A microscopic view of numerous red blood cells (erythrocytes) against a dark red background. The cells are biconcave discs, appearing as bright orange-red circles with a darker center. They are scattered across the field of view, some in sharp focus and others blurred.

# **ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИЙ**

**АНЕМИЯ – клинико-  
лабораторный синдром,  
характеризующийся  
снижением уровня  
гемоглобина, эритроцитов и  
гематокрита в единице  
объема крови**

# Критерии анемии (ВОЗ):

## для мужчин:

**уровень гемоглобина <130  
г/л**

**гематокрит менее 39%;**

## для женщин:

**уровень гемоглобина <120  
г/л**

**гематокрит менее 36%;**

## для беременных женщин:

**уровень гемоглобина <110  
г/л**



**Клинико - патогенетическая**  
**классификация анемий:**

классификация D.Natan; F.Oski, 2003 г.

- I. Анемии, обусловленные острой кровопотерей**
- II. Анемии, возникающие в результате дефицитного эритропоэза**
- III. Анемии, возникающие в следствие повышенной деструкции эритроцитов.**
- IV. Анемии, развивающиеся в результате сочетанных причин;**

## II. Анемии, возникающие в результате дефицитного эритропоэза

*1) За счёт нарушенного созревания (микроцитарные):*

Железодефицитные;

Нарушение транспорта железа;

Нарушение утилизации железа;

Нарушение реутилизации железа;

*2) За счет нарушения дифференцировки эритроцитов;*

А/гипопластическая анемия (врожденная,  
приобретенная)

Дизэритропоэтические анемии;

*3) За счет нарушения пролиферации клеток-  
предшественниц эритропоэза (макроцитарные);*

Витамин В12-дефицитные;

Фолиево-дефицитные;

# **Железодефицитная анемия**


# Эпидемиология

## Данные ВОЗ:

Анемия .....1.987.300.000

 до 90% случаев анемии вызваны дефицитом железа

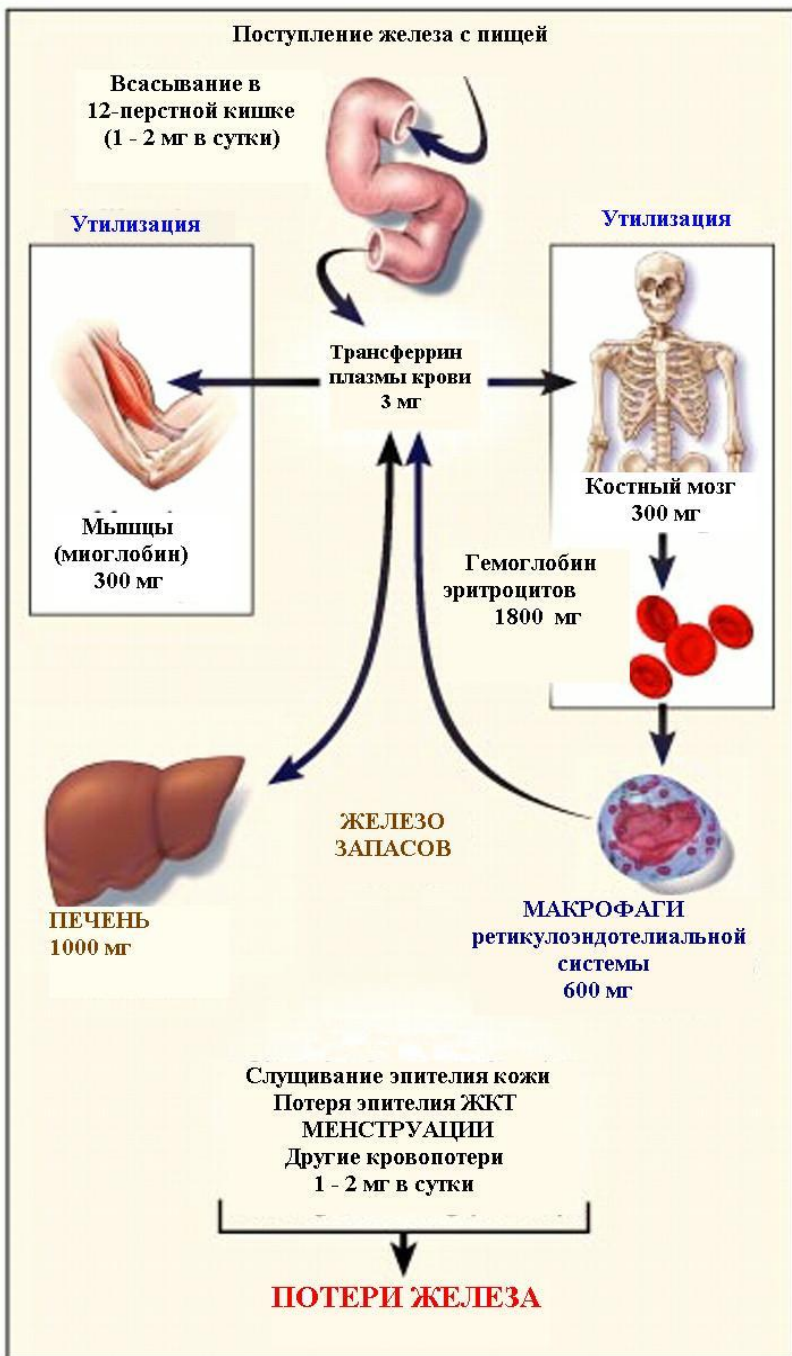
Дефицит железа .....3.580.000.000

 Заболевание железодефицитной анемией является первым в перечне 38 самых распространенных болезней по данным ВОЗ

# Распространенность анемии

- ▣ *...у 10% женщин детородного возраста + у 20-25% скрытый железодефицит*
- ▣ **...у лиц старше 65 лет** составляет 90,3 на 1000 жителей у мужчин и 69,1 на 1000 у женщин. В возрасте старше 85 лет она выявляется в три раза чаще
- ▣ **...среди амбулаторных пациентов** пожилого возраста – 20% (5-14%).
- ▣ 65 – 74-летних - от 25%
- ▣ старше - до 43%.
- ▣ **Среди госпитализированных больных** престарелого возраста частота выявления анемии достигает 50% (36-80%).





# Обмен железа

В организме содержится 4-5 г железа

(мобильного – 2-3 г):

Гемоглобин – 1800 мг (70%)

Миоглобин – 300 мг

Печень – 1000 мг

Костный мозг – 300 мг

Макрофаги РЭС – 600 мг

Дыхательные ферменты

(цитохромы,

Каталазы, пероксидазы)

Всасывание (1-2 мг/сут) – в 12-пк

Рециркуляция  $Fe^{2+}$

эритроцитов

Потери – 1 мг/сут (мужчины)

# Наиболее частые причины

## ЖДА

1. Хронические кровопотери различной локализации (в 1 мл крови содержится 0,5 мг железа):
  - **маточные** (меноррагии различной этиологии, миома, эндометриоз, внутриматочные контрацептивы);
  - **желудочно-кишечные** (гастроэзофагальная рефлюксная болезнь, эрозивно-язвенные поражения желудка, опухоли желудка и толстой кишки, терминальный илеит, неспецифический язвенный колит, дивертикулиты, кровоточащий геморрой и др.);
  - ***носовые*** (наследственная геморрагическая телеангиэктазия и другие геморрагические диатезы);
  - ***почечные*** (IgA-нефропатия, геморрагический нефрит, опухоли почек, перманентный внутрисосудистый гемолиз);
  - ***легочные*** (идиопатический легочный гемосидероз);
  - ***ятрогенные*** и искусственные кровопотери (частые кровопускания и заборы крови для исследований, почечное демидиатозем, децеребрация и др.)

# **Наиболее частые причины**

## **ЖДА**

2. Нарушений всасывания железа:
  - энтериты различного генеза;
  - синдром недостаточности всасывания;
  - резекции тонкой кишки;
  - резекция желудка с выключением двенадцатиперстной кишки (Бильрот-2).
  
3. Повышенная потребность в железе:
  - беременность, лактация;
  - интенсивный рост и пубертатный период;
  - $V_{12}$  - дефицитная анемия, леченная витамином  $V_{12}$ .
  
4. Нарушение транспорта железа (гипопротеинемии различного генеза).
  
5. Алиментарная недостаточность (вегетарианство).

## ***Наиболее частые причины***

### ***ЖДА***

В 3 триместре беременности материнский организм лишается железа в следующих количествах:

1. для формирования плода – 300 мг
  2. для плаценты, пуповины – 100 мг
  3. для 20–кратного увеличения размеров матки – 50 мг
  4. для собственных потребностей тела – 170 мг
  5. для увеличения эритроцитарной массы – 450 мг
- Всего 1070 мг**

# Стадии железодефицита

Состояние дефицита железа в организме проходит несколько этапов:

- 1) вначале наступает латентный дефицит железа, при котором железо исчезает из депо, что определяется по снижению уровня ферритина плазмы,
- 2) затем падает уровень железа сыворотки и возрастает ЖСС;
- 3) затем развивается гипохромная анемия с низким содержанием гемоглобина в эритроцитах и иногда нарушение функции железосодержащих ферментов (цитохромов), что вызывает нарушение окислительных процессов в клетках и трофические расстройства.

# Клиническая картина анемии:

1. Анемический синдром
2. Синдром сидеропении

# Анемический синдром

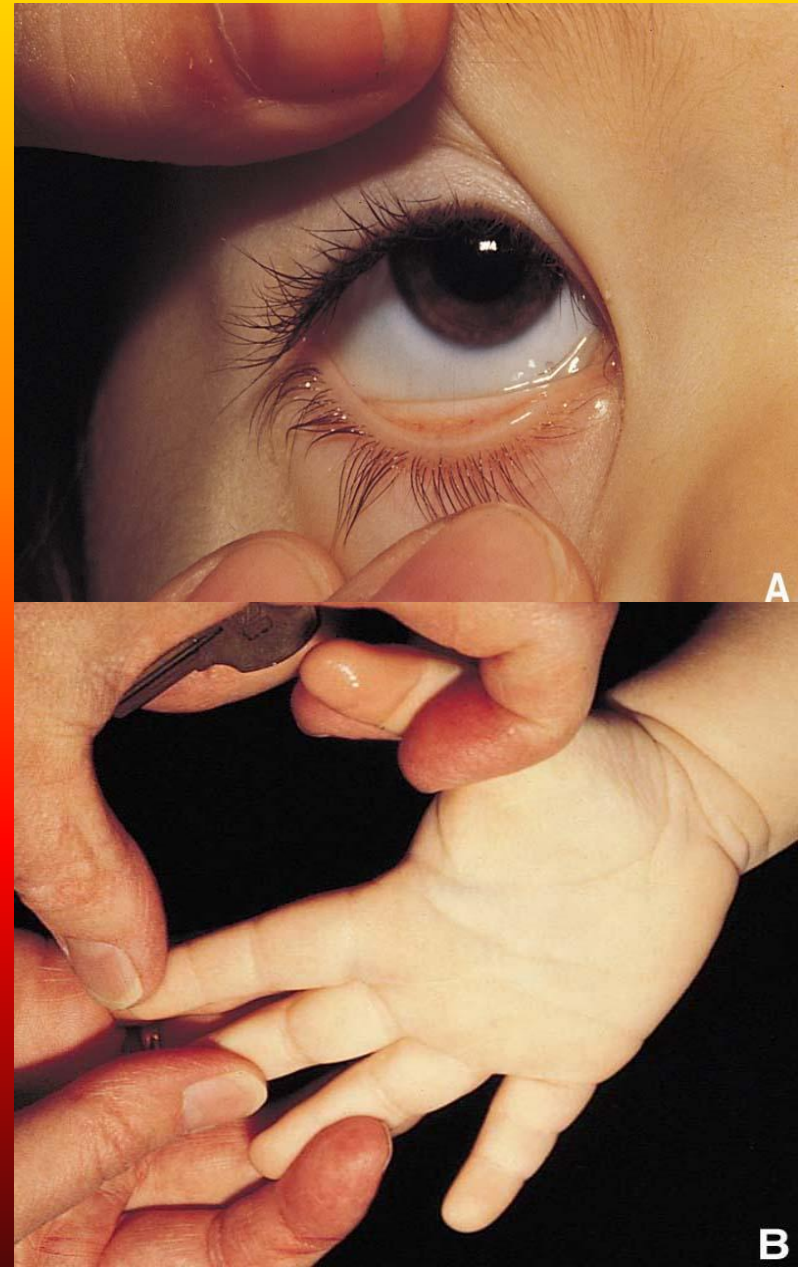
Проявления зависят от глубины анемии и скорости ее развития:

- Слабость; утомляемость;
- Одышка; сердцебиение;
- Головокружение;
- Шум в ушах, мелькание «мушек»;
- Обмороки;
- Утяжеление приступов стенокардии, симптомов и признаков сердечной недостаточности

# Анемический синдром

Объективно:

- 1) бледность кожных покровов и слизистых оболочек;
- 2) Тахикардия
- 3) Шум в сердце и над крупными сосудами
- 4) Отсутствие лимфаденопатии, гепато- и спленомегалии





# Синдром сидеропении и состояние латентного дефицита железа

- ▣ Дистрофия кожи и её придатков;
- ▣ Извращение вкуса и обоняния;
- ▣ Мышечная гипотония (недержание мочи); мышечная слабость
- ▣ Дисфагия
- ▣ Снижение внимания; ухудшение памяти и т.д.
- ▣ Симптом «голубых склер»

# Изменения кожи и придатков



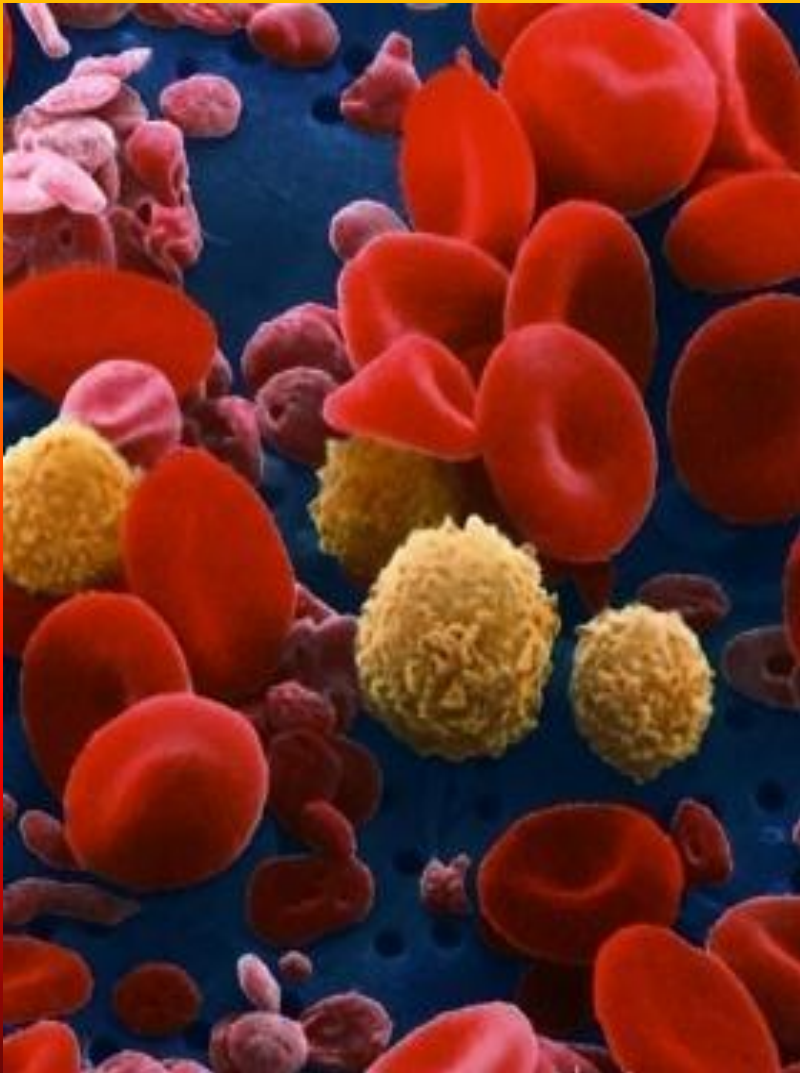
# Койлонихии



# Глоссит



# Оценка тяжести анемии



- ▣ **Лёгкой степени**  
**Нь 110 – 90 г/л**
- ▣ **Средней степени**  
**Нь 90 – 70 г/л**
- ▣ **Тяжелая анемия**  
**Нь < 70 г/л**

