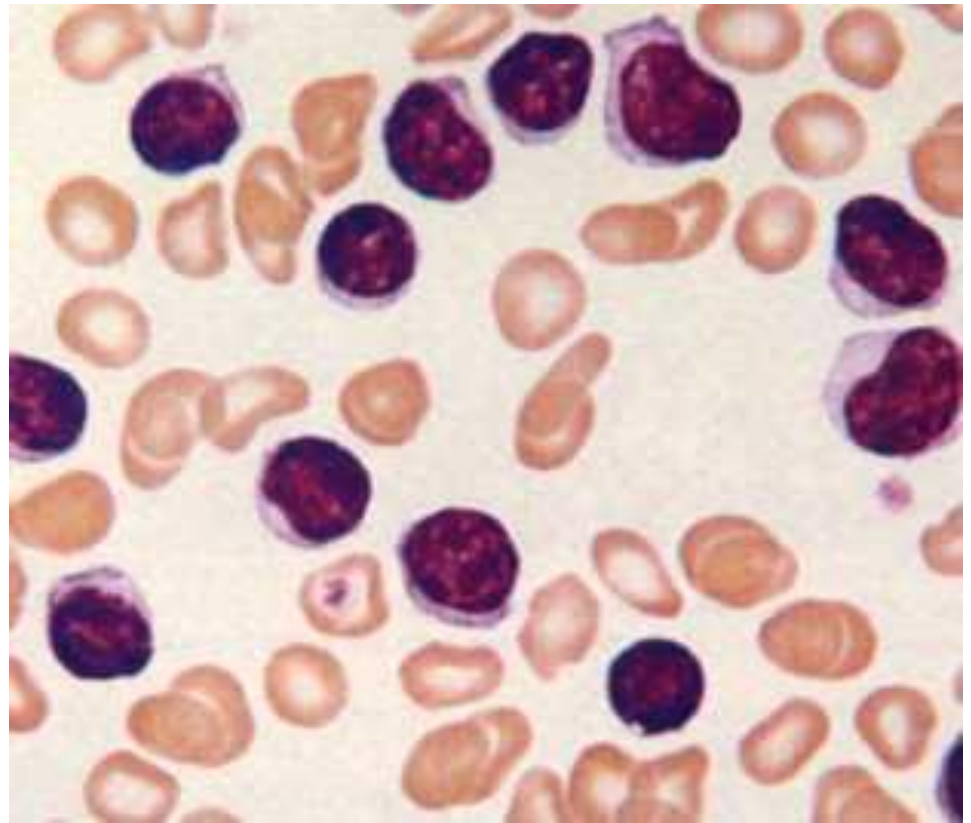


**ГЕМОБЛАСТОЗЫ
(ОПУХОЛИ
СИСТЕМЫ КРОВИ)**



Гемобластозы

(Опухоли системы крови)

ВВЕДЕНИЕ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ:

- *Гемобластозы* — опухолевые заболевания кроветворной и лимфатической ткани. Гемобластозы подразделяют на системные заболевания — лейкозы, а также регионарные — лимфомы.
- Отличия между лейкозами и лимфомами заключаются не только в наличии или отсутствии системности поражения. Известно, что в терминальной стадии лимфомы дают обширное метастазирование, в том числе и в костный мозг.
- Другим важным отличием лейкозов от лимфом является то, что при лейкозах опухоль первично возникает на "территории" костного мозга, а при лимфомах костный мозг поражается вторично в результате метастазирования.
- При лейкозах опухолевые клетки, как правило, обнаруживаются в крови, поэтому в литературе используется термин для обозначения лейкозов, предложенный еще Р.Вирховым, "лейкемия".

Гемобластозы

(Опухоли системы крови)

Классификация:

- **Системные опухолевые заболевания крови - лейкозы**

Острые лейкозы (миелобластный, лимфобластный, плазмобластный, монобластный, эритромиелобластный, мегакариобластный, недифференцированный)

Хронические лейкозы миелоцитарного происхождения (хронический миелоидный, эритромиелоз, эритремия, истинная полицитемия (синдром Вакеза-Ослера))

Гемобластозы

(Опухоли системы крови)

Хронические лейкозы лимфоцитарного происхождения (хронический лимфолейкоз, лимфоматоз кожи (болезнь Сезари), парапротеинемические лейкозы (миеломная болезнь, первичная макроглобулинемия (болезнь Вальденстрема), болезнь тяжелых цепей (болезнь Франклина))

Хронические лейкозы моноцитарного происхождения (хронический моноцитарный лейкоз, гистиоцитозы)

Гемобластозы

(Опухоли системы крови)

- **Лимфомы – регионарные опухолевые заболевания**
 - Лимфосаркома:
Лимфоцитарная, пролимфоцитарная, лимфобластная, иммунобластная, лимфоплазмоцитарная, африканская лимфома (опухоль Беркитта)
 - Грибовидный микоз
 - Болезнь Сезари
 - Ретикулосаркома
 - Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина)

Гемобластозы

(Опухоли системы крови)

- **Эпидемиология.** Опухоли кроветворной и лимфоидной ткани находятся в числе пяти самых распространенных опухолей человека. Среди опухолей детей первых 5 лет жизни на их долю приходится 30 % случаев.
- **Этиология.** Как все опухоли, гемобластозы могут вызываться разнообразными мутагенными факторами экзогенного и эндогенного происхождения, действующими на стволовые и полустволовые клетки-предшественницы. Большое значение в возникновении ряда гемобластозов имеет наследственный фактор.

Гемобластозы

(Опухоли системы крови)

- **Морфогенез.** Развитие гемобластозов начинается с малигнизации одной стволовой или полустволовой клетки, дающей пул опухолевых клеток. Это означает, что все гемобластозы имеют моноклоновое происхождение.
- Моноклоновость происхождения подтверждается экспериментальными и клиническими данными по обнаружению во всех опухолевых клетках одного и того же больного клоновой метки. Например, во всех опухолевых клетках при хроническом миелолейкозе присутствует филадельфийская хромосома.

Гемобластозы

(Опухоли системы крови)



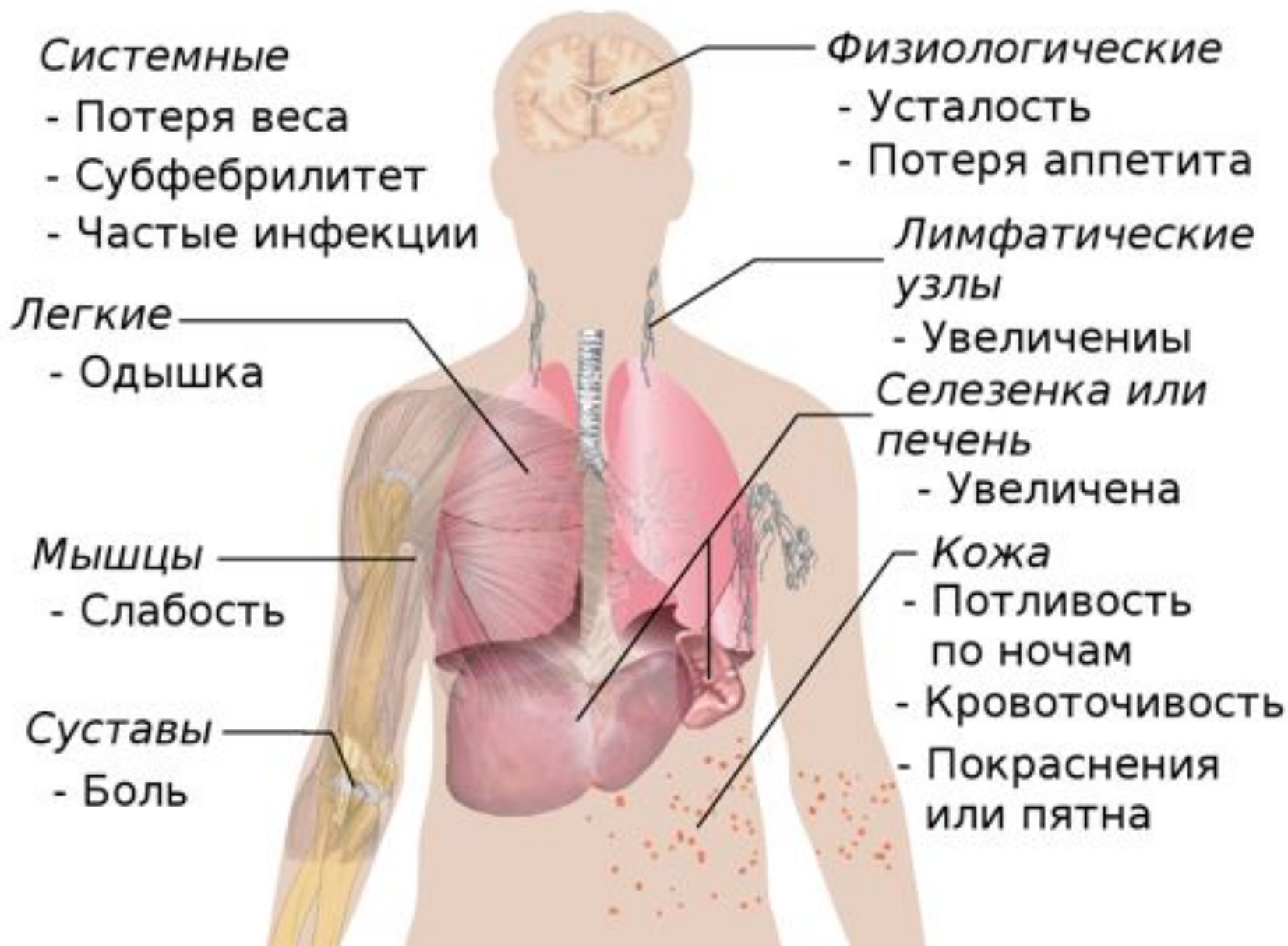
Кровоизлияния в коже и гематома нижних конечностей при лейкозе







Основные симптомы **ЛЕЙКЕМИИ**



Гемобластозы

(Опухоли системы крови)

- Морфологическое исследование имеет большое значение в диагностике лейкозов.
- Основными методами прижизненной морфологической диагностики являются исследования мазков периферической крови и биоптатов костного мозга, которые получают при трепанации гребешка подвздошной кости или пункции грудины, а также других органов.

Гемобластозы

(Опухоли системы крови)



Массивные кровоизлияния и некрозы слизистой оболочки ротовой полости при лейкозе

Гемобластозы

(Опухоли системы крови)

ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

- Различные формы острого лейкоза имеют стереотипные морфологические проявления: лейкозная инфильтрация костного мозга в виде очаговых и диффузных инфильтратов из клеток с крупными светлыми ядрами, содержащими по несколько ядрышек.
- Бласты составляют 10—20 % костномозговых клеток. Цитогенетическую принадлежность бластов, как правило, можно выявить только с помощью специальных методов исследования — цитохимических и иммуногистохимических.
- Применяются реакции на пероксидазу, окраска на липиды Суданом черным, ШИК-реакция, гистоферментохимические реакции на выявление неспецифической эстеразы, хлорацетатэстеразы, кислой фосфатазы, Иммуногистохимически возможно определение маркеров В-, Т-лимфоцитов, клеток миелоидного и моноцитарного рядов.

Гемобластозы

(Опухоли системы крови)

- В периферической крови и в костном мозге описывается феномен лейкоемического провала ("hiatus leucemicus"), развивающийся за счет наличия только бластных и дифференцированных клеток и отсутствия промежуточных форм.
- В костномозговой ткани происходят вытеснение нормальных клеток гемопоэза опухолевыми, истончение и резорбция ретикулярных волокон, нередко развивается миелофиброз.
- При цитостатической терапии происходит опустошение костного мозга с гибелью бластных форм, увеличивается число жировых клеток и разрастается соединительная ткань.

