	В/в, 1–3-й день
Циклофосфан	300 мг/м <sup>2</sup>	В/в, 1–3-й день
Ритуксимаб	375 мг/м <sup>2</sup>	В/в капельно, 1-й день
Курс повторяется каждые 28 дней		
<b>FCM+R</b>		
Флударабин	25 мг/м <sup>2</sup>	В/в, 1–3-й день
Циклофосфан	200 мг/м <sup>2</sup>	В/в, 1–3-й день
Метотрексат	6 мг/м <sup>2</sup>	В/в, 1-й день
Ритуксимаб	375 мг/м <sup>2</sup>	В/в капельно, 0-й день
Курс повторяется каждые 28 дней		
<b>R-B</b>		
Ритуксимаб	375 мг/м <sup>2</sup>	В/в капельно, 1-й день
Бендамустин	90 мг/м <sup>2</sup>	В/в капельно, 1-й, 2-й день
Курс повторяется каждые 28 дней		

химио-иммунотерапии «спасения» (табл. 15.5). Целесообразность иммунотерапии ритуксимабом после достижения полной или частичной ремиссии с помощью методов доказательной медицины установлена только для индолентных лимфом, в частности ФЛ.

**Основные курсы ХТ «спасения» при неходжкинских лимфомах\***

Курс (режим)	Доза препаратов	Путь введения и частота
<b>ЕРОСН</b>		
Этопозид	50 мг/м <sup>2</sup> в день	96 ч в/в инфузия, 1–4-й день
Онковин (Винкрис-тин)	0,4 мг/м <sup>2</sup> в день	96 ч в/в инфузия, 1–4-й день
Доксоруби-цин	10 мг/м <sup>2</sup> в день	96 ч в/в инфузия, 1–4-й день
Циклофос-фан	750 мг/м <sup>2</sup>	В/в капельно, на 5-й день
Преднизолон	60 мг	Внутрь, 1–5-й день
Курс повторяется каждый 21 день, доза этопозид, доксорубицина, циклофосфана редуцируется на 20% в каждом цикле при достижении нейтропении ниже 0,5 тыс./мкл		
<b>ДНАР</b>		
Цисплатин	100 мг/м <sup>2</sup>	24 ч в/в инфузия, 1-й день
Циторабин	2 г/м <sup>2</sup>	3 ч в/в инфузия каждые 12 ч – 2 дозы в день
Дексаметазон	40 мг	В/в, 1–4-й день
Курс повторяется через 21, 28 дней		
<b>ESHAP</b>		
Этопозид	40 мг/м <sup>2</sup>	1 ч в/в инфузия, 1–4-й день
Солю-Мед-рол (метилп-реднизолон)	250–500 мг	15 мин в/в инфузия, 1–5-й день
Циторабин	2 г/м <sup>2</sup>	2 ч в/в инфузия на 5-й день
Цисплатин	25 мг/м <sup>2</sup>	96 ч в/в инфузия, 1–4-й день (общая доза 100 мг/м <sup>2</sup> )
Курс повторяется каждые 14–21 день		

\*Каждый курс может сопровождаться инфузией ритуксимаба.

## 15.2. Зрелые В-клеточные новообразования

В-клеточные новообразования с учетом способности опухолевых клеток к вызреванию отражают стадии дифференцировки В-лимфоцитов. В-лимфопоэз начинается с В-клетки-предшественницы, или В-лимфобласта, с локализацией ее в костном мозге — центральном органе В-лимфопоэза. Этой стадии дифференцировки соответствует лимфома из клеток-предшественниц — ОЛЛ/ЛБЛ. Последующая дифференцировка В-лимфоцитов с реаранжировкой генов иммуноглобулинов протекает либо в костном мозге, либо в периферических лимфоидных органах. Это дало основание назвать соответствующие новообразования из В-клеток зрелыми, или периферическими, В-клеточными новообразованиями. В-клетка в интерфолликулярной зоне периферического лимфоидного органа (ЛУ, селезенка, пейеровы бляшки ЖКТ) проходит стадии наивной В-клетки (ее отличает наличие CD5 рецептора, помимо рецептора панВ-клеточной дифференцировки CD19), экстрафолликулярного бласта, короткоживущей плазматической клетки. В фолликулярной зоне, содержащей фолликулярные дендритические клетки, В-клетка проходит стадии клетки зоны мантии (клетка относится к наивной В-клетке с наличием CD5 рецептора), центробласта и центроцита. Финальные стадии дифференцировки В-клеток протекают в перифолликулярной зоне и включают долгоживущие плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулины всех классов, и В-клетки памяти, или лимфоциты маргинальной зоны.

Согласно ВОЗ-классификации (2008), с учетом расположения В-клеток в процессе вызревания зрелые В-клеточные новообразования подразделяют на новообразования из клеток прегерменативного центра (мантийно-клеточная лимфома), герменативного центра (фолликулярная лимфома, лимфома Беркитта, ДВКЛЛ, лимфома Ходжкина) и постгерминативного центра (ЛМЗ/MALT, лимфоплазмоцитарная лимфома, В-ХЛЛ/ЛМЛ, ДВККЛ, новообразования из плазматических клеток).

С учетом современных достижений иммуногенетических дисциплин ВОЗ-классификация (2008) выделяет более 30 вариантов зрелых В-клеточных новообразований (\* — неусто-

явшиеся термины, варианты новообразований с недостаточно различимыми признаками):

- Хронический лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов.

- В-пролимфоцитарный лейкоз.
- Лимфома селезенки из клеток маргинальной зоны.
- Волосатоклеточный лейкоз.
- Лимфома/лейкоз селезенки, неклассифицируемая\*.
- Диффузная лимфома из малых В-лимфоцитов красной

пульпы селезенки\*:

волосатоклеточный лейкоз вариант\*.

- Лимфоплазмочитарная лимфома:  
макроглобулинемия Вальденстрема.

- Болезни тяжелых цепей:  
болезнь тяжелых альфа-цепей;  
болезнь тяжелых гамма-цепей;  
болезнь тяжелых мю-цепей.

- Плазмочлеточная миелома.
- Солитарная плазмочитома костей.
- Внекостная плазмочитома.
- Экстранодальная лимфома из клеток маргинальной зоны

мукоза-ассоциированной лимфоидной ткани (МАЛТ-лимфома).

- Детская нодальная лимфома маргинальной зоны\*.

- Фолликулярная лимфома.
- Детская фолликулярная лимфома\*.

- Первичная кожная лимфома из клеток фолликулярного центра.

- Мантийно-клеточная лимфома.
- Диффузная В-крупноклеточная лимфома.
- Лимфома Беркитта.

- В-клеточная лимфома неклассифицируемая с клинической картиной, промежуточной между диффузной В-крупноклеточной лимфомой и лимфомой Беркитта.

- В-клеточная лимфома неклассифицируемая с клинической картиной, промежуточной между диффузной В-крупноклеточной лимфомой и классической лимфомой Ходжкина.

### 15.2.1. Хронический лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов

Это опухолевое новообразование морфологически зрелых, но иммунологически незрелых, мономорфных круглых и слегка неправильной формы «малых» лимфоцитов с В-клеточной дифференцировкой. Проявляется прогрессирующим накоплением этих клеток в периферической крови, костном мозге, лимфатических узлах, селезенке, с небольшой примесью пролимфоцитов и параиммунобластов, образующих пролиферативные центры в тканевых инфильтратах. Термин «лимфома из малых лимфоцитов» принято использовать для обозначения нелейкемизированных случаев, когда зоной первичной локализации опухолевого роста являются периферические лимфатические узлы.

ХЛЛ — наиболее часто встречающаяся форма гемобластозов (приблизительно около 30% среди всех лейкозов в Европе и США). Болеют чаще мужчины, как правило, после 40 лет. Около 70% пациентов заболевают между 50 и 70 годами, средний возраст к началу заболевания составляет 55 лет, и только менее 10% заболевают в возрасте до 40 лет. Некоторые авторы отмечают, что в последние годы ХЛЛ у лиц моложе 35 лет не является исключительной редкостью.

Убедительных данных о влиянии факторов окружающей среды на риск развития ХЛЛ нет. Это единственный лейкоз взрослых, при котором не доказана связь с ионизирующей радиацией, приемом лекарственных средств или химикатов. Решающий вклад в развитие ХЛЛ вносят наследственные факторы.

**Клинические проявления.** Симптомы *гиперпластического синдрома* включают абсолютный лимфоцитоз в анализе периферической крови (больше  $5,0 \times 10^9$ /л), лимфоаденопатию периферических и висцеральных лимфатических узлов. Они плотной эластической консистенции, безболезненные, смещаемые, не спаянные с окружающими тканями, размерами от 0,5–1 до 3–5 см и более, иногда в виде пакетов, определяемых визуально. Возможно увеличение селезенки и/или печени. Значительное увеличение висцеральных лимфатических узлов, селезенки, печени может вызвать самые разнообразные нарушения функции внутренних органов, обусловленные их сдавлением.

В поздних стадиях болезни имеют место *симптомы опухолевой интоксикации* в виде ночных потов, похудания, субфебрилитета. *Иммунодефицитный синдром* обусловлен, прежде всего, нарушениями гуморального иммунитета в виде гипоглобулинемии (частые простудные заболевания, инфекция мочевыводящих путей, склонность к длительному заживлению кожных ран, герпетическая инфекция). Также отмечается склонность к вторичным опухолям и аутоиммунным осложнениям (гемолитическая анемия, тромбоцитопения и гранулоцитопения).

В поздних стадиях болезни могут иметь место анемия, тромбоцитопения, гранулоцитопения, обусловленные лимфоидной метаплазией костного мозга. Прогрессирование заболевания проявляется в неконтролируемом росте опухолевой массы и более злокачественном перерождении морфологического субстрата (синдром Рихтера — трансформация в ДВККЛ). Однако чаще больные не доживают до этого момента, погибая от инфекционных осложнений.

**Классификация ХЛЛ по стадиям.** Существуют две современные системы стадирования ХЛЛ. Одна из них предложена впервые в 1975 г. Rai (США) (табл. 15.6), другая опубликована в 1981 г. Binet (Европа) (табл. 15.7). В основу обеих классификаций положен единый принцип: учет массы опухоли и наличие или отсутствие угнетения здоровых ростков кроветворения.

*Начальные стадии* ХЛЛ объединяют стадии А и В по Binet и 0, I, II стадии по Rai в случаях отсутствия симптомов опухолевой интоксикации.

*Поздние стадии* ХЛЛ включают стадии по Binet А и В с симптомами опухолевой интоксикации и стадию С, стадии II по Rai с симптомами и стадии III—IV.

#### **Диагностические критерии ХЛЛ:**

1. Общий анализ крови: абсолютной лимфоцитоз в периферической крови — больше  $5,0 \times 10^9/\text{л}$  со зрелоклеточной морфологией лимфоцитов.

2. Иммунофенотипирование лейкоцитов периферической крови: композитный иммунофенотип: CD5+ (Т-клеточный ан-

Таблица 15.6

## Стадии хронического лимфолейкоза по Rai

Стадия	Категория риска	Критерии	Медиана выживаемости
0	Низкая	Абсолютный лимфоцитоз (лимфоцитов больше $5,0 \times 10^9/\text{л}$ в течение 4 недель)	>10 лет
I	Промежуточная	Абсолютный лимфоцитоз, лимфоаденопатия	7 лет
II	Промежуточная	Абсолютный лимфоцитоз, спленомегалия, +/- лимфоаденопатия	7 лет
III	Высокая	Абсолютный лимфоцитоз, анемия (Hb меньше 110 г/л, без связи с аутоиммунным гемолизом), +/- лимфоаденопатия или спленомегалия	1,5 года
IV	Высокая	Абсолютный лимфоцитоз, тромбоцитопения (тромбоцитов меньше $100 \times 10^9/\text{л}$ , без связи с аутоиммунным тромбоцитолитом), +/- анемия, +/- спленомегалия, +/- лимфоаденопатия	1,5 года

тиген) и отсутствие других пан-Т-клеточных маркеров, CD19+, CD23+, CD20+ (слабая экспрессия), низкая плотность экспрессии поверхностных иммуноглобулинов (sIg).

3. Для оптимизации терапии и прогноза необходима прежде всего дифференциальная диагностика с лимфомой зоны мантии и лимфомой селезенки из клеток маргинальной зоны (детекция t(11;14)).

4. В случае изолированного быстрого локального роста опухоли показана биопсия для исключения синдрома Рихтера.

5. Трепанобиопсия выполняется при наличии цитопений в периферической крови.

6. Для первичного стадирования необходимы тщательный сбор анамнеза, пальпация лимфатических узлов всех перифе-

**Стадии хронического лимфолейкоза по Vinet**

Стадия	Показатели крови	Зоны поражения*	Медиана выживаемости, лет
A	Гемоглобин >100 г/л, тромбоцитов >100×10 <sup>9</sup> /л	Меньше 3	Больше 10
B	Гемоглобин >100 г/л, тромбоцитов >100×10 <sup>9</sup> /л	Больше 3	7
C	Гемоглобин <100 г/л или тромбоцитов <100×10 <sup>9</sup> /л	Любое	2

\* — зоны поражения: голова, шея, аксиллярные и паховые области, увеличение селезенки, печени.

рических групп, определение титра инфекционных агентов (вирусов гепатитов и CMV).

**Лечение ХЛЛ****1. Противоопухолевая терапия в соответствии с рекомендациями ESMO (2009).**

В начальных стадиях ХЛЛ стандартное лечение состоит в выжидательной тактике с контролем анализа крови и осмотром пациентов один раз в 3–6 месяцев. При быстром прогрессировании (удвоение числа лейкоцитов менее чем за 6 месяцев) начинают лечение как в поздних стадиях.

Показаниями для противоопухолевой терапии служат: наличие поздней стадии, а также выраженные В-симптомы, цитопении, не являющиеся следствием аутоиммунных осложнений, симптомы сдавления, аутоиммунные цитопении, не поддающиеся терапии ГКС.

*Начальной терапией* выбора соматически сохранных больных являются комбинации лекарственных препаратов на основе пуриновых аналогов (флударабин, пентостатин, кладрибин) в комбинации с циклофосфаном и в комплексе с ритуксимабом (FCR). При наличии соматической патологии применяют хлорамбуцил в монотерапии или в комбинации с ритуксимабом.

Хлорамбуцил (хлорбутин, лейкеран) известен еще с 1955 г. Существуют два стандартных варианта его применения:

- постоянная терапия в виде ежедневного приема препарата в дозе 6–8 мг внутрь (0,1 мг/кг);
- пульсовая, или интермиттирующая, терапия. Препарат принимают один раз в 2, 3, 4 недели в стартовой дозе 0,4 с повышением до 0,8 мг/кг массы тела внутрь (всю дозу принимают дробно в течение 1 ч).

Эффективность постоянного и интермиттирующего приема хлорбутина схожая, но последний вызывает меньшую миелосупрессию. Максимально переносимая доза составляет 1,8 мг/кг в день.

Лечение проводят, пока пациент отвечает на терапию, но не менее 8–12 месяцев. Ответ на терапию обычно наблюдают у 40–70% пациентов, но полные ремиссии редки. В случае достижения ответа лечение можно прекратить и начать вновь после появления признаков прогрессирования.

Подключение к терапии хлорбутином преднизолона не улучшает результатов, хотя может положительно влиять на скорость уменьшения опухолевых инфильтратов лимфатических узлов. При этом не исключено усугубление иммунодефицита. В целом роль преднизолона в лечении ХЛЛ в настоящее время целесообразно ограничить лечением аутоиммунных осложнений.

*Вторая линия ХТ.* В случае рецидива или прогрессирования болезни более чем через 12 месяцев после окончания лечения может быть повторена первая линия терапии. Если рецидив развился в течение 12 месяцев после терапии хлорамбуцилом, возможно использование флударабина (FC, FCR). В случае резистентности к флударабину применяют бендамустин в монотерапии или в комбинации с ритуксимабом. Кроме того, целесообразно подтверждение наличия *del 17p* с решением вопроса об использовании моноклонального антитела алутузумаба.

Высокодозная ХТ с последующей аутологичной или аллогенной трансплантацией ГСК является экспериментальной терапией ХЛЛ.

**2. Лечение цитопении, обусловленной иммунными механизмами или гиперспленизмом.** При аутоиммунных гемолитической анемии и тромбоцитопении назначают преднизолон в дозе 1–2 мг на 1 кг массы тела (50–100 мг). При гемолити-

ческой анемии дополнительно включают фолиевую кислоту в дозе 5 мг/день внутрь. При отсутствии эффекта через 4–6 недель назначают цитостатики, а преднизолон быстро отменяют. При красноклеточной аплазии (аутоиммунное подавление эритроидного ростка костного мозга) может быть эффективен циклоспорин А в начальной дозе 10 мг/кг внутрь в течение 10–14 дней, потом дозу снижают до 5–3 мг/кг. Другими, более редко применяемыми методами являются лечение высокими дозами внутривенного иммуноглобулина, облучение селезенки, спленэктомия.

**3. Лечение гипогаммаглобулинемии с инфекционными осложнениями.** В этой ситуации эффективны высокие дозы внутривенного иммуноглобулина (ВИГ) (400 мг на 1 кг массы тела внутривенно капельно один раз в 3 недели). Он предотвращает инфекционные осложнения, но не влияет на общую выживаемость. В качестве варианта применяют ВИГ в более низких дозах: 250 мг на 1 кг массы тела один раз в 4 недели или 10 г один раз в 3 недели. По показаниям проводится терапия антибиотиками широкого спектра действия.

Рабочая группа по изучению ХЛЛ Национального института рака (США) выделила следующие возможные результаты терапии.

**1. Полная ремиссия (ПР).**

А. Нет симптомов интоксикации, гепатоспленомегалии или лимфоаденопатии, содержание гемоглобина больше 100 г/л, нейтрофилов больше  $1,5 \times 10^9$ /л, тромбоцитов больше  $100 \times 10^9$ /л.

В. Длительность достигнутого состояния — не менее 2 месяцев. Подтверждение ремиссии при исследовании пунктата и биоптата костного мозга (нормоклеточный костный мозг, содержание лимфоцитов меньше 30%).

**2. Частичная ремиссия (ЧР).**

А. Снижение на 50% лимфоцитов в периферической крови, лимфоаденопатии, спленомегалии (или гепатомегалии).

В. Длительность достигнутого состояния — не менее 2 месяцев при содержании гемоглобина в крови больше 100 г/л или повышении его на 50% от исходного, количества нейтрофилов больше  $1,5 \times 10^9$ /л или повышении их на 50% от исходного,

тромбоцитов — больше  $100 \times 10^9/\text{л}$  или повышении их на 50% от исходного.

*3. Прогрессирование болезни (ПБ).* Критериями являются 50% увеличение массы лимфатических узлов, печени и/или селезенки, повышение количества лимфоцитов крови, начиная от  $5,0 \times 10^9/\text{л}$ , или трансформация ХЛЛ в более агрессивную гистологическую форму.

*4. Стабилизация болезни* признается тогда, когда у пациентов нет признаков полной или частичной ремиссии или прогрессирования болезни.

### 15.2.2. Волосатоклеточный лейкоз

Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ) — индолентная опухоль малых В-лимфоцитов с овальными ядрами и обильной цитоплазмой, имеющей «волосковые» выросты, с поражением периферической крови, диффузной инфильтрацией костного мозга и красной пульпы селезенки. Это относительно редкое заболевание — 2% от всех лимфоидных лейкозов. Чаще болеют мужчин (2,6 на 1 млн.), чем женщины (0,6 на 1 млн.). Средний возраст заболевших составляет 50–55 лет.

К характерным **клиническим проявлениям** заболевания относятся: панцитопения (анемия, тромбоцитопения, лейкопения с гранулоцитопенией) в анализе периферической крови и спленомегалия. С различной частотой у больных встречаются: слабость, утомляемость, лихорадка, ночные поты, снижение аппетита, потеря веса, инфекционные осложнения, геморрагии, боли в животе, гепатомегалия. Лимфоаденопатия с вовлечением периферических лимфатических узлов имеет место у четверти больных, реже встречается абдоминальная и еще реже — медиастинальная лимфоаденопатия. Большинство инфекций у больных ВКЛ вызываются обычными грамположительными кокками и грамотрицательными палочками. Есть данные, что больные ВКЛ имеют особую предрасположенность к инфекциям, вызванным атипичными микобактериями. Средняя выживаемость больных с нелеченым ВКЛ составляет около 5 лет. В число диагностических критериев помимо особой морфологии и иммунофенотипа лимфоцитов входит высокая активность

кислой фосфатазы в лимфоцитах, устойчивая к ингибции виннокислым натрием.

**Лечение** не проводят, если нет инфекционных осложнений или клинически значимой цитопении (Hb не меньше 110 г/л, тромбоцитов не меньше  $100,0 \times 10^9$ /л, нейтрофилов меньше  $1,0 \times 10^9$ /л) или спленомегалии. Больной должен находиться под наблюдением.

ВКЛ хорошо отвечает на терапию препаратами IFN- $\alpha$  (Интрон А, Роферон, Реаферон) и цитостатиками группы пуриновых аналогов: пентостатин (2-деоксикоформицин) и кладрибин (2-хлордеоксиаденозина 2-CdA) и флударабин. Показаниями к спленэктомии остаются разрыв селезенки, тяжелая тромбоцитопения с повышенным количеством мегакариоцитов в костном мозге.

IFN- $\alpha$  показан в дебюте заболевания при выраженных цитопениях. Его применяют в течение 3–6 месяцев в дозе 3 млн. МЕ три раза в неделю. Частота полной ремиссии (нормализация анализа крови, <5% волосатых клеток в костном мозге и отсутствие спленомегалии) 8%, частичной ремиссии — 74%. Далее целесообразно проводить лечение кладрибином в дозе 0,1 мг/кг массы тела в сутки в виде двухчасовой внутривенной инфузии, в течение 7 дней. Один курс позволяет достичь полной ремиссии в 80% случаев.

### 15.2.3. Диффузная В-крупноклеточная лимфома

Это опухоль из крупных В-лимфоцитов, с размером ядра, превышающим в два раза размер ядер малых лимфоцитов, с диффузным типом роста. ДВККЛ — самый частый вид НХЛ, агрессивная, но потенциально излечимая лимфома. Отмечен рост частоты ДВККЛ в развитых странах Европы и США. Медиана возраста больных — выше 60 лет.

ДВККЛ может быть первичной или возникать в результате трансформации индолентных (медленно прогрессирующих) лимфом, таких как ФЛ, В-ХЛЛ, ЛМЗ. Более высокий риск развития ДВККЛ имеют лица с иммунодефицитом и иммуновоспалительными заболеваниями (ревматоидный артрит,

системная красная волчанка и др.). ДВККЛ поражает, как правило, лимфоидные органы (лимфатические узлы, селезенку), но может иметь и экстранодальную локализацию, в частности с поражением кожи, первичным поражением ЦНС, ЖКТ. Гистологическая картина весьма информативна для установления диагноза ДВККЛ. В гистологическом препарате выявляют диффузный тип роста крупных клеток (ядра имеют размеры, превышающие в два раза и более ядра малых лимфоцитов) с ячеистой (сетчатой) структурой хроматина в ядре, крупными нуклеолами, базофильной цитоплазмой. Обращает на себя внимание среднее или высокое количество митозов и наличие центробластов и иммунобластов.

**ВОЗ-классификация (2008)** выделяет следующие разновидности диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

- Диффузная В-крупноклеточная лимфома неспецифицированная иным образом.

Общие морфологические варианты:

- центробластный;
- иммунобластный;
- анапластический.

Молекулярные подгруппы:

- из клеток герминативного центра (GCB);
- из активированных В-лимфоцитов (ABC).