# Основные критерии



низкий цветовой показатель

**ЖДА**



гипохромия эритроцитов, микроцитоз;



снижение уровня сывороточного железа;



повышение общей железосвязывающей способности сыворотки;



снижение содержания ферритина в сыворотке;

# ЖДА – всегда

низкий цветовой показатель (ЦП=Гб/Э  
х 0,3) **ГИПОХРОМНАЯ**

**ГИПОХРОМНАЯ**  
гипохромия эритроцитов, микроцитоз;



# Анизоцитоз, пойкилоцитоз, гипохромия



Аннулоциты

Гипохромия

Базофильная  
пунктуация

Анизоцитоз  
Пойкилоцитоз



## ИССЛЕДОВАНИЕ КРОВИ

Ф.И.О. М., 72 года

отд. \_\_\_\_\_

п/дл. \_\_\_\_\_

Эритроциты		Гемоглобин		Цветовой показат.	Ретикулоциты		Тромбоциты	
жен. 3,5-4,5 Т-л муж. 4,5-5,0 Т-л		ж. 120-140 г/л м. 130-160 г/л		0,9 - 1,1	2 - 10%		180 - 320 г/л	
<b>1,9</b>		<b>45</b>		<b>0,7</b>	<b>10</b>		<b>250</b>	
Лейкоциты	Базофи- лы	Эозино- филы	Нейтрофилы				Лимфо- циты	Моно- циты
			мие- лоц.	юные	палоч- коп. дерн.	сегмент- ядерн.		
Норма 4-9 тысяч	0-0,5 %	3-4 %	-	-	4 %	63-67 %	24-30 %	6-8%
Норма в абс. числах	30-40	180-200	-	-	240-320	4020- 5040	1800- 2400	360-640
<b>8,8</b>	<b>0</b>	<b>1</b>			<b>2</b>	<b>66</b>	<b>23</b>	<b>8</b>

Ангиозигоз **+** Гипохромоз **+** СОЭ **35** мм/час

«   » \_\_\_\_\_ 20    г. Анализ производил: \_\_\_\_\_

**Микроциты +++ Гипохромные эритроциты +++**

# Показатели обмена железа при ЖДА

Сывороточное железо	10-30 ммоль/л	< 10
Общая железосвязывающая способность сыворотки	45-62,2 мкмоль/л	> 60 мкмоль/л
Ферритин сыворотки	30 - 300 мг/л	< 30
Насыщение трансферрина железом	16 - 45 %	< 16%
Средний объем эритроцита MCV (Mean corpuscular volume)	80-95 fL фемтолитр	< 80
Среднее количество гемоглобина в эритроците, пг MCH (Mean corpuscular hemoglobin)	27-34 пг	< 27

# Поиск причины анемии

Обследование ЖКТ, гинеколога,  
легких,  
органов кроветворения и т.д.  
анализ мочи, анализ крови,  
ФЭГДС, коло



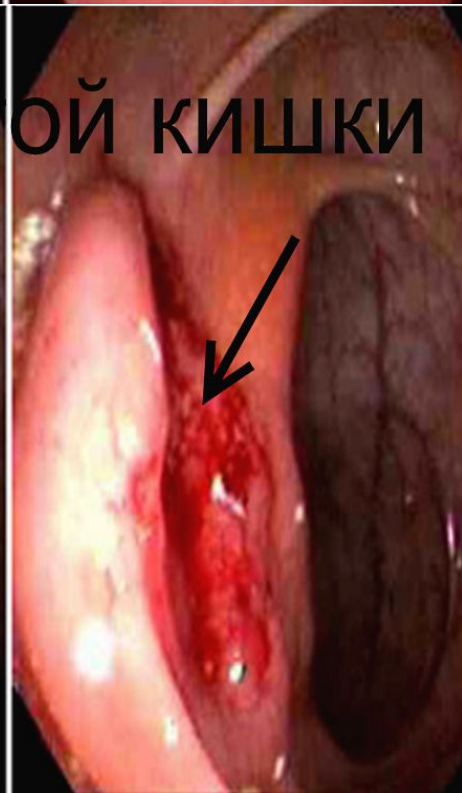
**Язва желудка**



**Колит**



**Рак толстой кишки**



**Анкилостомоз**



# Принципы лечения ЖДА

Устранение причины железодефицита, если это возможно;

Препараты железа, доза которых рассчитывается исходя из содержания атомарного железа: 200-300 мг железа в сутки за 3 приёма натошак;

Первые 3 дня – 50% дозы;

Контроль лабораторных показателей через 7-10 дней (Rt) и каждый месяц (СЖ, ФС);

Прием поддерживающей дозы после нормализации показателей;

Общая продолжительность лечения 4-6 месяцев.

# Некоторые препараты для лечения ЖДА

<b>Гемофер</b>	Сульфат железа	драже	105 мг
<b>Активферрин</b>	Сульфат железа+серин	капсулы	34,5 мг
<b>Мальтофер-Фол</b>	Гидроокись железа+фолиевая кислота	таблетки	100 мг
<b>Топема</b>	Глюконат железа и микроэлементы	Питьевой раствор	50 мг
<b>Феррум-Лек</b>	Гидроокись железа	таблетки	100мг
<b>Ферроплекс</b>	Сульфат железа + аскорбин. кислота	Драже	10 мг
<b>Тардиферон</b>	Сульфат железа + аскорбин.кислота	таблетки	51 мг

# ***Показания для применения ПЖ парентерально***

- нарушение всасывания при патологии кишечника (энтериты, синдром недостаточности всасывания, резекция тонкого кишечника, резекция желудка по Бильрот II с выключением двенадцатиперстной кишки);**
- обострение язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки;**
- непереносимость ПЖ для приема внутрь, не позволяющая дальнейшее продолжение лечения;**
- необходимость более быстрого насыщения организма железом, например у больных ЖДА, которым предстоят оперативные вмешательства (миома матки, геморрой и др.)**

# ПЖ для парентерального введения

Препарат	Состав	Путь введения	Содержимое 1 ампулы, мл	Количество железа в 1 ампуле, мг
Феррум лек	Полизомальтоза	Внутримыш	2	100
Феррум лек	Натрий-сахарный комплекс	Внутривенно	5	100
Ектофер	Сорбитовый цитратный комплекс	Внутримыш	2	100
Феррлецит	Железоглюконатный комплекс	Внутривенно	5	62,5
Венофер	Сахарат железа	Внутривенно	5	100
Феринжект	Железокарбоксимальтозный комплекс	Внутривенно	2-10	100-500



# **Профилактика ЖДА у беременных**

Профилактика прежде всего проводится у беременных с высоким риском развития анемии:

- прежде болевшие анемией;
- имеющие хронические инфекционные заболевания (печени, почек и т. д.);
- многорожавшие;
- беременные с уровнем гемоглобина в I триместре менее 120 г/л;
- беременные с многоводием;
- беременные с гестозом;
- женщины, у которых в течение ряда лет была гиперполименорея.

Профилактика заключается в назначении небольшой дозы препаратов железа (1–2 таблетки в день) в течение 4–6 месяцев, начиная с 12–14 недель беременности. Лечение проводится курсами по 2–3 недели с перерывами в 2–3 недели; всего 3–4 курса.

Профилактика ЖДА у беременных способствует созданию у новорожденных более высоких запасов железа, тем самым предотвращая развитие дефицита железа и анемии у грудных детей.

# Мегалобластные анемии

- ▣ **Группа заболеваний, характеризующаяся специфическими изменениями клеток крови и костного мозга в результате нарушения синтеза ДНК, вызванного недостатком витамина В12 (болезнь Аддисона-Бирмера, пернициозная анемия) или фолиевой кислоты**

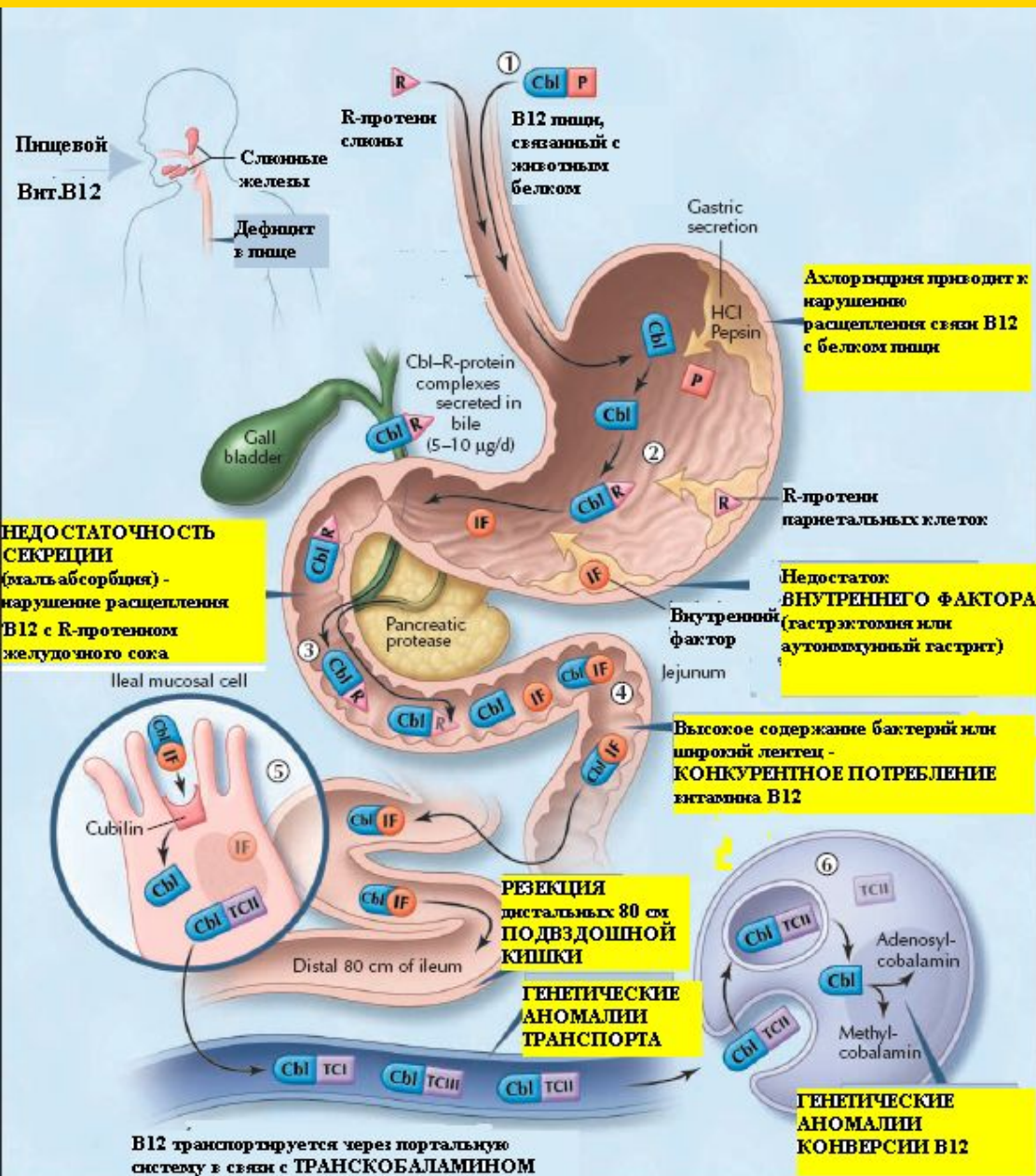
# Распространенность дефицита витамина В12

По данным Фрамингемского исследования (1994) 12% населения имеет скрытый дефицит В12, анемия встречается у 1%, в т.ч. в 1/3 с неврологической симптоматикой

# Витамин В12 не синтезируется в организме животных

- Витамин В12 (кобаламин) продуцируется микроорганизмами-обитателями корнеплодов и бобовых, и присутствует в мышцах и паренхиматозных тканях животных, питающихся этими растениями. Человек получает кобаламин с животной пищей. Общее содержание кобаламина в организме человека составляет 2-5 мг, а поскольку ежедневная потеря его очень невелика (2 - 5 мкг/сутки), то в случае полного прекращения поступления в организм, его запасов (в основном в печени) достаточно на 2-3 года и более.