Гемобластозы

(Опухоли системы крови)

- Лейкозные инфильтраты в виде диффузных или очаговых скоплений обнаруживаются в лимфатических узлах, селезенке и печени. Это приводит к увеличению размеров этих органов.
- В печени характерно развитие жировой дистрофии. В связи с лейкозной инфильтрацией слизистых оболочек полости рта и ткани миндалин появляются некротический гингивит, тонзиллит — некротическая ангина.
- Иногда присоединяется вторичная инфекция и развивается сепсис, приводящий больных к смерти.
- В результате тромбоцитопении, повреждения печени и стенок сосудов у больных острыми лейкозами нередко возникает геморрагический синдром вплоть до развития смертельных осложнений — кровоизлияний в головной мозг и желудочно-кишечных кровотечений.

Гемобластозы

(Опухоли системы крови)

- Наибольшее значение среди острых лейкозов имеют острый лимфобластный и острый миелобластный лейкозы.

ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ

- Самый распространенный лейкоз в детском и юношеском возрасте. Пик заболеваемости приходится на возраст от 1 года до 6 лет. Протекает с поражением костного мозга, лимфатических узлов, селезенки, вилочковой железы, а также других органов.
- Резко увеличивается селезенка, значительно увеличиваются лимфатические узлы (средостения, брыжеечные), а также вилочковая железа, иногда достигающая гигантских размеров.
- Центральная нервная система обычно вовлекается при рецидивах заболевания после химиотерапии.
- В костном мозге, периферической крови и в других органах обнаруживаются опухолевые клетки типа лимфобластов с ШИК-положительными гранулами в цитоплазме, не дающие реакций на пероксидазу, эстеразы и не содержащие липиды.

Гемобластозы

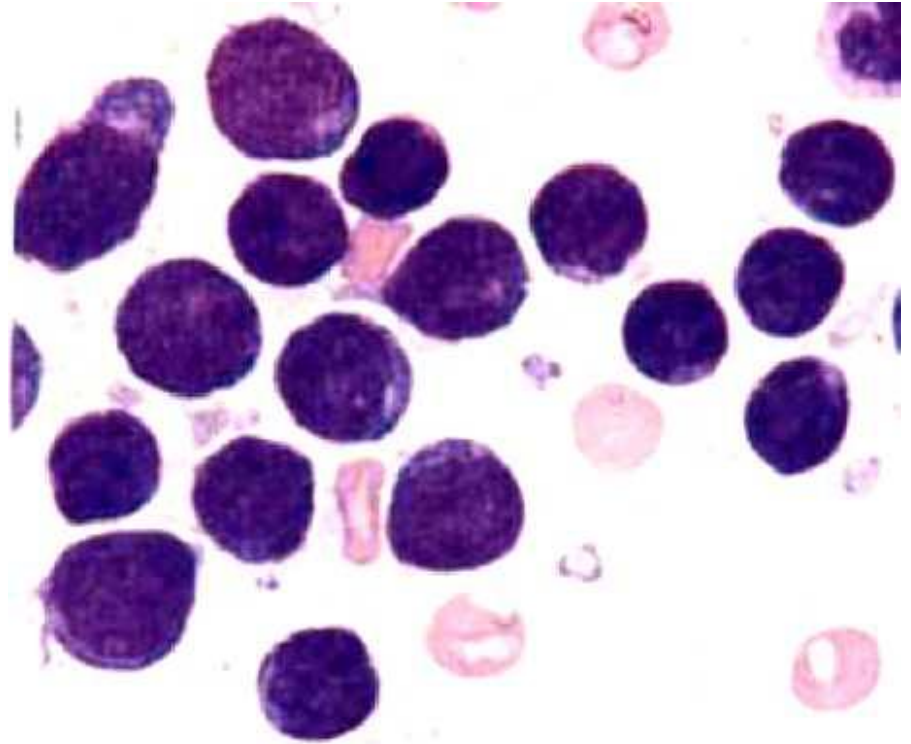
(Опухоли системы крови)



Спленомегалия при остром лимфобластном лейкозе

Гемобластозы

(Опухоли системы крови)



Лимфаденопатия и клетки крови при остром лимфобластном лейкозе

Гемобластозы

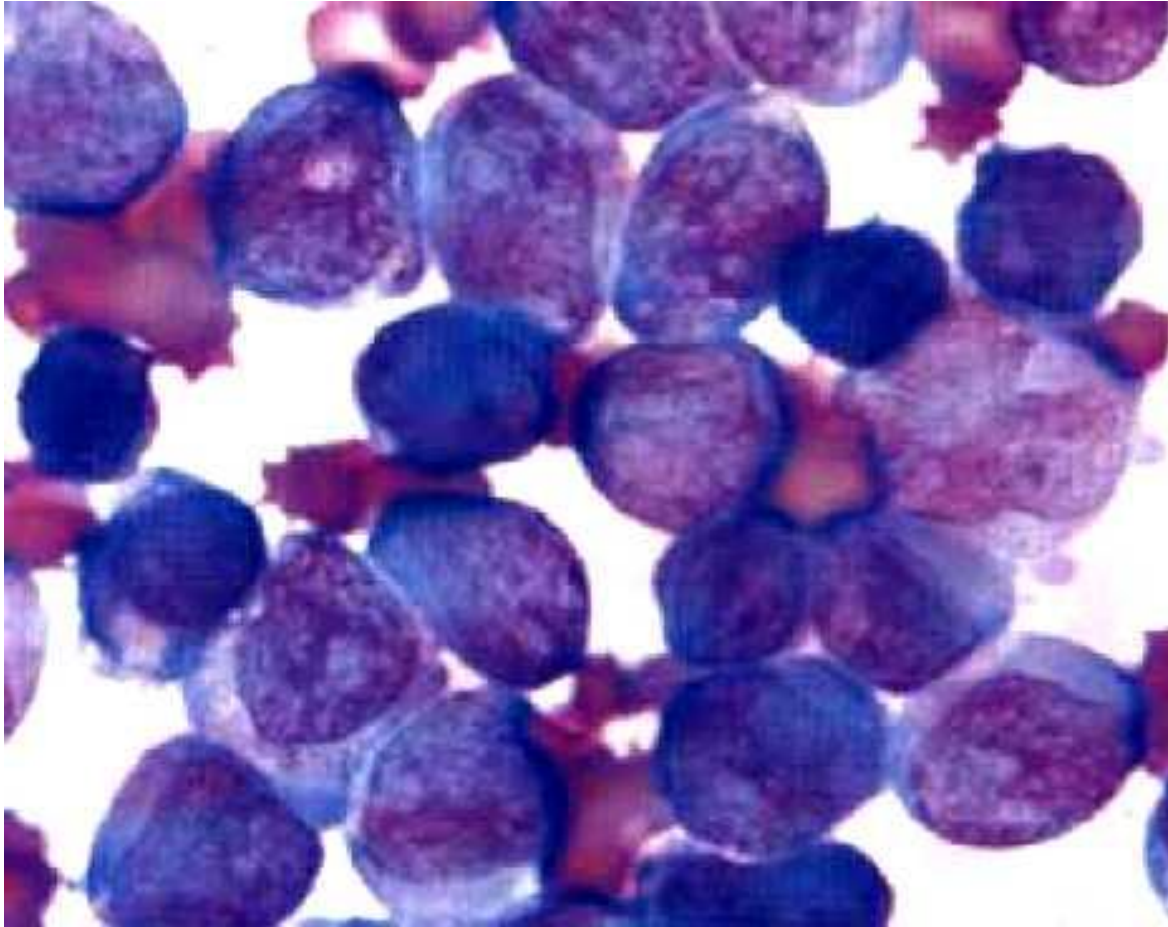
(Опухоли системы крови)

ОСТРЫЙ МИЕЛОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ

- Наиболее частая форма заболевания у взрослых с относительно хорошим прогнозом — ремиссии наступают у 70—80 % больных, полные ремиссии — у 25 % больных.
- Описываются наблюдения развития острого миелобластного лейкоза у людей, подвергшихся радиационному воздействию, контактирующих с бензолом (кожевенная индустрия в Турции, производство синтетических клеев и др.), принимавших цитостатические препараты, а также у страдающих наследственными заболеваниями — болезнью Дауна, анемией Фанкони, синдромом Блума.

Гемобластозы

(Опухоли системы крови)



Клетки крови при остром недифференцированном лейкозе

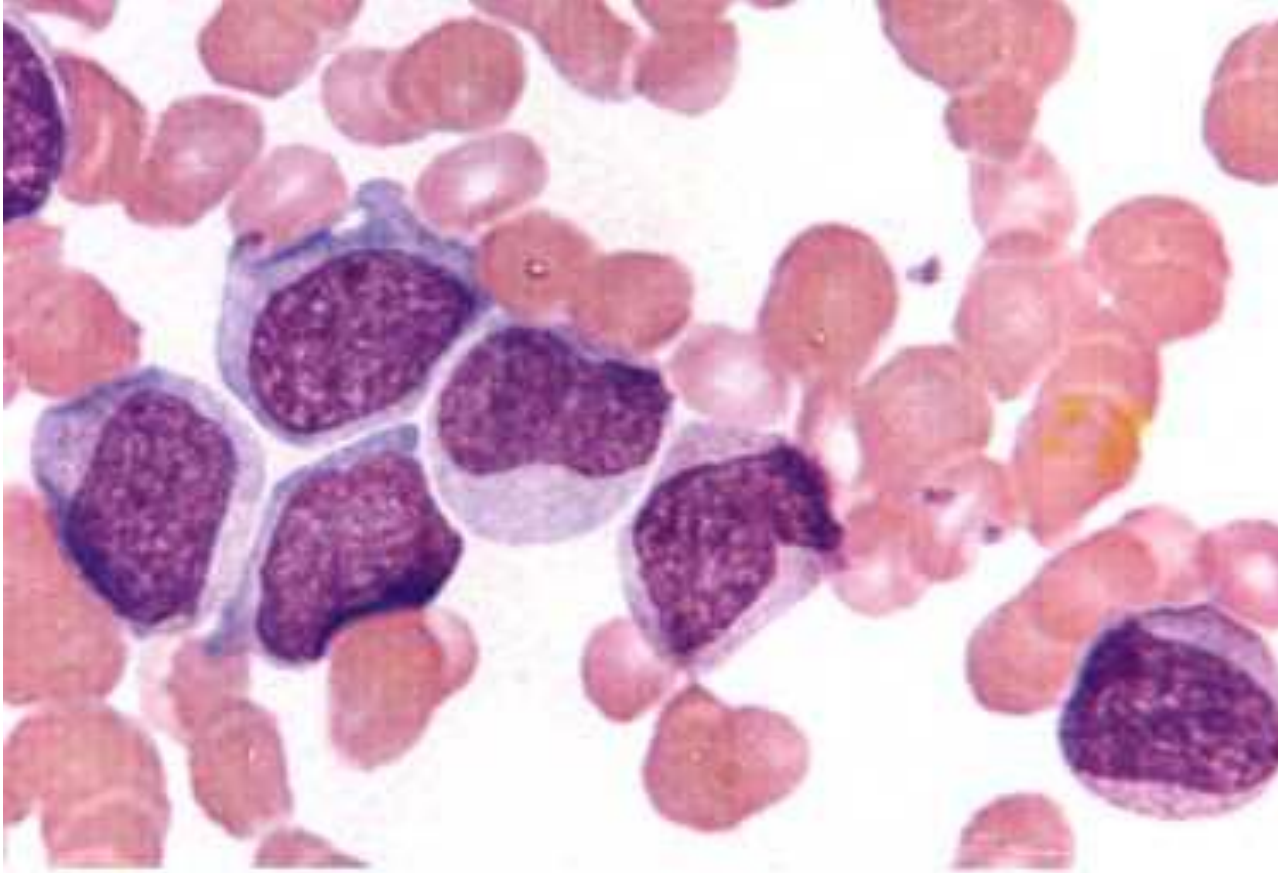
Гемобластозы

(Опухоли системы крови)

- Опухолевые клетки имеют типичные для миелобластов цитохимические маркеры: ШИК-положительную диффузно окрашенную цитоплазму, содержат липиды, пероксидазу, эстеразы.
- Опухолевые клетки инфильтрируют костный мозг, приобретающий макроскопически пиеидный вид, селезенку, печень, лимфатические узлы, слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, что сопровождается язвенно-некротическими и геморрагическими осложнениями.
- В 1/3 случаев лейкозные инфильтраты обнаруживаются в легких ("лейкозный пневмонит"), в 1/4 — в оболочках мозга ("лейкозный менингит"). По иммунологическим фенотипам выделяют 6 вариантов заболевания.
- Больные умирают от кровоизлияний в головной мозг, желудочно-кишечных кровотечений и инфекционных осложнений. Лечение цитостатиками изменило проявления заболевания, удлинит жизнь больным.