Иммуногистохимические подгруппы:

- CD5-позитивная;
- из клеток герминативного центра (GCB);
- не из клеток герминативного центра (non GCB).
- Диффузная В-крупноклеточная лимфома, субтипы:
  - ДВККЛ, богатая Т-клетками/гистиоцитами;
  - первичная ДВККЛ центральной нервной системы;
  - первичная кожная ДВККЛ;
  - ВЭБ-позитивная ДВККЛ взрослых.
- Другие лимфомы из крупных В-лимфоцитов:
  - первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома;
  - интраваскулярная В-крупноклеточная лимфома;
  - ДВККЛ, ассоциированная с хроническим воспалением;

- лимфоматоидный гранулематоз;
- ALK-позитивная ДВККЛ;
- плазмобластная лимфома;
- В-крупноклеточная лимфома, возникающая при HHV8 ассоциированной мультицентриковой болезни Кастанельмана;
- первичная лимфома серозных полостей.

Главной задачей иммунофенотипирования при ДВККЛ является доказательство принадлежности опухоли к В-клеточному клону. Поэтому ключевыми маркерами являются наличие CD20 (В-клеточный антиген) и отсутствие CD3 (Т-клеточный антиген).

Цитогенетические и молекулярно-генетические нарушения разнообразны. Частой цитогенетической находкой при ДВККЛ является транслокация t(14;18), сочетающаяся с наличием онкогена *bcl-2*. Другим цитогенетическим маркером ДВККЛ служит t(3;14), ассоциированная со сверхэкспрессией онкогена *bcl-6*. Более редко встречается t(8;14), ассоциированная с сверхэкспрессией онкогена *c-myc* — аномалия, характерная для лимфомы Беркитта.

При отсутствии адекватной терапии ДВККЛ отличают агрессивное течение и короткие сроки выживаемости. Большое прогностическое значение имеют факторы риска, оцениваемые посредством МПИ (табл. 15.8). К факторам риска неблагоприятного прогноза при ДВККЛ (IPI — International prognostic index) относятся: возраст 60 лет и старше, III или IV стадия по Энн Арбор, повышение ЛДГ, наличие более двух экстрано-

Таблица 15.8

**Международный прогностический индекс  
для агрессивных лимфом**

Группа риска короткой выживаемости	Кол-во факторов	% пациентов в структуре ДВККЛ	4-летняя общая выживаемость, %
Низкий риск	0	10	94
Промежуточный	1–2	45	79
Высокий	3–5	45	55

дальних зон поражения, общее состояние 2 и более по шкале ECOG.

#### 15.2.4. Фолликулярная лимфома

Это опухоль из В-клеток фолликулярного (герминативно-го) центра — центробластов и centroцитов, имеющая фолликулярный тип роста с нарушением нормального рисунка ткани лимфатического узла. В Европе и США ФЛ занимает второе место в структуре неходжкинских лимфом, составляя до 20% случаев. В зависимости от количества центробластов в поле зрения выделяют несколько классов (grade) фолликулярной лимфомы (табл. 15.9).

Клинически ФЛ отличается медленно прогрессирующим течением с возможной трансформацией в ДВККЛ. Медиана возраста на момент установления диагноза — свыше 60 лет. Чаще болеют женщины. Обычная локализация — лимфатические узлы. От 40 до 70% больных на момент установления диагноза имеют поражение костного мозга, возможна экстранодальная локализация. Несмотря на большой объем опухоли, заболевание длительное время может протекать бессимптомно.

Для гистологической картины характерны нодулярный или фолликулярный тип роста с возможными зонами диффузного роста, стирание нормального рисунка лимфатического узла. Опухолевые фолликулы крупнее нормальных, не содержат зон созревания лимфоцитов. Обычно обнаруживается смесь centroцитов и центробластов. Иммунофенотип характеризуется

Таблица 15.9

#### Классы фолликулярной лимфомы

Класс (grade)	Критерии
Grade 1	Центробластов в поле зрения 0–5
Grade 2	Центробластов в поле зрения 6–15
Grade 3	Центробластов в поле зрения >15
Grade 3A	Centroциты присутствуют
Grade 3B	Сплошные поля из центробластов

Таблица 15.10

**Международный прогностический индекс для ФЛ – FLIPI-1**

Группа риска короткой выживаемости	Кол-во факторов	Трехлетняя общая выживаемость, %	Трехлетняя выживаемость без прогрессии, %
Низкий риск	0–1	91	79
Промежуточный	2–3	69	51
Высокий	4, 5	51	20

экспрессией поверхностных иммуноглобулинов (чаще IgM) и CD19, CD20, CD22, CD79a. В большинстве случаев выявляется экспрессия CD10 и отсутствие экспрессии CD5. В 80% ФЛ имеет место t(14;18) со сверхэкспрессией онкогена *bcl-2*.

За исключением локальных форм ФЛ носит хотя и индолентный, но неизлечимый характер. Прогноз в отношении общей выживаемости определяется с учетом неблагоприятных факторов в соответствии со специально разработанными МПИ для ФЛ: FLIPI-1 (Follicular Lymphoma International prognostic index) (табл. 15.10). Факторы риска, оцениваемые посредством МПИ для фолликулярной лимфомы – FLIPI-1, включают возраст 60 лет и старше, III или IV стадию по Энн Арбор, гемоглобин ниже 120 г/л, повышение ЛДГ, наличие более 4 зон поражения лимфатических узлов. С внедрением ритуксимаба на основании мультифакторного анализа выявлена высокая прогностическая значимость  $\beta_2$ -микроглобулина, уровень которого вошел в модифицированный индекс FLIPI-2.

### 15.2.5. Мантийно-клеточная лимфома (лимфома из клеток мантийной зоны)

Это опухоль из мономорфных, малого и среднего размера лимфоидных клеток с неправильными ядрами, имеющая молекулярный маркер *CCND1*.

Доля мантийно-клеточной лимфомы (МКЛ) в структуре неходжкинских лимфом составляет от 3 до 10%. Медиана воз-

раста на момент установления диагноза — около 60 лет. Чаще болеют мужчины.

Лимфатические узлы — наиболее частая локализация этой опухоли, также вовлекаются селезенка, костный мозг. Могут встречаться экстранодальные поражения (ЖКТ).

Гистологическая картина: нормальный рисунок лимфатического узла полностью стерт, синусы неразличимы, в некоторых случаях удается обнаружить остатки светлых центров размножения фолликулов, содержащих центробласты. Чаще определяется диффузный тип опухолевой пролиферации, иногда встречаются нодулярные структуры в виде неотчетливых округлых образований. Цитологический состав опухоли гомогенный, содержит мелкие или среднего размера лимфоидные клетки. Ядра клеток имеют неправильную или удлинённую форму, неотчетливое ядрышко, узкий ободок бледной цитоплазмы. В ядрах клеток выявляются «расщепления». Редко встречаются центробласты или иммунобласты. Наличие бластных или бластоидных элементов более характерно для рецидива ЛКМЗ.

Выделяют два основных цитологических варианта МКЛ: типичный (полиморфноклеточный) и бластный (бластоидный). Бластный вариант МКЛ имеет более агрессивное клиническое течение.

Для иммунофенотипа МКЛ характерна экспрессия пан-В-клеточных антигенов (CD19, CD20 и CD22), поверхностных IgM/IgD, CD43 и *CyclinD1* в сочетании с экспрессией пан-Т-клеточного антигена CD5 при отсутствии CD10, отсутствии или слабой экспрессии CD23.

Цитогенетические и молекулярно-генетические нарушения: типична  $t(11;14)$ , диагностируемая методами классической цитогенетики у 65% больных. При этом обнаруживают экспрессию гена *bcl-1* и сверхэкспрессию *CyclinD1*.

#### 15.2.6. Экстранодальная лимфома из клеток маргинальной зоны мукоза-ассоциированной лимфоидной ткани (МАЛТ-лимфома)

Лимфомы из клеток маргинальной зоны (ЛМЗ) преимущественно поражают собственно лимфоидные органы. Более

чем 1/3 случаев ЛМЗ возникает в экстранодальной лимфоидной ткани и имеет гистологическое сходство с лимфоидной тканью, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT — mucosa associated lymphoid tumor). Строение экстранодальных МАЛТ-лимфом напоминает строение пейеровой бляшки. МАЛТ-лимфомы классифицируют как экстранодальные лимфомы из клеток маргинальной зоны, возникающие в многочисленных экстранодальных регионах: желудке, кишечнике, слюнных железах, респираторном тракте, щитовидной железе, тимусе, мочеполовом тракте, коже и некоторых других органах и тканях.

Эпидемиология гастроинтестинальных МАЛТ-лимфом имеет географическую зависимость. В западных странах частота их составляет 4–18% от всего количества неходжкинских лимфом, на Среднем Востоке — достигает 25%. Среди населения западных стран преобладает желудочная локализация, а на Среднем Востоке — тонкокишечная (терминальный отдел подвздошной кишки).

В норме слизистая оболочка желудка не содержит солитарных лимфоидных фолликулов — основного элемента организованной лимфоидной ткани, типичной для других, более низко расположенных отделов пищеварительного тракта. Последние в толстой кишке встречаются в виде групп и носят название пейеровых бляшек. Слизистая желудка имеет только два диффузных компонента лимфоидной системы в виде межэпителиальных лимфоцитов и лимфоплазмочитарной инфильтрации lamina propria. Почему МАЛТ-лимфома наиболее часто поражает именно желудок, стало ясно после того, как было установлено, что персистенция *Helicobacter pylori* в слое желудочной слизи ведет к возникновению организованной лимфоидной ткани в слизистой оболочке желудка. Далее были получены прямые доказательства этиологической роли данного возбудителя в развитии МАЛТ-лимфом желудка. Лимфома желудка локализуется чаще в антральном отделе, реже в теле и кардиальном отделе.

Гистологическая картина МАЛТ-лимфомы напоминает структуру пейеровой бляшки кишечника. Лимфома инфильтрирует пространство вокруг реактивных фолликулов и диффузно распространяется в окружающую ткань слизистой оболочки.

Клеточный состав неоднороден. Большинство опухолевых клеток имеют сходство с центроцитами фолликулярных центров (центроцитоподобные клетки), с малыми лимфоцитами или с моноцитоподобными В-клетками. Клетки варьируют в размерах (от малого до среднего), имеют ядро неправильной формы, небольшой ободок бледной цитоплазмы. Другим клеточным элементом, хотя и менее многочисленным, но характерным для МАЛТ-лимфомы желудка, являются трансформированные бласты (находящиеся в стадии бласт-трансформации в результате антигенной стимуляции местной иммунной системы). Эти клетки могут создавать проблемы при определении степени злокачественности опухоли.

Лимфоэпителиальные повреждения также являются морфологическим признаком МАЛТ-лимфом, имеющим дифференциально-диагностическое значение. Они развиваются в результате проникновения групп опухолевых клеток в эпителиальный слой слизистой оболочки. В местах инвазии происходит дезинтеграция эпителия.

Для иммунофенотипа характерна экспрессия пан-В-клеточных антигенов (CD19, CD20 и CD79a) и поверхностных Ig, а также CD21, CD35, характерных для В-клеток маргинальной зоны.

Цитогенетические и молекулярно-генетические нарушения при МАЛТ-лимфомах заключаются в мутациях гена *p53*, регуляторных регионов гена *c-myc* t(8; 14), гена *bcr-10*, делеции гена *p16*. Кроме того, при МАЛТ-лимфоме желудка выявляют t(1; 14), трисомию по хромосомам 7, 12, 18.

### 15.2.7. Лимфома Беркитта

Это В-клеточная лимфома с экстремально коротким периодом удвоения. Часто проявляется экстранодальным поражением или поражением костного мозга, как острый лейкоз. Впервые была описана Д. Беркиттом.

Выделяют три клинических варианта ЛБ:

1) эндемический — характерен для экваториальной Африки, болеют дети, чаще мальчики 4–7 лет, этиологические факторы — вирус Эпштейна–Барр (EBV), *Plasmodium falciparum*;

2) спорадический — распространён по всему миру, болеют дети и молодые взрослые, частота 1–2% в структуре НХЛ, 20–30% в структуре лимфом у детей; EBV выявляется в 30% случаев;

3) ассоциированный с иммунодефицитом — ВИЧ-инфекцией, начальное проявление СПИД.

Характерные зоны экстранодального поражения: челюсти, кости лицевого скелета, дистальные отделы тонкого кишечника, слепая кишка, сальник, гонады, почки, молочные железы, щитовидная железа, слюнные железы, типично поражение ЦНС.

Гистологическую картину отличает диффузный тип роста (крайне редко фолликулярный), представленный мономорфными средних размеров клетками с круглым ядром (содержит от 2 до 5 нуклеол), с ободком цитоплазмы средней толщины, базофильной, вакуолизированной. Среди опухолевых клеток разбросаны фагоцитирующие макрофаги, создающие специфическую картину «звездного неба» при малом увеличении. Опухоль обладает высокой пролиферативной активностью и большой частотой спонтанной гибели клеток.

Иммунофенотип предполагает экспрессию поверхностных иммуноглобулинов (чаще IgM) и В-клеточных антигенов: CD19, СВ20, CD22, CD79а. Типична выраженная экспрессия CD10 и часто CD21 (рецептор вируса Эпштейна–Барр), особенно в эндемических районах. Цитогенетическим и молекулярно-биологическим маркером является транслокация t(8;14), сопровождающаяся активацией гена *c-myc*.

ЛБ относится к одной из наиболее быстро пролиферирующих опухолей. Эндемический и спорадический варианты потенциально излечимы.

### 15.2.8. Множественная миелома, или плазмноклеточная миелома

Множественная миелома (ММ) — злокачественная опухоль В-лимфоцитов, сохраняющих способность к дифференцировке до конечной стадии — плазмocyта (плазматической клетки).

ММ — одна из разновидностей «парапротеинемических гемобластозов» — зрелоклеточных новообразований из В-лимфоцитов и плазмocyтов, при которых опухолевые клетки

обладают способностью секретировать моноклональные иммуноглобулины или их компоненты: легкие и тяжелые цепи иммуноглобулинов.

К этой категории НХЛ относят:

- 1) лимфоплазмочитарную лимфому, прежде всего с секрецией IgM (макроглобулинемию Вальденстрема);
- 2) болезни тяжелых цепей;
- 3) опухоли из плазматических клеток.

Плазмоклеточные новообразования включают:

- доброкачественную моноклональную гаммапатию (MGUS — monoclonal gammopathy of undetermined significance);
- варианты плазмоклеточной миеломы (бессимптомная миелома, несекретирующая миелома, плазмоклеточный лейкоз и собственно MM);
- плазмцитомы (солитарная плазмцитома кости и внекостная плазмцитома);
- болезни отложения иммуноглобулинов (первичный AL-амилоидоз, болезни легких и тяжелых цепей);
- остеосклеротическая миелома, POEMS-синдром.

Множественная миелома — самое распространенное новообразование из плазматических клеток, составляет приблизительно 1% среди всех злокачественных опухолей человека, 10–15% всех гемобластозов. Заболеваемость в Европе составляет 6 на 100000 человек в год, смертность — 4,1 на 100 000 человек в год. Чаще болеют мужчины старше 40 лет. Заболевание не встречается у детей. Средний возраст больных около 70 лет.

Этиологическими факторами заболевания предположительно считают хроническую антигенную стимуляцию инфекционными агентами, ионизирующую радиацию, инсектициды. Большинство пациентов не имеют в анамнезе каких-либо токсических воздействий или антигенных стимуляций.

В генезе опухолевой трансформации плазмочитов лежат клональные реаранжировки генов тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов.

У 1/3 больных обнаруживаются традиционные цитогенетические аномалии, выявляемые, как правило, методом FISH.

Аномалиями, указывающими на неблагоприятный исход, являются: del (13q) в метафазных пластинках, t(4;14) или t(14;16), или t(14;20):del (17p), определяемые методом FISH. Отсутствие неблагоприятного риска связывают с t(11;14) или t(6;11), идентифицированными методом FISH. Помимо цитогенетических данных, прогностическое значение в плане продолжительности жизни имеют объем опухоли на момент установления диагноза и ассоциированные с ним органные нарушения, а также ряд биологических параметров, таких как  $\beta_2$ -микроглобулин, СРБ, ЛДГ, альбумин сыворотки крови.

**Клинические проявления** заболевания обусловлены избыточным накоплением в организме плазматических клеток и эффектами их жизнедеятельности. Опухолевые плазматические клетки продуцируют в больших количествах моноклональный иммуноглобулин, который может быть выявлен в сыворотке крови (парапротеин, или М-градиент) и/или в моче (легкие цепи иммуноглобулина, или белок Бенс-Джонса). Гиперпротеинемия является одним из факторов поражения почек с развитием парапротеинемической почки. При наличии избыточного синтеза парапротеина снижается продукция нормальных иммуноглобулинов с формированием вторичного иммунодефицита.

Пролиферация опухолевых плазмоцитов в костном мозге сопровождается снижением продукции клеток крови, прежде всего эритроцитов с развитием анемии.

При ММ имеет место высокая активность остеокластов — клеток, вызывающих резорбцию костной ткани. Она поддерживается цитокинами, продуцируемыми опухолевыми плазмоцитами. Это приводит к возникновению множественных очагов деструкции костей (при диффузно-очаговой форме) или одного очага (при солитарной миеломе), часто выявляемого при развитии патологического перелома.

В клинической картине ММ могут иметь место следующие клинические симптомы и синдромы:

1) поражения костей: обычно упорная, необъяснимая боль в спине, одиночный (солитарный) или множественные очаги деструкции в плоских костях, возможен диффузный остеопороз;

2) поражения почек (миеломная нефропатия, или парапротеинемическая почка): упорная протеинурия и постепенно развивающаяся почечная недостаточность;

3) анемия (как правило, нормоцитарная нормохромная), реже лейкопения и тромбоцитопения;

4) гиперкальциемия;

5) рецидивирующие или хронические бактериальные инфекции;

6) синдром повышенной вязкости крови: кровоточивость слизистых оболочек, кровоизлияния в сетчатку глаз, нарушение периферического кровотока с развитием синдрома Рейно, возможно трофические язвы и гангрены дистальных отделов конечностей;

7) симптомы сдавления спинного мозга или его корешков;

8) признаки амилоидоза с развитием нефротического синдрома и резистентной к терапии сердечной недостаточности;

9) случайно выявленное стойкое повышение СОЭ или вязкости плазмы.

Многообразие клинических проявлений ММ определяют:

I. Тип инфильтративного роста опухолевых клеток в костном мозге: диффузный, диффузно-очаговый, множественно-очаговый, солитарная миелома.

II. Степень зрелости плазматических клеток: плазмоциты, проплазмоциты, плазмобласты.

III. Тип секретирующего моноклонального Ig (G, A, D, E) и легких цепей (лямбда или каппа); ММ с секрецией IgM встречается крайне редко.

**Установление диагноза ММ** предполагает проведение следующих исследований:

1. Скрининговые тесты.

1.1. Общий анализ крови, ретикулоциты, тромбоциты, СОЭ.

1.2. Сывороточные уровни электролитов, мочевины, креатинина, кальция, мочевой кислоты; электрофорез белков сыворотки крови, содержание нормальных (поликлональных) иммуноглобулинов.

1.3. Прицельная рентгенография при местных симптомах.

2. Исследования, подтверждающие диагноз.

2.1. Стернальная пункция с подсчетом миелограммы и/или трепанобиопсия подвздошной кости.

2.2. Иммунофиксационный электрофорез белков сыворотки и/или мочи.

3. Тесты для определения массы опухоли и прогноза.

3.1. Рентгенография скелета: рентгенография грудной клетки в передней прямой проекции, шейного отдела позвоночника в передней прямой и боковой проекциях (включая снимок через рот), грудного и поясничного отделов позвоночника, плечевых и бедренных костей, черепа, таза, рентгенография других пораженных участков.

3.2. Содержание парапротеина в сыворотке и моче; кальций; альбумин.

3.3.  $\beta_2$ -микроглобулин.

4. Тесты для оценки поражения внутренних органов: 1.1, 1.2, 3.1.

5. Исследования, показанные отдельным пациентам:

а) иммуногистохимическое исследование костного мозга или проточная цитофлюориметрия;

б) сывороточные концентрации витамина  $B_{12}$  и фолиевой кислоты при макроцитозе эритроцитов;

с) МРТ, КТ.

Результаты обследования позволяют:

1) дифференцировать доброкачественную моноклональную гаммапатию, бессимптомную ММ, не требующие лечения, и клинически выраженную ММ, требующую терапии, в соответствии с диагностическими критериями (International Myeloma Working Group, 2003);

2) установить стадию заболевания с учетом классификации Дьюри–Сальмон (Durie and Salmon, 1975) (табл. 15.11) и/или Новой международной классификации миеломы по стадиям (ISS) (Greipp et al., 2003) (табл. 15.12).

***Критерии доброкачественной моноклональной гаммапатии:***

1. Уровень парапротеина в сыворотке выше 30 г/л.

2. Доля моноклональных плазматических клеток в костном мозге меньше 10% и незначительная плазмоклеточная инфильтрация по данным трепанобиопсии подвздошной кости.

3. Нет поражения органов и тканей (остеолиза) и других симптомов ММ.

4. Отсутствуют признаки других заболеваний, сопровождающихся пролиферацией В-лимфоцитов, а также признаки AL-амилоидоза и прочих нарушений, вызванных отложением легких или тяжелых цепей либо отложением целых иммуноглобулинов.

**Критерии бессимптомной ММ:**

1. Уровень парапротеина в сыворотке выше 30 г/л.

Таблица 15.11

**Система стадирования ММ (модифицированная Durie and Salmon, 1975)**

Параметры	Стадия I	Стадия II	Стадия III
	Все нижеперечисленные критерии	Один или несколько нижеперечисленных критериев	Один или несколько нижеперечисленных критериев
Гемоглобин, г/л	Более 100	85–100	Менее 85
Кальций, ммоль/л	Менее 3,0	Менее 3,0	Более 3,0
М-протеин			
IgA, г/л	Менее 30	30–50	Более 50
IgG, г/л	Менее 50	50–70	Более 75
Легкие цепи в моче, г/24 ч	Менее 4	4–12	Более 12
Рентгенография костей	Нормальная костная структура	–	3 литических костных очага
Подклассификация	Стадия А	Креатинин сыворотки менее 177 мкмоль/л	
	Стадия В	Креатинин сыворотки 177 мкмоль/л и больше	

**Международная система стадирования ММ (ISS) (Greipp et al., 2003)**

Стадия	$\beta_2$ -микроглобулин, мг/л	Альбумин, г/л	Медиана продолжительности жизни, мес
I	Менее 3,5	Более 35	62
II	Менее 3,5 3,5–5,5	Менее 35 Любой	45
III	Более 5,5	Любой	29

2. Доля моноклональных плазматических клеток в костном мозге больше 10%.

3. Нет жалоб и поражения органов и тканей.

**Критерии клинически выраженной ММ:**

1. Парапротеин в сыворотке или моче в любом количестве.

2. Моноклональные плазматические клетки в костном мозге или плазмоцитома в биоптате.

3. Поражение органов и тканей: гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия, остеолиз.

Поражение органов и тканей при ММ включает:

- гиперкальциемию — скорректированная сывороточная концентрация кальция более чем на 0,25 ммоль/л превосходит норму или превышает 2,75 ммоль/л;

- почечную недостаточность, обусловленную ММ;

- анемию — гемоглобин менее 100 г/л;

- поражение костей — остеолитические очаги, остеопороз, компрессионные переломы;

- прочие — синдром повышения вязкости крови, амилоидоз, рецидивирующие бактериальные инфекции (чаще 2 раз за 12 месяцев).

Если нет уверенности, что поражение органов и тканей обусловлено ММ, диагностический критерий клинически выраженной ММ — более 30% плазматических клеток в костном мозге.

**Лечение.** Доброкачественная моноклональная гаммапатия и бессимптомная ММ лечения не требуют. Показано наблюдение гематолога один раз в 3 месяца с исследованием уровня парапротеина в сыворотке и моче, при появлении новых симптомов — исследование костного мозга, рентгенография скелета.

Цели лечения множественной миеломы: подавление роста опухоли, максимальное улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности. Лечение включает сопроводительную терапию, направленную на лечение органных нарушений, и противоопухолевую терапию для максимального уменьшения объема опухоли.