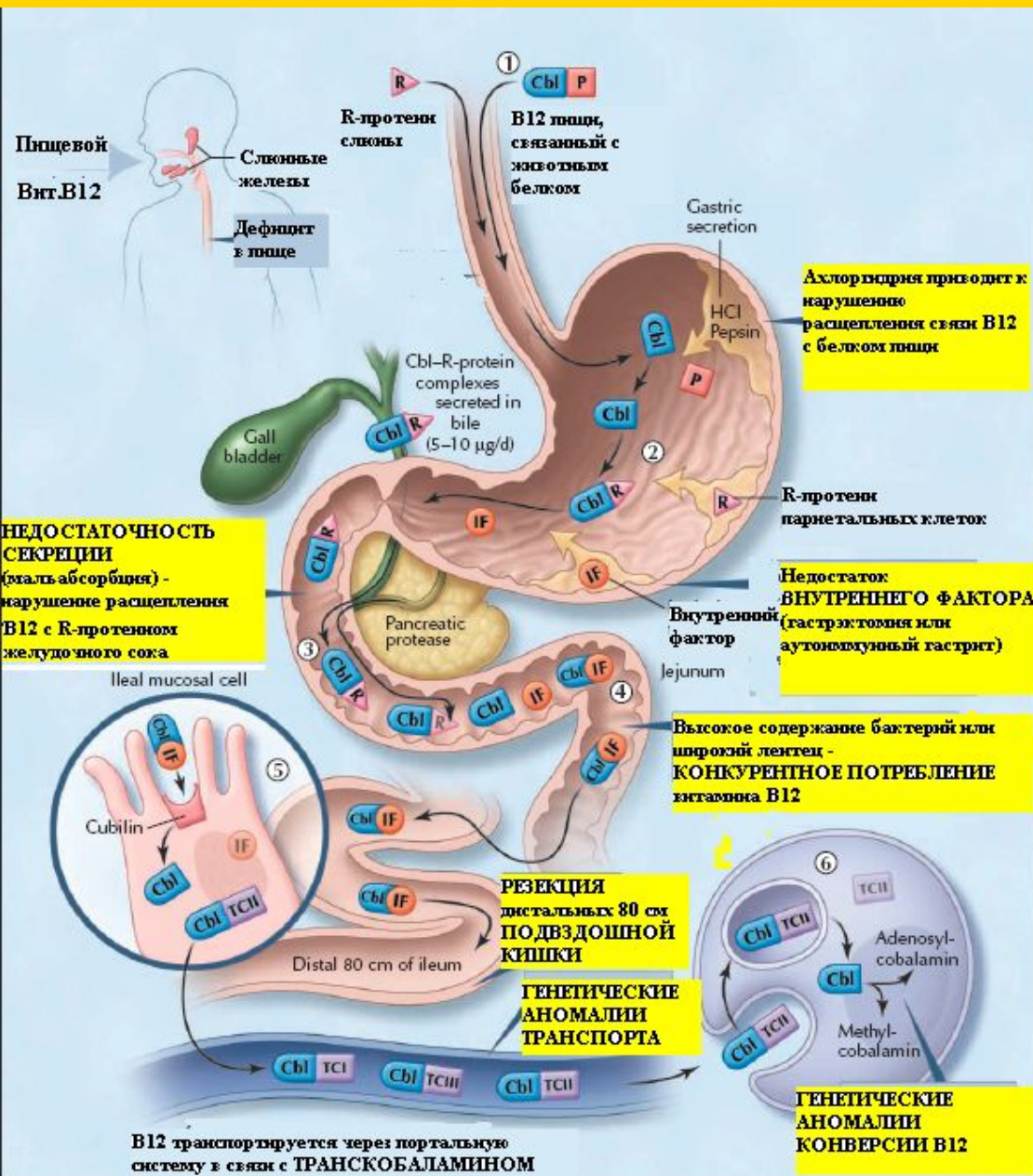
# Обмен витамина В12



Вит.В12 необходим для синтеза ДНК и деления клеток.

Вит. В12 участвует в обмене жирных кислот

# Этиология



1) Нарушение всасывания (60%):

Атрофия желез желудка  
 Потребление в кишечнике  
 Применение антисекреторных средств и антацидов

Алкоголизм  
 Панкреатическая недостаточность

2) Пернициозная анемия (20-40%)

Атрофический (аутоиммунный) гастрит с потерей ВФ (Кастла), иногда в сочетании с другими аутоиммунными заболеваниями (витилиго, б-нь Аддисона, Шегрена)

3) Конкурентное всасывание (дифиллоботриоз)

4) Недостаток в пище (5%)

5) Генетические аномалии

транспорта

# Патогенез

В костном мозге при дефиците витамина В12 и фолатов происходит замена нормобластического кроветворения мегалобластическим, которое характеризуется нарушением пролиферации и дифференцировки кроветворных элементов и внутрикостномозговой гибелью большинства ядродержащих клеток красного ряда (неэффективный эритропоэз), а также нарушением созревания гранулоцитов и мегакариоцитов.

Все это неизбежно приводит к развитию макроцитарной анемии (так как часть мегалобластов все-таки созревает до зрелых форм - макроцитов), которая сопровождается гранулоцитопенией и тромбоцитопенией.

## Клиническая картина:

1. Анемический синдром;
2. Желудочно-кишечные нарушения  
(анорексия, глоссит, снижение секреции в желудке);
3. Неврологические симптомы (В<sub>12</sub>)  
(парестезии, гипорефлексия, нарушения походки и др.)



# Анемический синдром

Помимо общих симптомов анемии возможен лимонный оттенок кожи - сочетание бледности и желтухи, которая является следствием неэффективного эритропоэза (внутрикостномозгового распада гемоглобинсодержащих мегалобластов).

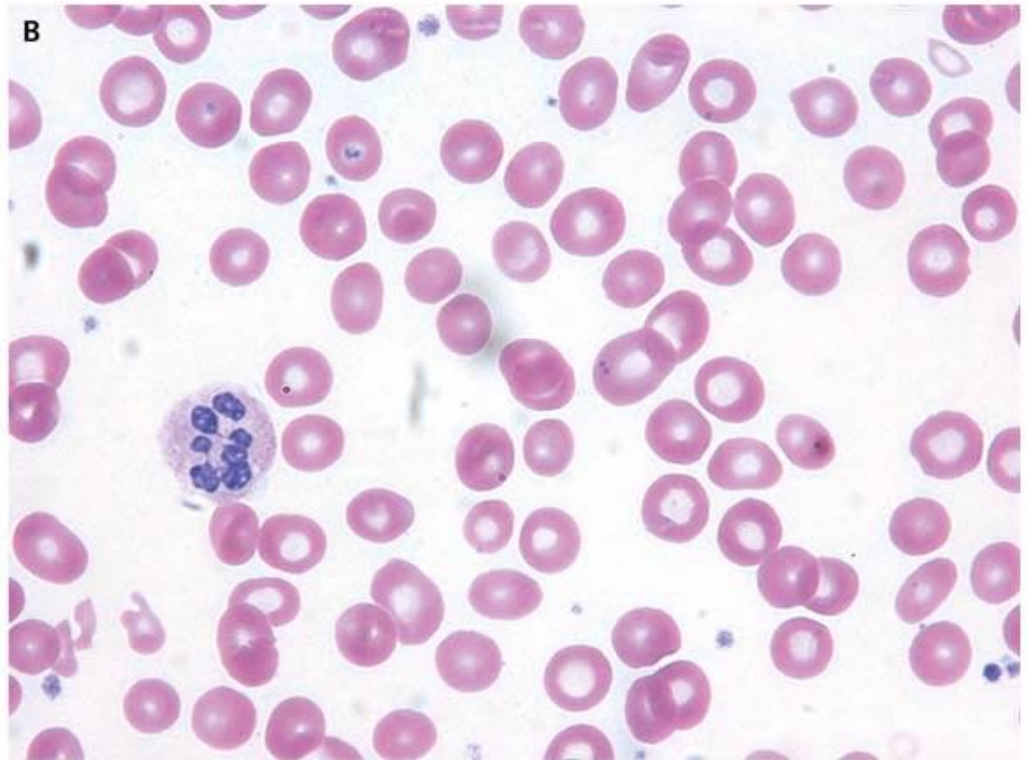
При мегалобластной анемии часто имеется усиление пигментации ногтевого ложа и кожных складок.

Может развиваться умеренная спленомегалия как результат экстрамедуллярного гемопоэза.

# Желудочно-кишечный синдром

Глоссит Хантера – «ошпаренный

ЯЗЫК»



# Неврологический синдром

## («фуникулярный миелоз»)

Неврологические симптомы дефицита витамина В12 различны в зависимости от тяжести патологии.

К ранним признакам относится дисфункция задних рогов спинного мозга с потерей проприоцепции и ощущением вибрации. Пациенты двигаются с трудом, широко расставляя ноги при ходьбе.

Позже у них развивается поражение пирамидного, спинномозжечкового и спиноталамического трактов, сопровождающееся мышечной слабостью, прогрессирующей спастичностью, гиперрефлексией, ножницеобразной походкой. Возможно также повреждение периферических нервов с утратой глубоких сухожильных рефлексов, параличом черепно-мозговых нервов, потерей контроля над сфинктерами.

При длительном дефиците витамина В12 возникают деменция и нейропсихическое заболевание.

*Нервно-психический синдром при дефиците*

# Диагностика витамин В12 дефицитной анемии

Макроцитарная

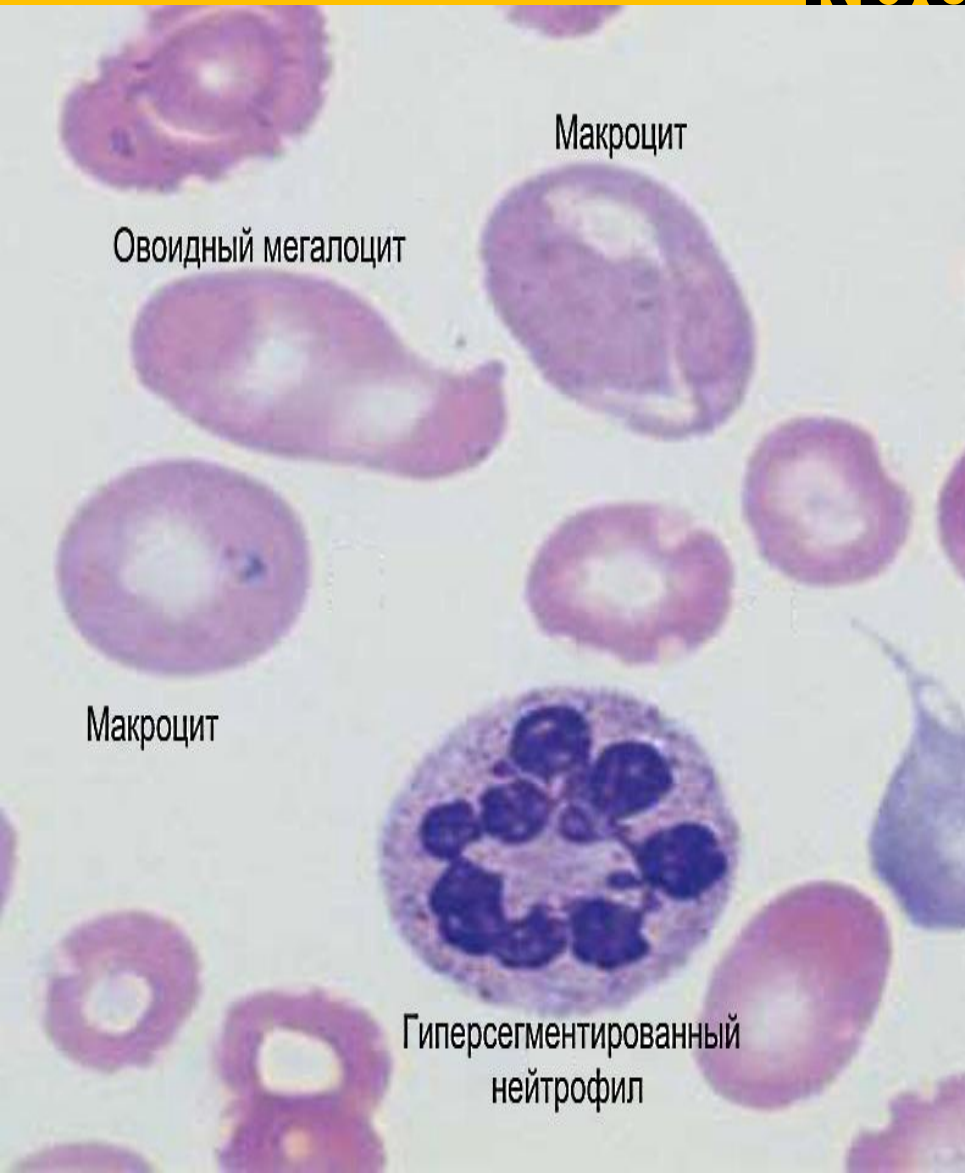
Гиперхромная (ЦП обычно  $>1,0$ )

Гипорегенераторная (ретикулоциты  $< 4 \text{ ‰}$ )

**ВОЗМОЖНО:**

Лейкопения, нейтропения (сдвиг «вправо»),  
гиперсегментация ядер нейтрофилов, умеренная  
тромбоцитопения.

# Картина периферической КРОВИ

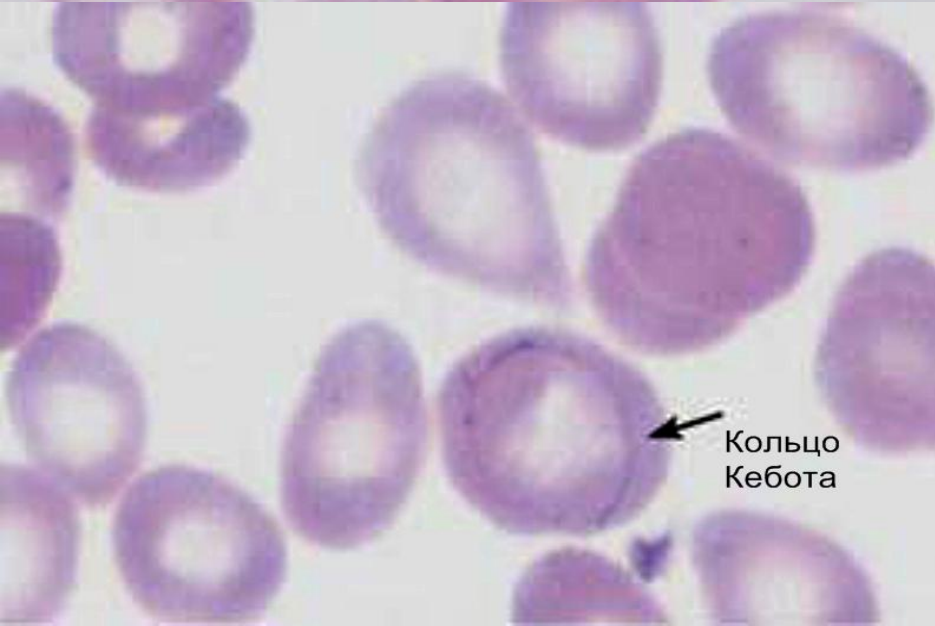
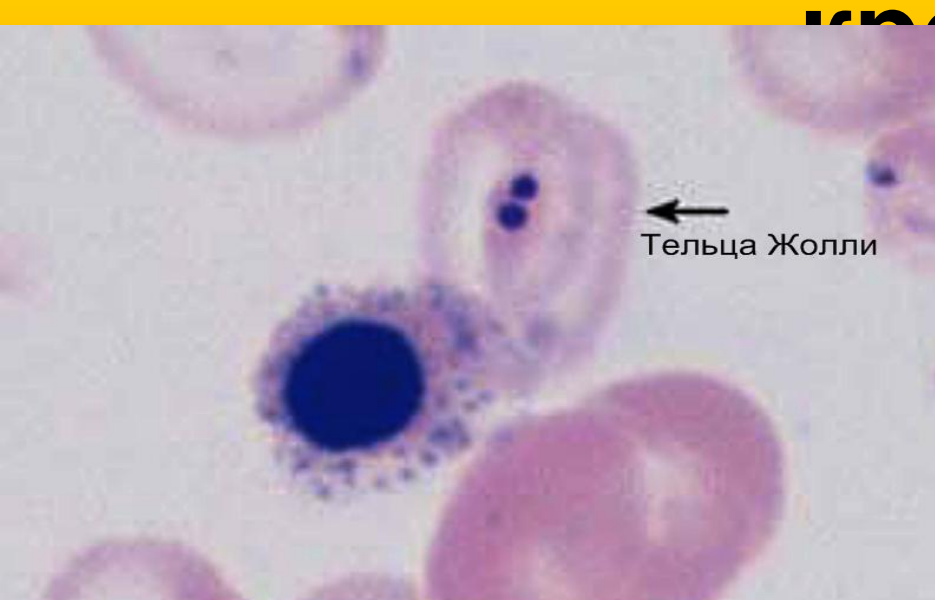


При просмотре мазков крови определяется выраженный макроовалоцитоз с наличием интенсивно окрашенных мегалоцитов, пойкилоцитоз.