Гемобластозы

(Опухоли системы крови)



Клетки крови при остром монобластном лейкозе

Гемобластозы

(Опухоли системы крови)

ХРОНИЧЕСКИЕ ЛЕЙКОЗЫ

- Хронические лейкозы отличаются от острых цитарной дифференцировкой опухолевых клеток, более длительным стадийным течением.
- **Первая стадия** заболеваний характеризуется присутствием одного клона опухолевых клеток, течет годами, относительно доброкачественно, хронически и называется моноклоновой, доброкачественной.
- **Вторая стадия** обусловлена появлением вторичных опухолевых клонов, характеризуется быстрым, злокачественным течением с появлением множества бластов и называется злокачественной, поликлоновой стадией, или стадией властного криза. 80% больных хроническими лейкозами погибают в стадии бластного криза.

Гемобластозы

(Опухоли системы крови)

- Результаты цитогенетических исследований показали, что злокачественная трансформация кроветворных клеток при хронических лейкозах может происходить на очень ранних стадиях — на стадиях стволовых клеток. Цитарный характер лейкозов обусловлен низким блоком дифференцировки в опухолевых клетках.
- При хронических лейкозах лейкозные инфильтраты обнаруживаются в костном мозге, где в связи с длительными течением и цитостатической терапией нередко развивается миелофиброз в печени, селезенке и лимфатических узлах, которые иногда достигают значительных размеров.

Гемобластозы

(Опухоли системы крови)

ХРОНИЧЕСКИЕ ЛИМФОЦИТАРНЫЕ ЛЕЙКОЗЫ.

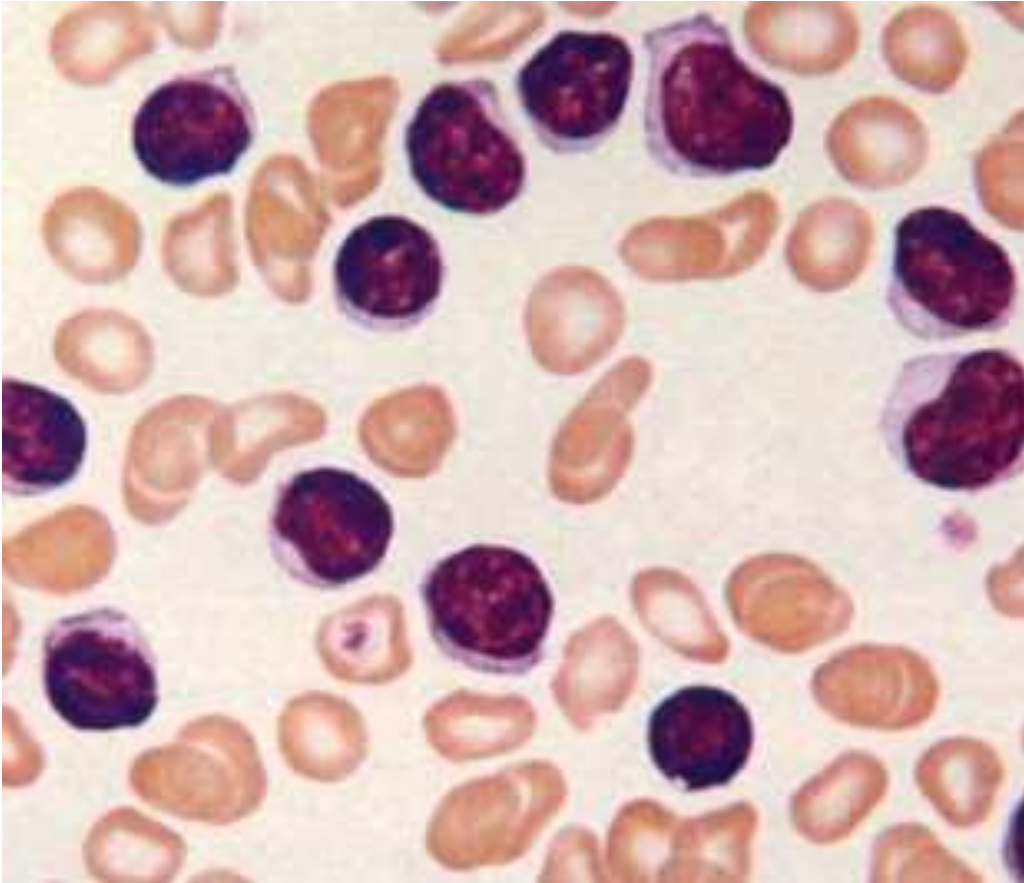
- Эти формы лейкозов объединяются в две группы. Первая — хронический лимфолейкоз и примыкающие к нему болезнь Сезари (лимфоматоз кожи), Т-клеточный лимфоцитарный лейкоз, пролимфоцитарный лейкоз (В-клеточный), волосатоклеточный лейкоз (В-клеточный). Вторая группа — парапротеинемические лейкозы. Наибольшее значение имеет хронический лимфолейкоз.

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ

- Встречается обычно у лиц старше 40 лет, чаще в пожилом возрасте. Мужчины болеют в два раза чаще женщин. Заболеваемость достигает 6 случаев на 100 000 населения.
- Цитогенез — в 95 % случаев из ранних В-клеток. Опухолевые клетки напоминают пролимфоциты и малые лимфоциты и экспрессируют параглобулины.

Гемобластозы

(Опухоли системы крови)



Клетки крови при хроническом лимфоцитарном лейкозе

Гемобластозы

(Опухоли системы крови)

ПАРАПРОТЕИНЕМИЧЕСКИЕ ЛИМФОЛЕЙКОЗЫ.

- Эта группа объединяет опухоли, исходящие из клеток В-лимфоцитарной системы - предшественников плазматических клеток.
- В эту группу входят три заболевания — миеломная болезнь, первичная макроглобулинемия Вальденстрема и болезнь тяжелых цепей Франклина.
- Особенностью парапротеинемических лейкозов, которые также называются злокачественными иммунопролиферативными заболеваниями, является способность опухолевых клеток синтезировать однородные иммуноглобулины или их фрагменты — парапротеины, что связано с цитогенезом опухолевых клеток.
- Опухолевые клетки при парапротеинемических лейкозах дифференцируются по плазмоцитарному типу, сохраняя в извращенной форме особенность плазматических клеток синтезировать иммуноглобулины.
- Наибольшее значение среди парапротеинемических лейкозов имеет миеломная болезнь.

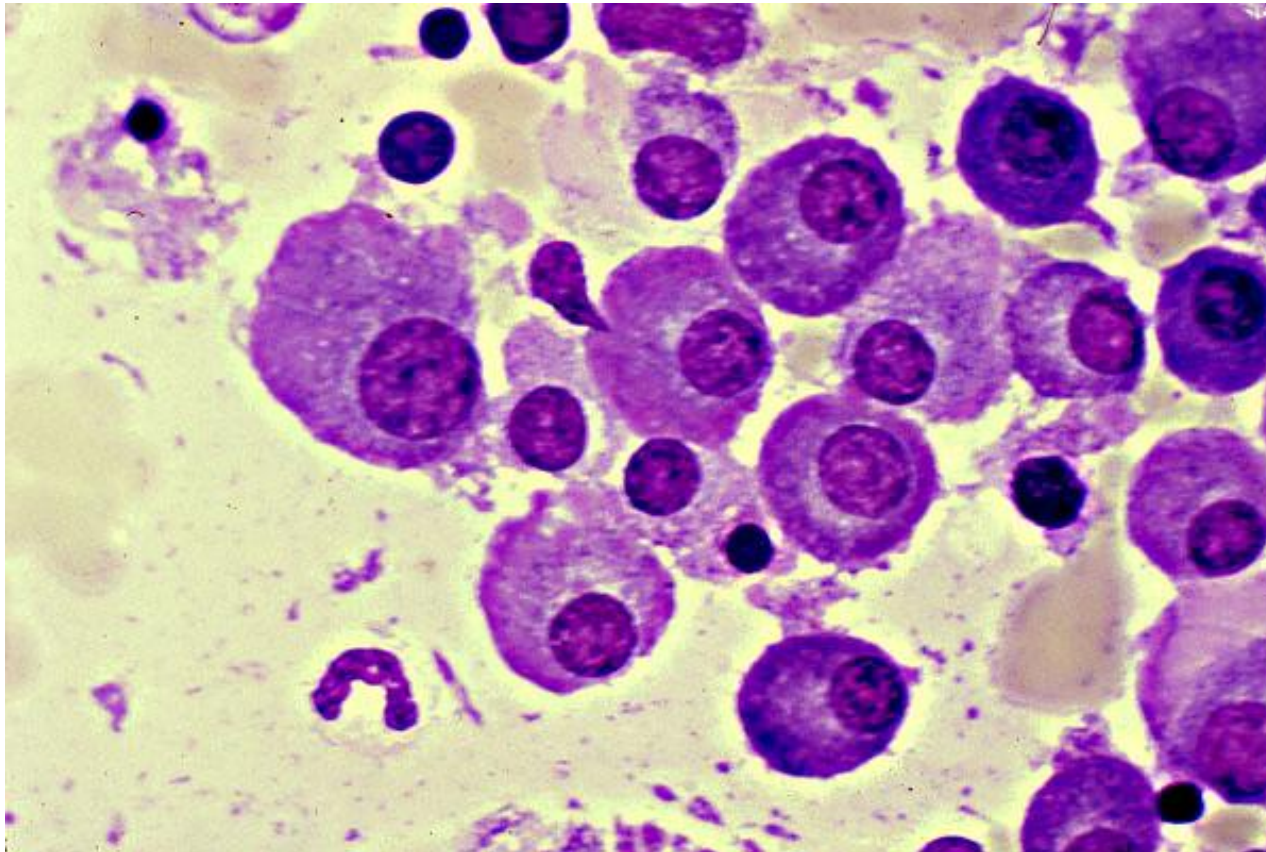
Гемобластозы

(Опухоли системы крови)

- **Миеломная болезнь** (болезнь Рустицкого — Калера, множественная миелома, генерализованная плазмоцитома) встречается в основном у взрослых.
- Свое название заболевание и опухолевая клетка получили в связи с преимущественной локализацией процесса на "территории" костного мозга (миелон — костный мозг).
- Выделяют несколько вариантов миеломной болезни в зависимости от характера распространения миеломных инфильтратов в костном мозге, от характера миеломных клеток и от типа синтезируемого парапротеина.