**Критерии эффективности лечения** ММ (критерии Европейской исследовательской группы по трансплантации костного мозга и стволовых клеток крови):

- *Полный ответ.*

Отсутствие парапротеина в сыворотке и моче по данным иммунофиксационного электрофореза в течение как минимум 6 недель; доля плазматических клеток в костном мозге менее 5%.

- *Частичный ответ.*

Снижение уровня парапротеина в сыворотке более чем на 50% либо снижение экскреции легких цепей иммуноглобулинов с мочой на 90% (или до уровня менее 200 мг/сут) в течение 6 недель.

- *Минимальный ответ.*

Снижение уровня парапротеина в сыворотке на 25–49% либо снижение экскреции легких цепей иммуноглобулинов с мочой на 50–89% (но сохранение ее на уровне, превышающем 200 мг/сут) в течение 6 недель.

- *Отсутствие эффекта.*

Не отвечает ни критериям минимального эффекта, ни критериям прогрессирования болезни.

- *Стабилизация.*

Нет признаков продолжающегося поражения органов и тканей; изменение уровня парапротеина в сыворотке и экскреции легких цепей с мочой менее чем на 25% в течение 3 месяцев.

- *Прогрессирование.*

Нарастание поражения органов и тканей (несмотря на лечение или после достижения стабилизации); повышение уровня парапротеина в сыворотке более чем на 25% (выше 5 г/л), либо увеличение экскреции парапротеина с мочой более чем на 25% (более 200 мг/сут), либо увеличение доли плазматических клеток в костном мозге более чем на 25% (абсолютное число — не менее 10%).

- *Рецидив.*

Повторное появление признаков заболевания, включая повышение уровня парапротеина, определяемого с помощью иммунофиксационного электрофореза, на фоне полной ремиссии.

***Сопроводительное лечение:***

1. Лечение боли. Анальгетики при ММ назначают поэтапно, в соответствии с трехступенчатой схемой подбора обезболивающих средств, предложенной ВОЗ (1986).

- Боль → ненаркотический анальгетик (парацетамол 1 г 4–6 раз в сутки) и дополнительный препарат, не относящийся к анальгетикам, при нейропатии: карбамазепин (финлепсин 200 мг) или амитриптилин, или габапентин (тебантин 300 мг, нейронтин 300, 600 мг).

- Боль сохраняется или усиливается → слабые наркотические анальгетики — парацетамол+кодеин; ненаркотический анальгетик + дополнительный препарат, не относящийся к анальгетикам.

- Боль сохраняется или усиливается → сильный наркотический анальгетик (фентанил, морфин). Дюрогезик — трансдермальная система с содержанием фентанила 2,5–10 мг + ненаркотический анальгетик + дополнительный препарат, не относящийся к анальгетикам.

2. Коррекция гиперкальциемии и поражения костей. Данные проявления ММ возникают в 30% случаев, обычно в дебюте заболевания или в рецидиве.

- Легкая гиперкальциемия (скорректированная сывороточная концентрация кальция 2,6–2,9 ммоль/л) → обильное питье.

- Умеренная и тяжелая гиперкальциемия (скорректиро-

ванная сывороточная концентрация кальция 2,9 ммоль/л и более) → инфузионная терапия и фуросемид, назначение бисфосфонатов (бонефос 400 мг (клондронат натрия), зомета 4 мг (золедроновая кислота)).

- Стойкая гиперкальциемия → глюкокортикостероиды внутривенно, кальцитонин (миакальцик).

Бисфосфонаты рекомендуются больным ММ, которым необходима химиотерапия. Длительность лечения — 2 года при дозовых режимах 1600 мг/сут для бонефоса и 4 мг/мес для зометы. Перед назначением зометы показана санация полости рта, перед каждым введением определяют концентрацию креатинина. При его концентрации более 265 мкмоль/л зомету не назначают.

**3. Лечение поражения почек.** При выявлении заболевания частота этого осложнения составляет 30%, достигая в дальнейшем 50%. Тяжелая почечная недостаточность, требующая диализной терапии, имеет место у 3–12% больных.

Факторы, обуславливающие почечную недостаточность: обезвоживание, гиперкальциемия, гиперурикемия, инфекция, применение нефротоксичных препаратов (аминогликозиды, НПВС). Наибольшую опасность представляют легкие цепи иммуноглобулинов, повреждающие проксимальные канальцы. Реже причиной поражения почек становится отложение амилоида, а также плазмоклеточная инфильтрация почек.

Профилактика почечной недостаточности: обильное питье, как минимум 3 л/сут, противопоказаны аминогликозиды и НПВС. Раннее лечение почечной недостаточности: интенсивная инфузионная терапия 3 л/сут и лечение инфекций. При гиперкальциемии, не поддающейся инфузионной терапии — бисфосфонаты внутривенно. При необходимости — гемодиализ.

**4. Лечение анемии.** На момент установления диагноза анемия регистрируется у 2/3 больных, а при рецидивах и прогрессировании — еще чаще. По мере нарастания эффекта от химиотерапии тяжесть анемии обычно уменьшается. При лечении необходимо учитывать предрасполагающие факторы: кровопотерю, гемолиз, а также дефицит железа, витамина В<sub>12</sub> и

фолиевой кислоты. Основной метод лечения анемии при ММ: переливание эритроцитарной массы. При впервые выявленной ММ препараты рЭПО не назначают до тех пор, пока не будут оценены результаты химиотерапии. Пробное лечение препаратами рЭПО в дозе 160 МЕ/кг (10 тыс МЕ три раза в неделю) можно назначить больным с анемией, получающим химиотерапию. При отсутствии эффекта через 4–6 недель дозу удваивают. Если через 6–8 недель уровень гемоглобина не увеличился на 10–20 г/л, успех маловероятен и лечение следует прекратить. Если уровень гемоглобина превысил 120 г/л, рЭПО отменяют или снижают дозу. Во время лечения рЭПО необходимо следить за содержанием железа в организме.

**5. Лечение инфекций.** Риск инфекций при ММ обусловлен как самим заболеванием (парапротеинемия, нарушение функции В-лимфоцитов и гипогаммаглобулинемия, нарушение функции Т-лимфоцитов), так и его лечением (нейтропения различной тяжести, глюкокортикоиды). Наиболее подвержены инфекциям больные в первые 3 месяца после установки диагноза; затем, по мере достижения эффекта от лечения, риск инфекций снижается. Важную роль в профилактике инфекций играет поддержание двигательной активности. Профилактически применяют триметоприм/сульфаметоксазол при химиотерапии алкилирующими средствами в течение первых 2 месяцев лечения. При лихорадке немедленно назначают антибиотики широкого спектра действия, активные в отношении *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Escherichia coli* — основных возбудителей инфекций при ММ. При тяжелой системной инфекции показано внутривенное введение антибиотиков. Профилактика нормальным иммуноглобулином для внутривенного введения 0,4 г/кг ежемесячно требуется только при рецидивирующих инфекциях. Показана вакцинация против гриппа.

**6. Коррекция других осложнений:** сдавления спинного мозга, нейропатии, повышенной вязкости крови.

- Сдавление спинного мозга экстрамедуллярными очагами опухоли встречается у 5% больных. Проявления зависят от локализации, протяженности и скорости сдавления. Наиболее

характерны потеря чувствительности и парестезия, слабость в руках и ногах, затруднения при ходьбе и нарушение функции тазовых органов. Сдавление спинного мозга — это неотложное состояние, которое необходимо диагностировать и лечить в первые 24 ч (экстренная МРТ, при ее недоступности или противопоказаниях — КТ). Медикаментозная терапия: безотлагательно назначают дексаметазон в дозе 8–16 мг/сут. Методом выбора служит локальное облучение; его начинают в течение 24 ч после установления диагноза.

• Нейропатия редко бывает первым проявлением ММ. Возможные причины нейропатии: амилоидоз или остеосклеротическая форма ММ, побочный эффект лечения: винкристин, талидомид и бортезомиб вызывают нейропатию почти в 30% случаев. У всех больных с парапротеинемией, сопровождающейся мышечной слабостью, онемением или парестезией и снижением сухожильных рефлексов, необходимо исключить демиелинизирующую нейропатию и IgM-парапротеинемическую нейропатию. При демиелинизирующей нейропатии и IgM-парапротеинемической нейропатии помогает нормальный иммуноглобулин для внутривенного введения. Пробное лечение этим препаратом оправдано при подозрении на любую из перечисленных форм нейропатии, после того как большого осмотра невропатолог. При лечении нормальным иммуноглобулином необходимо следить за вязкостью крови.

**Противоопухолевая терапия: впервые выявленная миелома.** Выбор тактики противоопухолевой терапии осуществляется с учетом возраста и перспективы аутологичной трансплантации ГСК.

У пожилых пациентов (старше 65 лет) или при наличии противопоказаний для высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией ГСК базисным препаратом в лечении является мелфолан (алкеран) 9 мг/м<sup>2</sup> (4 дня) в сочетании (или без) с преднизолоном 30 мг/м<sup>2</sup> (4 дня) с интервалом в 4–6 недель до стабильного ответа. Преимуществ многокомпонентной полихимиотерапии для пожилых больных не выявлено.

У пациентов моложе 65 лет при отсутствии противопоказаний для высокодозной химиотерапии с последующей ауто-

трансплантацией ГСК во избежание повреждающего воздействия на ГСК алкилирующих препаратов (алкеран) индукцию ремиссии проводят высокодозным дексаметазоном в сочетании с винкристином и адриабластином — VAD: винкристин 0,4 мг/день внутривенно капельно в течение суток, 1–4-й день, адриабластин 9 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в течение суток, 1–4-й день, дексаметазон 40 мг/день внутривенно или внутрь, 1–4, 9–12, 17–20-й дни. Курсы повторяют каждые 4 недели или с 14-дневным интервалом. Всего 4–6 курсов. В рандомизированных исследованиях показано преимущество комбинации с включением бортезомиба (PAD) по сравнению с программой VAD.

Продемонстрировано повышение эффективности терапии при подключении к программе МР (алкеран + преднизолон) велькейда (бортезомиба). Велькейд — борсодержащее синтетическое противоопухолевое средство — обратимый высоко-селективный ингибитор активности протеасомы 26S, катализирующей расщепление основных белков жизненного цикла клеток. Механизм разрушения клеток миеломы заключается в блокаде активации белка NF-κB. Велькейд (V) вводится в дозе 1,3 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно в 1, 4, 8-й и 11-й дни, с последующим 10-дневным перерывом (дни 12–21). Лечение велькейдом может осуществляться в виде монотерапии (при наличии противопоказаний для химиотерапии), в сочетании с алкераном, преднизолоном (VMP), высокими дозами дексаметазона (VD). Последняя комбинация является терапией выбора у больных с хронической почечной недостаточностью. Добавление препарата велькейд незначительно повышает токсичность химиотерапии. Наиболее значимым побочным эффектом является развитие полинейропатии.

Другими новыми препаратами таргетного действия при ММ являются талидомид (в РФ не зарегистрирован) и ленолидамид (ревлимид), относящиеся к группе иммуномодуляторов, оказывающих противоопухолевый эффект посредством блокады ангиогенеза и стимуляции Т-клеточного противоопухолевого иммунитета. Талидомид по 200 мг внутрь (минимальная доза 100 мг, максимальная 400 мг) можно применять длительно в виде монотерапии или в комбинации с высокими дозами де-

ксаметазона. Ленолидамид по 25 мг внутрь, в 1–21-й день в месяц, используют в сочетании с высокими дозами дексаметазона. Наиболее значимыми побочными эффектами являются тромботические осложнения, полинейропатия и опасность тератогенного воздействия.

**Лечение рецидивов и рефрактерных форм ММ.** В случаях рецидивов более чем через 6 месяцев от завершения лечения возможно использование исходных режимов терапии, а также комбинации цитостатиков с бортезомибом, талидомидом, ленолидамидом.

### 15.3. Зрелые Т/НК-клеточные новообразования

Это гетерогенная группа заболеваний, происходящих из зрелых (прошедших дифференцировку в тимусе) Т- и НК-клеток. Т-клетки берут начало от костномозговой лимфоидной клетки-предшественницы с последующим созреванием и приобретением функциональных свойств в тимусе. Антиген-специфические Т-клетки созревают в тимической коре (кортикальные тимоциты), имеют незрелый Т-клеточный фенотип (CD1a, CD3, CD5, CD7) и экспрессируют TdT. Клетки данной стадии вызревания составляют субстрат Т-лимфобластной лимфомы/лейкоза. Медуллярные тимоциты имеют фенотип, схожий с фенотипом зрелых Т-клеток периферических лимфоидных органов. В зависимости от ТкР, ассоциированного с CD3, выделяют два класса Т-клеток:  $\alpha$ ,  $\beta$ -Т и  $\gamma$ ,  $\delta$ -Т.

НК-клетки не имеют ТкР, что затрудняет определение их клональности. Их отличительными признаками являются экспрессия CD16, CD56 и наличие свойства прямой цитотоксической активности против опухолевых и вирус-инфицированных клеток.

С учетом возможностей иммуногенетической дифференцировки **ВОЗ-классификация (2008)** выделяет 22 разновидности зрелых Т/НК-клеточных новообразований (\* — неустоявшиеся термины):

- Лейкемические варианты:
  - Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз;
  - Т-клеточный гранулярный лимфоцитарный лейкоз;
  - агрессивный НК-клеточный лейкоз;
  - Т-клеточная лимфома/лейкемия взрослых;
  - хроническое лимфопрлиферативное НК-клеточное заболевание\*;
  - системное EBV+ Т-клеточное лимфопрлиферативное заболевание детского возраста\*;
  - гидроа оспенновидно-подобная лимфома\*.
- Экстранодальные варианты:
  - экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип;
  - ассоциированная с энтеропатией Т-клеточная лимфома;
  - гепатоспленическая Т-клеточная лимфома;
  - подкожная панникулит-подобная Т-клеточная лимфома.
- Кожные варианты:
  - грибовидный микоз;
  - синдром Сезари;
  - первичная кожная CD30-позитивная Т-клеточная лимфома;
  - первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома;
  - лимфоматоидный папулез  $\gamma$ ;
  - первичная кожная  $\gamma$ ,  $\delta$  Т-клеточная лимфома;
  - первичная кожная CD8+ агрессивная эпидермотропная Т-клеточная лимфома\*;
  - первичная кожная CD4+ мелко-/среднеклеточная Т-клеточная лимфома\*.
- Нодальные варианты:
  - периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная;
  - ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (АИБЛ);
  - анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-позитивная (АККЛ);

анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-негативная\*.

Общая частота встречаемости зрелых Т/НК-клеточных новообразований в структуре НХЛ составляет 10–15%. В целом, за небольшим исключением, это агрессивные заболевания с неблагоприятным прогнозом. Наиболее частыми вариантами являются разновидности нодальных форм. На их долю приходится до 70% зрелых Т-клеточных новообразований.

## ЛИМФОМА ХОДЖКИНА

---

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — опухоль лимфоидной ткани, субстратом которой являются клетки В-клеточной дифференцировки — гигантские многоядерные опухолевые клетки (клетки Рид–Березовского–Штернберга) и их мононуклеарные аналоги-предшественники (клетки Ходжкина).

Лимфома Ходжкина имеет ряд отличий от неходжкинских лимфом. При ЛХ на опухолевые клетки приходится около 1% в структуре опухолевой ткани, которая напоминает воспалительный инфильтрат, состоящий из Т- и В-лимфоцитов, плазматических клеток, нейтрофилов, эозинофилов, гистиоцитов, тучных клеток и др. В то же время при отсутствии противоопухолевой терапии это смертельное заболевание. При ЛХ опухолевые клетки утрачивают ключевые дифференцировочные антигены и маркеры экспрессии генов их гемопоэтических предшественников.

На долю ЛХ приходится около 1% от всех опухолей человека и 30% в структуре злокачественных лимфом. Мужчины болеют несколько чаще женщин (1,4:1). Выделено два пика заболеваемости — в возрасте 20–29 лет и старше 55 лет. В качестве этиологических факторов установлены: вирус Эпштейна–Барр (Epstein–Barr virus, EBV), генетическая предрасположенность и, возможно, химические вещества.

В настоящее время около 90% больных ЛХ могут быть излечены.

**Клинические проявления.** Первым симптомом ЛХ, как правило, является увеличение лимфатических узлов — *лимфоаденопатия*. В 90% случаев асимметрично увеличиваются наддиафрагмальные узлы. Возможна и внутригрудная локализация

процесса — в лимфатических узлах средостения, легких, плевры, что сопровождается компрессионными осложнениями — кашлем, затруднением дыхания, глотания, одышкой, болями при дыхании. Иногда наблюдается изолированное поражение лимфатических узлов брюшной полости.

При этом можно выявить признаки системного заболевания: лихорадку, потерю аппетита, слабость, похудание, иногда кожный зуд. При ЛХ кроме поражения селезенки, печени не исключено вовлечение в опухолевый процесс любого органа и ткани: костей, почек, кожи, мягких тканей, плевры, ЦНС — характерными клиническими симптомами.

Анализ крови при локализованных формах может не иметь отклонений от нормы. При более распространенном процессе определяются гипохромная анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, лимфоцитопения, невыраженная эозинофилия, повышение количества тромбоцитов, СОЭ. При отсутствии изменений в анализе крови показаний к проведению стерильной пункции нет.

Различные визуализационные методы исследования (ультразвуковая диагностика, компьютерная томография, ядерно-магнитный резонанс, ПЭТ) применяют для установления стадии болезни.

Лапаротомия со спленэктомией или без нее показана для идентификации внутрибрюшных локализаций опухоли и уточнения ее варианта.

**Диагностические критерии ЛХ.** Согласно классификации ВОЗ (2008), ЛХ подразделяют на классическую форму (95% случаев) и нодулярное лимфоидное преобладание. Классическая форма подразделяется на 4 гистологических варианта: нодулярный склероз, смешанно-клеточный вариант, вариант, богатый лимфоцитами, лимфоидное истощение.

При каждом из вариантов обязательным диагностическим критерием служит обнаружение клеток Березовского–Штернберга, составляющих морфологический субстрат опухоли. Несмотря на то, что пункционная биопсия лимфатического узла может выявить клетки Рид–Березовского–Штернберга или одноядерные предшественники — клетки Ходжкина,

для установления варианта ЛХ необходимо морфологическое (гистологическое) исследование материала, полученного при эксцизионной биопсии.

**Гистологическая картина опухоли** зависит от варианта.

Вариант с нодулярным склерозом наиболее частый, составляет 40–50% среди всех случаев ЛХ. Несколько чаще встречается у женщин, чем у мужчин. В гистологическом препарате характерен нодулярный тип роста опухоли. Широкие полосы фиброза окружают клеточные инфильтраты. Основной цитологический элемент опухоли — лакунарные клетки. Они имеют широкий ободок цитоплазмы, четкую линию клеточной мембраны, овальное или многодольчатое ядро с ядрышком меньших размеров, чем в классических клетках РБШ.

Смешанно-клеточный вариант составляет 20–30% всех случаев ЛХ. Обычно встречается у детей, пожилых лиц и больных со СПИД, чаще всего ассоциируется с ВЭБ-инфекцией. Характерен диффузный тип роста, нормальный рисунок лимфоузла стерт, могут наблюдаться резидуальные гиперпластические фолликулы. Микроскопическая картина отличается большим полиморфизмом с множеством клеток РБШ, лимфоцитов, плазмоцитов, эозинофилов, фибробластов. Много элементов реактивного происхождения. Клетки РБШ имеют два ядра или более с крупным ядрышком в каждом, придающим клетке вид «свиного глаза».

Вариант, богатый лимфоцитами, встречается достаточно редко — примерно в 15% случаев. По гистологическим признакам напоминает вариант нодулярного лимфоидного преобладания. Чаще болеют мужчины моложе 35 лет. Вариант ЛХ, богатый лимфоцитами, обнаруживается в ранних стадиях и имеет хороший прогноз. Тип строения опухоли может быть как диффузным, так и нодулярным. В опухолевом субстрате встречается большое количество лимфоцитов и рассеянных по пролиферату эозинофилов и плазматических клеток, клетки РБШ редки. Реактивный инфильтрат представлен преимущественно В-лимфоцитами, что существенно отличает классическую ЛХ, богатую лимфоцитами, от других вариантов ЛХ, при которых реактивные элементы экспрессируют в основном Т-клеточные маркеры.

Лимфоидное истощение, или вариант с подавлением лимфоидной ткани, — самый редкий вариант (меньше 5% всех случаев ЛХ). Клинически соответствует IV стадии болезни. Чаще встречается у пожилых больных. Определяется полное отсутствие лимфоцитов в биоптате, преобладают клетки РБШ в виде пластов или фиброзные тяжи, или их сочетание. Выделяют подтип с диффузным фиброзом, нарушающим нормальный рисунок лимфоузла. Ретикулиновые фиброзные волокна окружают опухолевые клетки. Опухолевый инфильтрат гипоклеточный, содержит клетки РБШ, гистиоциты, плазматические клетки. Встречаются в небольшом количестве клетки Ходжкина. Содержание реактивных элементов незначительное.

Нодулярное лимфоидное преобладание имеет место в 3–5% случаев болезни Ходжкина. Этот гистологический вариант отличается от всех остальных как морфологическими, иммунофенотипическими, так и клиническими особенностями. Характерен нодулярный тип пролиферации за счет лимфоидных клеток и гистиоцитов, редко бывает диффузный тип поражения. В опухолевом инфильтрате практически не обнаруживают классические клетки РБШ. Клеточный состав пролиферата представлен лимфоцитами, гистиоцитами и крупными атипичными клетками с бледным дольчатым ядром, небольшим ядрышком и тонким ободком цитоплазмы. Практически не встречаются нейтрофилы, эозинофилы или плазматические клетки.

**Иммунофенотипирование.** Для вариантов, когда основным элементом в опухолевом пролиферате являются клетки РБШ или их аналоги, характерна экспрессия CD30 и CD15. В 20% случаев опухолевые клетки экспрессируют В-клеточные маркеры. В большинстве случаев не выявляется экспрессии ни Т-, ни В-клеточных маркеров. В 20% определяются Т-клеточные антигены и в 3% — Т- и В-клеточные маркеры.

**Стадию ЛХ** определяют по классификации Ann-Arbor. IV стадии соответствует поражение одного или более экстра-нодальных органов, включая костный мозг.

**Прогнозирование течения ЛХ.** Существует несколько подходов к прогнозированию течения ЛХ. При отсутствии ни-

жеуказанных факторов риска пятилетняя выживаемость без прогрессии составляет 84%, каждый фактор риска снижает ее на 7%. Факторы риска:

- возраст 45 лет и старше;
- IV стадия болезни;
- гемоглобин <105 г/л;
- лимфоцитоз <0,6 тыс./мкл;
- мужской пол;
- альбумин <40 г/л;
- лейкоцитоз 15 тыс./мкл и больше.

В качестве других факторов неблагоприятного прогноза также указывают: смешанно-клеточный вариант или лимфоидное

Таблица 16.1

**Стадирование по системе Энн-Арбор с учетом В-симптомов и факторов риска (ESMO, 2009)**

Факторы риска	IA, IB, IIa	IIb	IIIa	IIIb, IVA/B
Никаких	Ограниченная	Ограниченная	Распространенная	Распространенная
Поражение как минимум 3 групп ЛУ	Промежуточная	Промежуточная		
Увеличение СОЭ*	Промежуточная	Промежуточная	Распространенная	Распространенная
Большая опухолевая масса средостения	Промежуточная	Распространенная	Распространенная	Распространенная
Зоны экстранодального поражения	Промежуточная	Распространенная	Распространенная	Распространенная

\* увеличение СОЭ >50 мм/ч при отсутствии и >30 мм/ч при наличии В-симптомов.