# Картина периферической

## крови

нередко встречаются шизоциты и эритроциты с остатками ядер в виде колец Кебота и телец Хавелл-Жолли. Количество ретикулоцитов уменьшено. Число лейкоцитов и тромбоцитов обычно снижено



## ИССЛЕДОВАНИЕ КРОВИ

Ф.И.О. М., 72 года

отд. \_\_\_\_\_

№№№

Эритроциты		Гемоглобин		Цветовой показат.	Ретикулоциты	Тромбоциты		
жен. 3,5-4,5 Т-д муж. 4,5-5,0 Т-д		ж. 120-140 г/л м. 130-160 г/л		0,9 - 1,1	2 - 10%	180 - 320 г/л		
<b>2,2</b>		<b>95</b>		<b>1,3</b>	<b>0,5</b>	<b>180</b>		
Лейкоциты	Базофи- лы	Эозино- филы	Нейтрофилы				Лимфо- циты	Моно- циты
			ядро- лоц.	клеток	полуклет- клетки	сегмент- ядро.		
Норма 4 - 9 тысяч	0-0,5 %	3 - 4 %	-	-	4 %	63-67 %	24-30 %	6-8%
Норма в абс. числе	30-40	180-200	-	-	240-320	4020- 5040	1800- 2400	360-640
<b>4,1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>			<b>2</b>	<b>45</b>	<b>35</b>	<b>17</b>

Ализонитоз +      Гемоконцитоз +      СОЭ 30 мм/час

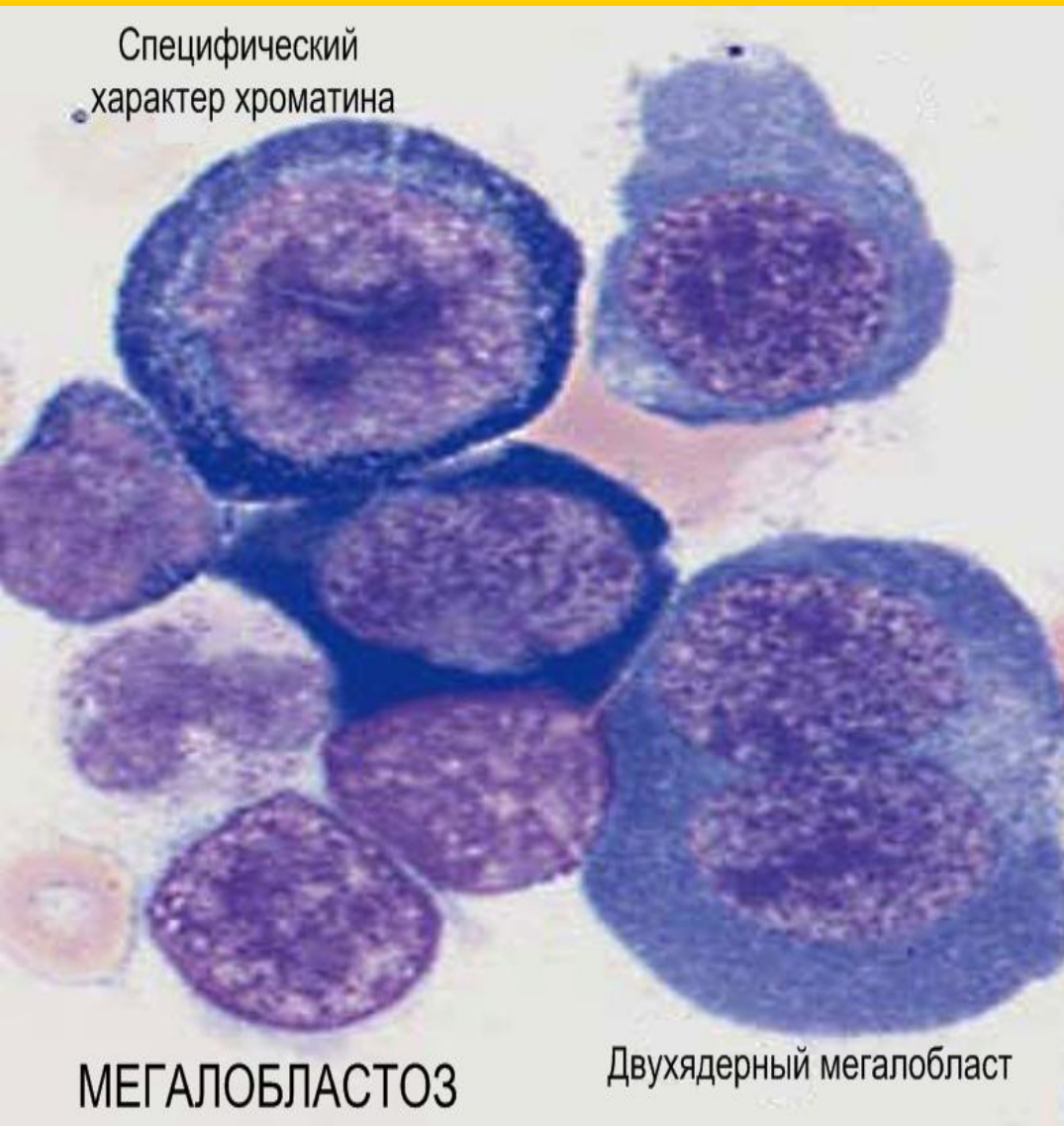
«  »    20   г; Анализ произведен: \_\_\_\_\_

**Макроциты +++**

**Мегалоциты ++**

**Полисегментоядерные нейтрофилы ++**

# Картина костного мозга



В костном мозге, который обычно гиперклеточный («синий»), наблюдается мегалобластический эритропоэз и наличие гигантских элементов гранулоцитарного ряда и атипичных мегакариоцитов с нарушенной отшнуровкой тромбоцитов.



# Диагностика

1. Дефицит витамина В12 наиболее достоверно устанавливается по низкому уровню витамина В12 в сыворотке крови (менее 300 нг/л).
2. Обнаружение мегалобластов в пунктате костного мозга
3. В клинической практике диагностическим тестом дефицита витамина В12 служит положительный ответ в виде ретикулоцитарного криза на введение витамина В12

# Диагностика

Поиск причины: исследование ЖКТ, кала на я/глистов, тест Шиллинга, антитела к ВФ и париетальным клеткам желудка, уровень гастрина.

Например, гастропанель GastroSoft (БИОНИТ) позволяет определить антитела к *H.pylori*, уровни пепсиногенов I и II, гастрин-17.

При атрофическом гастрите уровень пепсиногена I <30 мг/л, гастрин >20 пмоль/л

# Принципы лечения

- ▣ Полноценное питание; дегельминтизация;
- ▣ Витамин В<sub>12</sub> (цианкобаламин) 400 мкг 1 раз в сутки в/м 4-5 недель.

Альтернативно - по 1000 мкг/сут - 1 нед.,  
по 1000 мкг в неделю - 1 мес., далее по  
1000 мкг ежемесячно.

Альтернативно - по 1000-2000 мкг внутрь  
(до 5% вит В<sub>12</sub> всасывается без ВФ)

- ▣ Динамика лабораторных показателей:  
ретикулоцитарный криз на 5-7 сутки;
- ▣ Пожизненные поддерживающие дозы  
витамина В<sub>12</sub>

# Лейкозы («лейкемии»)

**Лейкоз (лейкемия)** –это системное прогрессирующее разрастание незрелой опухолевой ткани в органах кроветворения, исходящее из родоначальных (стволовых) клеток кроветворения с первичным поражением костного мозга и с быстрой гематогенной диссеминацией в другие органы и ткани, вследствие чего заболевание приобретает системный характер.

В основе лейкозов лежит неконтролируемая пролиферация клеток с нарушением способности их к дифференцировке и созреванию.

# Актуальность темы

- Лейкемии и лимфомы составляют 8% от всех злокачественных новообразований
- В США каждый год лейкемиями заболевает около 25000 человек, из них умирает 15000-20000.
- В России за 2002 год было выявлено 8149 случаев лейкозов, острые лейкозы составили 3257 случаев, а хронические - 4872 случая

# Этиологические факторы.

## 1. Вирусы.

1. Предполагают, что вирусы, которые вызывают лейкемию у животных, могут вызывать ее и у человека.
2. Впервые было описано в Японии, что ретровирус (человеческий Т-лимфотропный вирус I типа [HTLV-I]) является причиной возникновения одного из типов Т-лимфоцитарной лейкемии у человека.
3. Доказано что родственный вирус, HTLV-II, является причиной многих типов хронических Т-клеточных лейкемий.
4. Доказано участие вируса Беркитта в развитии некоторых лимфом.

# Этиологические факторы.

## 2. Ионизирующее излучение.

1. Является причиной многочисленных случаев лейкемии у первых радиологов и жителей Хиросимы и Нагасаки после атомной бомбардировки.
2. Доказано повышение заболеваемости лейкемией у детей при внутриутробном облучении, а также развитие ее у больных, которые получали лучевую терапию при лечении анкилозирующего спондилита и болезни Ходжкина.



# Этиологические факторы.

## 3. Химические вещества.

1. Описаны случаи, когда причиной лейкозиев были мышьяк, бензол, фенилбутазон и хлорамфеникол.
2. Те же самые цитотоксические лекарства, которые используются для лечения опухолей, могут стать причиной развития лейкозиев.

## 4. При аплазии костного мозга

увеличивается предрасположенность к возникновению лейкозиев.

## 5. Иммунодефицитные состояния.

3. снижается иммунный надзор, что приводит к нарушению разрушения потенциально неопластических гемопоэтических клеток.

## 6. Генетический фактор.

Нарушения структуры хромосом часто обнаруживаются у больных с лейкозиев.

4. Филадельфийская хромосома (маленькая 22 хромосома, образующаяся в результате взаимной транслокации генетического материала между 22 и 9 хромосомами) при хронической миелоцитарной лейкозиев.
5. У детей с синдромом Дауна (трисомия по 21 хромосоме) в 20 раз выше риск заболевания лейкозиев.

# Мутационно-клоновая теория происхождения лейкозов

лейкозогенный фактор

(ионизирующая радиация, химическое вещество, вирус и др.)

↓  
мутация

(повреждение ДНК, нарушение генетического кода) одной из клеток-предшественников гемопоэза



нарушается информация деления и дифференцировки клеток



выход клеток из-под контроля регулирующих систем организма



безудержное размножение определенной разновидности клеток.

# Классификация лейкозов.

По патогенетическому принципу, (исходя из особенностей морфологической характеристики лейкозных клеток)

**1. Острые** - опухоли с полной остановкой дифференцировки родоначальных кроветворных клеток на каком-то уровне созревания.

Субстрат опухоли – бластные клетки

Начинаются остро, быстро прогрессируют, при отсутствии лечения приводят к смерти в течение нескольких месяцев. В крови обычно определяется большое количество *бластных клеток*.

**2. Хронические** - опухоли с частичной задержкой созревания клеток и накоплением клеток определенной степени зрелости . Субстрат

опухоли – созревающие и зрелые клетки

Начинаются постепенно и медленно прогрессируют, даже при отсутствии лечения больные могут прожить несколько лет. В крови выявляются обычно *незрелые, но с тенденцией к созреванию клетки*.

# Классификация лейкозов.

По гисто- (цито-) генезу, характеру и направлению дифференцировки разрастающихся клеток:

Среди острых лейкозов выделяют:

- недифференцированный;
- миелобластный;
- лимфобластный;
- монобластный (миеломонобластный);
- эритробластный;
- мегакариобластный.

Среди хронических лейкозов выделяют:

**Лейкозы миелоцитарного происхождения:**

- хронический миелоидный лейкоз;
- эритремия;
- истинная полицитемия Вакеза-Ослера и др.

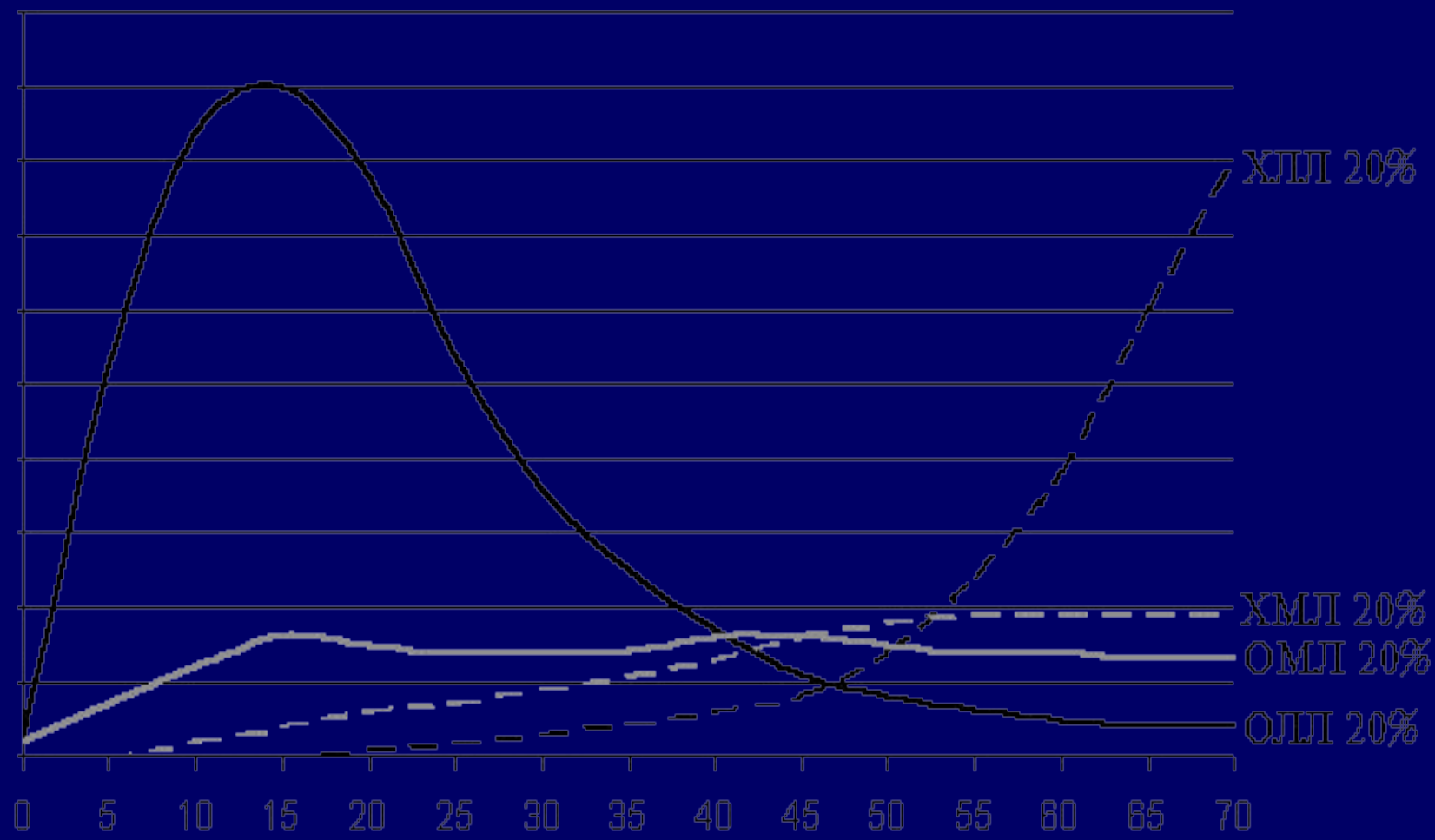
**Лейкозы лимфоцитарного происхождения:**

- хронический лимфоидный лейкоз;
- лимфоматоз кожи (болезнь Сезари);
- парапротейнемические лейкозы (миеломная болезнь, первичная макроглобулинемия Вальденстрема, болезнь тяжелых цепей Франклина).