Гемобластозы

(Опухоли системы крови)



Костный мозг при миеломной болезни

Гемобластозы

(Опухоли системы крови)

- По характеру распространенности опухолевого инфильтрата в костном мозге выделяют диффузную, диффузно-узловатую, множественно-узловатую формы миеломы; по клеточному составу — плазмоцитарную, плазмобластную, полиморфно-клеточную и мелкоклеточную миелому.
- В зависимости от способности секретировать различные типы парапротеинов различают несколько вариантов миеломной болезни: несекретирующие, диклоновые миеломы, миелому Бенс-Джонса, G-, A-, M-миеломы.
- Наиболее часто встречаются G-, A-миелома, миелома Бенс-Джонса, на долю которых приходится 75, 20 и 15 % наблюдений соответственно.

Гемобластозы

(Опухоли системы крови)

- Опухолевая ткань разрастается преимущественно в плоских костях (череп, ребра, таз) и в позвоночнике, инициируя в них остеолизис, остеопороз. На рентгенограмме очаги поражения имеют вид гладкостенных пробоин.
- Полости образуются в местах роста миеломных клеток за счет активации ими остеокластов, осуществляющих лизис и резорбцию костной ткани (пазушное рассасывание).
- Высказываются предположения, что в качестве активирующих остеокласты субстанций могут выступать интерлейкин-1 и бета-трансформирующий фактор роста, выделяемые миеломными клетками. Помимо костного мозга, опухолевые инфильтраты могут обнаруживаться и в других органах.
- Осложнения миеломной болезни развиваются вследствие деструкции костной ткани — патологические переломы, боли в костях, а также из-за продукции парапротеинов — амилоидоз, парапротеинемическая кома.

Гемобластозы

(Опухоли системы крови)

ХРОНИЧЕСКИЕ МИЕЛОЦИТАРНЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

- Группа лейкозов, содержащих опухолевые клетки типа процитарных и цитарных предшественников миелоидного ряда.
- В эту группу входят хронический миелоцитарный лейкоз с или без филадельфийской хромосомы, ювенильный хронический миелоцитарный лейкоз, хронический нейтрофильный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз, первичный миелофиброз (мегакариоцитарная дифференцировка опухолевых клеток).
- Разнообразие форм хронических миелоцитарных лейкозов обусловлено существованием общей клетки-предшественницы гранулоцитарного, моноцитарного, мегакариоцитарного, эозинофильного и базофильного ростков.
- При развитии всех этих форм злокачественная трансформация, вероятно, происходит на уровне плюрипотентной стволовой клетки миелоидного ростка, так как цитогенетические маркеры можно обнаружить во всех ветвях этого ростка.

Гемобластозы

(Опухоли системы крови)

- **Хронический миелолейкоз** представляет наибольший практический интерес, на его долю приходится 15 % всех случаев лейкоза.
- В США ежегодно регистрируется 2500 новых случаев. Встречается в любом возрасте, немного чаще у лиц мужского пола. В развитии заболевания имеют значение те же этиологические факторы, что и при остром миелобластном лейкозе.
- Цитогенетическим маркером заболевания является филадельфийская хромосома Ph (возникающая в результате делеции хромосом 22ой пары), свидетельствующая также и о плохом прогнозе.
- Заболевание протекает в две или даже три стадии: хроническая стадия, промежуточная (выделяется клиницистами, так как требует особых терапевтических мероприятий) и бласттрансформации.

Гемобластозы

(Опухоли системы крови)

- **Хроническая стадия** длится 3—4 года, нередко не имеет клинических проявлений. Морфологически в эту стадию обнаруживают сплено- и гепатомегалию, анемию. В костном мозге, периферической крови, в селезенке, печени и лимфатических узлах обнаруживают увеличение про- и цитарных форм миелоидного роста.
- **Промежуточная стадия** сопровождается нарастанием слабости, повышением температуры тела, появлением клеток с новыми цитогенетическими отклонениями, резистентных к применявшимся ранее цитостатикам, прогрессированием сплено- и гепатомегалии. Эта стадия длится несколько месяцев, но при правильно назначенном лечении может быть пролонгирована.
- **Стадия бласттрансформации** — *бластного криза* — заканчивается смертью больных, несмотря на проводимую терапию, в очень короткие сроки. В инфильтратах в костном мозге и во внутренних органах, а также в периферической крови появляются бластные формы (12—25 %), опухолевые клоны с новыми цитогенетическими нарушениями.

Гемобластозы

(Опухоли системы крови)

- У 10 % больных заболевание заканчивается миелофиброзом, обусловленным действием цитостатиков. Другой причиной миелофиброза может быть двухростковая пролиферация клеток типа цитарных предшественников грануло- и мегакариоцитарного ростков.
- Последние продуцируют фактор роста тромбоцитов, активирующий фибробласты.
- На аутопсии имеются характерные изменения внутренних органов: пиоидный костный мозг, значительные сплено- и гепатомегалия, умеренное увеличение лимфатических узлов.

Гемобластозы

(Опухоли системы крови)

ЛИМФОМЫ

- *Лимфомы* — регионарные злокачественные опухоли лимфоидной ткани. Имеют моноклоновое происхождение, что используется при их диагностике и дифференциальной диагностике с реактивными гиперпластическими процессами в лимфоидной ткани.
- Диагноз лимфом устанавливается прежде всего при биопсии лимфатических узлов.
- Основным принципом всех классификаций лимфом является подразделение их на: 1) ходжкинскую и неходжкинские лимфомы; 2) В- и Т-лимфоцитарные и неклассифицируемые по цитогенезу; 3) низкой, умеренной и высокой злокачественности по степени дифференцировки опухолевых клеток.
- В терминальной стадии заболеваний возможна генерализация опухолевого процесса с развитием метастазов в костном мозге — "лейкемизация лимфом".

Гемобластозы (Опухоли системы крови)



Лимфомы

Гемобластозы

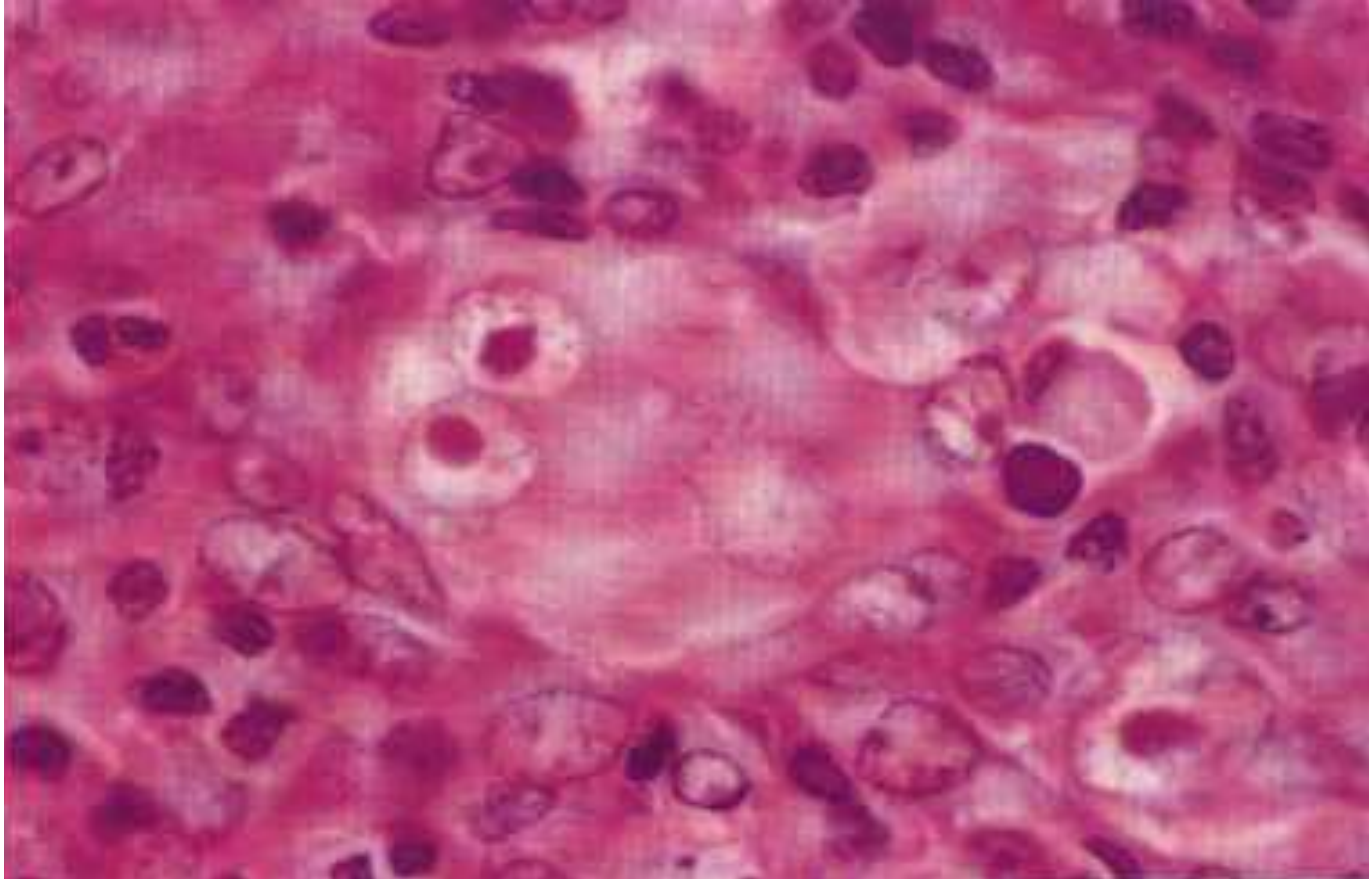
(Опухоли системы крови)

ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗ (БОЛЕЗНЬ ХОДЖКИНА)

- В 1832 г. врач и куратор анатомического музея одной из лондонских клиник Т.Hodgkin описал 6 случаев своеобразного заболевания с лимфаденопатией и необычной спленомегалией. Только в 1926 г. Н.Fox из того же госпиталя изучил гистологические изменения, характерные для болезни Ходжкина.
- Частота заболевания составляет до 3 случаев на 100 000 населения, т.е. 1 % всех злокачественных опухолей в развитых странах. Имеется два пика заболевания — в молодом и пожилом возрасте (в странах третьего мира страдают в основном дети).
- Этиология заболевания неизвестна. Имеются указания на обнаружение у больных болезнью Ходжкина антител к вирусу Эпштейна — Барр в 35 % случаев, нередко после перенесенного ими мононуклеоза. В многоядерных опухолевых клетках Березовского — Штернберга (Рида — Штернберга) были обнаружены мембранные протеины этого вируса.
- Вероятно, существует и определенная наследственная предрасположенность.