Таблица 16.2

**Основные курсы химиотерапии для лечения  
лимфомы Ходжкина**

Курс (режим)	Доза препаратов, мг/м <sup>2</sup>	Путь и частота введения
<b>ABVD</b>		
A: Адриамицин (доксорубицин)	25	В/в, 1-й и 15-й дни
B: Блеомицин	10	В/в, 1-й и 15-й дни
V: Винбластин	6	В/в, 1-й и 15-й дни
D: Дакарбазин	375	В/в, 1-й и 15-й дни
<b>ВЕАСОРР-базисный</b>		
B: Блеомицин	10	В/в, 8-й день
E: Этопозид	200	В/в, 1–3-й день
A: Адриабластин	25	В/в, 1-й день
C: Циклофосфан	650	В/в, 1-й день
O: Винкристин (Онковин)	1,4 (макс. 2 мг)	В/в струйно, 8-й день
P: Прокарбазин	100	Внутрь, 1–7-й день
P: Преднизолон	40	Внутрь, 1–14-й день
<b>ВЕАСОРР-эскалированный</b>		
B: Блеомицин	10	В/в, 8-й день
E: Этопозид	200	В/в, 1–3-й день
A: Адриабластин	35	В/в, 1-й день
C: Циклофосфан	1250	В/в, 1-й день
O: Винкристин (Онковин)	1,4 (макс. 2 мг)	В/в струйно, 8-й день

Окончание табл. 16.2

Курс (режим)	Доза препаратов, мг/м <sup>2</sup>	Путь и частота введения
Р: Прокарба- зин	100	Внутрь, 1–7-й день
Р: Преднизо- лон	40	Внутрь, 1–14-й день

истощение, мужской пол, поражение трех или более зон лимфатических узлов, поздние стадии болезни, наличие массивных опухолевых очагов (bulk) более 10 см в диаметре или расширение тени средостения более чем на 1/3 диаметра грудной клетки в самом широком ее месте, наличие В-симптомов, повышение СОЭ >30 мм/ч при стадии В и >50 мм/ч при стадии А.

**Лечение.** В соответствии с ESMO (2009) выбор тактики терапии классических вариантов ХЛ определяется согласно с критериями, представленными в таблице 16.1.

Лечение *начальных (ограниченных) стадий* включает два курса АВВД (адриабластин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) (табл. 16.2) в комбинации с лучевой терапией в дозе 30 Гр на зону исходного поражения.

Лечение *промежуточных стадий*: два курса АВВД в комбинации с лучевой терапией на зону исходного поражения.

Лечение *распространенных стадий*: пациентам до 60 лет — 8 курсов АВВД или 8 курсов ВЕАСОРР-эскалированный с последующим облучением резидуальных опухолевых масс диаметром более 1,5 см. Терапия выбора для пациентов старше 60 лет — режим АВВД по причине более низкой токсичности.

Лечение *рецидивов* предполагает химиотерапию «спасения» (стандартная схема ДНАР) с обязательной последующей высокодозной ХТ и аутологичной трансплантацией ГСК. С паллиативной целью могут быть использованы гемцитабин-содержащие режимы, новые фармакологические препараты в монотерапии, локальное лучевое воздействие.

## СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

---

---

1. *Баркаган, З.С.* Геморрагические заболевания и синдромы / З.С. Баркаган. — М.: Медицина, 1988. — 526 с.
2. *Баркаган, З.С.* Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. — М.: Ньюдиамед, 2008. — 289 с.
3. Внутренние болезни / под ред. Т.Р. Харрисона. — М.: Медицина, 1996.
4. *Глузман, Д.Ф.* Современная диагностика острых миелоидных лейкозов / Д.Ф. Глузман, Л.М. Скляренко, В.А. Надгорная // Здоровье Украины. — 2010. — № 3. — С. 37–38.
5. *Глузман, Д.Ф.* Миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования (морфологические, иммунологические и молекулярно-генетические аспекты) / Д.Ф. Глузман, Л.М. Скляренко, В.А. Надгорная // Лабораторная диагностика (Украина). — 2010. — № 4. — С. 29–33.
6. *Демидова, И.А.* Использование молекулярно-биологических методов для определения генетических нарушений при миелоидных лейкозах и мониторингирование минимальной остаточной болезни / И.А. Демидова // Онкогематология. — 2007. — № 4. — С. 17–25.
7. *Долгов, В.В.* Лабораторная диагностика нарушений гемостаза: практическое руководство / В.В. Долгов, П.В. Свиринов. — М.–Тверь: Триада, 2005. — 227 с.
8. *Долгов, В.В.* Лабораторная диагностика анемий: пособие для врачей / В.В. Долгов, С.А. Луговская, В.Т. Морозова, М.Е. Почтарь. — Тверь: Губернская медицина, 2001. — 88 с.
9. ИНВИТРО-ДИАГНОСТИКА. Лабораторная диагностика / под ред. Е.А. Кондашовой, А.Ю. Островского. — М.: Медиздат, 2009. — 824 с.

10. *Криволапов, Ю.А.* Морфологическая диагностика лимфом / Ю.А. Криволапов, Е.Е. Леенман. — Санкт-Петербург: КОСТА, 2006. — 204 с.

11. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) / Редакторы русского перевода С.А. Тюлядин, Д.А. Носов, Н.И. Переводчикова. — М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина, 2009. — 288 с.

12. *Папаян, Л.П.* Д-димер в клинической практике: пособие для врачей / Л.П. Папаян, Е.С. Князева. — М.: Инсайт полиграфик, 2002. — 20 с.

13. Руководство по гематологии. В 3 т. / под ред. А.И. Воробьева. — Т. 1. — М., 2002.

14. Сборник протоколов и алгоритмов химиотерапии и сопроводительного лечения лейкозов, миелодисплазий и аплазий кроветворения / под ред. В.Г. Савченко. — М.: Русская книга, 2008. — 485 с.

15. *Хоффбранд, В.* Гематология: атлас-справочник / В. Хоффбранд, Дж. Петит. — М.: Практика, 2007. — 406 с.

16. *Чертков, И.Л.* Схема кроветворения 2005 / И.Л. Чертков, Н.И. Дризе, А.И. Воробьев // Терапевтический архив. — 2006. — Т. 78, № 7. — С. 5–12.

17. *Шиффман, Ф.Д.* Патофизиология крови / Ф.Д. Шиффман. — СПб.: Невский диалект, 2000.

18. *Baccarani, M.* Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European Leukemia Net / M. Baccarani, J. Coetes, F. Pane et al. // J. Clin. Oncol. — 2009. — V. 35. — P. 6041–6051.

19. *Beaumont, C.* Disorders of iron hemostasis, erythrocytes, erythropoiesis: The handbook / C. Beaumont, P. Beris, Y. Beuzard, C. Brugnara. — European school of hematology, 2006. — 5001 p.

20. *Campbell, P.J.* The myeloproliferative disorders / P.J. Campbell, A.R. Green // N. Engl. J. Med. — 2006. — V. 355. — P. 2452–2466.

21. *Swerdlow, S.H.* WHO classification of tumor of haematopoietic and lymphoid tissues / S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al. (eds). — Lyon: LARS, 2008. — 439 p.

22. *Hoffman, M.* Coagulation 2006: a modern view of hemostasis / M. Hoffman, D.M. Monroe // Hematol. Oncol. Clin. N. Am. — 2007. — V. 21. — P. 1–11.

23. *Jaffe, E.S.* Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery / E.S. Jaffe, N.L. Harris, H. Stein et al. // Blood. — 2008. — V. 112, № 12. — P. 4384–4399.

24. *Kern, W.F.* PDQ Hematology / W.F. Kern. — 2002. — 440 p.

25. *Drew, Provan.* Oxford Handbook of Clinical Haematology / Drew Provan et al. — Second edition. — Oxford University Press, 2004. — 709 p.

26. *Greer, John P.* Wintrobe's Clinical Hematology / John P. Greer, Maxwell Myer Wintrobe. — 12 th edition. — Williams & Wilkins, 2008. — V. 1, 2. — 3232 p.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение 1. Количественные характеристики показателей периферической крови

#### Показатели «красной крови»

Параметр	Единицы измерения	Нормальное значение	Физиологическая значимость
HGB – гемоглобин	г/л	М: 130–172 Ж: 120–160	Общее содержание гемоглобина и его дериватов в единице объема крови (1 л)
RBC – эритроциты	$\times 10^{12}/л$	М: 4,2–5,8 Ж: 3,8–5,3	Абсолютное количество в единице объема крови (1 л)
Ret – ретикулоциты	%	0,5–2,0	Количество молодых эритроцитов (ретикулоцитов) на 100 эритроцитов
HCT – гематокрит	%	М: 39–51 Ж: 34–47	Соотношение между объемом плазмы и объемом форменных элементов (прежде всего эритроцитов)
MCV – средний объем эритроцита	фл	80–100	Характеристика объема (размера) эритроцитов
MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците	пг	27–35	Характеристика эритроцитов по содержанию в них гемоглобина

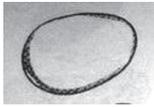
Параметр	Единицы измерения	Нормальное значение	Физиологическая значимость
МСНС – средняя концентрация гемоглобина в эритроците	г/л	310–360	Характеристика эритроцитов по содержанию в них гемоглобина
RDW – распределение эритроцитов по ширине	%	11,5–14,5	Объективный показатель анизоцитоза эритроцитов
Plt – тромбоциты	$\times 10^9/\text{л}$	150,0–400,0	Абсолютное количество в единице объема крови (1 л)

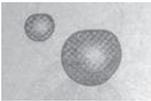
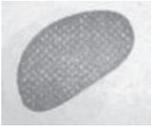
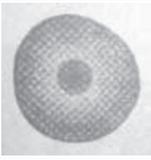
## Показатели «белой крови»

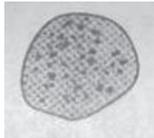
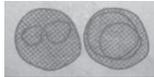
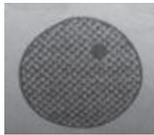
Параметр	Нормальное значение		Физиологическая значимость
	%	$\times 10^9/\text{л}$	
WBC – лейкоциты	100	4,5–11,0	Абсолютное количество в 1 л крови
Neu – нейтрофилы:			
b – палочко-ядерные	1–5		
s – сегментоядерные	47–72	2,5–7,5	
eos – эозинофилы	1–5	0,04–0,44	
bas – базофилы	0–1	0,01–0,1	
lym – лимфоциты	19–37	1,5–3,5	
mon – моноциты	3–11	0,2–0,8	

## Приложение 2. Наиболее значимые патологические изменения (количественные и качественные) состава периферической крови

Наименование	Диагностический критерий	Патофизиологическое/клиническое значение
<b>Количественные изменения состава периферической крови</b>		
Анемия	М: Hb < 130 г/л Ж: Hb < 120 г/л	Гипоксический синдром
Эритроцитоз	М: RBC > $6,5 \times 10^{12}$ /л, глобулярный объем > 36 мл/кг Ж: RBC > $5,6 \times 10^{12}$ /л, глобулярный объем > 32 мл/кг	Увеличение объема циркулирующей крови, плеторический синдром
Ретикулоцитоз	Ретикулоциты > $100,0 \times 10^9$ /л	Регенераторный тип анемии, акселерированный эритропоэз в ответ на острую кровопотерю, гемолиз, при лечении дефицитной анемии
Ретикулоцитопения	Ретикулоциты < $50,0 \times 10^9$ /л	Гипорегенераторная анемия
Тромбоцитопения	PLT < $150 \times 10^9$ /л 1-й степени — $150,0 - 100,0 \times 10^9$ /л 2-й степени — $100,0 - 50,0 (30,0) \times 10^9$ /л 3-й степени — < $50,0 (30,0) \times 10^9$ /л	Геморрагический синдром петехиально-синячкового типа (геморрагическая пурпура)
Тромбоцитоз	PLT > $450,0 \times 10^9$ /л	Реактивный (ЖДА, воспалительный процесс, немиелоидные опухоли) или опухолевый (миелопролиферативные новообразования)
Лейкоцитоз	WBC > $11,0 \times 10^9$ /л	Воспалительный процесс
Нейтрофилез	Нейтрофилы (п.+с.) > $7,5 \times 10^9$ /л	Воспалительный процесс

Наименование	Диагностический критерий	Патофизиологическое/клиническое значение
Абсолютный лимфоцитоз	Лимфоциты $>5,0 \times 10^9/\text{л}$	Гиперпластический синдром (ХЛЛ)
Абсолютный моноцитоз	Моноциты $>1,0 \times 10^9/\text{л}$	Гиперпластический синдром (ХММЛ)
Эозинофилия	Эозинофилы $>1,5 \times 10^9/\text{л}$	Гиперэозинофильный синдром: реактивный (паразитарные инфекции, аллергозы), опухолевый (миелопролиферативные новообразования, лимфомы)
Лейкопения	WBC $<4,0 \times 10^9/\text{л}$	Иммунодефицитный синдром с возникновением инфекционно-воспалительных проявлений
Нейтропения	Нейтрофилы $<1,5 \times 10^9/\text{л}$	
Агранулоцитоз	Нейтрофилы $<0,5 \times 10^9/\text{л}$	
Лимфоцитопения	Лимфоциты $<1,5 \times 10^9/\text{л}$	
<b>Качественные изменения клеток крови</b>		
<b><i>Аномалии морфологии эритроцитов</i></b>		
<b>I. Патология размеров и формы</b>		
Макроцитоз	MCV $>100$ 	Увеличение объема (размера) эритроцитов при мегалобластическом эритропоэзе, повышении содержания ретикулоцитов, дисплазии кроветворения
Микроцитоз	MCV $<80$ 	Уменьшение объема (размера) эритроцита за счет снижения содержания гемоглобина в эритроците
Гиперхромия	МСН, МСНС повышены	Повышение содержания гемоглобина в эритроците
Гипохромия	МСН, МСНС понижены	Снижение содержания гемоглобина в эритроците

Наименование	Диагностический критерий	Патофизиологическое/клиническое значение
Сфероцит		Наследственный сфероцитоз, аутоиммунная гемолитическая анемия
Овалоцит		Наследственная гемолитическая анемия – средиземноморский овалоцитоз
Стоматоцит		Наследственная гемолитическая анемия, транзиторное явление при остром алкоголизме
Акантоцит («шпорочлеточная» анемия)		Алкогольное поражение печени, цирроз печени; абеталиппротеинемия
Эхиноцит («морской еж»)		Наследственный дефицит пируваткиназы, уремия
Дакриоцит		Наследственный миелофиброз
Серповидноклеточный пойкилоцитоз		Серповидноклеточная анемия
Мишеневидные эритроциты		Талассемия, обструктивная желтуха
Шистоциты		Механический гемолиз, микроангиопатический гемолиз

Наименование	Диагностический критерий	Патофизиологическое/клиническое значение
Аутоагглютинация		Иммунный гемолиз
<b>II. Внутриклеточные включения в эритроциты по Райту</b>		
Базофильная зернистость	<p>Рассеянные гранулы синего цвета с рибосомальной преципитацией</p> 	Интоксикация свинцом или тяжелыми металлами, талассемия, алкогольная интоксикация
Кольцо Кебота	<p>Полные или неполные кольца либо восьмеркообразные фигуры</p> 	Мегалобластная анемия
Тельце Хауэлла–Жолли	<p>Остаток ядра после удаления его РЭС</p> 	После спленэктомии, при интенсивном гемолизе и мегалобластной анемии
<b>Аномалии морфологии лейкоцитов</b>		
Токсигенная зернистость	<p>В цитоплазме много темных азурофильных гранул с незрелыми мукополисахаридами</p>	Инфекции и воспалительные процессы

Наименование	Диагностический критерий	Патофизиологическое/клиническое значение
		
Цитоплазматические вакуоли	<p>Цитоплазма содержит вакуоли</p> 	Инфекции
Тельца Деле	<p>В цитоплазме светло-синие глыбки различного размера и формы</p> 	Инфекции
Гипосегментация ядер	<p>Ядро похоже на пенсне</p> 	Миелопролиферативные новообразования, миелодиспластические синдромы
Гиперсегментация ядер	<p>Ядро имеет более пяти долей, соединенных тонкой хроматиновой нитью</p> 	Мегалобластная анемия

### Приложение 3. Нормальные значения параметров миелограммы

Миелокарициты —  $50,0-150,0 \times 10^9/\text{л}$

Мегакарициты — до  $50,0 \times 10^6/\text{л}$

Клетки	Содержание, %		
	среднее	диапазон	
Миелобласты	1,4	0–3,2	
Промиелоциты	7,8	3,6–13,2	
Миелоциты нейтрофильные	7,6	4,0–21,4	
Миелоциты эозинофильные	1,3	0–5,0	
Метамиелоциты	4,1	1,0–7,0	
Нейтрофилы	мужчины	32,1	21,0–45,6
	женщины		29,6–46,6
Эозинофилы (в целом)	2,2	0,4–4,2	
Эозинофилы + эозинофильные миелоциты	3,5	0,9–7,4	
Базофилы (в целом)	0,1	0–0,8	
Эритрокарициты	мужчины	28,1	18,0–39,4
	женщины	22,5	14,0–31,8
Лимфоциты	13,1	4,6–22,6	
Плазмоциты (плазматические клетки)	0,6	0–1,4	
Моноциты	1,3	0–3,2	
Макрофаги	0,4	0–1,8	
Лейкоэритробластическое соотношение	мужчины	2,1	1,1–4,0
	женщины	2,8	1,6–5,4

Примечание: клеточный состав костного мозга — по результатам обследования 50 человек. Brain B.J. The bone marrow aspirate of healthy subjects. Br. J. Haematology, 1996, 94: 206–209.

## Приложение 4. Патологические изменения клеточного состава костного мозга

### Основные типы патологических клеток костного мозга:

1. Лейкозные бласты — опухолевые клетки, являющиеся морфологическим субстратом острого лейкоза, имеющие морфологическое сходство с нормальными бластными клетками — родоначальниками специфических рядов дифференцировки.

2. Мегалобласты — предшественники эритроцитов, ядросодержащие клетки эритроидного ряда при дефиците витамина В<sub>12</sub> или фолиевой кислоты.

3. Макрофаги при болезнях накопления (клетки Гоше, Нимана–Пика и др.).

4. Метастазы опухолей в костный мозг.

5. Реактивно измененные клетки, чаще лимфоциты, при вирусных инфекциях.

**Морфологические признаки дисплазии кроветворения (ВОЗ-классификация, 2008):**

*Дизэритропоэз:*

Ядра:

- монстроидные (почкующиеся) ядра,
- межъядерные мостики,
- кариорексис (распад ядра),
- многоядерность,
- мультилобарность,
- мегалобластные изменения.

Цитоплазмы:

- кольцевидные сидеробласты,
- вакуолизация,
- PAS-реакция на гликоген.

*Дизгранулопоэз:*

- малый или необычно крупный размер клеток, гипогранулярность,
- гипосегментация ядер (псевдо-пельгероид),
- гиперсегментация ядер,
- гипо-/агранулярность цитоплазмы,
- псевдо-Чедик–Хигаши-аномалия,

- палочки Ауэра.

*Дизмегакариопоз:*

- микрогенерации мегакариоцитов,
- гиполобарность ядер,
- многоядерность мегакариоцитов.

### Приложение 5. Цитохимические маркеры миелоидных и лимфобластных лейкозов

Реакция	M1	M2	M3	M4	M5	M6	L 1, 2, 3
Миелопероксидаза	+	+++	+++	+++	+	+ до ++	Негативная
Судан чер- ный В	+	+++	+++	+++	+	+ до ++	Негативная
Неспеци- фическая эстераза ( $\alpha$ -нафти- лацетатэс- тераза)	+	+++	+++	+++	+	+ до ++	Негативная
Неспеци- фическая эстераза с ингибици- ей фтори- дом натрия	Нет	Нет	Нет	Ва- риа- бель- но	Да	Нет	—
PAS-ре- акция на гликоген	Диф- фуз- ная	Диф- фуз- ная	Диф- фуз- ная	Диф- фуз- ная	Диф- фуз- ная	Грану- ляр- ная в эритроб- ластах	Отрица- тельная/ грану- лярная

### Приложение 6. Метаболиты эритропоэза

Показатель	Содержание
Железо сыворотки крови	Мужчины 12,5–32,5 мкмоль/л Женщины 10,7–32,2 мкмоль/л
Белки, участвующие в обмене железа	
Трансферрин	2,0–4,0 г/л
Ферритин	Мужчины 20–250 мкг/л (нг/мл) Женщины 10–120 мкг/л (нг/мл)
Витамины	
Витамин В <sub>12</sub>	208–964 пг/мл
Фолиевая кислота	7,2–15,4 нг/мл

### Приложение 7. Кластеры дифференцировки (CD)

CD	Основные клетки, экспрессирующие антиген
CD1	Кортикальные тимоциты, дендритные клетки
CD2	Пан-Т-клеточный антиген, зрелые Т-клетки; НК-клетки
CD3	Пан-Т-клеточный антиген
CD4	Т-хелперы
CD5	Пан-Т-клеточный антиген, В-лимфоциты
CD6	Большинство Т-клеток периферической крови
CD7	Т-клетки
CD8	Цитотоксические Т-лимфоциты (Т-киллеры)
CD9	Ранние В-клетки (пре-В-клетки); моноциты; тромбоциты
CD10	Предшественники В-клеток; некоторые созревающие В-клетки
CD11a	Все лейкоциты
CD11b	Гранулоциты, моноциты; НК-клетки
CD11c	Гранулоциты, моноциты; НК-клетки
CD11d	Лейкоциты периферической крови
CD12	Моноциты, гранулоциты

CD13	Моноциты, гранулоциты
CD14	Моноциты и макрофаги
CD15	Гранулоциты
CD16	НК-клетки; гранулоциты и макрофаги
CD17	Гранулоциты, моноциты, тромбоциты
CD18	Все лейкоциты
CD19	В-лимфоциты
CD20	В-лимфоциты
CD21	Зрелые В-лимфоциты
CD22	В-лимфоциты
CD23	Активированные В-лимфоциты, макрофаги; фолликулярные дендритические клетки
CD24	В-лимфоциты, гранулоциты
CD25	Активированные В- и Т-лимфоциты, макрофаги, фолликулярные дендритические клетки
CD26	Активированные В- и Т-лимфоциты, макрофаги, фолликулярные дендритические клетки
CD27	Т-лимфоциты, плазматические клетки
CD28	Т-лимфоциты
CD30	Активированные В- и Т-лимфоциты; клетки Березовского–Рид–Штернберга
CD31	Эндотелиальные клетки; тромбоциты, моноциты, плазматические клетки
CDw32	Моноциты; тромбоциты
CD33	Моноциты, миелоидные предшественники
CD34	Стволовая гемопоэтическая клетка
CD35	Эритроидные клетки; нейтрофилы; эозинофилы; базофилы; моноциты; В-клетки и Т-клетки; дендритные клетки
CD36	Гранулоциты, моноциты, В-лимфоциты
CD37	Зрелые В-клетки; Т-клетки, фолликулярные дендритические клетки
CD38	Тимоциты, активированные Т-лимфоциты, плазматические клетки

CD39	В-лимфоциты
CD40	В-лимфоциты
CD41	Мегакариоциты и тромбоциты
CD42ab	Тромбоциты
CD43	Лейкоциты
CD44	Лейкоциты, эритроциты
CD45	Лейкоциты
CD46	Лейкоциты, эпителиальные клетки, фибробласты
CD47	Миелоидные клетки
CD48	Лейкоциты
CD49a–f	Т-клетки, моноциты, тромбоциты
CD50	Лейкоциты
CD51	Тромбоциты; макрофаги; активированные Т-клетки
CD52	Лимфоциты и моноциты
CD53	Лейкоциты
CD54	Лейкоциты
CD55	Лейкоциты и эндотелиальные клетки
CD56	Т- и В-лимфоциты, клетки мозжечка и коры головного мозга (нейроны, астроциты), миоциты
CD57	НК-клетки, субпопуляции Т-клеток
CD58	Лейкоциты, эпителиальные клетки
CD59	Эритроциты, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, тромбоциты и тучные клетки
CD60	Субпопуляции Т-клеток, тромбоциты
CD61	Тромбоциты, мегакариоциты
CD62E, L и P	Эндотелий (E), лейкоциты (L), мегакариоциты и тромбоциты (P)
CD63	Активированные тромбоциты, моноциты
CD64	Моноциты, макрофаги
CD65	Клетки гранулоцитарного ростка
CD66	Нейтрофилы и эпителиальные клетки, метамиелоциты, миелоциты, плацента и печень плода
CD68	Моноциты, макрофаги