**Лейкозы моноцитарного происхождения:**

- хронический моноцитарный лейкоз;
- гистиоцитозы.

# Заболееаемость различными видами лейкемий в зависимости от возраста



ОЛЛ – острая лимфобластная лейкемия;

ОМЛ – острая миелобластная лейкемия;

ХЛЛ – хроническая лимфоцитарная лейкемия;

ХМЛ – хроническая миелоцитарная лейкемия.

# Хронические лейкозы

# Хронический миелолейкоз

(хроническая миелоцитарная лейкемия)

Это клональное миелопролиферативное

заболевание, поражающее стволовую клетку,

которая продуцирует популяцию (клон)

дифференцированных гемопоэтических клеток

– предшественниц гранулоцитарного ряда.

Морфологическим субстратом являются

зрелые и созревающие клетки

гранулоцитарного ростка кроветворения.

# Хронический миелолейкоз

ХМЛ - одно из самых частых заболеваний в группе хронических лейкозов. ХМЛ занимает 3 место среди лейкозов.

Заболеваемость составляет 1-2 случая на 100 000 населения.

На ХМЛ приходится 20% всех лейкозов .



# Хронический миелолейкоз

ХМЛ чаще поражает лиц зрелого возраста (пик заболеваемости – 45-55 лет). Но встречается у пожилых (10-30%) и даже у детей.

С учетом средней продолжительности естественного течения (3-5 лет) ХМЛ считается относительно злокачественным заболеванием.

# ХМЛ: патогенез

Этиология не установлена. Имеется доказанная связь с ионизирующим облучением.

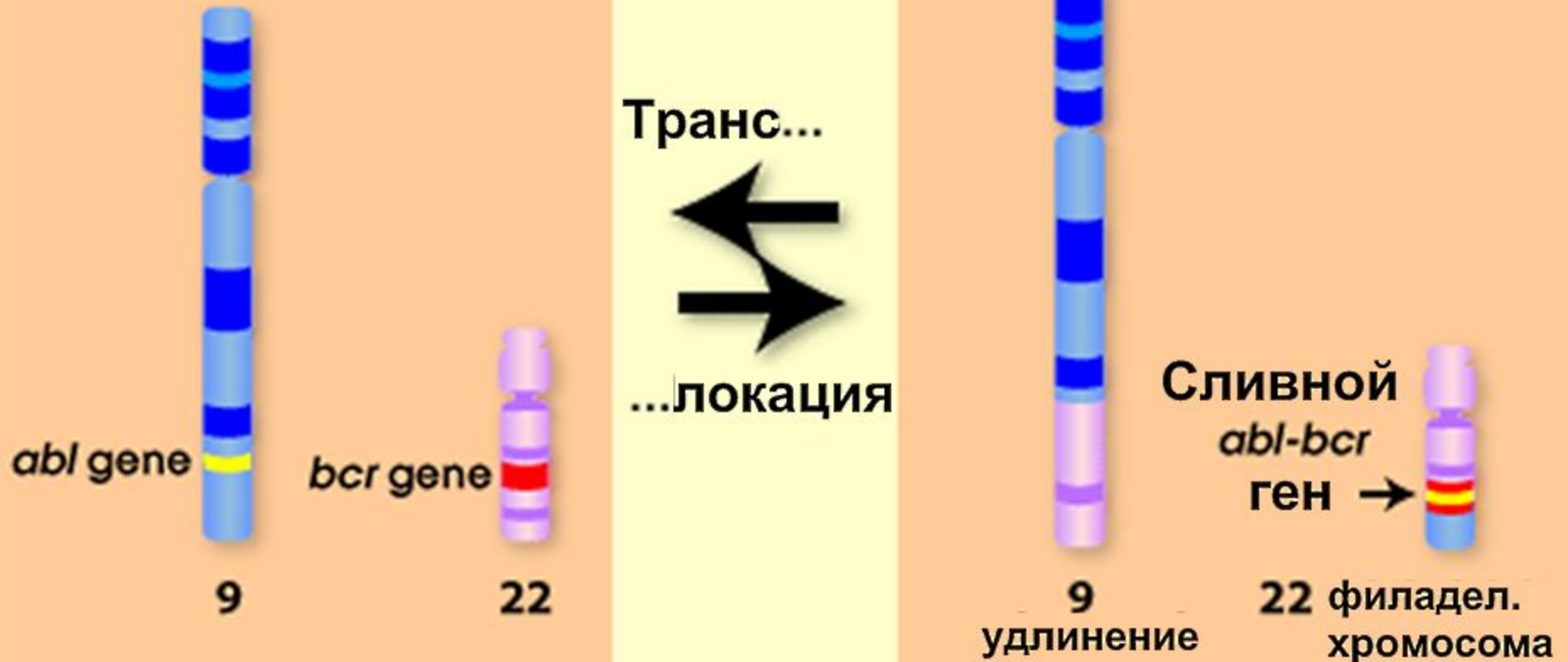
Результирующий эффект этиологического фактора изучен хорошо.



Филадельфийская хромосома, Ph-хромосома с укороченным длинным плечом 22 пары выявляется у 95% пациентов ХМЛ

# Филадельфийская хромосома при ХМЛ

## $t(9;22)(q34;q11)$



С 9 на 22 хромосому переносится ген ABL (Abelson leukemia virus), который сливается с участком BCR (breakpoint cluster region)

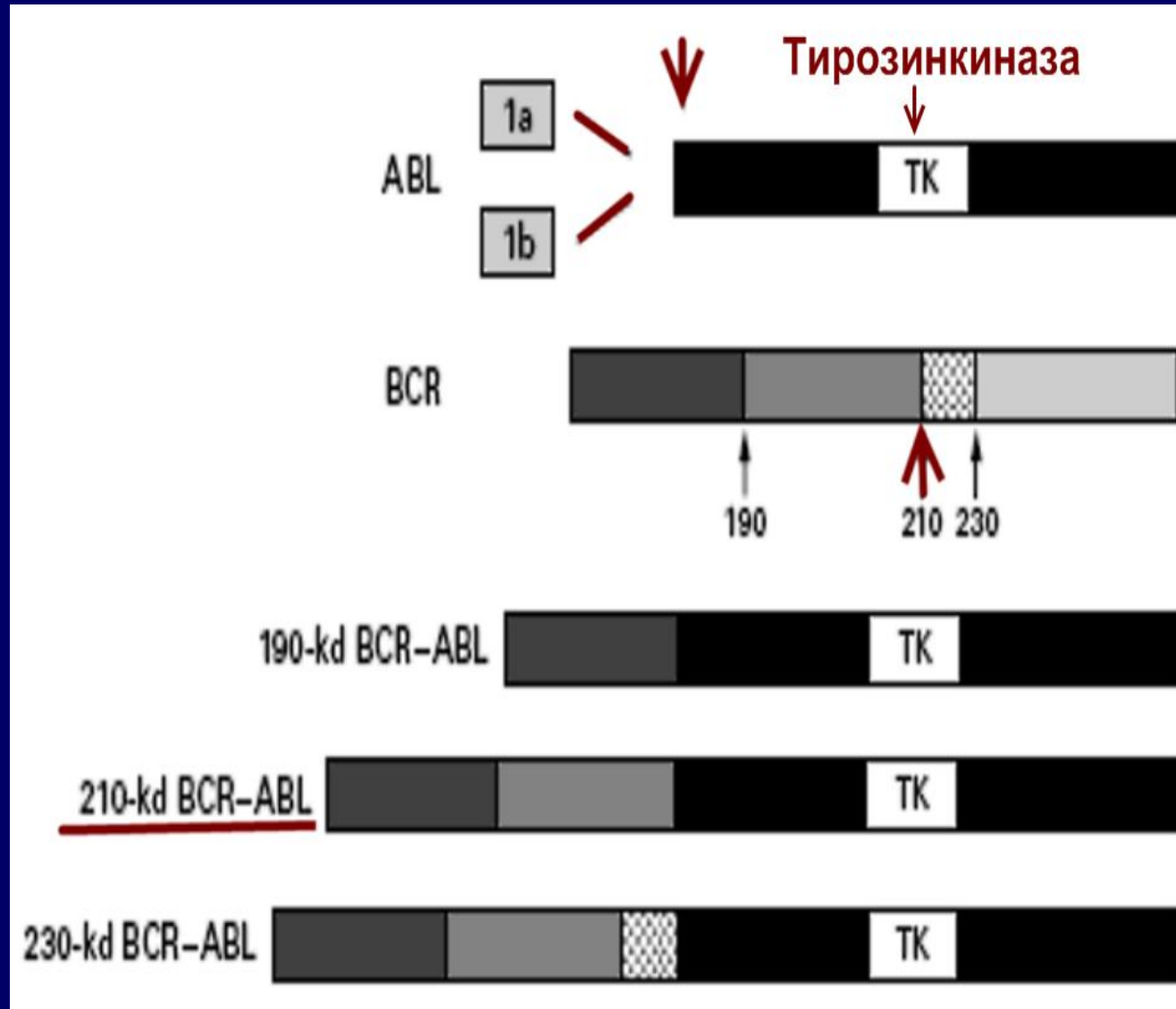
# Образуется химерный онкоген, кодирующий онкопротеин с эндогенной тирозинкиназной активностью

Нарушение регуляции деления клеток

Нарушение апоптоза клеток

Нарушение адгезии к строме КМ

Фосфорилирование белков цитоскелета



# ХМЛ: клиника и диагностика

Выделяют 3 фазы заболевания:

- 1) Хроническая
- 2) Акселерация
- 3) Бластный криз

# ХМЛ: клиника и диагностика

## Хроническая фаза.

Симптомы неспецифические: утомляемость, потливость, анорексия, похудание, субфебрилитет, тяжесть в левом подреберье.

Физикальные находки: спленомегалия у половины пациентов, реже – гепатомегалия.

У 40% пациентов клинической симптоматики нет.

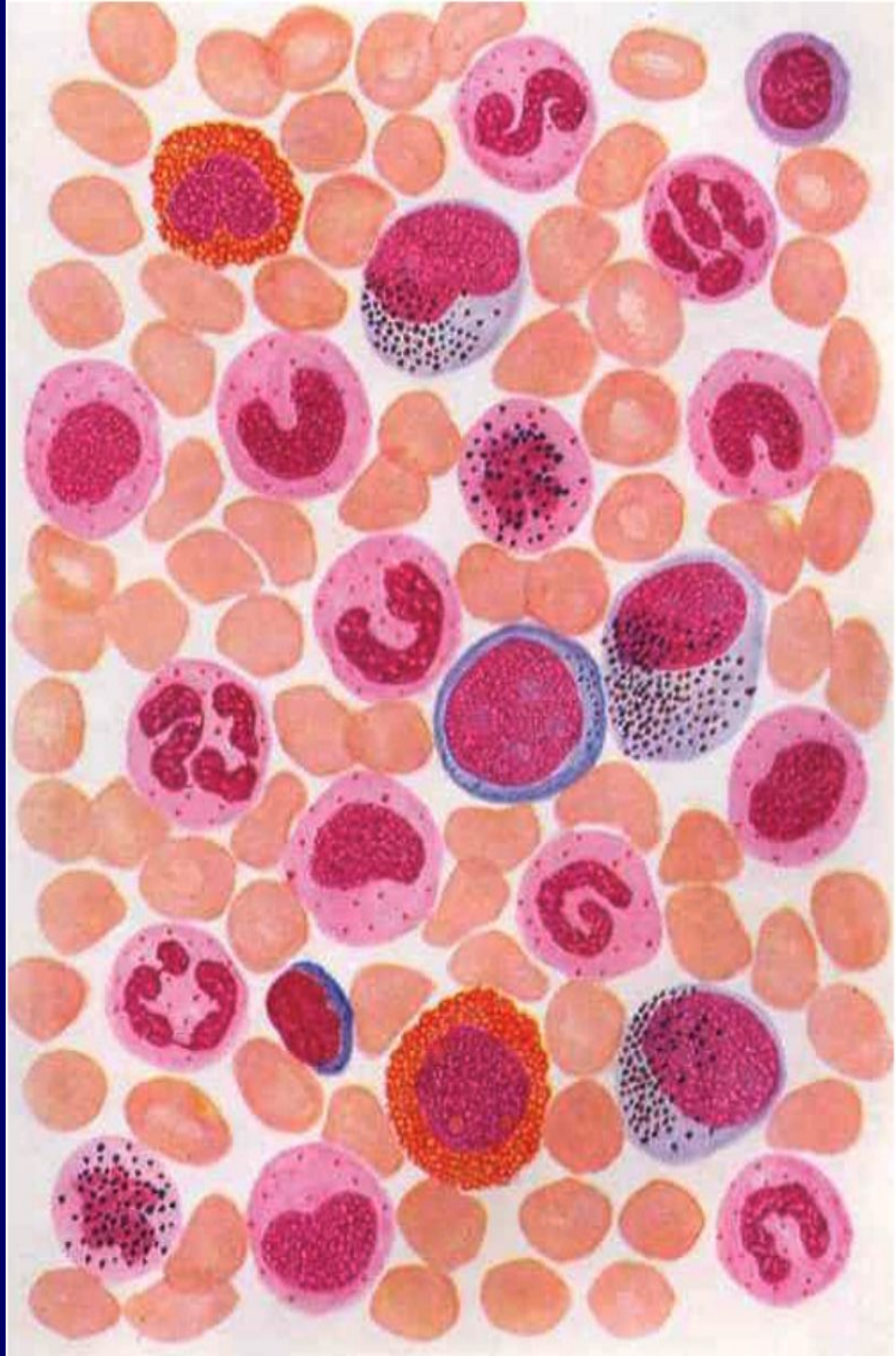
# ХМЛ: диагностика

Хроническая фаза.

В крови: лейкоцитоз  $> 25 \times 10^9$  (иногда  $> 100 \times 10^9$ ) за счет нейтрофилов с резким сдвигом влево до миелоцитов, промиелоцитов и даже единичных миелобластов.

В 30-50% случаев отмечается тромбоцитоз.