Гемобластозы

(Опухоли системы крови)



Лимфогранулематоз (Болезнь Ходжкина)

Гемобластозы

(Опухоли системы крови)

- Цитогенетическая принадлежность опухолевых клеток при классических вариантах болезни Ходжкина остается спорной. Клетки Березовского — Штернберга не имеют аналога среди нормальных клеток, так как постоянно экспрессируют маркер клеток лимфоидного ряда (CD30), маркер клеток гранулоцитарного ряда (CD15), а также маркеры Т- и В-лимфоцитов.
- Опухолевая ткань при лимфогранулематозе представлена тремя видами клеток: большими и малыми клетками Ходжкина с одним крупным ядром, содержащим ядрышки, и многоядерной клеткой Березовского — Штернберга.
- На определенной стадии опухолевой прогрессии в опухолевой ткани появляются массивные скопления и пролифераты неопухолевых клеток, гематогенного и местного, гистиогенного происхождения, вероятно, за счет выделения опухолевыми клетками хемотаксических и ростовых факторов: лимфоцитов, эозинофилов, плазматических клеток, нейтрофилов, фибробластов.
- Характерны некроз и склероз опухолевой ткани, а также пролиферация эндотелия венул.

Гемобластозы

(Опухоли системы крови)

- Выделяют изолированный вариант с поражением одной группы лимфатических узлов (шейных, медиастинальных, забрюшинных и др.) и генерализованный с распространением процесса на несколько групп лимфатических узлов и, как правило, с вовлечением селезенки.
- Макроскопически лимфатические узлы увеличены в размерах, спаиваются между собой. Селезенка также увеличена, имеет характерный красный цвет с белыми прожилками — "порфирированная селезенка".

Гемобластозы

(Опухоли системы крови)

- Гистопатологические варианты лимфогранулематоза подразделяются на классические и с преобладанием лимфоцитов.
- Классические варианты представлены: 1) лимфоцитарным; 2) нодулярным (узловатым) склерозом; 3) смешанно-клеточным; 4) с подавлением лимфоидной ткани.
- Описанные гистопатологические варианты могут быть последовательными стадиями прогрессирования заболевания.
- Прогноз зависит от количества сохранившихся лимфоцитов.

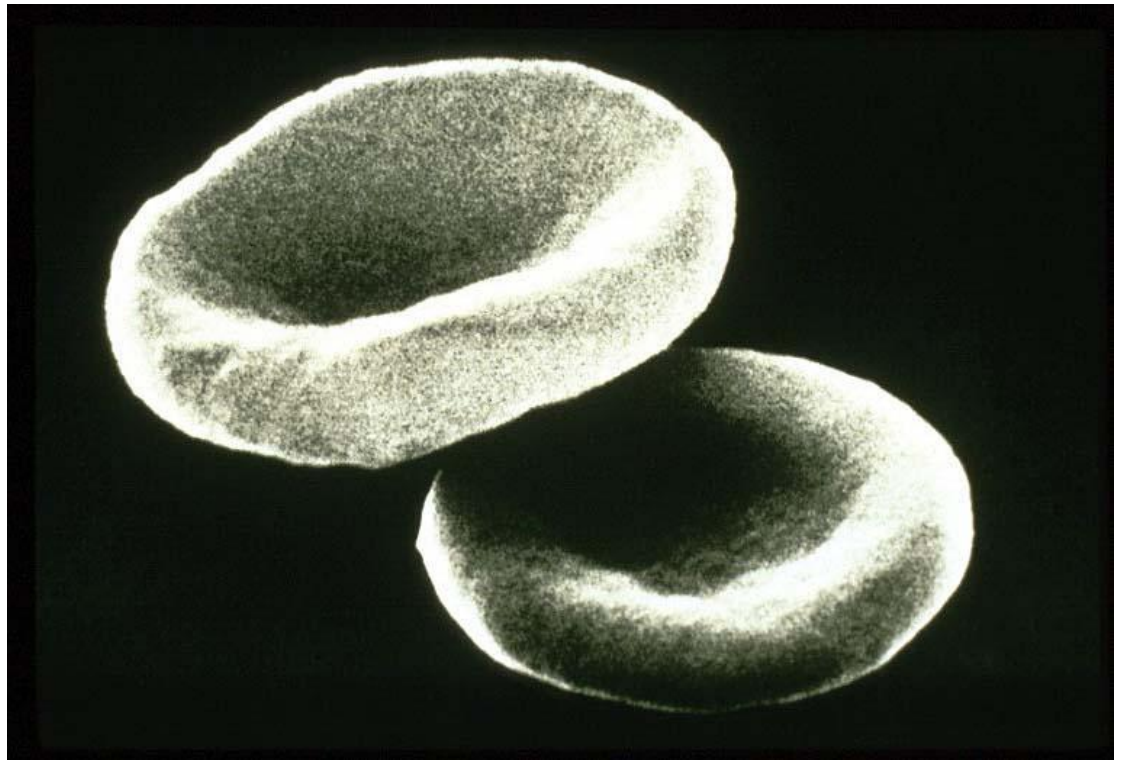
Гемобластозы

(Опухоли системы крови)

НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ

- Это группа злокачественных опухолей В- и Т-клеточного происхождения. Среди неходжкинских В-лимфом выделяют злокачественную лимфоцитарную лимфому, злокачественную лимфоплазмочитарную лимфому, злокачественную центроцитарную (центробластную лимфому), злокачественную лимфому Беркитта, злокачественную лимфобластную лимфому и злокачественную анапластическую крупноклеточную лимфому.
- Диагноз этих заболеваний требует обязательного морфологического исследования биоптатов лимфатических узлов, нередко с иммуногистохимическим анализом.
- Т-клеточные лимфомы встречаются значительно реже и составляют 10—15 % от всех неходжкинских лимфом. Они подразделяются на лимфобластные, лимфоцитарные и периферические — грибовидный микоз (поражение кожи и лимфатических узлов) и болезнь Сезари (лимфома кожи с лейкомизацией).

Анемии



Анемии

- **Анемия или малокровие** - патологическое состояние, характеризующееся уменьшением концентрации гемоглобина и в подавляющем большинстве случаев числа эритроцитов в единице объема крови.
- Анемия возникает во все периоды жизни человека не только при различных заболеваниях, но и при некоторых физиологических состояниях, например, при беременности, в период усиленного роста, лактации.
- Важное социальное значение имеет проблема анемий у детей раннего возраста, так как анемия в этом возрасте может привести к нарушениям физического развития и обмена железа.
- Развитие анемии может быть связано с пубертатным и климактерическим периодом, гормональными нарушениями, характером питания, заболеваниями пищеварительного тракта, печени, почек, нарушением всасывания, аутоиммунными состояниями, оперативным вмешательством и другими факторами.
- Анемия является самостоятельным заболеванием или сопутствующим симптомом многих внутренних заболеваний, инфекционных и онкологических болезней.

Анемии

- **Апластические и гипопластические анемии.**
Анемия называется апластической, когда клетки в костном мозге малочисленны или отсутствуют, гипопластической – когда количество этих клеток лишь уменьшено.
- Наиболее характерным заболеванием, в которое вовлекаются все клеточные линии, является панцитопения.
- Иногда она врожденная – анемия Фанкони и обычно сочетается с костными пороками или врожденными пороками сердца. Чаще панцитопения встречается как приобретенное заболевание.

Анемии

- Аплазия костного мозга встречается у лиц, получающих при лечении злокачественных опухолей массивные дозы цитотоксических препаратов или облучения.
- Аплазия может быть результатом идиосинкразии к лекарственным препаратам и не зависеть от дозы.
- Основное проявление апластической анемии – недостаточность пролиферации и дифференцировки стволовых клеток гемопоэза.
- В периферической крови выявляются панцитопения и уменьшение числа ретикулоцитов.

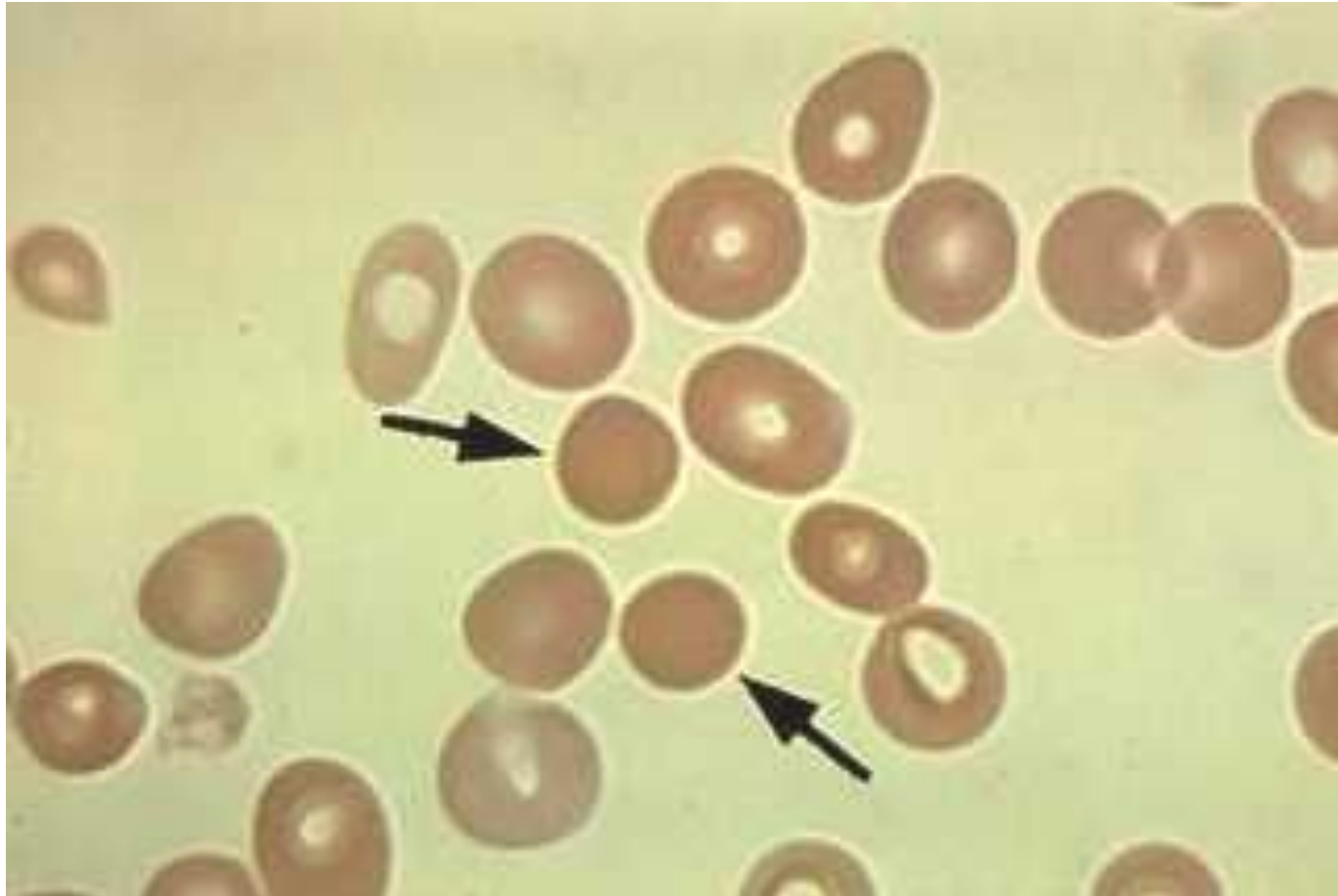
Анемии

- Гемолитические анемии связаны с усиленным разрушением эритроцитов. Все гемолитические состояния характеризуются увеличением в крови содержания продуктов распада эритроцитов - билирубина или свободного гемоглобина или появлением гемосидерина в моче.
- Важный признак - значительное нарастание в крови процента "новорожденных" эритроцитов - ретикулоцитов за счет повышения продукции клеток красной крови.
- Костный мозг при гемолитических анемиях характеризуется значительным увеличением числа клеток красного ряда.