CD69	Активированные В-, Т-лимфоциты, макрофаги, НК-клетки
CD70	Активированные Т- и В-лимфоциты
CD71	Пролиферирующие клетки
CD72	В-лимфоциты
CD73	Субпопуляции В- и Т-лимфоцитов
CD74	В-лимфоциты, моноциты
CD75	Зрелые В-лимфоциты
CD76	Зрелые В-лимфоциты
CD77	В-клетки герменативного центра
CD79	В-лимфоциты
CD80	Моноциты, дендритные клетки
CD81	Т- и В-лимфоциты, эндотелиальные и эпителиальные клетки, гепатоциты
CD82	Нейтрофилы, моноциты, Т- и В-лимфоциты
CD83	Дендритные клетки, В-клетки герменативного центра
CD84	Макрофаги, тромбоциты
CD85	Плазматические клетки, моноциты
CD86	В-лимфоциты, дендритические клетки
CD87	Моноциты/гранулоциты
CD88	Миелоидные клетки
CD89	Миелоидные клетки, макрофаги
CD90	Протимоциты
CD91	Фагоциты
CD92	Миелоидные клетки
CD93	Гранулоциты, моноциты, эндотелиальные клетки
CD94	НК-клетки, субпопуляции Т-клеток
CD95	Активированные лимфоциты, моноциты, нейтрофилы
CD96	НК-клетки, Т-лимфоциты
CD97	Гранулоциты, макрофаги
CD98	Моноциты
CD99	Лейкоциты

CD100	В-, Т-лимфоциты, НК, нейтрофилы и моноциты
CD101	Моноциты, гранулоциты, Т-лимфоциты
CD102	Лейкоциты и эндотелиальные клетки
CD104	Шванновские клетки (леммоциты, клетки нервной ткани, образующие оболочки аксонов); эпителиальные клетки тимуса
CD105	Эндотелиальные клетки
CD106	Стромальные клетки костного мозга, эндотелиальные клетки
CD107a	Активированные тромбоциты; клетки эндотелия и нейтрофилы
CD108	Лимфоидные клетки, миелоидные клетки, строма
CD109	Тромбоциты
CD110	Стволовые клетки; мегакариоциты и тромбоциты
CD111	Стволовые клетки; макрофаги; нейтрофилы и нейроны
CD112	Нейроны, эндотелиальные и эпителиальные клетки; моноциты; мегакариоциты; нейтрофилы и стволовые клетки
CD114	Нейтрофилы; моноциты; тромбоциты; эндотелиальные клетки
CD115	Моноциты и макрофаги; клетки плаценты
CD116	Моноциты и макрофаги; нейтрофилы и эозинофилы; дендритные клетки; базофилы
CD117	Предшественники кроветворных клеток; миелобласты; тучные клетки; НК; интерстициальные клетки Кахаля; меланоциты и фибробласты стромы; астроциты, клетки почечных канальцев, эпителий молочных и потовых желез
CDw119	Моноциты; макрофаги; В-клетки и клетки эндотелия
CD120	Клетки эпителия; миелоидные клетки; активированные Т-, В-клетки
CD121a CD121b	В-клетки; моноциты и макрофаги
CD123	Стволовые кроветворные клетки; гранулоциты и моноциты; мегакариоциты; базофилы и лимфоидные дендритные клетки

CD124	Т- и В-лимфоциты и кроветворные клетки
CDW125	Эозинофилы и активированные В-клетки; базофилы
CD126	Т-клетки; активированные В-клетки и моноциты; плазмобласты и незрелые плазматические клетки
CD127	Т-клетки; предшественники В-клеток; моноциты
CD130	В-клетки и плазматические клетки
CDw131	Моноциты и эозинофилы; гранулоциты и базофилы; В-лимфоциты
CD132	Т-, В-клетки; NK; моноциты; макрофаги и нейтрофилы
CD133	Стволовые клетки; субпопуляции клеток-предшественников эндотелиальных и кроветворных клеток
CD134	Активированные Т-лимфоциты; антигенпрезентирующие клетки
CD135	Плюрипотентные стволовые клетки; миеломоноцитарные предшественники и некоторые В-клетки
CDw136	Макрофаги, реснитчатые эпителиальные клетки
CDw137	В-клетки; активированные Т-клетки и моноциты; эндотелиальные клетки и клетки гладких мышц сосудов
CD138	Эпителиальные клетки; плазматические клетки; В-лимфоциты
CD139	В-лимфоциты; моноциты; нейтрофилы и фолликулярные дендритные клетки
CD140a, CD140b	Эндотелиальные и гладкомышечные клетки; фибробласты и глиальные клетки; хондроциты; Т- и В-лимфоциты; мегакарициты и тромбоциты
CD143	Эндотелиальные, эпителиальные и нейрональные клетки; моноциты; активированные макрофаги
CDw145	Эндотелиальные клетки и некоторые стромальные клетки костного мозга
CD146	Эндотелиальные клетки и активированные Т-клетки; дендритные клетки
CD147	Нейтрофилы и моноциты; лимфоциты и эритроциты; макрофаги и дендритные клетки; тромбоциты и эндотелиальные клетки
CD148	Нейтрофилы и эозинофилы; моноциты; В-, Т-клетки; NK; дендритные клетки; тромбоциты и эпителиальные клетки

CD150	Тимоциты; Т-, В-клетки; дендритные клетки
CD151	Эндотелиальные клетки; тромбоциты и моноциты; незрелые кроветворные клетки, эпителиальные и гладкомышечные клетки
CD152	Т-клетки
CD153	Нейтрофилы, Т-клетки; моноциты и макрофаги
CD154	Т-, В-лимфоциты; НК; тучные клетки, моноциты и макрофаги; эозинофилы и базофилы; тромбоциты; дендритные, эпителиальные и эндотелиальные клетки; фибробласты
CD156	Нейтрофилы и моноциты; макрофаги и гранулоциты
CD157	Нейтрофилы и моноциты; тучные клетки и макрофаги; дендритные клетки; эндотелиальные и стромальные клетки; клетки эпителия пищеварительного канала; синовиальные клетки
CD158b, CD158a	Клетки-киллеры и редко Т-клетки
CD161	Клетки-киллеры; Т-клетки и тимоциты; моноциты
CD162	Кроветворные клетки-предшественники, миелоидные клетки; Т-, В-клетки; моноциты; гранулоциты
CD163	Макрофаги и моноциты
CD164	Предшественники кроветворных клеток; стромальные клетки костного мозга; эндотелиальные и эпителиальные клетки
CD165	Т-лимфоциты; незрелые тимоциты; моноциты и тромбоциты; эпителий тимуса; НК; нейроны ЦНС
CD166	В-, Т-лимфоциты; эпителиальные клетки тимуса; фибробласты; кератиноциты; эндотелиальные клетки

## Приложение 8. Номенклатура плазменных факторов свертывания крови

**Фактор I — фибриноген.** Синтезируется в печени и клетках ретикулоэндотелиальной системы (в костном мозге, селезенке, лимфа-

тических узлах и т.д.). В легких под действием особого фермента — фибриногеназы или фибринодеструктазы — происходит разрушение фибриногена. Содержание фибриногена в плазме 2–4 г/л, период полураспада — 72–120 ч. Минимальный уровень, необходимый для гемостаза, составляет 0,8 г/л.

**Фактор II — протромбин.** Протромбин синтезируется в печени при участии витамина К. Содержание протромбина в плазме — около 0,1 г/л, период полураспада — 48–96 ч. Уровень протромбина, или его функциональная полноценность, снижается при эндогенной или экзогенной недостаточности витамина К, когда образуется неполноценный протромбин. Скорость свертывания крови нарушается лишь при концентрации протромбина ниже 40% от нормы.

**Фактор III — тканевой тромбопластин.** Тканевой тромбопластин представляет собой термостабильный липопротеид, имеется в различных органах — в легких, мозге, почках, сердце, печени, скелетных мышцах. В тканях содержится не в активном состоянии, а в виде предшественника — протромбопластина.

**Фактор IV — ионы кальция.** В норме содержание фактора IV в плазме составляет 0,09–0,1 г/л (2,3–2,75 ммоль/л). В процессе свертывания он не расходуется, поэтому его можно обнаружить в сыворотке крови. Процесс свертывания остается нормальным даже при снижении концентрации кальция, при котором наблюдается судорожный синдром.

**Фактор V — проакцелерин, плазменный АС-глобулин, или лабильный фактор.** Образуется в печени, но, в отличие от других печеночных факторов протромбинового комплекса (II, VII и X), не зависит от витамина К. Легко разрушается. Содержание фактора V в плазме 12–17 ед./мл (около 0,01 г/л), период полураспада 15–18 ч. Минимальный уровень, необходимый для гемостаза, 10–15%.

**Фактор VI — акцелерин, или сывороточный АС-глобулин** — активная форма фактора V. Исключен из номенклатуры факторов свертывания, признается лишь неактивная форма фермента — фактор V (проакцелерин), который при появлении следов тромбина переходит в активную форму.

**Фактор VII — проконвертин — конвертин.** Синтезируется в печени при участии витамина К. Долго остается в стабилизированной крови, активируется смачиваемой поверхностью. Содержание фактора VII в плазме — около 0,005 г/л, период полураспада 4–6 ч. Минимальный уровень, необходимый для гемостаза, 5–10%.

**Фактор VIII — антигемофильный глобулин А.** Вырабатывается в печени, селезенке, клетках эндотелия, лейкоцитах, почках. Содер-

жание фактора VIII в плазме 0,01–0,02 г/л, период полураспада 7–8 ч. Минимальный уровень, необходимый для гемостаза, 30–35%.

**Фактор IX — фактор Кристмаса, антигемофильный глобулин В.** Образуется в печени при участии витамина К, термостабилен, длительно сохраняется в плазме и сыворотке крови. Содержание фактора IX в плазме составляет около 0,003 г/л. Период полураспада 7–8 ч. Минимальный уровень, необходимый для гемостаза, 20–30%.

**Фактор X — фактор Стюарта–Прауэра.** Вырабатывается в печени в неактивном состоянии, активируется трипсином и ферментом из яда гадюки. К-витаминозависим, относительно стабилен, период полураспада 30–70 ч. Содержание фактора X в плазме составляет около 0,01 г/л. Минимальный уровень, необходимый для гемостаза, 10–20%.

**Фактор XI — фактор Розенталя,** плазменный предшественник тромбопластина, антигемофильный фактор С. Синтезируется в печени, термолабилен. Содержание фактора XI в плазме — около 0,005 г/л, период полураспада 30–70 ч.

**Фактор XII — фактор контакта, фактор Хагемана.** Синтезируется в печени, вырабатывается в неактивном состоянии, период полураспада 50–70 ч. Содержание фактора в плазме составляет около 0,03 г/л. Кровоточивость не возникает даже при очень глубоком дефиците фактора (менее 1%).

**Фактор XIII — фибринстабилизирующий фактор, фибриназа, плазменная трансглутаминаза.** Определяется в сосудистой стенке, тромбоцитах, эритроцитах, почках, легких, мышцах, плаценте. В плазме находится в виде профермента, соединенного с фибриногеном. В активную форму превращается под влиянием тромбина. В плазме содержится в количестве 0,01–0,02 г/л, период полураспада — 72 ч. Минимальный уровень, необходимый для гемостаза, 2–5%.

**Фактор Виллебранда — антигеморрагический сосудистый фактор.** Синтезируется эндотелием сосудов и мегакариоцитами, содержится в плазме и тромбоцитах.

**Фактор Флетчера — плазменный прекалликреин.** Синтезируется в печени. Содержание фактора в плазме составляет около 0,05 г/л. Кровоточивость не возникает даже при очень глубоком дефиците фактора (менее 1%).

**Фактор Фитцджеральда — плазменный кининоген (фактор Фложека, фактор Вильямса).** Синтезируется в печени. Содержание фактора в плазме составляет около 0,06 г/л. Кровоточивость не возникает даже при очень глубоком дефиците фактора (менее 1%).

## Приложение 9. Оценка соматического статуса пациента с онкогематологическим заболеванием

CIRS – Cumulative illness Rating Scale	
Отсутствие заболеваний выбранной системы	0
Лёгкие отклонения от нормы или перенесенные в прошлом заболевания	1
Болезни, требующие назначения медикаментозной терапии	2
Заболевания, ставшие причиной инвалидности	3
Тяжелая органная недостаточность, требующая проведения неотложной терапии	4
а	Заболевание сердца
б	Артериальная гипертензия
в	Болезни крови (селезенки, лимфатических узлов), васкулиты
г	Болезни органов дыхания (легких, бронхов, трахеи, гортани)
д	Болезни глаза, уха, горла, носа, гортани
е	Болезни верхних отделов ЖКТ (пищевод, желудок, 12-перстная кишка, желчный пузырь, поджелудочная железа) исключая диабет
ж	Болезни нижних отделов ЖКТ (кишечник, грыжи)
з	Болезни печени (гепатит, цирроз)
и	Болезни почек (пиелонефрит, гломерулонефрит)
к	Болезни мочеполовой системы (матки, мочевого пузыря, уретры, простаты, яичников)
л	Болезни костно-мышечной системы (мышц, костей, кожи)
м	Неврологические заболевания (головного, спинного мозга, исключая деменцию)
н	Эндокринно-метаболические болезни (диабет, системные инфекции, токсические заболевания)
о	Психиатрическо-поведенческие заболевания (депрессия, тревога, возбуждение, психоз, но не деменция)

## Приложение 10. Шкалы оценки общего состояния пациента

### Индекс Карновского

Состояние нормальное, жалоб нет	100%
Способен к нормальной деятельности, появляются незначительные симптомы или признаки заболевания	90%
Нормальная активность с усилием	80%
Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе	70%
Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей	60%
Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании	50%
Инвалид. Нуждается в специальной помощи, в том числе медицинской	40%
Тяжелая инвалидность, показана госпитализация, хотя смерть не предстоит	30%
Тяжелый больной. Госпитализация необходима. Требуется активное лечение	20%
Умиравший больной	10%

### Шкала ECOG-ВОЗ

Нормальная активность	0
Есть симптомы заболевания, но состояние ближе к нормальному	1
Больше 50% дневного времени проводит не в постели, но иногда нуждается в отдыхе лежа	2
Нуждается в пребывании в постели более 50% дневного времени	3
Не способен обслуживать себя. Прикован к постели	4

## ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

---

### К главе 1

#### 1. ДОСТОВЕРНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ОБ ЭРИТРОЦИТЕ:

- 1) безъядерная клетка, имеющая форму двояковогнутого диска;
- 2) продолжительность жизни 90–120 дней;
- 3) продолжительность жизни 60–120 дней;
- 4) основная функция — транспорт дыхательных газов  $O_2$ ,  $CO_2$ ;
- 5) синтезирует 30% от общего количества гемоглобина в клетке.

#### 2. ДОСТОВЕРНАЯ ИНФОРМАЦИЯ О РЕТИКУЛОЦИТЕ:

- 1) молодой безъядерный эритроцит;
- 2) незрелый эритроцит;
- 3) производит до 30% от общего количества гемоглобина;
- 4) размер 6–7 мкм;
- 5) находится в течение одного дня в костном мозге и в периферической крови.

#### 3. ДОСТОВЕРНАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ЛЕЙКОЦИТАХ:

- 1) гетерогенная группа ядросодержащих клеток периферической крови;
- 2) отвечают за функцию невосприимчивости к чужеродным антигенам;
- 3) реализуют функцию иммунитета посредством фагоцитоза;
- 4) нормальное количество в периферической крови 4,0–11,0 тыс./мкл;
- 5) продолжительность жизни 8 ч.

#### 4. ДОСТОВЕРНАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ТРОМБОЦИТАХ:

- 1) участвуют в процессах свертывания крови и фибринолиза;
- 2) обеспечивают ангиотрофическую функцию;
- 3) продолжительность жизни 8 суток;

- 4) продолжительность жизни 8 ч;
- 5) являются клетками крови особо малого размера.

5. ЭМБРИОНАЛЬНЫЕ ОРГАНЫ КРОВЕТВОРЕНИЯ:

- 1) костный мозг;
- 2) желточный мешок;
- 3) фетальная печень;
- 4) селезенка;
- 5) пейеровы бляшки ЖКТ.

6. В НОРМЕ МИЕЛОПОЭЗ У ВЗРОСЛЫХ ПРОИСХОДИТ:

- 1) в селезенке;
- 2) желтом костном мозге;
- 3) красном костном мозге;
- 4) лимфатических узлах.

7. ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ОРГАНЫ ЛИМФОПОЭЗА:

- 1) тимус;
- 2) лимфатические узлы;
- 3) селезенка;
- 4) костный мозг;
- 5) пейеровы бляшки ЖКТ.

8. ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ОРГАНЫ ЛИМФОПОЭЗА:

- 1) тимус;
- 2) лимфатические узлы;
- 3) селезенка;
- 4) костный мозг;
- 5) пейеровы бляшки ЖКТ.

9. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ МАРКЕР ГСК:

- 1) CD34;
- 2) CD23;
- 3) CD43;
- 4) CD25;
- 5) CD5.

10. АНЕМИЯ – ПЕРВОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ ПРИ ДЕФИЦИТЕ:

- 1) железа;
- 2) аскорбиновой кислоты;
- 3) кобаламина;

- 4) фолиевой кислоты;
- 5) меди.

11. ОБЩЕЕ КОЛИЧЕСТВО ЖЕЛЕЗА В ОРГАНИЗМЕ МУЖЧИН:

- 1) 25 мг/кг;
- 2) 35 мг/кг;
- 3) 50 мг/кг;
- 4) 70 мг/кг.

12. ОБЩЕЕ КОЛИЧЕСТВО ЖЕЛЕЗА В ОРГАНИЗМЕ ЖЕНЩИН:

- 1) 25 мг/кг;
- 2) 35 мг/кг;
- 3) 50 мг/кг;
- 4) 75 мг/кг.

13. КОБАЛАМИН – ВИТАМИН В<sub>12</sub> – УЧАСТВУЕТ В ПРОЦЕССАХ:

- 1) обеспечения нормобластического кроветворения;
- 2) предотвращения накопления токсичной аминокислоты гомоцистеина;
- 3) обеспечения нормального обмена жирных кислот в нервной ткани;
- 4) предотвращения дефектов нервной трубки в период внутриутробного развития;
- 5) синтеза ДНК.

14. ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА НЕОБХОДИМА ДЛЯ ПРОЦЕССОВ:

- 1) нормобластического кроветворения;
- 2) предотвращения накопления токсической аминокислоты гомоцистеина;
- 3) нормального обмена жирных кислот в нервной ткани;
- 4) предотвращения дефектов нервной трубки у плода в период внутриутробного развития;
- 5) репликации ДНК.

15. ГЕМОСТАЗ ОБЕСПЕЧИВАЕТ:

- 1) купирование кровотечений в сосудах любого калибра;
- 2) сохранение жидкого состояния циркулирующей крови;
- 3) остановку кровотечений посредством тромбообразования;

- 4) восстановление целостности сосудистой стенки и кровотока;
- 5) купирование кровотечений при повреждении капилляров и артериол.

## К главе 2

### 1. ОБЪЕКТЫ ДЛЯ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ С КОЛИЧЕСТВЕННЫМ ПОДСЧЕТОМ КЛЕТОК И ИХ КАЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКОЙ:

- 1) периферическая кровь, полученная методом венепункции;
- 2) костный мозг, полученный методом аспирационной биопсии;
- 3) костный мозг, полученный методом трепанобиопсии;
- 4) спинномозговая жидкость, полученная методом люмбальной пункции;
- 5) ткань лимфатического узла.

### 2. ПРЕИМУЩЕСТВА АНАЛИЗАТОРНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ КРОВИ ПЕРЕД МАНУАЛЬНЫМ:

- 1) подсчет эритроцитарных индексов;
- 2) подсчет процентного и абсолютного содержания каждого из видов лейкоцитов;
- 3) исключение «человеческого» фактора в подсчете исследуемых параметров;
- 4) возможность выявить уникальные изменения морфологии клеток крови;
- 5) подсчет тромбоцитарных индексов.

### 3. ПОЛНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ ПОЗВОЛЯЕТ УСТАНОВИТЬ:

- 1) анемию и степень ее тяжести;
- 2) морфологический тип анемии;
- 3) качественные изменения различных типов лейкоцитов;
- 4) количественные изменения тромбоцитов;
- 5) качественные изменения тромбоцитов.

### 4. ОПУХОЛЕВОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ГЕМОПОЭЗА МОЖНО ЗАПОДОЗРИТЬ В СЛУЧАЕ:

- 1) трехростковой цитопении (анемии, нейтропении, тромбоцитопении);

- 2) появления незрелых клеток в лейкоцитарной формуле;
- 3) повышения абсолютного количества зрелых клеток крови;
- 4) анемии со значительным повышением MCV;
- 5) анемии со значительным снижением MCV.

#### 5. ПОДСЧЕТ МИЕЛОГРАММЫ ПОЗВОЛЯЕТ:

- 1) оценить клеточность пунктата по абсолютному количеству миелокариоцитов и мегакариоцитов;
- 2) определить наличие патологических клеток в пунктате;
- 3) установить диагноз заболевания крови;
- 4) подсчитать количество клеток каждой линии дифференцировки (гранулоцитопоза, эритропоза, лимфопоза, моноцитопоза);
- 5) определить наличие признаков дисплазии кроветворения.

#### 6. ЦИТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОСУЩЕСТВЛЯЮТ В ЦЕЛЯХ:

- 1) дифференциации бластных клеток при остром лейкозе (миелобласты, монобласты, эритробласты, лимфобласты);
- 2) выявления сидеробластов и сидероцитов;
- 3) уточнения морфологии клеток крови и костного мозга;
- 4) идентификации ГСК;
- 5) дифференциации В- и Т-лимфоцитов.

#### 7. ОБЪЕКТЫ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ:

- 1) костный мозг, полученный посредством аспирационной биопсии;
- 2) костный мозг, полученный посредством трепанобиопсии подвздошных костей;
- 3) ткань лимфатического узла, полученная посредством эксцизионной биопсии;
- 4) ткань селезенки, полученная посредством пункционной биопсии;
- 5) ткань печени, полученная посредством пункционной биопсии.

#### 8. АБСОЛЮТНЫЕ ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ТРЕПАНОБИОПСИИ:

- 1) низкая клеточность пунктата костного мозга;
- 2) острый лейкоз;
- 3) подозрение на опухолевое поражение костного мозга с очаговой инфильтрацией опухолевыми клетками;

- 4) отказ больного от пункции костного мозга;
- 5) «неясный» диагноз.

#### 9. МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ/ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОСТНОГО МОЗГА ПОЗВОЛЯЕТ:

- 1) оценить состояние костной, соединительной, жировой и гемопоэтической тканей;
- 2) приготовить длительно хранящиеся препараты костного мозга;
- 3) определить наличие признаков дисплазии кроветворения;
- 4) дифференцировать варианты острых лейкозов;
- 5) дифференцировать тип инфильтративного роста опухоли.

#### 10. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ИММУНОФЕНОТИПИРОВАНИЯ МЕТОДОМ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОФЛЮОРИМЕТРИИ:

- 1) диагностика лимфопролиферативных заболеваний;
- 2) диагностика хронических миелопролиферативных лейкозов;
- 3) диагностика острых лейкозов;
- 4) диагностика иммунодефицитов;
- 5) диагностика солидных опухолей.

#### 11. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ:

- 1) иммунофенотипирование опухолей кроветворной и лимфоидной тканей;
- 2) уточнение вероятного источника метастазирования;
- 3) диагностика иммунокомплексных и аутоиммунных заболеваний;
- 4) поиск инфекционных агентов (токсоплазма, микобактерии, хламидии, вирусы и др.);
- 5) определение объема опухолевых клеток в организме.