Редко – базофилия и базофилия/эозинофилия



С/Я нейтрофил

Метамиелоцит

Миелоцит

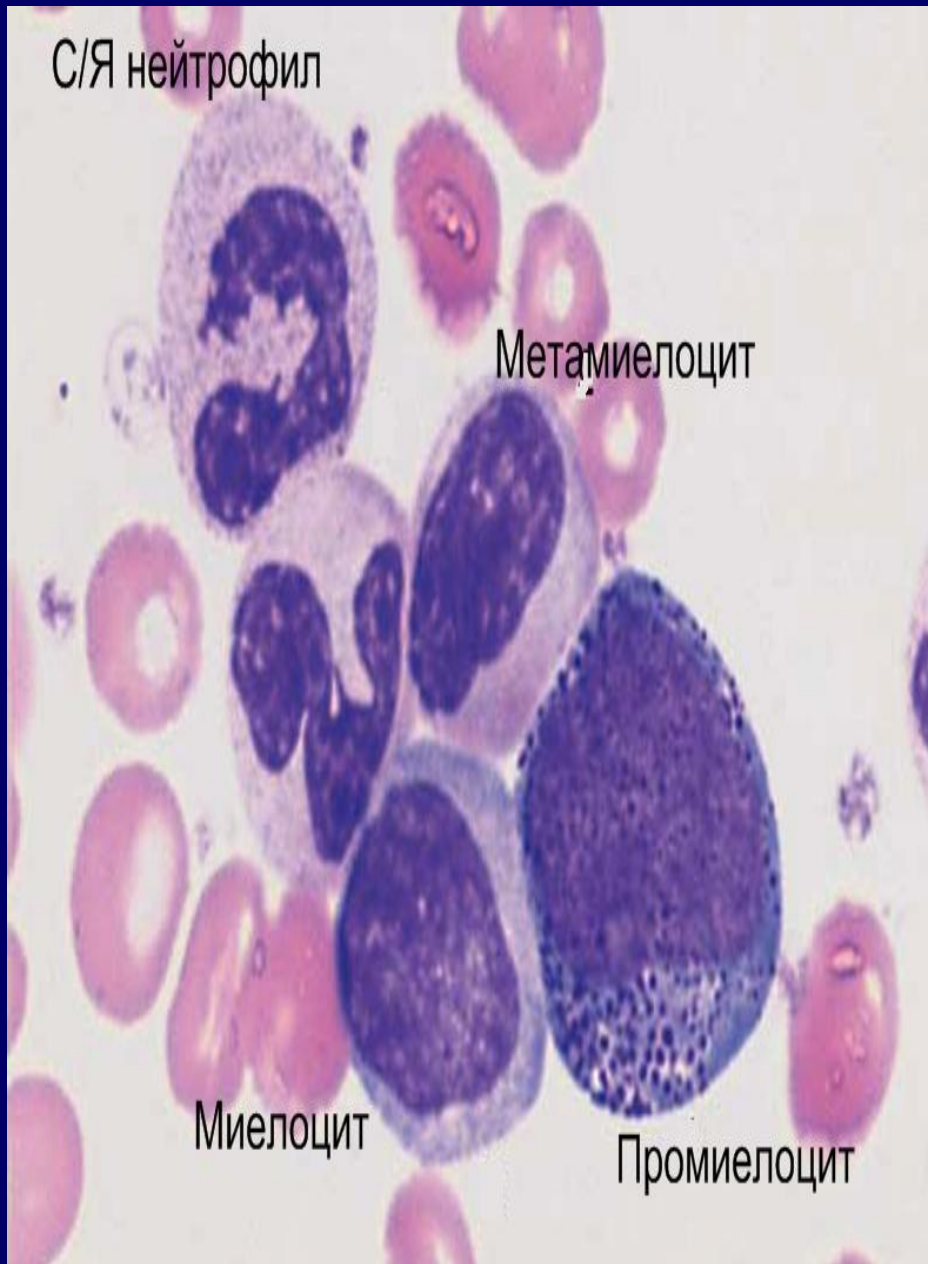
Промиелоцит

ХМЛ: хроническая фаза

Незрелый  
эозинофил

Миелобласт

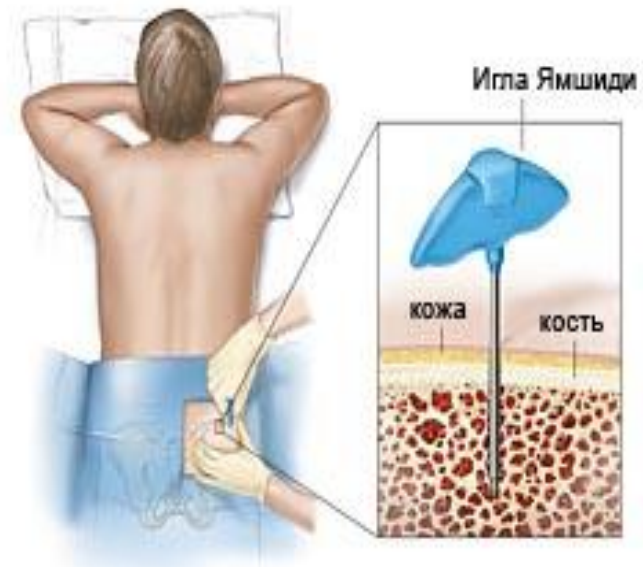
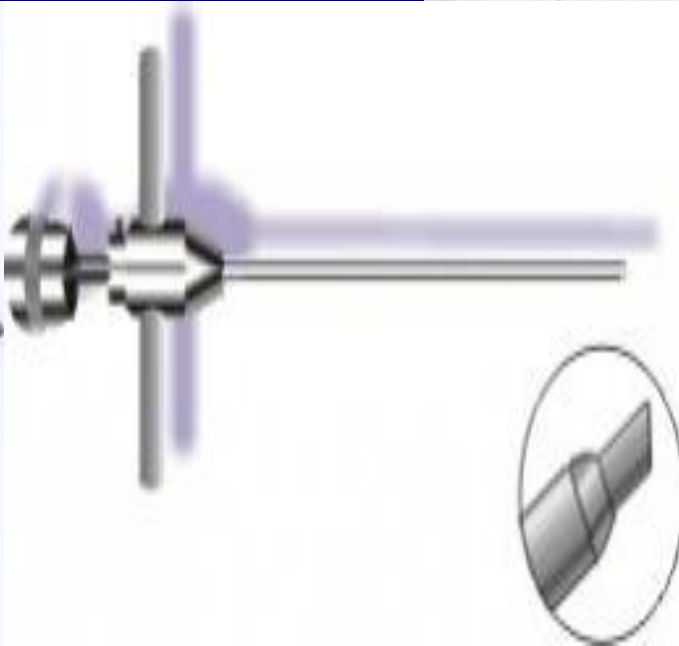
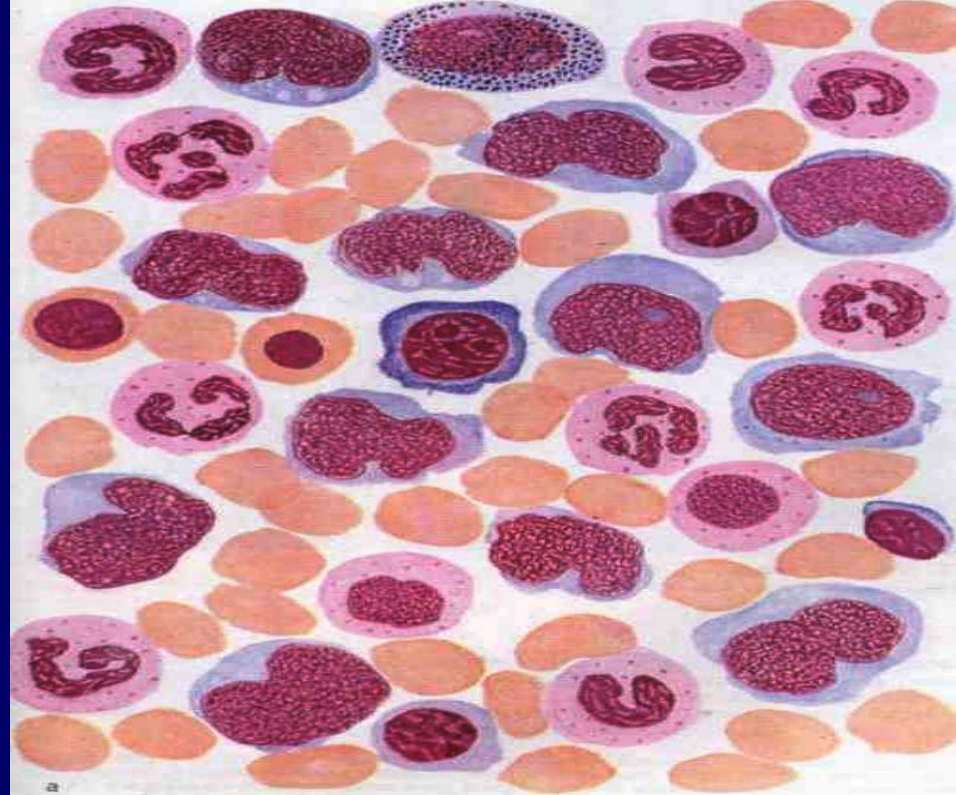
Промиелоцит





# ХМЛ: диагностика

Хроническая фаза.  
В костном мозге:  
гиперклеточность за счет  
гранулоцитов,  
лейко/эритро 10-20/1,  
много мегакариоцитов.  
Бласты+промиелоциты <10%



# ХМЛ: клиника и диагностика

## Фаза акселерации.

Симптомы интоксикации: лихорадка, оссалгии, нарастает спленомегалия

В крови: 1) рост лейкоцитоза ( $>50 \times 10^9/\text{л}$ ), бласты  $> 10\%$ , бласты+промиелоциты  $>30\%$ ; 2) анемия; 3) тромбоцитопения; 4) базофильно-эозинофильная ассоциация.

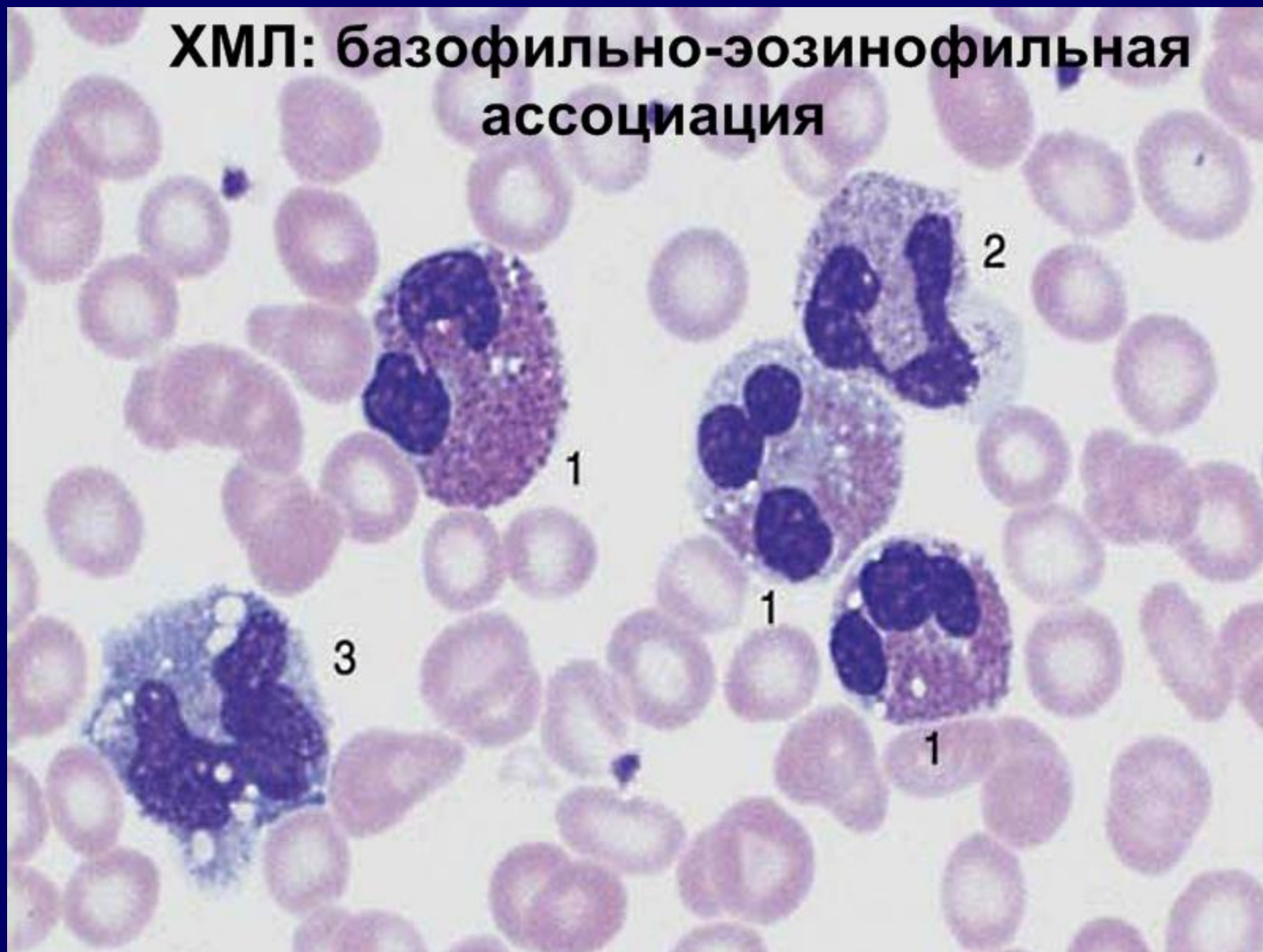
В костном мозге: бласты  $>12\%$

## ПРИЗНАКИ ПОЛИКЛОНОВОСТИ:

Генетический анализ: дополнительные хромосомные aberrации (трисомия по 8 паре, дополнительная Ph-хромосома)

Неэффективность терапии.

# ХМЛ: базофильно-эозинофильная ассоциация



## ИССЛЕДОВАНИЕ КРОВИ

Ф.И.О. Жен., 62 года

отд. \_\_\_\_\_

п/л \_\_\_\_\_

Эритроциты		Гемоглобин		Цветовой показатель		Ретикулоциты		Тромбоциты	
жен. 3,5-4,5 Т-л муж. 4,5-5,0 Т-л		ж. 120-140 г/л м. 130-160 г/л		0,9 - 1,1		2 - 10%		180 - 320 г/л	
3,2		99		0,9		1		65	
Лейкоциты	Базофи- лы	Эозино- филы	Нейтрофилы				Лимфо- циты	Моно- циты	
			мие- лоц.	клетк.	палоч- кочерн.	сегмент- ядерн.			
Норма 4 - 9 тысяч	0-0,5 %	3 - 4 %	-	-	4 %	63-67 %	24-30 %	6-8%	
Норма в абс. числах	30-40	180-200	-	-	240-320	4020- 5040	1800- 2400	360-640	
106	5	8	5	7	15	54	5	1	

Алиозиноз +      Полимиктоз +      СОЭ 55 мм/час

г. Анализ производил: \_\_\_\_\_

**Промиелоциты - 4% Миелобласты - 2%**

# ХМЛ: клиника и диагностика

Бластный криз.