Анемии

- **Наследственные гемолитические анемии.**
- **Наследственный сфероцитоз.** Болезнь наследуется по доминантному типу. В основе гемолиза лежит дефект структуры мембраны эритроцитов, что вызывает ее повышенную проницаемость и способствует проникновению внутрь эритроцитов избытка натрия и накоплению воды.
- Эритроциты приобретают сферическую форму, повреждаясь при прохождении через узкие пространства синусов селезенки.
- Поврежденные клетки захватываются макрофагами (внутриклеточный гемолиз); превращение в них гемоглобина в билирубин ведет к непрямой гипербилирубинемии, желтухе.

Анемии



Сфероцитоз

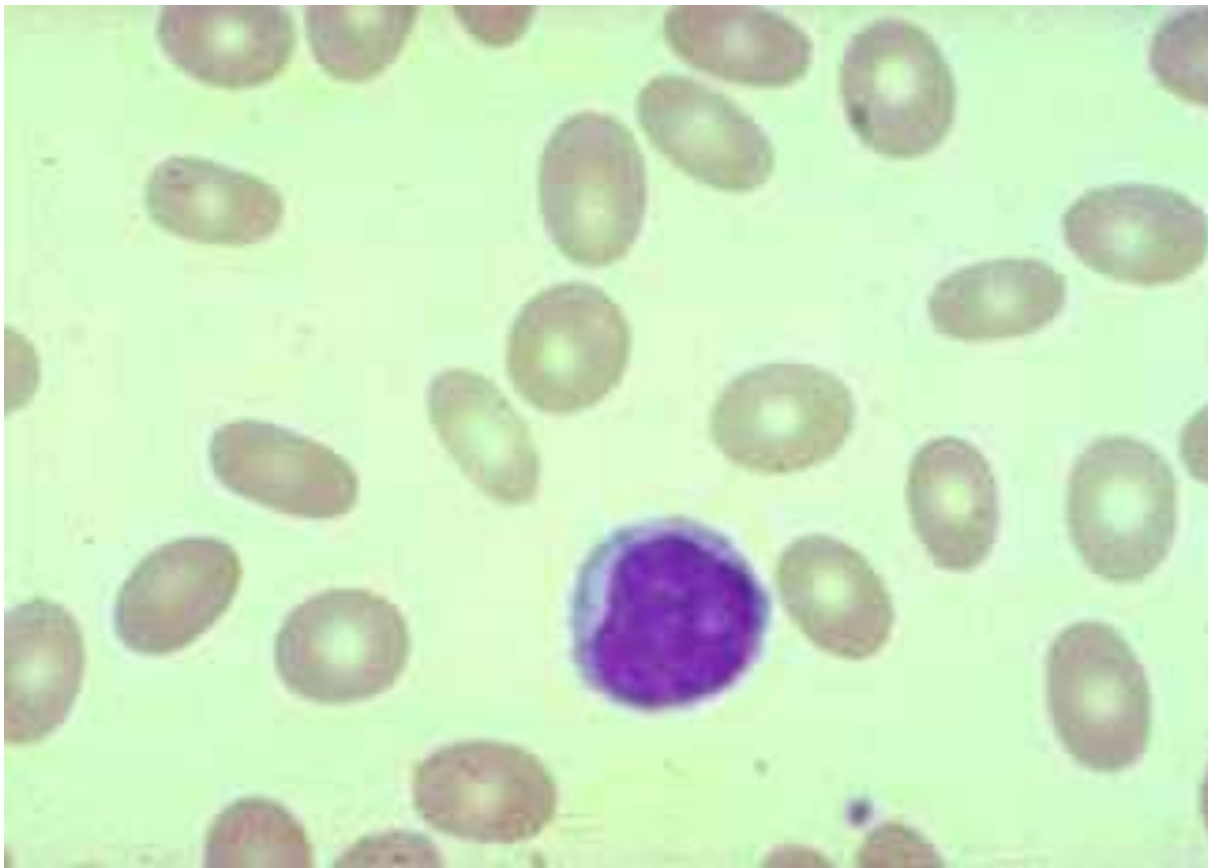
Анемии

- Внутриклеточный распад эритроцитов определяет клинические проявления болезни- желтуху, увеличение селезенки, анемию, склонность к образованию камней в желчном пузыре, характерные морфологические изменения эритроцитов, ретикулоцитоз.
- Первые клинические проявления болезни могут быть в любом возрасте, хотя в действительности она начинается с рождения.
- Длительно, с раннего детства, существующий гемолиз сопровождается гиперплазией костного мозга, что в свою очередь ведет к нарушению костеобразования.
- Отмечаются деформация челюстей с неправильным расположением зубов, высокое небо, выступающий лоб, легкая микрофтальмия и т. п. Селезенка пальпируется всегда.
- **Картина крови.** Сфероцитоз эритроцитов, высокий ретикулоцитоз, обычно исчисляемый десятками процентов, нормохромная анемия разной выраженности, иногда число эритроцитов и гемоглобин нормальные.

Анемии

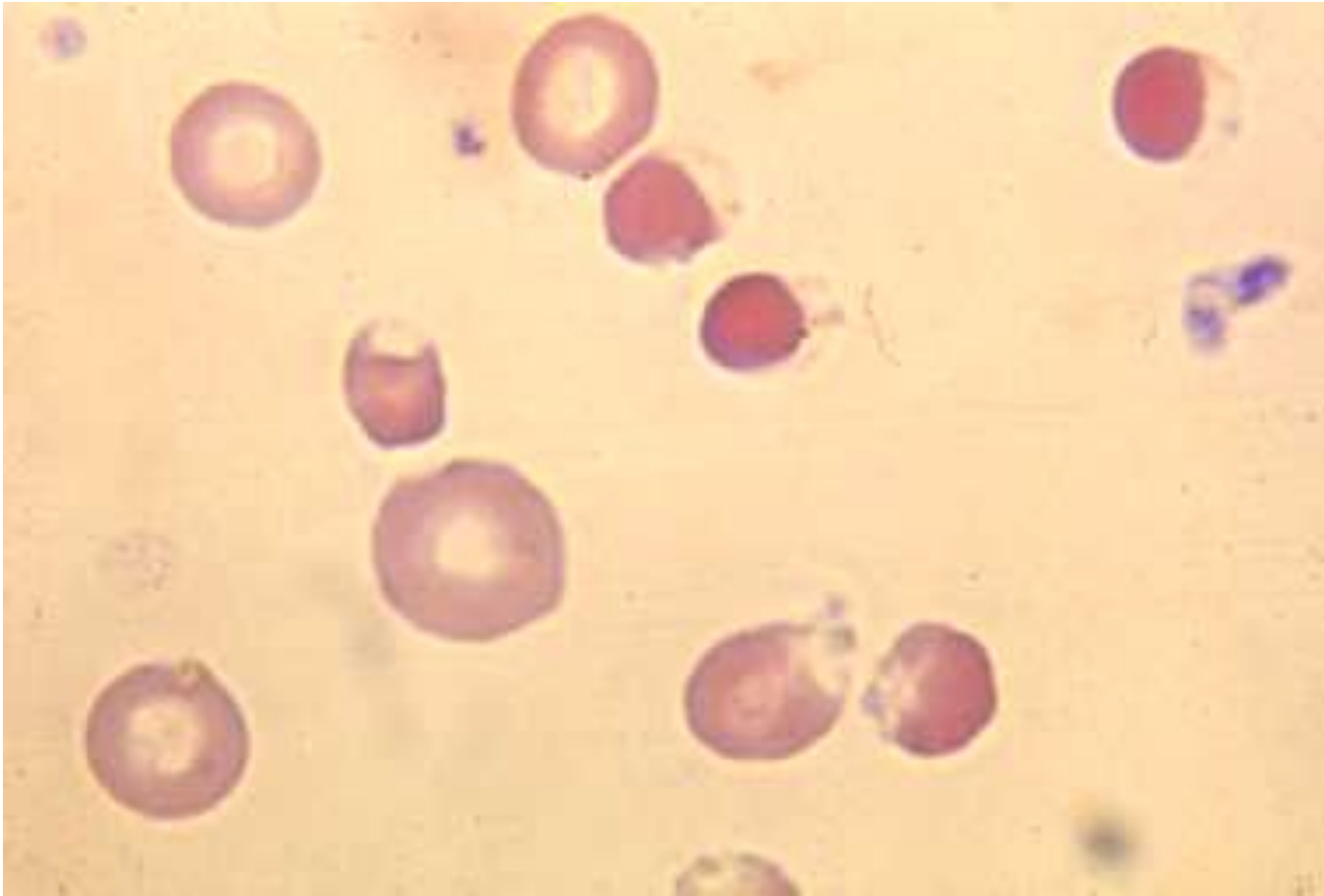
- Наследственный овалоцитоз (эллиптоцитоз)- доминантно наследуемая аномалия эритроцитов, иногда осложняющаяся повышенным гемолизом.
- У большинства носителей аномалии признаков повышенного гемолиза нет. Клиническая картина болезни при гемолизе соответствует наследственному сфероцитозу.
- Диагноз устанавливают на основании овалоцитоза большинства эритроцитов и признаков внутриклеточного гемолиза (желтуха, ретикулоцитоз, увеличение селезенки).

Анемии



Эллиптоцитоз

Анемии

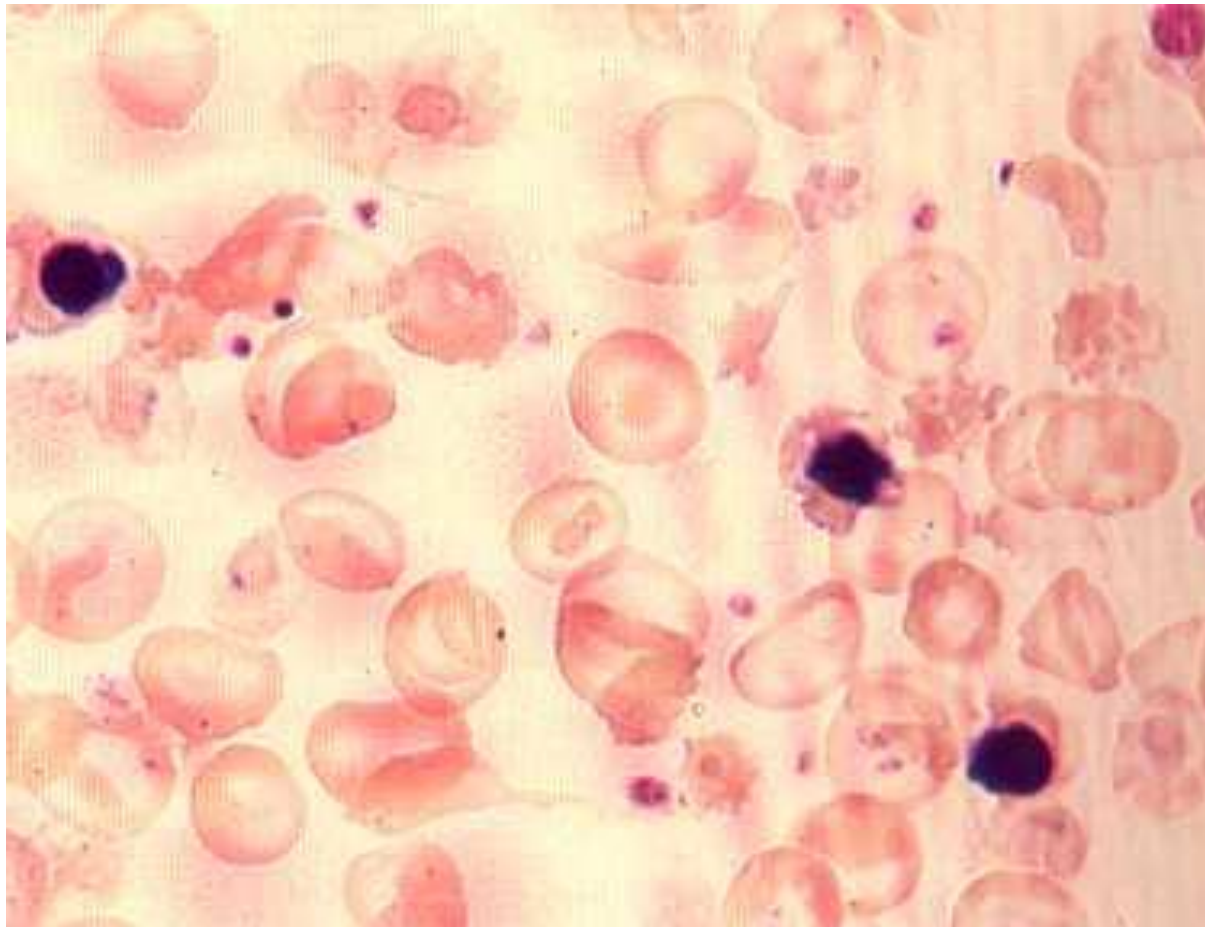


Гемолитическая анемия при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ)