#### 12. СТАНДАРТНАЯ ЦИТОГЕНЕТИКА В МЕТАФАЗНЫХ ПЛАСТИНКАХ ПОЗВОЛЯЕТ:

- 1) описать кариотип гемопоэтической клетки;
- 2) обнаружить диагностические, вариантыные и дополнительные перестройки хромосомного аппарата клетки;
- 3) обеспечить наличие достаточного количества митозов и высокого качества метафазных пластинок;
- 4) оценить цитогенетический ответ заболевания на лечение.

#### 13. ПЦР В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ ПОЗВОЛЯЕТ:

- 1) выявить последовательность ДНК, являющуюся специфической генетической аномалией опухоли гемопоэтической и лимфоидной ткани;
- 2) количественно оценить число исходных копий ДНК в образце;
- 3) определить чувствительность клетки к цитостатику;
- 4) контролировать наличие и динамику патологического клона во время лечения.

#### 14. ТРЕБОВАНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИССЛЕДОВАНИЙ ГЕМОСТАЗА:

- 1) забор крови с минимальным использованием жгута;
- 2) взятие крови из подключичного катетера;
- 3) взятие крови из периферической вены;
- 4) повторное обследование для подтверждения результата в случае выявления серьезных нарушений в системе гемостаза;
- 5) исключение приема лекарственных средств, влияющих на гемостаз.

#### 15. ДЛЯ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА ОПРЕДЕЛЯЮТ:

- 1) время свертывания крови;
- 2) время кровотечения;
- 3) количество тромбоцитов;
- 4) агрегацию тромбоцитов;
- 5) активированное частичное тромбопластиновое время.

#### 16. АКТИВИРОВАННОЕ ЧАСТИЧНОЕ ТРОМБОПЛАСТИНОВОЕ ВРЕМЯ (АЧТВ) ОПРЕДЕЛЯЮТ В ЦЕЛЯХ:

- 1) оценки внутреннего механизма свертывания крови;
- 2) оценки внешнего механизма свертывания крови;
- 3) скрининга на дефицит факторов VIII или IX (гемофилия А и В);
- 4) скрининга на наличие волчаночного антикоагулянта;
- 5) слежения за антикоагулянтным действием гепаринов.

#### 17. ПРОТРОМБИНОВОЕ ВРЕМЯ (ПО КВИКУ) ИЛИ МНО ОПРЕДЕЛЯЮТ В ЦЕЛЯХ:

- 1) оценки внешнего механизма свертывания крови;
- 2) оценки внутреннего механизма свертывания крови;
- 3) определения активности фактора VII;
- 4) контроля за лечением непрямыми антикоагулянтами;

5) количественного определения фибриногена в автоматических коагулометрах.

18. ДЛЯ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ПРОТИВОСВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ ОПРЕДЕЛЯЮТ:

- 1) концентрацию протеина С;
- 2) концентрацию протеина S;
- 3) активность антитромбина III;
- 4) время лизиса эуглобулиновых сгустков;
- 5) плазминоген и тканевой активатор плазминогена.

19. ДЛЯ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ФИБРИНОЛИЗА ОПРЕДЕЛЯЮТ:

- 1) концентрацию протеина С;
- 2) концентрацию протеина S;
- 3) время лизиса эуглобулиновых сгустков;
- 4) активность антитромбина III;
- 5) плазминоген и тканевой активатор плазминогена.

20. ДОСТОВЕРНАЯ ИНФОРМАЦИЯ О D-ДИМЕРАХ:

- 1) специфические продукты деградации фибрина, входящие в состав тромба;
- 2) образуются в процессе лизиса сгустка крови под влиянием плазмина и некоторых неспецифических фибринолитиков;
- 3) концентрация D-димеров в сыворотке пропорциональна активности фибринолиза и количеству лизируемого фибрина;
- 4) показатель того, что в процессе фибринолиза расщепляется не только фибрин, но и фибриноген или фибрин-мономеры;
- 5) имеют более высокие нормативные параметры у беременных.

### **К главе 3**

1. НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ПРИЗНАК ДЛЯ УСТАНОВЛЕНИЯ НОЗОЛОГИЧЕСКОГО ДИАГНОЗА АНЕМИИ:

- 1) степень тяжести анемии;
- 2) количество ретикулоцитов;
- 3) морфология эритроцитов;

- 4) тип эритропоэза;
- 5) патогенетический механизм возникновения анемии.

## 2. ТИПЫ АНЕМИЙ ПО КИНЕТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ:

- 1) гиперрегенераторная;
- 2) гипорегенераторная;
- 3) норморегенераторная;
- 4) регенераторная;
- 5) арегенераторная.

## 3. ПРИЧИНА МИКРОЦИТОЗА ЭРИТРОЦИТОВ:

- 1) повышенная секвестрация эритроцитов в селезенке;
- 2) избыток «старых» эритроцитов;
- 3) уменьшение содержания гемоглобина в эритроците;
- 4) снижение количества ретикулоцитов;
- 5) повышение количества молодых эритроцитов.

## 4. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ МИКРОЦИТАРНЫХ АНЕМИЙ ВКЛЮЧАЕТ:

- 1) железодефицитную анемию;
- 2)  $V_{12}$ -дефицитную анемию;
- 3) фолиеводефицитную анемию;
- 4) анемию хронических заболеваний;
- 5) малую талассемию.

## 5. ПРИЧИНЫ МАКРОЦИТОЗА ЭРИТРОЦИТОВ:

- 1) мегалобластный эритропоэз;
- 2) повышение содержания ретикулоцитов в периферической крови;
- 3) дисплазия эритропоэза;
- 4) сниженная секвестрация эритроцитов в селезенке;
- 5) повышенное содержание гемоглобина в эритроците.

## 6. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ МАКРОЦИТАРНЫХ АНЕМИЙ ВКЛЮЧАЕТ:

- 1) железодефицитную анемию;
- 2)  $V_{12}$ -дефицитную анемию;
- 3) фолиеводефицитную анемию;
- 4) гемолитическую анемию;
- 5) миелодиспластический синдром.

**7. НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ МИКРОЦИТАРНЫХ АНЕМИЙ:**

- 1) концентрации ферритина в сыворотке крови;
- 2) пунктата костного мозга;
- 3) концентрации витамина В<sub>12</sub> в сыворотке крови;
- 4) концентрации фолиевой кислоты в сыворотке крови;
- 5) определение абсолютного количества ретикулоцитов.

**8. НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ ПРИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ МАКРОЦИТАРНЫХ АНЕМИЙ:**

- 1) концентрация ферритина в сыворотке крови;
- 2) определение количества ретикулоцитов;
- 3) концентрация витамина В<sub>12</sub> в сыворотке крови;
- 4) концентрация фолиевой кислоты в сыворотке крови.

**9. НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫЕ ТЕСТЫ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ НОРМОЦИТАРНОЙ АНЕМИИ:**

- 1) содержание железа в сыворотке крови;
- 2) сывороточный ферритин;
- 3) концентрация витамина В<sub>12</sub> в сыворотке крови;
- 4) концентрация фолиевой кислоты в сыворотке крови;
- 5) определение абсолютного количества ретикулоцитов.

**10. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ИММУНОДЕФИЦИТНОГО СИНДРОМА ВОЗНИКАЮТ В СЛУЧАЕ:**

- 1) WBC  $20,0 \times 10^9$ /л, нейтрофилов 10%, моноцитов 1%, лимфоцитов 89%;
- 2) WBC  $2,0 \times 10^9$ /л, нейтрофилов 10%, моноцитов 5%, лимфоцитов 85%;
- 3) WBC  $3,0 \times 10^9$ /л, нейтрофилов 80%, моноцитов 15%, лимфоцитов 5%;
- 4) IgG 2 г/л;
- 5) IgG 25 г/л.

**11. ПРОЯВЛЕНИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО ТИПА:**

- 1) мелкоочечные кровоизлияния (петехии), не исчезающие при надавливании;
- 2) экхимозы или синяки;
- 3) носовые, десневые кровотечения;

- 4) гематомы;
- 5) гемартрозы.

## 12. ПРОЯВЛЕНИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА ГЕМАТОМНОГО ТИПА:

- 1) мелкоочечные кровоизлияния (петехии), не исчезающие при надавливании;
- 2) экхимозы или синяки;
- 3) носовые, десневые кровотечения;
- 4) гематомы;
- 5) гемартрозы.

## 13. ПРОЯВЛЕНИЯ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ ОСТРОМ ЛЕЙКОЗЕ:

- 1) WBC  $50,0 \times 10^9$ /л, бластов 88%, сегментоядерных нейтрофилов 5%, лимфоцитов 7%;
- 2) в миелограмме бластных клеток 25%;
- 3) лимфоаденопатия, гепатоспленомегалия как первые проявления заболевания;
- 4) ликворный цитоз 300 кл. в 1 мкл;
- 5) лейкемиды кожи.

## 14. ПРОЯВЛЕНИЯ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ:

- 1) WBC  $1,0 \times 10^9$ /л, сегментоядерных нейтрофилов 5%, лимфоцитов 95%;
- 2) WBC  $30,0 \times 10^9$ /л, сегментоядерных нейтрофилов 15%, лимфоцитов 84%, моноцитов 1%;
- 3) лимфоаденопатия;
- 4) спленомегалия;
- 5) WBC  $100,0 \times 10^9$ /л, бластных клеток 48%, сегментоядерных нейтрофилов 2%, лимфоцитов 50%.

## 15. ПРОЯВЛЕНИЯ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ:

- 1) WBC  $20,0 \times 10^9$ /л, сегментоядерных нейтрофилов 30%, лимфоцитов 15%, моноцитов 55%;
- 2) WBC  $30,0 \times 10^9$ /л, промиелоцитов 1%, миелоцитов 12%, юных 5%, палочкоядерных нейтрофилов 5%, сегментоядерных нейтрофилов 57%, эозинофилов 5%, базофилов 1%, моноцитов 5%, лимфоцитов 9%;

- 3) спленомегалия;
- 4) HGB 180 г/л, RBC  $6,0 \times 10^{12}$ /л;
- 5) PLT  $400 \times 10^9$ /л.

#### 16. ПРИЗНАКИ ПОВЫШЕННОГО РАСПАДА ЭРИТРОЦИТОВ И ГЕМОГЛОБИНА:

- 1) общий билирубин 36 мкмоль/л, непрямой 30 мкмоль/л;
- 2) общий билирубин 300 мкмоль/л, прямой 150 мкмоль/л, непрямой 150 мкмоль/л;
- 3) ЛДГ в сыворотке крови 2000 ед./л;
- 4) уробилин в моче +++;
- 5) гаптоглобин в сыворотке крови — 0.

#### 17. ПРИЗНАКИ АКСЕЛЕРИРОВАННОГО ЭРИТРОПОЭЗА:

- 1) ЛДГ в сыворотке крови 1000 ед./л;
- 2) MCV 118;
- 3) ретикулоцитов 25%;
- 4) ретикулоцитов  $120 \times 10^9$ /л;
- 5) спленомегалия.

#### 18. ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ ДЛЯ УСТАНОВЛЕНИЯ НОЗОЛОГИЧЕСКОГО ДИАГНОЗА ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ:

- 1) специфическая морфологическая аномалия эритроцитов;
- 2) антиглобулиновая прямая проба Кумбса;
- 3) осмотическая резистентность эритроцитов;
- 4) эритроцитограмма;
- 5) пункция костного мозга.

#### 19. СИМПТОМЫ СИДЕРОПЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА:

- 1) ломкость, истончение, ложкообразная вогнутость ногтей (койлонихии);
- 2) диффузная меланодермия (гиперпигментация);
- 3) трещины в углах рта (хейлит), ангулярный стоматит;
- 4) непреодолимое желание есть что-либо малосъедобное: мел, зубной порошок, уголь, глину, песок, лед, крахмал (pica Clorotica);
- 5) мышечный гипертонус.

#### 20. СИМПТОМЫ СИДЕРОАХРЕСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА:

- 1) хроническая астения, слабость, утомляемость, вялость, нарушение сна, памяти;
- 2) артропатии;

- 3) диффузная меланодермия (гиперпигментация);
- 4) непреодолимое желание есть что-либо малосъедобное: мел, зубной порошок, уголь;
- 5) концентрация ферритина в сыворотке крови 300 мкг/л.

## Тестовые задания к главе 4

### 1. ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЖДА:

- 1) идиопатический дефицит железа;
- 2) острая массивная кровопотеря;
- 3) хроническая кровопотеря;
- 4) беременность;
- 5) алиментарный дефицит.

### 2. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЖДА:

- 1) нормо-/макроцитарная анемия различной степени тяжести;
- 2) нормо-/микроцитарная анемия различной степени тяжести;
- 3) симптомы сидеропенического синдрома;
- 4) симптомы сидероахрестического синдрома;
- 5) симптомы заболевания, приведшего к абсолютному дефициту железа.

### 3. ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ ЖДА:

- 1) Hb 40 г/л, RBC  $0,98 \times 10^{12}$ /л, Ht 0,11, Rt 24%, MCV 118, MCH 40;
- 2) Hb 100 г/л, RBC  $4,9 \times 10^{12}$ /л, MCV 66, MCH 20;
- 3) ферритин сыворотки крови 5 мкг/л;
- 4) сидеробластов в костном мозге больше 30%;
- 5) общая железосвязывающая способность сыворотки крови 46 мкмоль/л.

### 4. СУТОЧНАЯ ДОЗА ЭЛЕМЕНТАРНОГО ЖЕЛЕЗА ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ ЖДА ПРЕПАРАТАМИ ДВУХВАЛЕНТНОГО ЖЕЛЕЗА:

- 1) 100–200 мг;
- 2) 50–100 мг;
- 3) 300–400 мг;
- 4) 3 таблетки;
- 5) 6 таблеток.

5. ОПТИМАЛЬНАЯ ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ПРИЕМА 200 МГ ЭЛЕМЕНТАРНОГО ЖЕЛЕЗА В СУТКИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЖДА:

- 1) 1 месяц;
- 2) 2 месяца;
- 3) 3 месяца;
- 4) до нормализации уровня гемоглобина у женщин более 130 г/л, у мужчин — более 140 г/л;
- 5) 6 месяцев.

6. ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ В<sub>12</sub>-ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ:

- 1) аутоиммунный гастрит;
- 2) гастрэктомия;
- 3) дисбактериоз при дивертикулезе тонкого кишечника;
- 4) глистные инвазии (широкий лентец);
- 5) алиментарная (пищевой дефицит овощей и фруктов).

7. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ В<sub>12</sub>-ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ:

- 1) нормо-/макроцитарная анемия различной степени тяжести;
- 2) нормо-/микроцитарная анемия различной степени тяжести;
- 3) тромбоцитопения с геморрагическим синдромом;
- 4) глоссит;
- 5) поражение нервной системы по типу полиневрита с присоединением симптомов поражения спинного мозга.

8. ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ В<sub>12</sub>-ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ:

- 1) Hb 40 г/л, RBC  $0,98 \times 10^{12}$ /л, Ht 0,11, Rt 24%, MCV 118, MCH 40;
- 2) Hb 100 г/л, RBC  $4,9 \times 10^{12}$ /л, MCV 66, MCH 20;
- 3) концентрация витамина В<sub>12</sub> в сыворотке крови 250 пг/л;
- 4) общий билирубин 34 мкмоль/л, непрямой билирубин 29 мкмоль/л;
- 5) ЛДГ 2000 ед./л.

9. ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ФОЛИЕВОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ:

- 1) ограниченное употребление овощей и фруктов пожилыми людьми;
- 2) лучевой колит;
- 3) длительный прием оральных контрацептивов;

- 4) беременность, младенческий возраст;
- 5) перегрузка железом.

#### 10. ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ФОЛИЕВОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ:

- 1) Hb 57 г/л, RBC  $1,6 \times 10^{12}$ /л, MCV 108, MCH 34,7;
- 2) Hb 100 г/л, RBC  $4,9 \times 10^{12}$ /л, MCV 66, MCH 20;
- 3) концентрация ферритина в сыворотке 15 нг/мл;
- 4) концентрация витамина B<sub>12</sub> в сыворотке 180 нг/мл;
- 5) концентрация фолиевой кислоты в сыворотке крови 0,8 нг/мл.

#### 11. АНЕМИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ:

- 1) анемия, возникающая при любом хроническом заболевании;
- 2) анемия, ассоциированная с заболеванием, в основе которого лежит острое или хроническое воспаление, включая опухолевое;
- 3) анемия, возникающая при хронических заболеваниях, сопровождающихся кровотечением.

#### 12. АНЕМИЮ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДИФФЕРЕНЦИРУЮТ С ДРУГИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КРОВИ:

- 1) ЖДА;
- 2) B<sub>12</sub>-дефицитной анемией;
- 3) фолиеводефицитной анемией;
- 4) миелодиспластическим синдромом;
- 5) гемолитической анемией.

#### 13. ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ:

- 1) устранение хронического воспаления;
- 2) саплементация железом при сопутствующем железодефицитном состоянии;
- 3) рекомбинантный эритропоэтин в дозе 150–300 МЕ/кг три раза в неделю;
- 4) цианкобаламин 200 мг/сут внутримышечно;
- 5) фолацин 5 мг внутрь.

### Тестовые задания к главе 6

#### 1. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ НАСЛЕДСТВЕННОГО СФЕРОЦИТОЗА:

- 1) кризовое течение;
- 2) микроцитарная, регенераторная анемия;
- 3) нормо-/макроцитарная, регенераторная анемия;
- 4) увеличение селезенки;
- 5) камни в желчном пузыре.

## 2. ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОГО СФЕРОЦИТОЗА:

- 1) сфероцитарная морфология эритроцитов;
- 2) отрицательная проба Кумбса;
- 3) увеличение селезенки;
- 4) положительная проба Кумбса;
- 5) сидеропения.

## 3. ФАКТОРЫ, ПРОВОЦИРУЮЩИЕ ГЕМОЛИЗ У ЛИЦ С ДЕФИЦИТОМ Г-6-ФДГ:

- 1) вирусная или бактериальная инфекция;
- 2) сульфаниламиды, противомаларийные препараты, нитрофураны;
- 3) токсичные вещества, например нафталин;
- 4) метаболический ацидоз;
- 5) обычная физическая нагрузка.

## 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРОМЕЖУТОЧНОЙ И БОЛЬШОЙ ТАЛАССЕМИИ:

- 1) хроническая анемия;
- 2) замедление роста, полового развития;
- 3) деформация костей лицевого скелета, истончение кортикальных пластинок позвонков и трубчатых костей;
- 4) спленомегалия;
- 5) синдром дефицита железа.

## 5. ЛЕЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИ ВЫРАЖЕННОЙ ТАЛАССЕМИИ:

- 1) спленэктомия как метод патогенетической терапии;
- 2) спленэктомия при повышении трансфузионной зависимости;
- 3) регулярные трансфузии эритроцитарной массы (1–3 дозы каждые 3–5 недель); целевой уровень гемоглобина составляет 100–120 г/л;
- 4) профилактика и лечение трансфузионной перегрузки железом с использованием кровопусканий;

5) профилактика и лечение трансфузионной перегрузки железом с использованием хелаторов железа.

**6. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГОМОЗИГОТНОЙ СЕРПОВИДНОКЛЕТОЧНОЙ АНЕМИИ:**

- 1) отставание роста и полового созревания;
- 2) повышенная склонность к тяжелым инфекциям, особенно пневмококковым;
- 3) анемические проявления;
- 4) феномен окклюзии сосудов;
- 5) синдром перегрузки железом.

**7. ИММУННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ ВКЛЮЧАЮТ:**

- 1) идиопатическую аутоиммунную гемолитическую анемию;
- 2) вторичные (симптоматические) аутоиммунные гемолитические анеми;
- 3) аллоиммунные гемолитические анеми;
- 4) гаптенковые гемолитические анеми;
- 5) пароксизмальную ночную гемоглобинурию.

**8. К АЛЛОИММУННЫМ ГЕМОЛИТИЧЕСКИМ АНЕМИЯМ ОТНОСЯТ:**

- 1) гемолитическую болезнь новорожденных;
- 2) трансфузионные реакции при переливании крови, не совместимой по системе АВ0, резус- и другим антигенным системам эритроцитов;
- 3) лекарственно индуцированные;
- 4) посттрансплантационные.

**9. АУТОИММУННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ ОБУСЛОВЛЕННЫ:**

- 1) попаданием извне антител против антигенов эритроцитов;
- 2) выработкой в организме антител против собственных неизмененных эритроцитов в результате срыва иммунологической толерантности;
- 3) выработкой в организме антител против собственных поврежденных эритроцитов.

**10. ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЙ АУТОИММУННЫЙ ГЕМОЛИЗ РЕАЛИЗУЕТСЯ В СЛУЧАЕ:**

- 1) фиксации комплемента на мембране эритроцита с образованием мембраноповреждающего комплекса;

- 2) появления антител IgG, иногда IgM;
- 3) появления антител IgM, иногда IgG;
- 4) полного или частичного фагоцитоза макрофагами РЭС эритроцитов, опсонированных IgG и компонентами системы комплемента.

#### 11. АУТОИММУННАЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ С ТЕПЛОВЫМИ АНТИТЕЛАМИ:

- 1) наиболее частая форма иммунных гемолитических анемий;
- 2) всегда имеет идиопатическую форму;
- 3) гемолиз эритроцитов внутриклеточный — макрофагами селезенки;
- 4) в случае высокой концентрации аутоантител на поверхности эритроцитов и наличия фиксированных компонентов системы комплемента имеет место внутрисосудистый гемолиз.

#### 12. ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АИГА С ТЕПЛОВЫМИ АНТИТЕЛАМИ:

- 1) Hb 116 г/л, RBC  $3,48 \times 10^{12}$ /л, Rt 250%, MCV 102;
- 2) Hb 66 г/л, RBC  $1,6 \times 10^{12}$ /л, Rt 25%, MCV 112;
- 3) гемосидерин в моче ++;
- 4) положительная прямая проба Кумбса;
- 5) отрицательная прямая проба Кумбса.

#### 13. ЛЕЧЕНИЕ АИГА С ТЕПЛОВЫМИ АНТИТЕЛАМИ НАЧИНАЮТ:

- 1) со спленэктомии;
- 2) глюкокортикостероидов внутрь в дозе 1–1,5 мг/кг;
- 3) пульс-терапии метипредом;
- 4) цитостатиков;
- 5) плазмафереза.

#### 14. ДЛЯ ХОЛОДОВОЙ ГЕМАГГЛЮТИНИНОВОЙ БОЛЕЗНИ ХАРАКТЕРНЫ:

- 1) аутоантитела IgM;
- 2) аутоантитела IgG с двухфазной реакцией;
- 3) максимальное проявление активности антител при температуре 4–18°C;
- 4) связывание антител IgG с эритроцитами и фиксация комплемента при низкой температуре, активация комплемента, приводящая к гемолизу, при температуре 37°C;
- 5) пароксизмальное течение.

**15. ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ НОЧНАЯ ГЕМОГЛОБИНУРИЯ (АНЕМИЯ МАРКИ АФАВЫ–МИКЕЛЛИ):**

- 1) приобретенная мембранопатия, обусловленная соматической мутацией на уровне стволовых клеток;
- 2) возникает повышенная чувствительность эритроцитов, гранулоцитов и тромбоцитов к действию комплемента в условиях ацидоза;
- 3) сопровождается дефицитом железа;
- 4) сопровождается перегрузкой железом;
- 5) сопровождается тромбозом мелких вен различных локализаций.

**Тестовые задания к главе 7****1. ПРИ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ:**

- 1) петехиально-синячковый;
- 2) гематомный;
- 3) смешанный;
- 4) васкулитно-пурпурный;
- 5) телеангиоматозный.

**2. ДЛЯ ПЕРВИЧНОЙ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ ХАРАКТЕРНО:**

- 1) тромбоцитопения в анализе периферической крови ниже  $100 \times 10^9 / \text{л}$ ;
- 2) аутоантитела к тромбоцитам (гликопротеинам мембраны тромбоцитов GPIIb–IIIa, GPIb–IX/V);
- 3) нейтрофилы в анализе периферической крови ниже  $2,5 \times 10^9 / \text{л}$ ;
- 4) СРБ +++;
- 5) наличие антиядерных антител в сыворотке крови.