Стойкие симптомы интоксикации.

Рост селезенки, инфаркты в ней.

Очаги саркомного роста (л/у; кожа).

Лейкемиды в коже

Нейролейкемия.

# Геморрагический синдром при ХМЛ

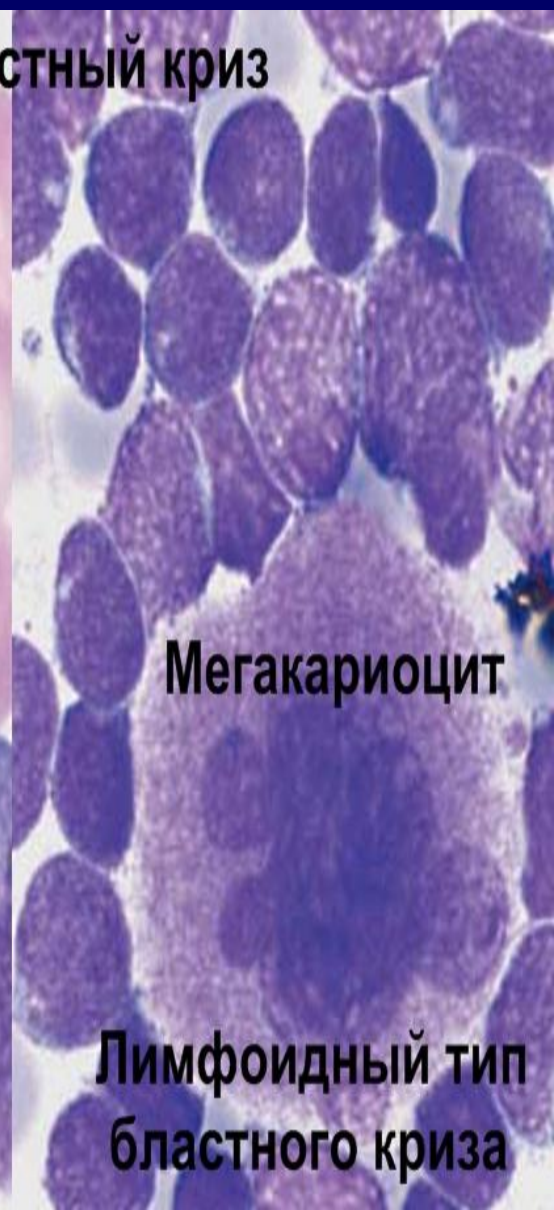
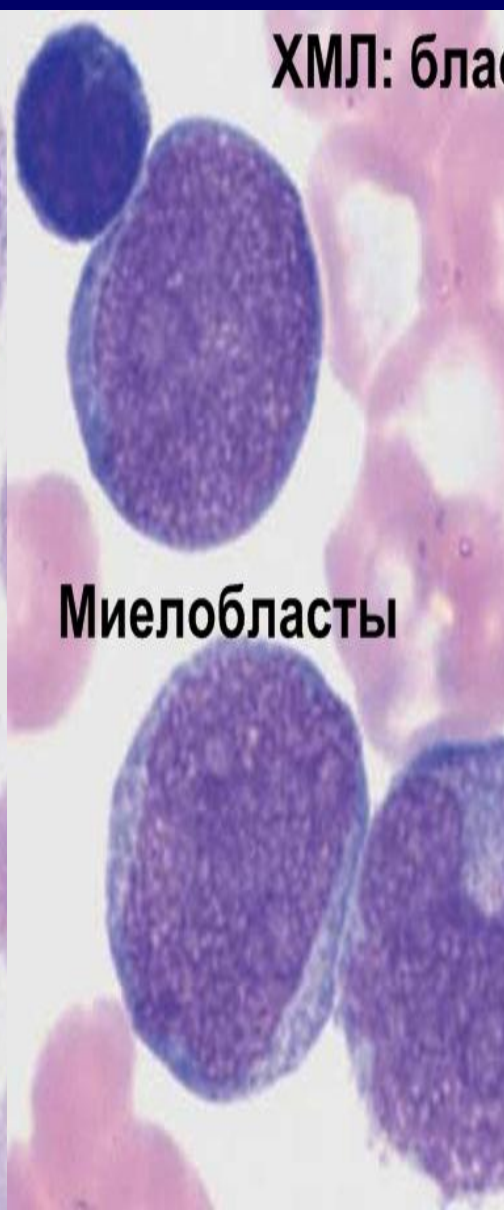
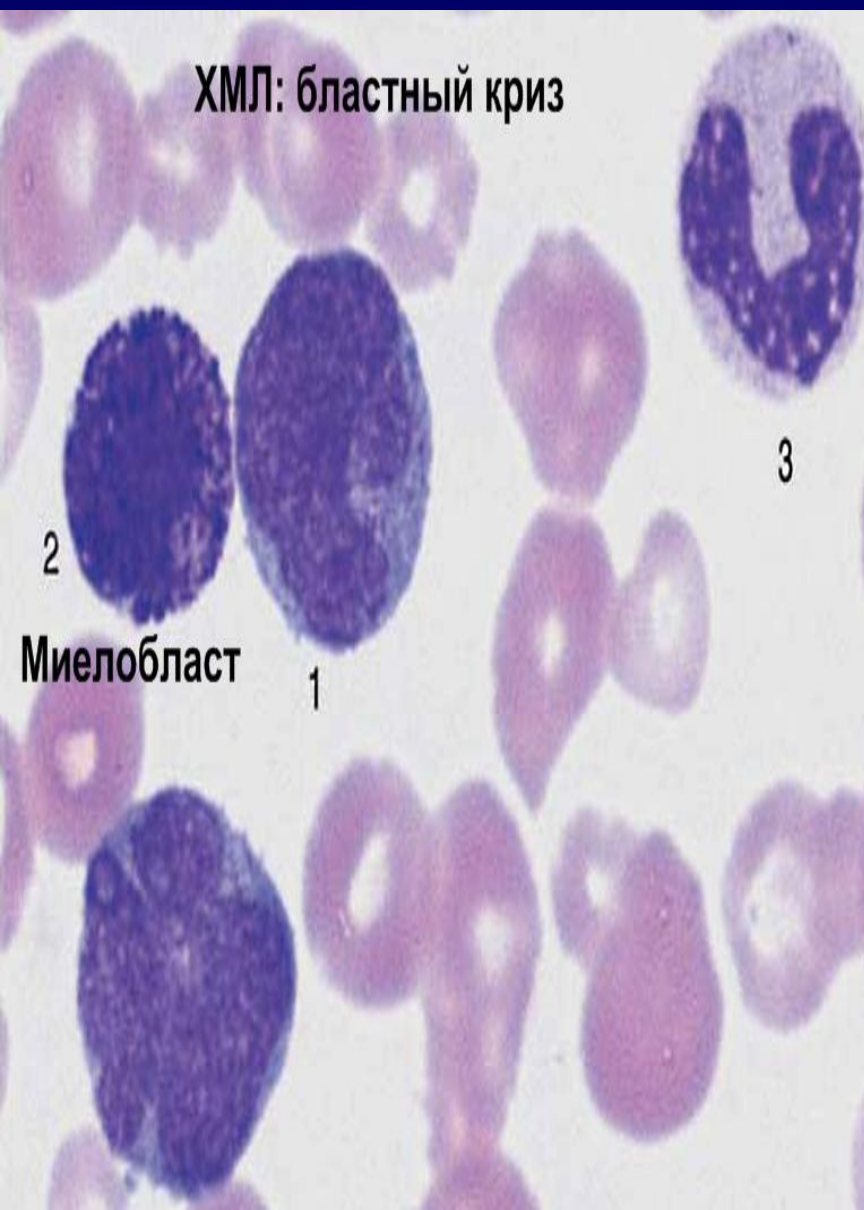


На коже синюшные ограниченные инфильтраты, кровоизлияния

## Инфильтрация десен и языка при лейкозе



**В крови: бласты >30%, м.б. «лейкемический провал»**





# ХМЛ: лечение, прогноз

Прогноз определяется стадией хронического миелолейкоза.

Хроническая фаза продолжается от 2 до 5 лет (в среднем - 4 года), изредка 8–10 лет. Фазы акселерации и бластного криза продолжаются от 3 до 6 месяцев.

1900-1950-е гг. – облучение селезенки

1950-90-е гг. – миелосан

1990-е гг. – гидроксимочевина; альфа-интерферон + цитозар. Удлинение хр.фазы до 7 лет. Часто – гематологическая ремиссия, в 50% случаев – цитогенетическая ремиссия (исчезновение Ph'-хромосомы). Молекулярной ремиссии не бывает (онкопротеин ABL-BCR не исчезает).

# ХМЛ: лечение, прогноз

С конца 1990-х гг. наступила эра иматиниба (ГЛИВЕК) – специфического ингибитора тирозинкиназы.

Гематологическая ремиссия достигается у всех пациентов в хр.фазу, у 70% - в фазу акселерации, у 30% - в фазу бластного криза. Цитогенетическая ремиссия достигается у 50% пациентов. Молекулярная ремиссия – у 4% больных.

# ХМЛ: лечение, прогноз

Единственный метод излечения от ХМЛ – трансплантация костного мозга или стволовых клеток.

Современная тактика.

1. В возрасте до 45 лет – ТКМ от HLA-совместимого родственника, до 35 лет – от не родственника.
2. В остальных случаях – гливек или альфа-ИФ+цитозар на 12 мес. При отсутствии цитогенетического эффекта у молодых пациентов – ТКМ; остальным – продолжить медикаментозное лечение.

# Хронический лимфолейкоз (хроническая лимфоцитарная лейкемия )

1. Опухолевое заболевание лимфатической ткани моноклоновой природы с обязательным первичным поражением костного мозга, представленное относительно зрелыми лимфоцитами (в 95% - В-лимфоцитами, в 5% - Т-лимфоцитами).
2. ХЛЛ – самый частый из лейкозов взрослых.
3. Заболеваемость хроническим лимфолейкозом в разных странах колеблется от 0.04 до 3.7 на 100 000 населения. Пик приходится на возраст 50-70 лет (20 случаев на 100 000 населения).
4. В 2 раза чаще болеют мужчины.

## ХЛЛ: этиология и патогенез

1. Наиболее вероятна вирусная природа заболевания.
2. Вероятна наследственная предрасположенность (накопление в семьях, чаще встречается у евреев США, редко – у казахов)
3. Часто выявляются хромосомные aberrации: трисомия по 12 паре, делеции (13q-, 14q-), избыток (11q+, 14q+).

Мутация происходит в 1 клетке-предшественнице, дающей клон опухолевых клеток, способных дифференцироваться до зрелых форм. Субстрат опухоли – зрелые лимфоциты.

## ХЛЛ: этиология и патогенез

Однако функциональная неполноценность опухолевых лимфоцитов приводит к нарушению иммунологического гомеостаза. Поэтому часто развиваются аутоиммунные конфликты (аутоиммунные гемолитические анемии и тромбоцитопении); снижается противобактериальный и противовирусный иммунитет .

Разрастаясь, опухоль угнетает нормальное кроветворение, распространяется на л/у, селезенку, печень, может давать местный саркоматозный рост.

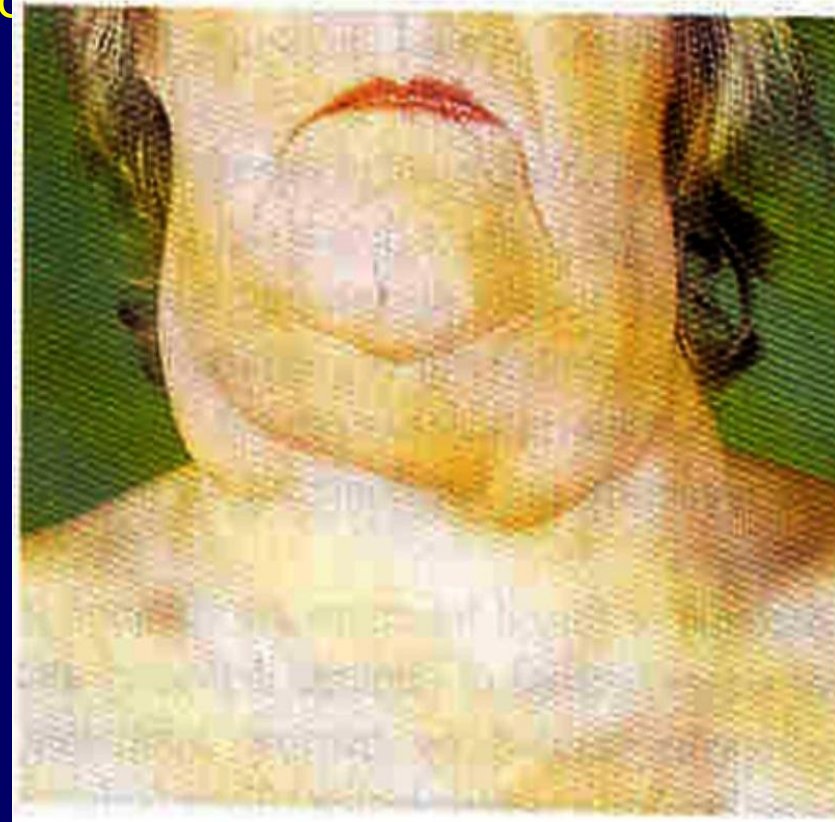
## ХЛЛ: клиника.

Хронический лимфолейкоз неоднородное заболеванием как по своим клиническим проявлениям, так и по темпам развития и длительности течения. В то время как средняя продолжительность болезни составляет 5-6 лет, имеются случаи как 2-3 летнего, так и 20-30 летнего течения.

Бластные кризы наблюдаются крайне редко, Не развивается также вторичная резистентность к цитостатическим препаратам.