Анемии

- **Талассемии**- группа наследственных гемолитических анемий, характеризующихся выраженной гипохромией эритроцитов при нормальном или повышенном уровне железа в сыворотке крови. Часто повышено содержание билирубина в крови, отмечаются умеренный ретикулоцитоз, увеличение селезенки.
- В СНГ болезнь распространена преимущественно в Азербайджане, реже встречается в Грузии, Армении, Таджикистане, Узбекистане; спорадические случаи могут быть повсеместно.
- При талассемии нарушается синтез одной из четырех цепей гемоглобина. Наследование патологии от одного (гетерозиготность) или обоих родителей (гомозиготность), тип нарушенной цепи определяют выраженность клинических проявлений.
- Повышенная гибель эритроцитов связана с нарушенной структурой клетки из-за неправильного соотношения цепей гемоглобина в ней.
- Кроме укорочения жизни эритроцитов при талассемии происходит гибель эритрокариоцитов костного мозга - так называемый неэффективный эритропоэз.

Анемии

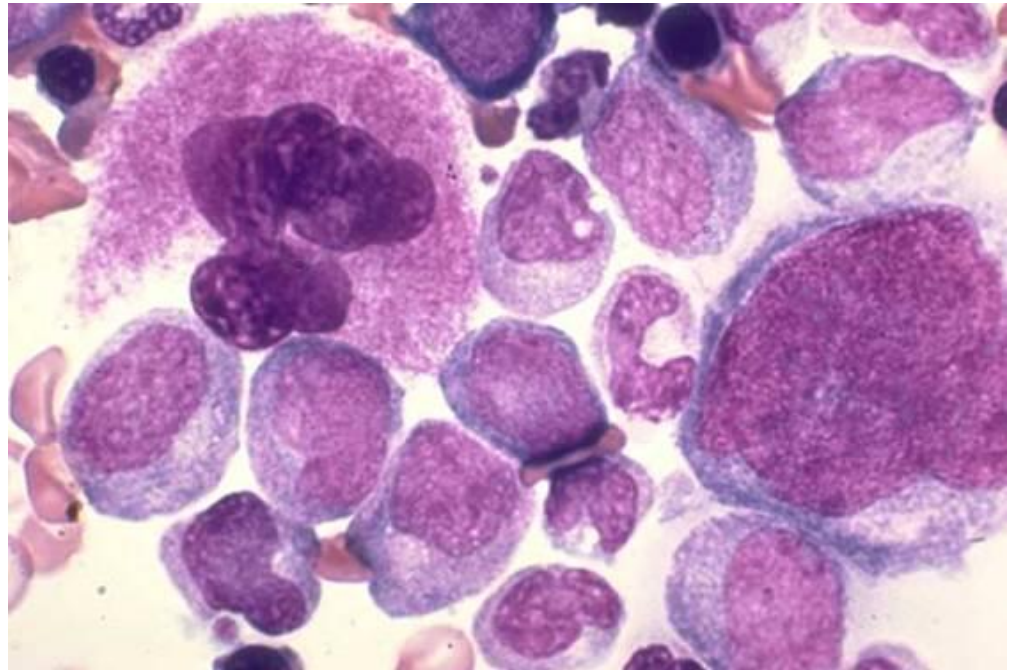


Талассемия

Анемии

- Иммуногемолитические анемии развиваются под воздействием антител на эритроциты.
- Основные формы иммуногемолитических анемий:
 - 1) аутоиммунные, обусловленные появлением в организме антител против собственных эритроцитов;
 - 2) гаптеновые, вызванные фиксацией на эритроцитах чуждых для организма антигенов - гаптен (лекарства, вирусы и т. п.) с антителами, образованными в ответ на соединение гаптена с белком организма;
 - 3) изоиммунные, связанные с попаданием в организм новорожденного антител матери, направленных против эритроцитов ребенка (при несовместимости ребенка и матери по Rh-антигену и гораздо реже по антигенам системы АВО).
 - Изоиммунные гемолитические анемии представлены гемолитической болезнью новорожденных (фетальный эритроцитоз).

ТРОМБОЦИТОПАТИИ И ТРОМБОЦИТОПЕНИИ



Тромбоцитопатии и тромбоцитопении

ТРОМБОЦИТОПАТИИ

- Заболевания, характеризующиеся нарушением гемостаза, обусловленного качественной неполноценностью тромбоцитов и нарушением их функциональных свойств (адгезия, агрегация, реакция освобождения).
- Тромбоцитопатии по частоте занимают второе место и составляют 36% среди геморрагических диатезов.
- Тромбоцитопатии могут быть наследственными и приобретенными. Среди наследственных тромбоцитопатий наиболее часто встречаются тромбастения Гланцмана и болезнь Виллебранда.
- Заболеваемость наследственной тромбастенией Гланцмана равна 3%, болезни Виллебранда – 1-2%, из них болезнь Виллебранда тип I составляет 70%, а тип II – 10-15%. Они наследуются по аутосомно-рецессивному типу, реже по аутосомно-доминантному с неполной пенетрантностью гена.
- Приобретенные тромбоцитопатии являются симптомом различных заболеваний или токсического воздействия разных факторов. С одинаковой частотой встречаются у мальчиков и у девочек в любом возрасте.

Тромбоцитопатии и тромбоцитопении

КЛАССИФИКАЦИЯ ТРОМБОЦИТОПАТИЙ

- *I. Наследственные.*
 1. Количественные и/или качественные аномалии мембранных гликопротеинов:
 - тромбастения Гланцмана (качественный и количественный вариант),
 - синдром Бернара-Сулье (качественный и количественный вариант),
 - болезнь Виллебранда тип III (синдром Виллебранда),
 - синдром Аахуса,
 - патология рецептора тромбоспондина.
 2. Аномалии тромбоцитарных гранул:
 - синдром «серых» тромбоцитов (дефицит α-гранул),
 - синдром Германского-Пудлака (дефицит ρ-гранул),
 - сочетанный дефицит κ- и ρ-гранул,
 - нарушение высвобождения гранул.
 3. Аномалии прокоагулянтной активности тромбоцитов:
 - дефект тромбоцитарного фактора 3.
 4. Количественные и/или/ качественные аномалии плазменных белков:
 - болезнь Виллебранда тип I и тип II.
- *II. Приобретенные (симптоматические).*
 1. При заболеваниях и синдромах (иммунные, опухоли, ДВС-синдром, пороки сердца, уремия, парапротеинемия, диффузные заболевания соединительной ткани, заболевания печени и почек, мегалобластные анемии);
 2. При воздействии лекарственных препаратов (аспирин, нестероидные противовоспалительные, курантил, тиклопидин, карбенициллин, β-лактамы и др.).

Тромбоцитопатии и тромбоцитопении

- В основе тромбастении Гланцмана лежит генетический дефект и недостаточность активности мембранного белкового компонента актина, в результате чего нарушается взаимодействие тромбоцитов с агрегирующими агентами.
- Основным дефектом при болезни фон Виллебранда является нарушение синтеза фактора фон Виллебранда или качественная его аномалия.
- Как известно, фактор фон Виллебранда необходим для осуществления адгезивной функции тромбоцитов, а, кроме того, он является носителем фактора VIII, защищает его от разрушения и препятствует быстрому выведению его из кровеносного русла.

Тромбоцитопатии и тромбоцитопении

- При болезни фон Виллебранда наблюдается нарушение функции или дефицит фактора VIII, что объясняется вторичным эффектом отсутствия защитного действия фактора фон Виллебранда.
- Таким образом, при болезни фон Виллебранда развивается двойной гемостатический дефект: нарушение сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза.

Тромбоцитопатии и тромбоцитопении

- В основе приобретенных (симптоматических) тромбоцитопатий лежат типы патологии, при которых выявляются морфологические, функциональные, биохимические нарушения в тромбоцитах и имеет место вторичная дисфункция тромбоцитов в результате нарушения их динамических свойств (адгезии, агрегации, реакции освобождения и др.).

Тромбоцитопатии и тромбоцитопении

Клинические признаки

- Геморрагический синдром (кровотечения носовые, десневые, почечные, желудочно - кишечные, маточные; кровоизлияния в кожу (мелкоточечная геморрагическая сыпь, экхимозы), мышцы, слизистые, подкожную жировую клетчатку, ЦНС, внутренние органы и полости и др).
- Анемический синдром (слабость, бледность, систолический шум на верхушке, головокружение и др.).