**3. ЦЕЛЬ ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНОЙ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ:**

- 1) лечение геморрагического синдрома;
- 2) нормализация уровня тромбоцитов;
- 3) излечение;
- 4) профилактика кровотечений.

**4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ТЕРАПИИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДА-**

**МИ ПРИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ПЕРВИЧНОЙ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ:**

- 1) тромбоцитопения ниже  $100,0 \times 10^9 / \text{л}$ ;
- 2) тромбоцитопения любой степени при наличии значительных геморрагических проявлений кровоточивости;
- 3) тромбоцитопения ниже  $30,0 \times 10^9 / \text{л}$  при отсутствии симптомов кровоточивости;
- 4) наличие анемии и гранулоцитопении;
- 5) все случаи.

**5. ПОКАЗАНИЯ К СПЛЕНЭКТОМИИ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ:**

- 1) тромбоцитопения с геморрагическим синдромом, резистентная к терапии ГКС;
- 2) рецидив тромбоцитопении после завершения лечения ГКС;
- 3) отсутствие показаний (с учетом появления агонистов тромбopoэтина);
- 4) невозможность назначения агонистов тромбopoэтина.

**6. ГЕМОФИЛИЯ А – ЭТО:**

- 1) наследственное доминантное заболевание, сцепленное с X-хромосомой, с дефицитом или молекулярными аномалиями фактора VIII;
- 2) наследственное рецессивное заболевание, сцепленное с X-хромосомой, с дефицитом или молекулярными аномалиями фактора VIII;
- 3) наследственное доминантное заболевание, сцепленное с X-хромосомой, с дефицитом или молекулярными аномалиями фактора IX;
- 4) наследственное рецессивное заболевание, сцепленное с X-хромосомой, с дефицитом или молекулярными аномалиями фактора IX.

**7. ТЯЖЕЛОЙ ГЕМОФИЛИИ А СООТВЕТСТВУЕТ АКТИВНОСТЬ ФАКТОРА VIII:**

- 1)  $<1\%$ ;
- 2)  $1-5\%$ ;
- 3)  $5-20\%$ ;
- 4)  $20-30\%$ ;
- 5) менее  $80\%$ .

**8. РАЗДЕЛЕНИЕ ГЕМОФИЛИИ А ПО СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ:**

- 1) коррелирует с частотой и тяжестью кровотечений;
- 2) коррелирует с фактом и частотой возникновения спонтанных кровотечений;

- 3) коррелирует с тяжестью геморрагического синдрома при травмах и операциях;
- 4) утрачивает свою значимость при травмах, операциях;
- 5) утрачивает свое значение при терапии VIII фактором.

**9. К КАТЕГОРИИ ОПАСНЫХ ДЛЯ ЖИЗНИ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ ГЕМОФИЛИИ ОТНОСЯТ КРОВОТЕЧЕНИЯ:**

- 1) в мышцы/суставы;
- 2) в центральную нервную систему;
- 3) из желудочно-кишечного тракта;
- 4) в зоне «шея/горло»;
- 5) с гематурией.

**10. НАЛИЧИЕ ИНГИБИТОРА ФАКТОРА VIII В КОЛИЧЕСТВЕ 1 БЕ (БЕТЕЗДА ЕДИНИЦА) У БОЛЬНОГО С ГЕМОФИЛИЕЙ А ОЗНАЧАЕТ:**

- 1) нейтрализацию 50% фактора в нормальной плазме;
- 2) нейтрализацию 10% фактора в нормальной плазме;
- 3) «высокорезагирующий» пациент;
- 4) «низкорезагирующий» пациент;
- 5) выработка ингибитора может носить скоротечный характер.

**11. ЦЕЛЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОФИЛИИ:**

- 1) остановка возникших кровоизлияний/кровоотечений;
- 2) поддержание уровня фактора свертывания  $>20\%$ ;
- 3) перевод тяжелой гемофилии в среднетяжелую с уровнем дефицитного фактора  $>2\%$ , а в некоторых случаях — в легкую  $>5\%$ .

**12. ОПТИМАЛЬНЫЙ РЕЖИМ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОФИЛИИ:**

- 1) протокол высокодозного введения 25–40 МЕ/кг концентрата фактора свертывания три раза в неделю при гемофилии А и два раза в неделю при гемофилии В;
- 2) протокол промежуточных доз 15–25 МЕ/кг два раза в неделю;
- 3) протокол с эскалацией доз;
- 4) нет общепризнанного оптимального режима, все подходы возможны.

**13. ДЛЯ БОЛЕЗНИ ВИЛЛЕБРАНДА (БВ) ХАРАКТЕРНО:**

- 1) петехиально-пятнистый или смешанный тип геморрагического синдрома;

- 2) гематомный тип геморрагического синдрома;
- 3) болеют мужчины и женщины;
- 4) болеют только женщины;
- 5) первым проявлением геморрагического синдрома часто становится тяжелое кровотечение при экстракции зуба.

#### 14. ОСТРЫЙ ДВС-СИНДРОМ НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВОЗНИКАЕТ:

- 1) как идиопатический процесс;
- 2) при инфекциях, включая грамотрицательный, грамположительный сепсис, вирусные инфекции, малярию, брюшной тиф, микозы;
- 3) при акушерских осложнениях: разрыв плаценты, эмболия околоплодными водами, эклампсия, отслойка плаценты, септические осложнения аборта;
- 4) при тяжелой травме, особенно головы, синдроме сдавления тканей;
- 5) при опухолевых заболеваниях.

#### 15. ПРИЧИНЫ ХРОНИЧЕСКОГО ДВС-СИНДРОМА:

- 1) змеиный укус;
- 2) хронические заболевания легких, почек;
- 3) атеросклероз;
- 4) сахарный диабет;
- 5) опухоли.

#### 16. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОСТРОГО ДВС-СИНДРОМА:

- 1) снижение количества тромбоцитов до единичных;
- 2) повышение концентрации фибриногена;
- 3) снижение концентрации фибриногена;
- 4) повышение концентрации D-димера;
- 5) присутствие в мазке периферической крови шизоцитов.

#### 17. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ХРОНИЧЕСКОГО ДВС-СИНДРОМА:

- 1) нормальное количество тромбоцитов;
- 2) нормальное или удлиненное ПТВ, АЧТВ, ТВ;
- 3) повышение концентрации фибриногена;
- 4) повышение концентрации D-димера;
- 5) присутствие в мазке периферической крови шизоцитов.

**18. ОСНОВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ТЕРАПИИ ДВС:**

- 1) лечение основного заболевания;
- 2) СЗП;
- 3) гепарин;
- 4) трансфузии тромбомассы;
- 5) переливания ЭМ.

**Тестовые задания к главе 9****1. МУТАЦИЯ ГЕНА JAK2 ПРОЯВЛЯЕТ СЕБЯ ФЕНОТИПАМИ ЗАБОЛЕВАНИЙ:**

- 1) хронический миелолейкоз;
- 2) первичный миелофиброз;
- 3) истинная полицитемия;
- 4) эссенциальная тромбоцитемия;
- 5) мастоцитоз.

**2. ХИМЕРНЫЙ ГЕН BCR/ABL1 ПРОЯВЛЯЕТ СЕБЯ ФЕНОТИПОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ:**

- 1) хронический миелолейкоз;
- 2) первичный миелофиброз;
- 3) истинная полицитемия;
- 4) эссенциальная тромбоцитемия;
- 5) мастоцитоз.

**3. ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ УСТАНОВЛИВАЮТ ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ t(9;22)(q34;q11) МЕТОДОМ СТАНДАРТНОЙ ЦИТОГЕНЕТИКИ В МЕТАФАЗНЫХ ПЛАСТИНКАХ:**

- 1) в любом проценте метафаз;
- 2) более чем в 50% метафаз;
- 3) более чем в 90% метафаз;
- 4) в 95% метафаз и более.

**4. ДЛЯ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА В ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗЕ БОЛЕЗНИ ХАРАКТЕРНО:**

- 1) Hb 85 г/л, WBC  $100,0 \times 10^9$ /л, бластов 15%, промиелоцитов 5%, м/ц 15%, юных 10%, палочек 5%, сегментоядерных 15%, эозинофилов 5%, базофилов 20%, лимфоцитов 4%, моноцитов 6%, PLT  $100,0 \times 10^9$ /л;
- 2) размер селезенки по УЗИ  $180 \times 100$  мм;
- 3) размер селезенки по УЗИ  $120 \times 50$  мм;

- 4) лимфоаденопатия шейных, аксиллярных лимфоузлов;
- 5) НЬ 125 г/л, WBC  $100,0 \times 10^9$ /л, бластов 1%, промиелоцитов 5%, м/ц 15%, юных 15%, палочек 15%, сегментоядерных 35%, эозинофилов 4%, базофилов 5%, лимфоцитов 4%, моноцитов 1%, PLT  $400,0 \times 10^9$ /л.

**5. СТАНДАРТ ЛЕЧЕНИЯ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОГО ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА В ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗЕ В СООТВЕТСТВИИ С РЕКОМЕНДАЦИЯМИ ELN (2009):**

- 1) гидроксикарбамид в дозе 1,0–4,0 г в сутки;
- 2) гливек 400 мг/сут;
- 3) гливек 600 мг/сут;
- 4) тасигна 800 мг/сут;
- 5) спрайсел 100 мг/сут.

**6. КРИТЕРИИ ПОЛНОГО ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГЛИВЕКОМ:**

- 1) WBC  $<10 \times 10^9$ /л; в лейкоцитарной формуле нет миелоцитов, промиелоцитов, миелобластов;
- 2) базофилов  $<5\%$ ;
- 3) PLT  $<450 \times 10^9$ /л;
- 4) PLT  $<600 \times 10^9$ /л;
- 5) селезёнка не пальпируется.

**7. ДЛЯ ПРЕФИБРОТИЧЕСКОЙ ФАЗЫ ПЕРВИЧНОГО МИЕЛОФИБРОЗА ХАРАКТЕРНО:**

- 1) гиперклеточный костный мозг по миелограмме;
- 2) гипоклеточный костный мозг по миелограмме;
- 3) отсутствие или минимальный ретикулиновый фиброз по трепанобиопсии;
- 4) выраженный ретикулиновый или коллагеновый фиброз в костном мозге по трепанобиопсии;
- 5) остеомиелосклероз по трепанобиопсии.

**8. ДЛЯ ФИБРОТИЧЕСКОЙ ФАЗЫ ПЕРВИЧНОГО МИЕЛОФИБРОЗА ХАРАКТЕРНО:**

- 1) гиперклеточный костный мозг по миелограмме;
- 2) гипоклеточный костный мозг по миелограмме;
- 3) отсутствие или минимальный ретикулиновый фиброз по трепанобиопсии;
- 4) выраженный ретикулиновый или коллагеновый фиброз в костном мозге по трепанобиопсии;

5) остеомиелосклероз по трепанобиопсии.

**9. ГИДРОКСИКАРБАМИД ПРИ ПЕРВИЧНОМ МИЕЛОФИБРОЗЕ НАЗНАЧАЮТ:**

- 1) сразу после установления диагноза;
- 2) при наличии выраженных экстрамедуллярных очагов кроветворения, сплено- и гепатомегалии;
- 3) при тромбоцитозе  $>1000,0 \times 10^9/\text{л}$  в сочетании с высоким риском тромботических осложнений;
- 4) при тромбоцитозе  $>450,0 \times 10^9/\text{л}$ .

**10. ОТЛИЧИТЕЛЬНАЯ ОСОБЕННОСТЬ ГЕМОПОЭЗА ПРИ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИИ:**

- 1) способность образовывать эритроидные колонии в отсутствие экзогенного эритропоэтина;
- 2) способность образовывать эритроидные колонии при воздействии экзогенного эритропоэтина;
- 3) гипоклеточный костный мозг;
- 4) отсутствие или минимальный ретикулиновый фиброз;
- 5) выраженный ретикулиновый или коллагеновый фиброз в костном мозге.

**11. ПРИЧИНЫ РЕАКТИВНОГО ТРОМБОЦИТОЗА:**

- 1) хронические неинфекционные воспалительные процессы;
- 2) острая или хроническая инфекция;
- 3) период восстановления после употребления алкоголя или голодания;
- 4) ожирение;
- 5) дефицит железа в организме.

**12. ТРОМБОЦИТОЗ БОЛЕЕ 450,0 ТЫС./МКЛ МОЖЕТ ИМЕТЬ МЕСТО:**

- 1) в послеоперационном периоде;
- 2) при злокачественных новообразованиях;
- 3) после спленэктомии;
- 4) при ДВС-синдроме;
- 5) приеме дезагрегантов.

**13. КРИТЕРИИ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИИ (ВОЗ, 2008):**

- 1) длительный тромбоцитоз  $>450,0 \times 10^9/\text{л}$ ;

2) по данным биопсии костного мозга повышение количества крупных, зрелых мегакариоцитов без значительной гранулоцитарной и эритрокариоцитарной пролиферации;

3) по данным биопсии костного мозга повышение количества крупных, зрелых мегакариоцитов в сочетании с гранулоцитарной и эритрокариоцитарной пролиферацией;

4) отсутствие ВОЗ-критериев ИП, ПМФ, ХМЛ *BCRABL1+* или МДС или другого миелоидного новообразования;

5) подтверждение *JAK2 V617F* мутации или других клональных маркеров.

## Тестовые задания к главе 10

1. МИНИМАЛЬНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ МДС (ВОЗ, 2008):

1) 10% и более клеток, по крайней мере, одной миелоидной линии с отчётливыми признаками морфологической дисплазии кроветворения;

2) исключены все другие причины вторичной или транзиторной (преходящей) дисплазии;

3) установлены причины дисплазии кроветворения;

4) предшествующий анамнез терапии цитостатиками;

5) наличие характерных цитогенетических аномалий при устойчивой рефрактерной цитопении, но неубедительных диагностических морфологических признаках дисплазии.

2. К НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫМ ВАРИАНТАМ МДС ОТНОСЯТСЯ:

1) рефрактерная цитопения с однолинейной дисплазией;

2) рефрактерная анемия с кольцевидными сидеробластами;

3) рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией;

4) рефрактерная анемия с избытком бластов;

5) неклассифицируемый вариант.

3. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ МДС: РЕФРАКТЕРНАЯ АНЕМИЯ С ИЗБЫТКОМ БЛАСТОВ (ТИП 1):

1) цитопения в периферической крови одной и более линий;

2) менее 5% бластов в лейкоцитарной формуле;

3) одно- или мультилинейная дисплазия в костном мозге;

4) 5–9% бластов без палочек Ауэра в костном мозге;

5) 10–19% бластов в костном мозге, палочки Ауэра±.

**4. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ МДС: РЕФРАКТЕРНАЯ АНЕМИЯ С ИЗБЫТКОМ БЛАСТОВ (ТИП 2):**

- 1) цитопения в периферической крови одной и более линий;
- 2) менее 5% бластов в лейкоцитарной формуле;
- 3) одно- или мультилинейная дисплазия в костном мозге;
- 4) 5–9% бластов без палочек Ауэра;
- 5) 10–19% бластов в костном мозге, палочки Ауэра±.

**5. МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ, ПОЗВОЛЯЮЩИЙ СУЩЕСТВЕННО УВЕЛИЧИТЬ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ МДС:**

- 1) не разработан;
- 2) аллогенная ТГСК;
- 3) заместительная терапия компонентами крови;
- 4) программная ХТ, традиционная для острых лейкозов;
- 5) препараты эпигенетической терапии, гипометилирующие агенты (децитабин, 5-азоцитидин).

## **Тестовые задания к главе 11**

**1. ОСТРЫЙ ЛЕЙКОЗ – ЭТО НОВООБРАЗОВАНИЕ:**

- 1) гемопоэтической ткани или лимфоидной ткани;
- 2) с первичным поражением костного мозга;
- 3) с первичным поражением вне костного мозга;
- 4) с морфологическим субстратом из бластных клеток;
- 5) с морфологическим субстратом из зрелых клеток.

**2. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА:**

- 1) специфичны в связи с многообразием морфологических, иммунологических и молекулярно-генетических вариантов;
- 2) малоспецифичны, несмотря на многообразие морфологических, иммунологических и молекулярно-генетических вариантов;
- 3) обусловлены недостаточностью костномозгового кроветворения в результате опухолевой метаплазии гемопоэтической ткани;
- 4) обусловлены недостаточностью костномозгового кроветворения в результате дисплазии кроветворения;
- 5) включают признаки опухолевого роста в организме.

**3. ИЗМЕНЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ КРОВИ, ТРЕБУЮЩИЕ ИСКЛЮЧЕНИЯ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА:**

- 1) анемия;
- 2) анемия и нейтропения;
- 3) анемия и тромбоцитопения;
- 4) бластемия;
- 5) абсолютный лимфоцитоз.

**4. ГИПЕРУРИКЕМИЯ ПРИ ОСТРОМ ЛЕЙКОЗЕ:**

- 1) характерна для случаев с гиперлейкоцитозом;
- 2) не характерна;
- 3) наблюдается всегда;
- 4) ассоциирована с нарушением функции почек;
- 5) ассоциирована с нарушением функции печени.

**5. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ ДЕБЮТА ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА:**

1) Hb 85 г/л, WBC  $100,0 \times 10^9$ /л, бластов 15%, промиелоцитов 5%, миелоцитов 15%, юных 10%, палочкоядерных 5%, сегментоядерных нейтрофилов 15%, эозинофилов 5%, базофилов 20%, лимфоцитов 4%, моноцитов 6%, PLT  $100,0 \times 10^9$ /л;

- 2) селезенка  $240 \times 120$  мм;
- 3) лимфоаденопатия всех групп периферических лимфоузлов;
- 4) Hb 85 г/л, WBC  $5,0 \times 10^9$ /л, бластов 35%, сегментоядерных нейтрофилов 15%, лимфоцитов 46%, моноцитов 4%, PLT  $60 \times 10^9$ /л;
- 5) язвенно-некротический стоматит.

**6. ПОНЯТИЕ «ЭКСТРАМЕДУЛЛЯРНАЯ ЛЕЙКЕМИЯ» ПРИ ОСТРОМ ЛЕЙКОЗЕ ОЗНАЧАЕТ:**

- 1) обнаружение бластных клеток в костном мозге (по миелограмме) более 20%;
- 2) обнаружение бластных клеток в периферической крови в любом количестве;
- 3) лимфоаденопатия;
- 4) сплено-, гепатомегалия;
- 5) бластная инфильтрация любых органов и тканей организма.

**7. АБСОЛЮТНЫЙ КРИТЕРИЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА:**

- 1) бластных клеток в костном мозге (по миелограмме) более 20%;

- 2) обнаружение бластных клеток в периферической крови в любом количестве;
- 3) бластных клеток в костном мозге (по миелограмме) менее 20% при наличии специфических цитогенетических аномалий кариотипа;
- 4) бластных клеток в костном мозге (по миелограмме) более 50%;
- 5) бластная инфильтрация любого органа или ткани организма.

#### 8. ОСТРЫЙ ДВС-СИНДРОМ ХАРАКТЕРЕН ДЛЯ ДЕБЮТА ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА:

- 1) любого типа;
- 2) с миелобластной дифференцировкой бластных клеток;
- 3) с промиелоцитарной дифференцировкой бластных клеток;
- 4) из бластов с признаками предшественников В-клеток;
- 5) из бластов с признаками предшественников Т-клеток.

#### 9. ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИЙ ГИНГИВИТ ХАРАКТЕРЕН ДЛЯ ДЕБЮТА ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА:

- 1) любого типа;
- 2) с миеломонобластной, монобластной дифференцировкой бластных клеток;
- 3) с промиелоцитарной дифференцировкой бластных клеток;
- 4) из бластов с признаками предшественников В-клеток;
- 5) из бластов с признаками предшественников Т-клеток.

#### 10. ОПУХОЛЕВЫЙ РОСТ В СРЕДОСТЕНИИ ХАРАКТЕРЕН ДЛЯ ДЕБЮТА ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА:

- 1) любого типа;
- 2) с миеломонобластной дифференцировкой бластных клеток;
- 3) с промиелоцитарной дифференцировкой бластных клеток;
- 4) из бластов с признаками предшественников В-клеток;
- 5) из бластов с признаками предшественников Т-клеток.

#### 11. КРИТЕРИИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА:

- 1) отсутствие бластов в периферической крови;
- 2) бластоз костного мозга по данным миелограммы меньше 5% при наличии клеток всех линий кроветворения с признаками вызревания;
- 3) Hb >100 г/л, лейкоцитов >1,5×10<sup>9</sup>/л, тромбоцитов >100,0×10<sup>9</sup>/л;
- 4) отсутствие экстрамедуллярных очагов лейкоемического роста;
- 5) отсутствие потребности в противоопухолевой и сопроводительной терапии.

**12. РАННЯЯ ЛЕТАЛЬНОСТЬ ПРИ ОСТРОМ ЛЕЙКОЗЕ – ЭТО СМЕРТЬ БОЛЬНОГО В ПЕРИОД:**

- 1) до установления диагноза;
- 2) до начала химиотерапии;
- 3) I, II курса химиотерапии;
- 4) первого года лечения.

**13. ПЕРВИЧНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ПРИ ОСТРОМ ЛЕЙКОЗЕ – ЭТО ОТСУТСТВИЕ:**

- 1) ответа на заместительную терапию компонентами крови;
- 2) гематологической ремиссии после I курса индукционной химиотерапии;
- 3) гематологической ремиссии после II курса индукционной химиотерапии;
- 4) гематологической ремиссии в течение 1 года химиотерапии;
- 5) смерть в период I курса индукционной химиотерапии.

**14. КОРРЕКЦИЯ ТЯЖЕЛЫХ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ КРОВЕТВОРЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА ВКЛЮЧАЕТ:**

- 1) трансфузии эритроцитарной массы с повышением Нб до 80–100 г/л;
- 2) назначение рЭПО;
- 3) трансфузии тромбоконцентрата для купирования геморрагического синдрома и поддержания уровня тромбоцитов в пределах  $20,0–50,0 \times 10^9 / \text{л}$ ;
- 4) трансфузии лейкомассы;
- 5) в случаях развития нарушений коагуляционного гемостаза, ДВС-синдрома – назначение свежезамороженной плазмы (СЗП) 10 мл/кг в сутки.

**15. ПРОФИЛАКТИКА НЕЙТРОПЕНИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА ВКЛЮЧАЕТ:**

- 1) изоляцию больного;
- 2) гигиену кожи, полости рта, промежности;
- 3) стерилизацию пищи (употребление пищи, прошедшей термическую обработку);
- 4) профилактическое использование антимикотиков (флюконазол, позконазол) в случаях ожидаемого периода нейтропении более 14 дней;
- 5) профилактическое назначение системных антибиотиков в случаях ожидаемого периода нейтропении более 14 дней.

## Тестовые задания к главе 12

1. НАИБОЛЕЕ ЧАСТОЙ РАЗНОВИДНОСТЬЮ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ ЯВЛЯЮТСЯ:

- 1) лимфоидные новообразования из клеток-предшественников;
- 2) зрелые В-клеточные новообразования;
- 3) зрелые Т-клеточные новообразования;
- 4) ассоциированные с иммунодефицитом лимфоидные новообразования.

2. В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕСТА ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА ЗРЕЛОКЛЕТОЧНЫЕ ЛИМФОИДНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ПОДРАЗДЕЛЯЮТ:

- 1) на нодальные;
- 2) лейкемические;
- 3) экстранодальные;
- 4) медуллярные;
- 5) экстрамедуллярные.