# Начальная стадия ХЛЛ.

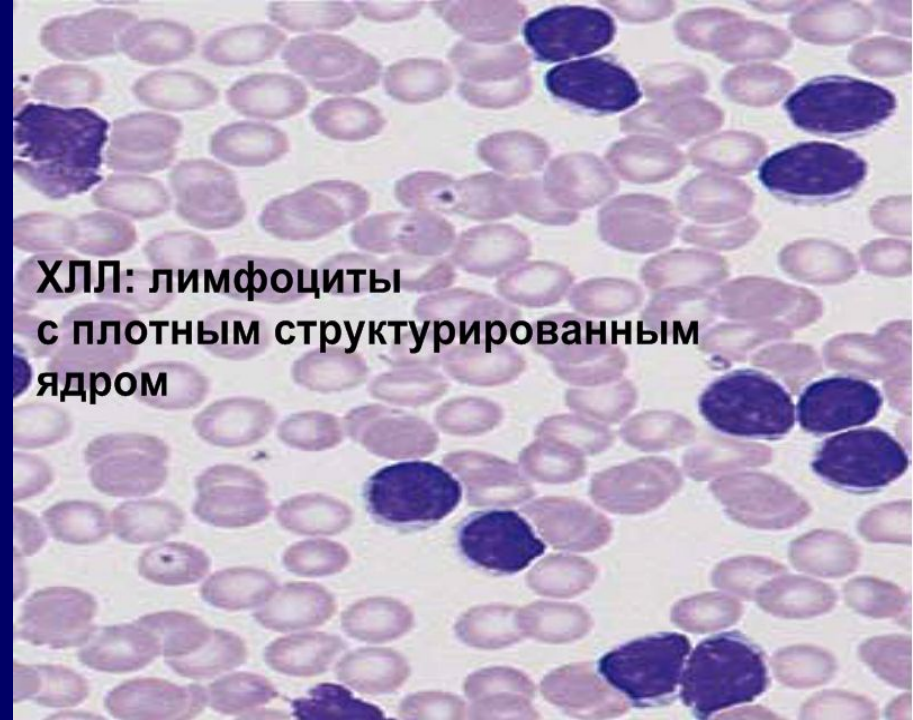
1. Чаще возникает бессимптомно.
2. Выявление заболевания носит случайный характер, чаще по изменениям в общем анализе крови.
3. Могут быть жалобы неспецифического характера: общая слабость, потливость, утомляемость, снижение трудоспособности.
4. Возможно увеличение одного лимфоузла или группы лимфоузлов (шейных, подмышечных, паховых). Лимфоузлы безболезненны, эластичны, подвижны, не спаяны между собой.
5. Увеличения печени и селезенки нет.



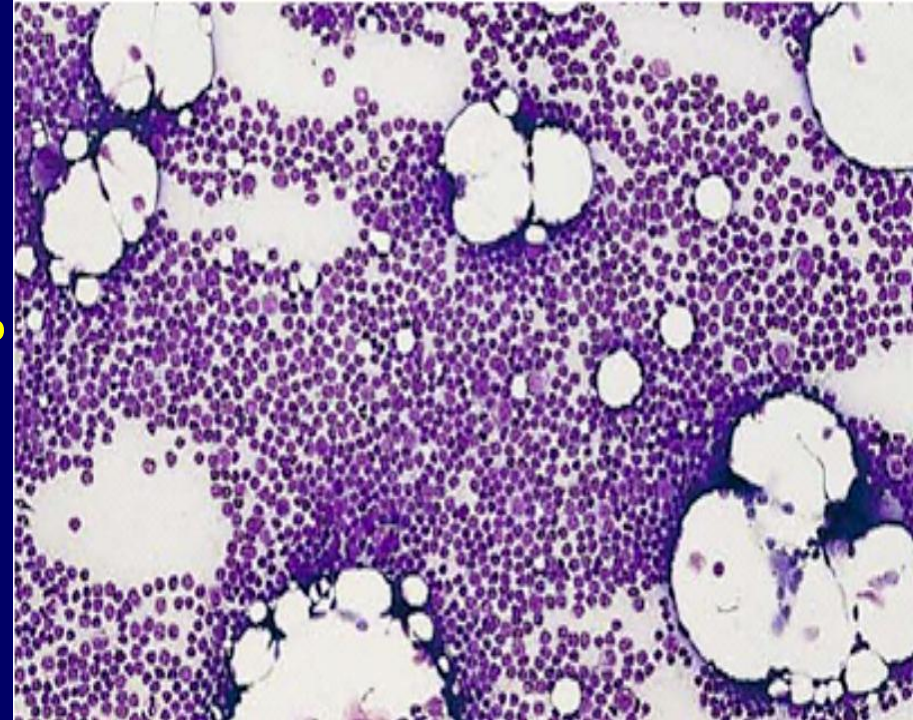


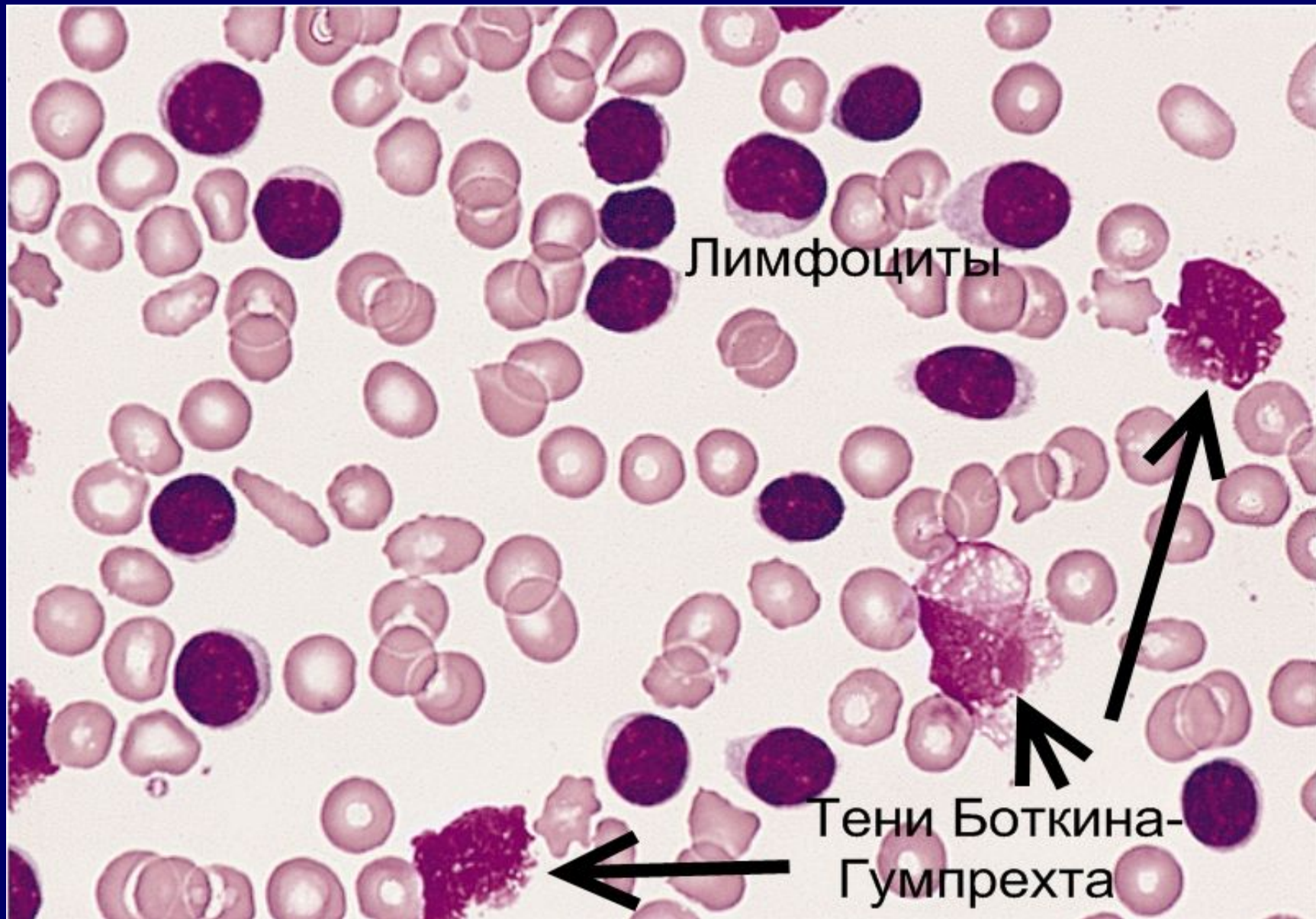
# Начальная стадия ХЛЛ. Картина крови

1. В гемограмме: лейкоцитоз умеренный ( $30-50 \times 10^9/\text{л}$ ) за счет лимфоцитов (40-50%), при этом абсолютный лимфоцитоз должен быть не менее  $5 \times 10^9/\text{л}$ .
2. В крови появляются клетки лейколиза – тени Боткина-Гумпрехта.
3. В костном мозге - лимфоидный росток составляет не менее 30% (30-40%) клеток, отмечается некоторое сужение эритроидного и мегакариоцитарного ростков.



ХЛЛ: лимфоциты с плотным структурированным ядром





Лимфоциты

Тени Боткина-  
Гумпрехта

## ИССЛЕДОВАНИЕ КРОВИ

Ф.И.О. Жен., 72 года

отд. \_\_\_\_\_

п/д. \_\_\_\_\_

Эритроциты		Гемоглобин		Цветовой показат.	Ретикулоциты		Тромбоциты		
жен. 3,5-4,5 Т-л муж. 4,5-5,0 Т-л		ж. 120-140 г/л м. 130-160 г/л		0,9 - 1,1	2 - 10%		180 - 320 г/л		
<b>3,2</b>		<b>99</b>		<b>0,9</b>	<b>1</b>		<b>55</b>		
Лейкоциты	Базофи- лы	Эозино- филы	Нейтрофилы				Лимфо- циты	Моно- циты	
			мие- лоц.	юные	палоч- коп. зерн.	сегмент- ядер.			
Норма 4-9 тысяч	0-0,5 %	3-4 %	-	-	4 %	63-67 %	24-30 %	6-8%	
Норма в абс. числах	30-40	180-200	-	-	240-320	4020- 5040	1800- 2400	360-640	
<b>106</b>	<b>0</b>	<b>1</b>			<b>2</b>	<b>8</b>	<b>88</b>	<b>1</b>	

Ализонин/г/л + Глюкоза/г/г/л + СО2 55 мм/час

**Тени Боткина-Гумпрехта 5-10 в поле зрения**

# Развернутая стадия ХЛЛ.

1. Лимфоаденопатия распространяется на новые регионы.
2. Часто гепатоспленомегалия, похудание, склонность к инфекциям.
3. Характерны рецидивирующие инфекции из-за гипогаммаглобулинемии:  
пневмонии; бронхиты, кожные нагноения (особенно после укусов комаров)

Вирусные инфекции: herpes zoster.

Грибковые инфекции.

Иммунокомплексные заболевания.

Раки.



# Развернутая стадия ХЛЛ: картина крови.

- 1. В гемограмме** - нарастание лимфоцитарного лейкоцитоза. Степень лейкоцитоза может быть разной (от  $50 \times 10^9/\text{л}$  до  $800-900 \times 10^9/\text{л}$ ), редко имеет место лейкопенический вариант.
- 2. В периферической крови** лимфоциты составляют 60-90%, появляются молодые формы (пролимфоциты и лимфобласты).
- 3. Часто выявляется** анемия, тромбоцитопения, тени Боткина-Гумпрехта.

ХЛЛ: атипичные большие лимфоциты



ХЛЛ: лимфоциты с грубой структурой хроматина



# Терминальная стадия ХЛЛ.

1. Нарастает интоксикация, кахексия.
2. Характерно присоединение инфекций.
3. Геморрагический синдром.
4. Возможен саркоматозный рост л/у
5. В анализах крови - развивается тяжелая цитопения: анемия, тромбоцитопения, лейкопения.
6. Возможно появление бластного криза (увеличение количества лимфобластов более 20-30% в костном мозге).
7. Чаще больные погибают не от бластного криза, а от присоединения других более грозных заболеваний, которые могут появляться и в развернутую стадию (лимфосаркомы, раки - чаще кожи, бронхогенный рак и др.).

# Клинические формы ХЛЛ.

## **1. Доброкачественная**

Протекает годами и десятилетиями. Лимфоцитоз нарастаем медленно. Лимфоаденопатия появляется спустя годы от лимфоцитоза. ТАКТИКА «внимательного ожидания»

## **2. Прогрессирующая**

Лимфоцитоз и лимфоаденопатия прогрессируют быстро.

## **3. Опухолевая**

Значительное увеличение группы л/у. Умеренная спленомегалия. Невысокий лимфоцитоз.

## **4. Спленомегалическая**

Выраженная спленомегалия. Лимфоаденопатия не выражена. Лейкоцитоз различный.

## **5. Костномозговая.**

Нет лимфоаденопатии и гепатоспленомегалии. Диффузная инфильтрация костного мозга. Быстрое нарастание лейкоцитоза. Плохой прогноз.

# Клинические формы ХЛЛ.

## **6. ХЛЛ с цитоллизом**

Гемолитическая анемия; тромбоцитопения; иногда - нейтропения

## **7. Пролимфоцитарная**

Быстрое развитие спленомегалии. Умеренная лимфоаденопатия.

Пролимфоциты в крови. Прогноз плохой.

## **8. Волосатоклеточный лейкоз**

Сплено-гепатомегалия. Нет лимфоаденопатии. В крови – цитопении. Течение быстрое (2 – 5 лет)

## **9. Т-форма**

Резкая спленомегалия. Лимфоаденопатия выражена.

Инфильтрация кожи. Течение быстро прогрессирующее.



# Кого и когда начинать лечить?

## Классификация Rai (5 стадий).

0 – только лимфоцитоз

Низкий риск - >14лет

I – лимфоцитоз с лимфоаденопатией

Промежуточный  
риск – 7,5 года

II – + сплено- или гепатомегалия

III – + анемия (<110 г/л)

Высокий риск – 2,5  
года

IV - + тромбоцитопения (<100x 10<sup>9</sup>/л)

## Классификация Binet (3 стадии)

A – нет анемии, нет тромбоцитопении;  
увеличение л/у < 3 зон (шея, п/мыш., пах.,  
селезенка, печень.

14лет

B - нет анемии, нет тромбоцитопении;  
увеличение л/у в 3 и более зонах.

5 лет

C – анемия (<100 г/л) и/или  
тромбоцитопения (<100x 10<sup>9</sup>/л)

2,5 года

# ХЛЛ: лечение

- **«Внимательное ожидание»**
- **Монотерапия**
  - ГКС (при аутоиммунных цитопениях)
  - Алкирирующие цитостатики (Chlorambucil, Cyclophosphamide)
  - Аналоги пурина (Fludarabine, Cladribine, Pentostatin)
- **Комбинированная терапия**
  - Chlorambucil/ Cyclophosphamide + Prednisone
  - Fludarabine + Cyclophosphamide +/- Mitoxantrone
  - CVP, CHOP
- **Моноклональные антитела (моно- или в комбинации)**
  - Alemtuzumab (anti-CD52)
  - Rituximab (anti-CD20)
- **Спленэктомия**
- **Лучевая терапия**

# ХЛЛ: лечение

- Трансплантация стволовых клеток
- Новые средства
  - Oblimersen – bcl2-directed antisense oligonucleotide
  - Lenalidomide
  - Flavopiridol
  - Anti-CD23
  - Anti-CD40
- Поддерживающая терапия (аллопуринол, гранулоцит-стимулирующие факторы роста, трансфузии эритроцитов и тромбоцитов, иммуноглобулины, антибиотики)

# Прогностические факторы

- 1) Лимфоцитоз  $< 50 \times 10^9/\text{л}$  – 14 лет  
 $> 50 \times 10^9/\text{л}$  – 4 года
- 2) Удвоение лимфоцитов  $> 1$  года – 15 лет  
 $< 1$  года – 6 лет
- 3) Инфильтрация костного мозга:  
недиффузная – 14 лет  
диффузная – 4 года

## Критерии ремиссии:

Лимфоцитоз  $< 4 \times 10^9/\text{л}$ ; нет анемии; уменьшение в размерах л/у и селезенки; содержание лимфоцитов в костном мозге  $< 30\%$