Тромбоцитопатии и тромбоцитопении

ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

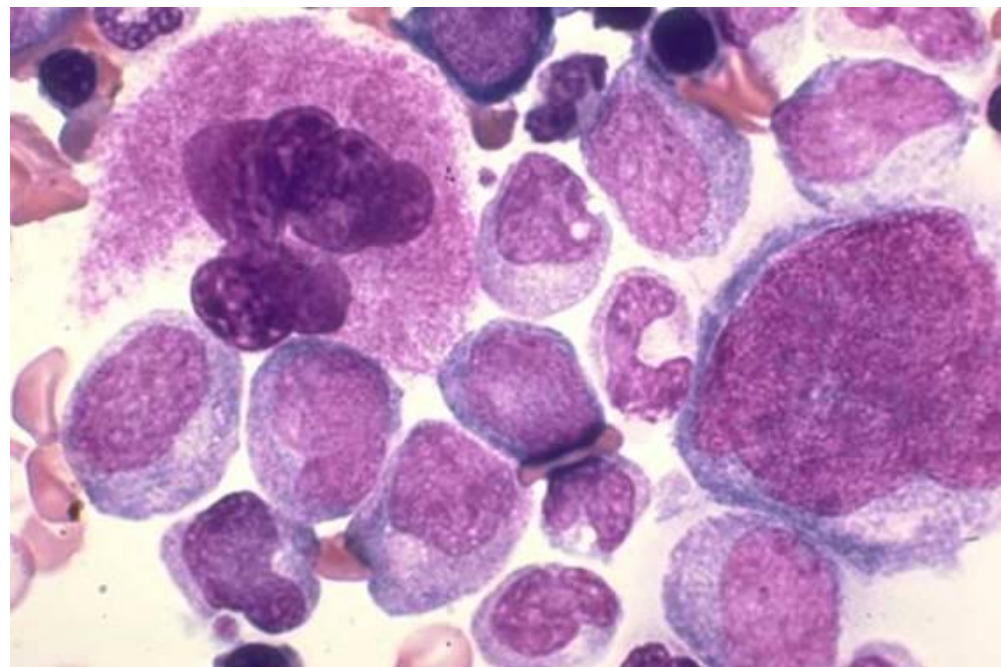
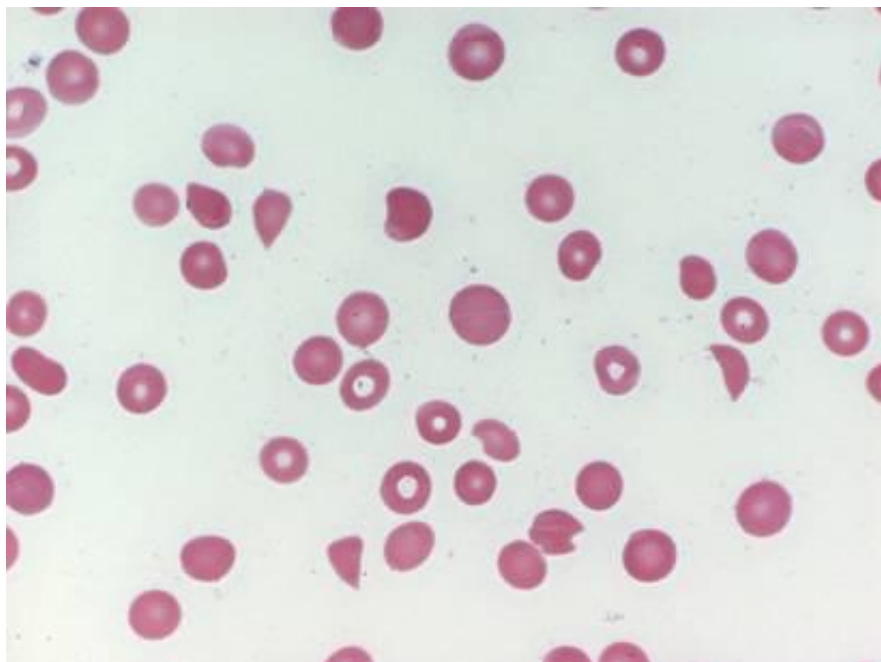
- **Тромбоцитопении (ТП)** - заболевания или синдромы, обусловленные снижением количества тромбоцитов в ПК ниже $150 \times 10^9/\text{л}$.
- Тромбоцитопении занимают первое место среди группы геморрагических диатезов.
- Уровень заболеваемости составляет 25 на 1000 населения.
- Частота аутоиммунных ТП колеблется от 10 до 70% в структуре всех ТП.
- Наследственные формы встречаются крайне редко.
- Изоиммунные и трансиммунные ТП – 1-3% среди всех пурпур.
- У 10-60% отмечается повышенная кровоточивость у родственников, нередко обусловленные сочетанием ТП с тромбоцитопатией, наследуемой по аутосомно - доминантному типу.
- Заболевание возникает в любом возрасте и встречается с одинаковой частотой у мальчиков и девочек.

Тромбоцитопатии и тромбоцитопении

КЛАССИФИКАЦИЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЙ

- Типы тромбоцитопений
- I. Наследственные тромбоцитопении:
 - 1. *Обусловленные недостаточным числом мегакариоцитов в КМ (ТАR-синдром, синдромы Альпорта, Фанкони, циклическая амегакариоцитарная ТП);*
 - 2. *Обусловленные неэффективным тромбоцитопозом вследствие дефекта синтеза тромбопоэтина или дистрофии мегакариоцитов (синдромы Бернара-Сулье, Мерфи, Вискотта-Олдрича, «серых» тромбоцитов, аномалия Мея-Хегглина).*

Тромбоцитопатии и тромбоцитопении



Качественные изменения тромбоцитов при тромбоцитопении

Тромбоцитопатии и тромбоцитопении

- II. Приобретенные тромбоцитопении:
 - 1. *Обусловленные снижением продукции тромбоцитов в КМ:* гипо- и аплазии гемопоэза (АА, МДС), соматические мутации (ПНГУ), воздействие ионизирующей радиации и химических веществ (бензол, уретан, антибиотики, цитостатики, алкоголь), замещение КМ опухолевой тканью (острые и хронические лейкозы, лимфомы, метастазы солидных опухолей в КМ), неэффективный тромбоцитопоэз (В12-, фолиеводефицитные анемии).
 - 2. *Обусловленные повышенной внескелетной деструкцией тромбоцитов:*
 - иммунные ТП (изоиммунные, трансиммунные, гетероиммунные - бактериальные, вирусные, грибковые, протозойные инфекции, медикаментозные и пищевые, аллергены, укусы насекомых, вакцины и др., посттрансфузионные ТП), аутоиммунные (идиопатические, при лимфопролиферативных заболеваниях).
 - неиммунные ТП: синдром гиперспленизма (при гистиоцитозах, болезнях накопления, лейкозах, миелопролиферативных заболеваниях, туберкулезе, саркоидозе, лейшманиозе, малярии, брюшном тифе и др.), механическая травматизация тромбоцитов (катетеры, протезы клапанов сердца и сосудов, экстракорпоральное кровообращение).
 - 3. *Обусловленные повышенным потреблением тромбоцитов:* коагулопатии потребления (ГУС, III фаза ДВС, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковиц), геморрагический васкулит, микроангиопатии, синдром Фишера-Эванса), тромбофилии.

Тромбоцитопатии и тромбоцитопении

- Основными причинами развития ТП являются:
 - нарушение продукции тромбоцитов в КМ (воздействие химических веществ и медикаментов; радиация, опухоли, аплазии КМ, мегалобластные анемии, ВИЧ-инфекция и др.);
 - повышенное разрушение тромбоцитов в ПК (на фоне анальгетиков, сульфаниламидов, антибиотиков, нитрофуранов, нестероидных противовоспалительных, антидиабетических, седативных и транквилизаторов, противосудорожных, диуретиков, гепарина, хинина, хинидина, дигитоксина, оксипренолола, метилдопа);
 - действие инфекций, вызванных вирусом Эпштейна-Барра, простым герпесом, парвовирусом В 19, цитомегалией, бактериями и грибами;
 - воздействие вакцин, укусов насекомых, гиперинсоляции, механическое разрушение и др.

Тромбоцитопатии и тромбоцитопении

- Тромбоцитопения начинается когда количество кровяных пластинок в крови падает ниже $150 \times 10^9/\text{л}$.
- Подавление тромбоцитопоэза иллюстрируется малым количеством мегакариоцитов в костном мозге и отмечается при апластических и гипопластических анемиях, мегалобластных анемиях и при замещении ткани костного мозга в ходе лейкоза или метастазировании опухоли с поражением костного мозга.
- Иммунологически опосредованное разрушение тромбоцитов.
- Аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура (Болезнь Верльгофа). Наблюдается в основном у детей и молодых людей.
- У детей болезнь начинается остро, нередко после вирусной респираторной инфекции, продолжается в течение 2—4 нед. Тромбоциты разрушаются под действием антитромбоцитарных антител или иммунных комплексов.
- У молодых лиц (чаще 20—40-летних женщин) болезнь развивается постепенно и поддерживается в течение нескольких месяцев и даже лет.
- Обнаруживаются IgG-антитела, которые дают перекрестные реакции с плацентой, поэтому встречаются тромбоцитопении неонатального периода.

Тромбоцитопатии и тромбоцитопении

- Иногда аутоиммунная тромбоцитопения сочетается с системной красной волчанкой, тяжелой миастенией, аутоиммунной гемолитической анемией. Она осложняет течение лимфом и лейкозов.
- Кровоизлияния от небольшой кожной пурпуры (множественных мелких кровоизлияний) до тяжелых внутри-маточных или желудочно-кишечных геморрагии. Встречаются кровоизлияния в головной мозг.
- Положительный лечебный эффект отмечается после иммуносупрессивной терапии и после спленэктомии, но уровень антител, связанных с тромбоцитами, не снижается.

Тромбоцитопатии и тромбоцитопении

- Следует упомянуть о больных СПИДом, у которых тромбоцитопения — наиболее частое гематологическое проявление.
- Тромбоцитарное истощение развивается при ДВС-синдроме и выраженном внутрисосудистом тромбозе. Кроме того, тромбоциты вместе с эритроцитами могут механически разрушаться в больших сосудистых опухолях, при микроангиопатической гемолитической анемии и тромботической тромбоцитопенической пурпуре.
- Симптомы - ведущее значение имеют почечная недостаточность и кровотечения, спленомегалия.

Тромбоцитопатии и тромбоцитопении

- Качественные аномалии тромбоцитов. Характеризуются нормальным количеством, но аномальной функцией тромбоцитов. Бывают:
 - Наследственные
 - Приобретенные
- Врожденные заболевания встречаются редко. В их основе лежат аутосомно-рецессивные нарушения синтеза мембранных гликопротеинов и секреции тромбоцитов.
- Приобретенные формы качественных аномалий тромбоцитов встречаются при уремии, печеночной недостаточности, миелопролиферативных заболеваниях и парапротеинемиях, при приеме больших доз аспирина и алкоголя.

Тромбоцитопатии и тромбоцитопении

- Причины тромбоцитопении, обусловленной снижением продукции тромбоцитов:
 - Гипопротиферация или гипоплазия мегакариоцитарного ростка костного мозга:
 - апластическая анемия
 - медикаментозная интоксикация
 - алкогольная интоксикация
 - вирусная инфекция
 - врожденные состояния (наследственная мегакариоцитарная гипоплазия)
 - приобретенная изолированная амегакариоцитарная тромбоцитопеническая пурпура
 - длительная гипоксия
 - Неэффективный тромбоцитопозз:
 - мегалобластная анемия
 - пароксизмальная ночная гемоглобинурия
 - дефицит тромбопоэтина
 - злоупотребление алкоголем
 - тяжелая степень железодефицитной анемии
 - вирусная инфекция
 - врожденные состояния
 - Метаплазия мегакариоцитарного ростка костного мозга
 - лейкозы
 - плазмноклеточная дискразия
 - метастатическая карцинома
 - миелофиброз
 - лимфомы
 - гранулематозные инфекции

Тромбоцитопатии и тромбоцитопении

- Причины повышенного разрушение тромбоцитов или их потери
- Повышенное разрушение тромбоцитов, обусловленное иммунологическими процессами:
 - аутоиммунные (идиопатическая аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура; тромбоцитопении при системных заболеваниях соединительной ткани, системных васкулитах, лимфопролиферативных заболеваниях, при беременности, при приеме некоторых лекарстве средств)
 - изоиммунные (аллоиммунные) - неонатальные тромбоцитопении, посттрансфузионная тромбоцитопения
- Повышенное разрушение и потребление тромбоцитов, обусловленное неиммунологическими механизмами:
 - диссеминированное внутрисосудистое свертыва
 - тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
 - гемолитико-уремический синдром
 - патология внутренней поверхности сосудов
 - ожоги
 - сепсис с развитием ДВС-синдрома
- Потеря тромбоцитов при тяжелом кровотечении
- Тромбоцитопения разведения при массивных трансфузиях
- Нарушение распределения пулов тромбоцитов может быть вызвано спленомегалией (неопластической, конгестивной, инфекционной, неизвестного генеза)

Тромбоцитопатии и тромбоцитопении



© Mayo Foundation for Medical Education and Research.
All rights reserved



Клинические проявления тромбоцитопении – геморрагическая пурпура

PAXMET