3. ДЛЯ ДЕБЮТА ЛЕЙКЕМИЧЕСКОГО ВАРИАНТА ЗРЕЛОКЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОИДНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ НАЧАЛЬНЫХ СТАДИЙ ХАРАКТЕРНО:

- 1) лейкоцитоз с обнаружением опухолевых клеток в периферической крови;
- 2) лимфоаденопатия одной-трех зон;
- 3) генерализованная лимфоаденопатия, сплено-, гепатомегалия;
- 4) цитопения в периферической крови, обусловленная поражением костного мозга;
- 5) цитопения в периферической крови аутоиммунного генеза.

4. ДЛЯ ДЕБЮТА НОДАЛЬНОГО ВАРИАНТА ЗРЕЛОКЛЕТОЧНОГО ЛИМФОИДНОГО НОВООБРАЗОВАНИЯ НАЧАЛЬНЫХ СТАДИЙ ХАРАКТЕРНО:

- 1) лейкоцитоз с обнаружением опухолевых клеток в периферической крови;
- 2) лимфоаденопатия одной-трех зон;
- 3) генерализованная лимфоаденопатия, сплено-, гепатомегалия;
- 4) увеличение (+ткань) в нелимфоидном органе;
- 5) цитопения в периферической крови, обусловленная поражением костного мозга.

5. ДЛЯ ДЕБЮТА ЭКСТРАНОДАЛЬНОГО ВАРИАНТА ЗРЕЛОКЛЕТОЧНОГО ЛИМФОИДНОГО НОВООБРАЗОВАНИЯ НАЧАЛЬНЫХ СТАДИЙ ХАРАКТЕРНО:

- 1) лейкоцитоз с обнаружением опухолевых клеток в периферической крови;
- 2) лимфоаденопатия одной-трех зон;
- 3) генерализованная лимфоаденопатия, сплено-, гепатомегалия;
- 4) увеличение (+ткань) в нелимфоидном органе;
- 5) цитопения в периферической крови, обусловленная поражением костного мозга.

6. ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ ЗРЕЛОКЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОИДНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ:

- 1) гипоимуноглобулинемия с нарушениями противомикробной защиты;
- 2) аутоиммунные осложнения и заболевания;
- 3) появление «вторых» опухолей;
- 4) прогрессирующее похудание;
- 5) кожный зуд.

7. НОЗОЛОГИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ ЛИМФОИДНОГО НОВООБРАЗОВАНИЯ УСТАНАВЛИВАЮТ НА ОСНОВАНИИ КЛАССИФИКАЦИИ:

- 1) ВОЗ, 2008;
- 2) Энн Арбор;
- 3) Международный прогностический индекс;
- 4) Rai;
- 5) Binet.

8. СТАДИЮ ЛИМФОИДНОГО НОВООБРАЗОВАНИЯ УСТАНАВЛИВАЮТ НА ОСНОВАНИИ КЛАССИФИКАЦИЙ:

- 1) ВОЗ, 2008;
- 2) Энн Арбор;
- 3) Международный прогностический индекс;
- 4) Rai;
- 5) Binet.

9. ИЗМЕНЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ КРОВИ, ТРЕБУЮЩИЕ ИСКЛЮЧЕНИЯ В-КЛЕТОЧНОГО ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА:

- 1) Hb 118 г/л;

- 2) НЬ 118 г/л, PLT  $100 \times 10^9$ /л;
- 3) НЬ 80 г/л, абсолютное количество нейтрофилов  $1,5 \times 10^9$ /л;
- 4) WBC  $5,0 \times 10^9$ /л, бластов 10%, нейтрофилов 20%, лимфоцитов 70%;
- 5) WBC  $25,0 \times 10^9$ /л, нейтрофилов 20%, лимфоцитов 78%, моноцитов 2%.

#### 10. АБСОЛЮТНЫЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ КРИТЕРИЙ В-КЛЕТОЧНОГО ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА:

- 1) абсолютный лимфоцитоз в периферической крови более 5,0 тыс./мкл;
- 2) лимфоцитоз костного мозга более 30%;
- 3) иммунофенотип опухолевых клеток CD5+, CD19+, CD20+, CD23+;
- 4) иммунофенотип опухолевых клеток CD5+, CD19+, CD20+, CD23-, Ki67 50%;
- 5) абсолютный лимфоцитоз в крови, лимфоаденопатия периферических лимфатических узлов, спленомегалия.

#### 11. ПОКАЗАНИЯ К НАЧАЛУ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ В-КЛЕТОЧНОГО ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА:

- 1) наличие поздней стадии;
- 2) наличие выраженных симптомов интоксикации;
- 3) любые цитопении;
- 4) симптомы сдавления;
- 5) аутоиммунные цитопении, не поддающиеся терапии ГКС.

#### 12. ДЛЯ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ВОЛОСАТОКЛЕТОЧНОГО ЛЕЙКОЗА ХАРАКТЕРНЫ:

- 1) анемия, тромбоцитопения, лейкопения с нейтропенией в анализе периферической крови;
- 2) спленомегалия;
- 3) периферическая лимфоаденопатия в виде конгломератов;
- 4) наличие больших гранулярных лимфоцитов в мазке крови;
- 5) наличие лимфоцитов с волосковыми выростами цитоплазмы в мазке крови.

#### 13. ДИФФУЗНАЯ В-КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА – ЭТО НОВООБРАЗОВАНИЕ:

- 1) самое частое из неходжкинских лимфом;
- 2) из В-клеток (центробластов и centroцитов) герминативного центра;

- 3) из крупных В-лимфоцитов герминативного центра;
- 4) первично возникающее нодально/экстранодально;
- 5) возникающее в результате трансформации индолентных лимфом.

#### 14. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДИФFUЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ:

- 1) абсолютный лимфоцитоз в периферической крови более 5,0 тыс./мкл;
- 2) лимфоцитоз костного мозга более 30%;
- 3) лимфоаденопатия любой зоны локализации лимфоидной ткани;
- 4) по данным морфологического исследования биоптата опухоли — диффузный инфильтрат из крупных клеток с сетчатой структурой хроматина в ядре, крупными нуклеолами, базофильной цитоплазмой;
- 5) иммунофенотип опухолевых клеток с яркой экспрессией ОЛА, CD20+.

#### 15. ФOLЛИКУЛЯРНАЯ ЛИМФОМА — ЭТО НОВООБРАЗОВАНИЕ:

- 1) второе по частоте из группы неходжкинских лимфом;
- 2) из В-клеток (центробластов и centroцитов) фолликулярного (герминативного) центра;
- 3) первично возникающее нодально/экстранодально;
- 4) первично поражающее костный мозг;
- 5) возникающее в результате трансформации фолликулярной гиперплазии лимфатического узла.

#### 16. МАЛТ-ЛИМФОМА — ЭТО НОВООБРАЗОВАНИЕ:

- 1) экстранодальное из клеток маргинальной зоны;
- 2) экстранодальное из периферических В-клеток;
- 3) с наиболее частой локализацией в ЦНС;
- 4) с наиболее частой локализацией в желудке;
- 5) ассоциированное с *Helicobacter pylori*.

#### 17. ИЗМЕНЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ КРОВИ, ТРЕБУЮЩИЕ ИСКЛЮЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ:

- 1) Hb 110 г/л, СОЭ 60 мм/ч;
- 2) Hb 130 г/л, WBC  $5,0 \times 10^9$ /л, PLT  $250,0 \times 10^9$ /л, СОЭ 55 мм/ч;
- 3) Hb 80 г/л, абсолютное количество нейтрофилов  $1,5 \times 10^9$ /л;

4) WBC  $5,0 \times 10^9$ /л, бластов 10%, нейтрофилов 20%, лимфоцитов 70%;

5) WBC  $25,0 \times 10^9$ /л, нейтрофилов 20%, лимфоцитов 78%, моноцитов 2%.

**18. КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ИСКЛЮЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ:**

- 1) слабость, боли в области позвоночника;
- 2) слабость, боли в «мелких» суставах кистей, стоп;
- 3) патологический перелом ключицы;
- 4) анемия, белок в моче, повышение уровня креатинина в крови;
- 5) множественные очаги деструкции в костях по данным рентгенографии.

**19. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В МОНОТЕРАПИИ И ИХ КОМБИНАЦИИ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ЛЕЧЕНИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ:**

- 1) флударабин, циклофосфан, ритуксимаб;
- 2) ритуксимаб;
- 3) алкеран, преднизолон;
- 4) бортезомиб;
- 5) ленолидамид.

**20. ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ НА МОМЕНТ УСТАНОВЛЕНИЯ ДИАГНОЗА МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ ТРЕБУЕТ НАЗНАЧЕНИЯ:**

- 1) противоопухолевой терапии;
- 2) рекомбинантных эритропоэтинов в дозе 150 МЕ/кг 3 раза в неделю;
- 3) исследования ферритина, витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты в сыворотке крови;
- 4) саплементации при выявлении дефицита метаболита эритропоэза;
- 5) переливаний ЭМ.

**Тестовые задания к главе 13**

**1. ЛИМФОМА ХОДЖКИНА – ЭТО НОВООБРАЗОВАНИЕ:**

- 1) из клеток В-клеточной дифференцировки;
- 2) из клеток иммунологически не определенной дифференцировки;
- 3) с наличием гигантских многоядерных опухолевых клеток (клетки Рид–Березовского–Штернберга);
- 4) с наличием мононуклеарных гигантских клеток (клетки Ходжкина);
- 5) с наличием в структуре опухолевой ткани клеток, напоминающих воспалительный инфильтрат.

## 2. ИЗМЕНЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ КРОВИ, ТРЕБУЮЩИЕ ИСКЛЮЧЕНИЯ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА:

- 1) Hb 110 г/л, MCV 65, СОЭ 60 мм/ч;
- 2) Hb 100 г/л, MCV 110, СОЭ 60 мм/ч;
- 3) Hb 80 г/л, MCV 65, СОЭ 15 мм/ч;
- 4) WBC  $5,0 \times 10^9$ /л, бластов 10%, нейтрофилов 20%, лимфоцитов 70%;
- 5) WBC  $25,0 \times 10^9$ /л, нейтрофилов 20%, лимфоцитов 78%, моноцитов 2%.

## 3. КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ИСКЛЮЧЕНИЯ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА:

- 1) асимметричное увеличение лимфатических узлов наддиафрагмальных областей;
- 2) лихорадка, ночные поты, похудание, кожный зуд;
- 3) боли в области позвоночника;
- 4) сухой кашель, одышка;
- 5) патологический перелом плечевой кости.

## 4. К ВАРИАНТАМ КЛАССИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА ОТНОСЯТ:

- 1) нодулярный склероз;
- 2) нодулярное лимфоидное преобладание;
- 3) смешанно-клеточный вариант;
- 4) вариант, богатый лимфоцитами;
- 5) лимфоидное истощение.

## ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

---

### К главе 1

1) 1, 2, 4; 2) 1, 3, 5; 3) 1, 2, 4; 4) 1–3; 5) 1–4; 6) 3; 7) 1, 4; 8) 2, 3, 5; 9) 1; 10) 1, 3, 4; 11) 2; 12) 1; 13) 1, 3, 5; 14) 1, 2, 4; 15) 2–5.

### К главе 2

1) 1, 2, 4; 2) 1–3, 5; 3) 1–3; 4) 1–3; 5) 1, 2, 4, 5; 6) 1, 2; 7) 2, 3, 5; 8) 1, 3; 9) 1–4; 10) 1, 3, 4; 11) 1–4; 12) 1–4; 13) 1, 2, 4; 14) 1, 3–5; 15) 1, 3, 4; 16) 1, 3–5; 17) 1, 3, 4; 18) 1–3; 19) 3, 5; 20) 1–3, 5.

### К главе 3

1) 3; 2) 2, 4; 3) 3; 4) 1, 4, 5; 5) 1–3; 6) 2–5; 7) 1; 8) 2–4; 9) 2–5; 10) 2–4; 11) 1–3; 12) 4, 5; 13) 1, 2, 4, 5; 14) 2–4; 15) 2–4; 16) 1, 3–5; 17) 2, 4; 18) 1–3; 19) 1, 3, 4; 20) 1–3.

### К главе 4

1) 3–5; 2) 2–5; 3) 2, 3; 4) 1; 5) 4; 6) 1–4; 7) 1, 4, 5; 8) 1, 3, 5; 9) 1–4; 10) 1, 5; 11) 2; 12) 2; 13) 1–3.

### К главе 6

1) 1, 3–5; 2) 1–3; 3) 2, 3; 4) 1–4; 5) 2, 3, 5; 6) 1–4; 7) 1–3; 8) 1, 2, 4; 9) 2; 10) 2, 4; 11) 1, 2, 4; 12) 1, 4; 13) 2, 3; 14) 1, 3; 15) 1, 2–5.

### К главе 7

1) 1; 2) 1, 2; 3) 1; 4) 2; 5) 1, 2; 6) 2; 7) 1; 8) 2, 4; 9) 2–4; 10) 1, 4, 5; 11) 3; 12) 4; 13) 1, 3, 5; 14) 2–5; 15) 2–5; 16) 3–5; 17) 2, 4; 18) 1–3.

**К главе 9**

**1)** 2–4; **2)** 1; **3)** 4; **4)** 2, 3, 5; **5)** 2; **6)** 1–3, 5; **7)** 1, 3; **8)** 2, 4, 5; **9)** 2, 3; **10)** 1; **11)** 1–3, 5; **12)** 1–3; **13)** 1, 2, 4, 5.

**К главе 10**

**1)** 1, 2, 5; **2)** 4, 5; **3)** 1, 3; **4)** 1, 3, 5; **5)** 2.

**К главе 11**

**1)** 1, 2, 4; **2)** 2, 3, 5; **3)** 2–4; **4)** 1, 4; **5)** 4, 5; **6)** 5; **7)** 1, 3; **8)** 3; **9)** 2; **10)** 5; **11)** 2–4; **12)** 3; **13)** 2; **14)** 1, 3, 5; **15)** 1–4.

**К главе 12**

**1)** 2; **2)** 1–3; **3)** 1, 3, 5; **4)** 2; **5)** 4; **6)** 1–3; **7)** 1; **8)** 2–4; **9)** 5; **10)** 3; **11)** 1, 2, 4, 5; **12)** 1, 2, 5; **13)** 1, 3–5; **14)** 3–5; **15)** 1–3; **16)** 1, 4, 5; **17)** 1; **18)** 1, 2, 4, 5; **19)** 3–5; **20)** 1, 3–5.

**К главе 13**

**1)** 1, 3, 4; **2)** 3; **3)** 1, 3; **4)** 1, 3–5.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

---

---

Предисловие .....	6
<b>ЧАСТЬ 1. ВВЕДЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКУЮ ГЕМАТОЛОГИЮ .....</b>	<b>9</b>
<b>Глава 1. Анатомо-физиологические основы системы кровотворения и системы гемостаза .....</b>	<b>11</b>
1.1. Клетки крови .....	11
1.2. Органы кроветворения и гемопоэз .....	14
1.3. Метаболиты эритропоэза и его регуляция .....	30
1.3.1. Обмен железа .....	31
1.3.2. Обмен витамина $B_{12}$ .....	36
1.3.3. Обмен фолиевой кислоты .....	38
1.3.4. Эритропоэтин и его роль в регуляции эритропоэза .....	40
1.4. Физиологические механизмы гемостаза .....	42
1.4.1. «Каскадная» модель процесса свертывания крови .....	43
1.4.2. Противосвертывающие механизмы .....	48
1.4.3. Фибринолитическая (плазминовая) система .....	49
1.4.4. Современные представления о процессе свертывания крови <i>in vivo</i> .....	51
<b>Глава 2. Методы исследования клеток крови, органов кроветворения и системы гемостаза .....</b>	<b>56</b>
2.1. Морфологические методы .....	56
2.1.1. Клинический анализ крови: алгоритм оценки .....	56
2.1.2. Анализ пунктата костного мозга .....	62
2.1.3. Гистологическое исследование костного мозга и лимфоидных органов .....	64
2.2. Иммунологические методы .....	65
2.3. Стандартная цитогенетика в метафазных пластинках .....	69
2.4. Молекулярно-биологические методы исследования .....	71
2.5. Методы исследования гемостаза .....	76

2.5.1. Исследование сосудисто-тромбоцитарного гемостаза .....	77
2.5.2. Исследование коагуляционного (плазменного) гемостаза .....	78
2.5.3. Определение фибриногена и других факторов свертывания крови .....	81
2.5.4. Исследование физиологических антикоагулянтов .....	82
2.5.5. Исследования фибринолитической системы .....	84
2.5.6. Тесты активации свертывания крови (паракоагуляции) .....	85
<b>Глава 3. Синдромальный подход к диагностике заболеваний крови .....</b>	<b>87</b>
3.1. Анемический синдром .....	88
3.1.1. Принципы классификации анемии .....	90
3.1.2. Алгоритм дифференциальной диагностики микроцитарных анемий .....	94
3.1.3. Алгоритм дифференциальной диагностики макроцитарных анемий .....	97
3.1.4. Алгоритм дифференциальной диагностики нормоцитарных анемий .....	100
3.1.5. Первая медицинская помощь при анемии .....	102
3.2. Иммунодефицитный или инфекционно-воспалительный синдром .....	104
3.3. Геморрагический синдром .....	107
3.4. Гиперпластический синдром с симптомами опухолевой интоксикации .....	113
3.5. Синдром гемолиза .....	118
3.6. Синдром дефицита железа (сидеропенический синдром) .....	124
3.7. Синдром «перегрузки» железом (сидероахрестический синдром) .....	126
3.8. Синдромы желудочно-кишечных нарушений и полинейропатии, связанные с дефицитом витамина В <sub>12</sub> .....	127
3.9. Патогенетические механизмы возникновения цитопенических синдромов .....	129
3.10. Патогенетические основы онкогенеза гемопоэтической ткани .....	131

<b>ЧАСТЬ 2. ОБЩАЯ ГЕМАТОЛОГИЯ.....</b>	<b>135</b>
<b>Глава 4. Дефицитные анемии и анемия хронических заболеваний.....</b>	<b>137</b>
4.1. Железодефицитная анемия.....	137
4.2. В <sub>12</sub> -дефицитная анемия.....	146
4.3. Фолиеводефицитная анемия.....	149
4.4. Анемия хронических заболеваний.....	151
<b>Глава 5. Сидеробластные анемии и гемохроматозы.....</b>	<b>154</b>
5.1. Сидеробластные анемии.....	154
5.2. Гемохроматозы.....	157
<b>Глава 6. Апластические анемии.....</b>	<b>162</b>
<b>Глава 7. Наследственные гемолитические анемии.....</b>	<b>166</b>
7.1. Наследственный сфероцитоз (болезнь Минковского–Шоффара).....	166
7.2. Анемия, обусловленная дефицитом фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в мембране эритроцитов.....	168
7.3. Талассемии.....	169
7.4. Серповидноклеточная анемия.....	174
<b>Глава 8. Приобретенные гемолитические анемии.....</b>	<b>183</b>
8.1. Аутоиммунная гемолитическая анемия с тепловыми антителами.....	186
8.2. Лекарственно-обусловленные иммунные гемолитические анемии.....	189
8.3. Холодовая гемагглютининовая болезнь.....	190
8.4. Пароксизмальная холоддовая гемоглобинурия.....	192
8.5. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (анемия Маркиафавы–Микелли).....	193
<b>Глава 9. Тромбоцитопении.....</b>	<b>196</b>
9.1. Иммунная тромбоцитопения.....	198
9.2. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.....	201
<b>Глава 10. Наследственные и приобретенные коагулопатии.....</b>	<b>205</b>
10.1. Гемофилия А и В.....	205
10.2. Болезнь Виллебранда.....	212
10.3. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, или тромбогеморрагический синдром.....	215
<b>ЧАСТЬ 3. ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ.....</b>	<b>219</b>
<b>Глава 11. Принципы классификации гемобластозов.....</b>	<b>221</b>

<b>Глава 12. Миелопролиферативные новообразования.....</b>	<b>226</b>
12.1. Хронический миелолейкоз BCRABL1-позитивный .....	228
12.2. Первичный миелофиброз .....	237
12.3. Истинная полицитемия .....	239
12.4. Эссенциальная тромбоцитемия.....	242
<b>Глава 13. Миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования и миелодиспластические синдромы .....</b>	<b>245</b>
13.1. Миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования .....	245
13.2. Миелодиспластические синдромы .....	247
<b>Глава 14. Острые лейкозы и родственные им новообразования из клеток-предшественников .....</b>	<b>253</b>
14.1. Общие сведения: определение понятия, клиника, диагностика, стадирование, принципы терапии .....	253
14.2. Острые миелоидные лейкозы и родственные новообразования из клеток-предшественников .....	263
14.3. Острые лейкозы неопределенной дифференцировки (недифференцируемые и со смешанным фенотипом) .....	271
14.4. Лимфоидные новообразования из клеток-предшест- венников: острый лимфобластный лейкоз/лимфома.....	272
<b>Глава 15. Неходжкинские лимфомы.....</b>	<b>276</b>
15.1. Общие сведения: определение понятия, клиника, диагностика, стадирование, принципы терапии .....	276
15.2. Зрелые В-клеточные новообразования.....	291
15.2.1. Хронический лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов.....	293
15.2.2. Волосатоклеточный лейкоз .....	299
15.2.3. Диффузная В-крупноклеточная лимфома.....	300
15.2.4. Фолликулярная лимфома.....	303
15.2.5. Мантийно-клеточная лимфома (лимфома из клеток мантийной зоны) .....	304
15.2.6. Экстранодальная лимфома из клеток маргинальной зоны мукоза-ассоциированной лимфоидной ткани (МАЛТ- лимфома) .....	305
15.2.7. Лимфома Беркитта .....	307
15.2.8. Множественная миелома, или плазмноклеточная миелома .....	308

---

15.3. Зрелые Т/НК-клеточные новообразования .....	321
<b>Глава 16. Лимфома Ходжкина .....</b>	<b>324</b>
<b>Список рекомендуемой литературы .....</b>	<b>331</b>
<b>Приложения.....</b>	<b>334</b>
Приложение 1. Количественные характеристики показателей периферической крови.....	334
Приложение 2. Наиболее значимые патологические изменения (количественные и качественные) состава периферической крови.....	336
Приложение 3. Нормальные значения параметров миелограммы.....	341
Приложение 4. Патологические изменения клеточного состава костного мозга.....	342
Приложение 5. Цитохимические маркеры миелоидных и лимфобластных лейкозов.....	343
Приложение 6. Метаболиты эритропоэза .....	344
Приложение 7. Кластеры дифференцировки (CD).....	344
Приложение 8. Номенклатура плазменных факторов свертывания крови .....	350
Приложение 9. Оценка соматического статуса пациента с онкогематологическим заболеванием .....	353
Приложение 10. Шкалы оценки общего состояния пациента .....	354
<b>Тестовые задания .....</b>	<b>355</b>
<b>Ответы на тестовые задания .....</b>	<b>391</b>

НАПЕЧАТАНО ПРИ ПОДДЕРЖКЕ КОМПАНИИ  
ЯНССЕН



ООО «ДЖОНСОН & ДЖОНСОН»,  
121614, МОСКВА, УЛ. КРЫЛАТСКАЯ, Д. 17, КОРП. 2,  
ТЕЛ.: 8 (495) 755-83-57, ФАКС: 8 (495) 755-83-58,  
БЕСПЛАТНЫЙ НОМЕР ДЛЯ РОССИИ 8-800-700-88-10

*С.А. Волкова, Н.Н. Боровков*

**ОСНОВЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ**

*Учебное пособие*

Редактор О.В. Хлющева  
Корректор О.В. Мамутова  
Компьютерная верстка А.Г. Хлющева

Подписано к печати 31.10.12. Формат 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>.  
Усл. печ. л. 23,25. Тираж 500 экз. Заказ



Издательство Нижегородской государственной  
медицинской академии  
603005, Н. Новгород, пл. Минина, 10/1  
Тел.: (831) 439-11-33, 437-34-32, 430-76-46  
e-mail: [cnmt@gma.nnov.ru](mailto:cnmt@gma.nnov.ru); [cnmt3@list.ru](mailto:cnmt3@list.ru)  
[www.nizhgma.ru](http://www.nizhgma.ru)