

Хронический лимфолейкоз

Павлова Вера Юрьевна

**к.м.н., доцент кафедры факультетской
терапии, проф.болезней, клинической
иммунологии и эндокринологии.**

Хронический лимфолейкоз — В-клеточное лимфопрролиферативное неопластическое заболевание, характеризующееся пролиферацией и увеличением в периферической крови количества **зрелых лимфоцитов** на фоне лимфоцитарной инфильтрации костного мозга, лимфатических узлов, селезенки и других органов.

Клеточный субстрат хронического лимфолейкоза представлен морфологически зрелыми лимфоцитами, в основном В-популяцией (около 30%) и значительно реже — Т-лимфоцитами (около 70%).

Эпидемиология

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – **самый частый вид лейкозов у взрослых.**

В европейских странах его частота составляет **4:100 000** в год и непосредственно связана с возрастом. У лиц старше **80 лет** она составляет **>30:100 000 в год.**

Медиана возраста на момент установления
диагноза в европейских странах – **69 лет**.

В Российской Федерации ХЛЛ выявляется
реже и медиана возраста на момент
установления диагноза составляет 62 года,
соразмерно меньшей продолжительности
жизни россиян.

Этиология

- Вирусная инфекция (Эпштейн-Барра)
- Хромосомные аномалии в области 12, 13, 14-й хромосом.
- Самая частая форма лейкоза у кровных родственников, как по горизонтальной, так и вертикальной линии.
- Частота развития ХЛЛ в семье, где есть больные с ХЛЛ в 30 раз выше.
- Во втором поколении болезнь развивается в более раннем возрасте и течет более агрессивно.

Начальный период

1. увеличение лимфатических узлов,
2. лейкоцитоз
3. лимфоцитоз;

Основными критериями начального периода хронического лимфолейкоза являются:

- незначительное или умеренное увеличение нескольких лимфатических узлов одной или двух групп;
- лейкоцитоз, не превышающий $50 \times 10^9/\text{л}$;
- отсутствие тенденции к значительному увеличению лейкоцитоз
- удовлетворительное состояние больного, отсутствие нарушения функции других органов и систем (состояние компенсации).

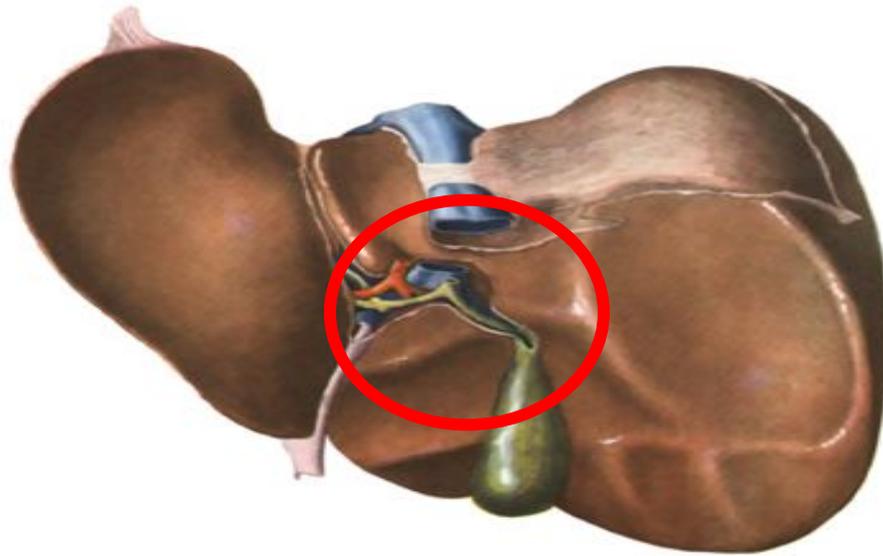
Период выраженных клинических проявлений

- **Синдром интоксикации;**
- **Прогрессирующая лимфаденопатия (*как проявление гиперпластического синдрома*)**
- Параллельное увеличение печени и селезенки;
- Инфильтрация всех отделов и органов ЖКТ;
- Инфильтрация легких;
- Инфильтрация всех отделов нервной системы;
- Инфильтрация проводящей системы сердца;
- Полиорганная недостаточность

Клиника (объективно) ХЛЛ

- **Спленомегалия и гиперспленизм → анемия и тромбоцитопения;**
- **Инфильтрация всех органов и систем с развитием снижения их функций**
 - ЖКТ (язвы, диспепсия, мальабсорбция,
 - инфильтрация легких (пневмонии, ДН по рестриктивному типу, очень частые воспалительные процесс на любом уровни;

- Гепатомегалия (синдрома портальной гипертензии и холестатической желтухи)



Период выраженных клинических проявлений

В общем анализе крови:

- количество лейкоцитов от $50 \times 10^9/\text{л}$ до $100 \times 10^9/\text{л}$ и даже $200 \times 10^9/\text{л}$;
- резкое увеличение количества лимфоцитов до $100 \times 10^9/\text{л}$ или до 80-90% в лейкоцитарной формуле;
- клетки Боткина-Гумпрехта—- полуразрушенные ядра лимфоцитов;
- *нормохромная нормоцитарная анемия*
- тромбоцитопения;
- *увеличение СОЭ;*

Показатели лейкоцитарной формулы

Хронический лимфолейкоз

Лейкоциты (4 - 9*10 ⁹ /л)	юные (0%)	эоз (1-5)	баз (0-1)	п/я (1-6)	с/я (47-72)	л/ф (19-37)	мон (2-8)
88,2				2	16	81	1

Примерно у 50% больных ХЛЛ обнаруживается *нормохромная нормоцитарная анемия*.

Этиология:

- лейкозная инфильтрация костного мозга (обычно развивается через 3-7 лет от начала заболевания);
- появление антител класса IgG к эритроцитам (аутоиммунная гемолитическая анемия).
Гемолитическая анемия сопровождается неконъюгированной гипербилирубинемией и ретикулоцитозом;
- повышенное разрушение эритроцитов в селезенке;

Аутоиммунные осложнения

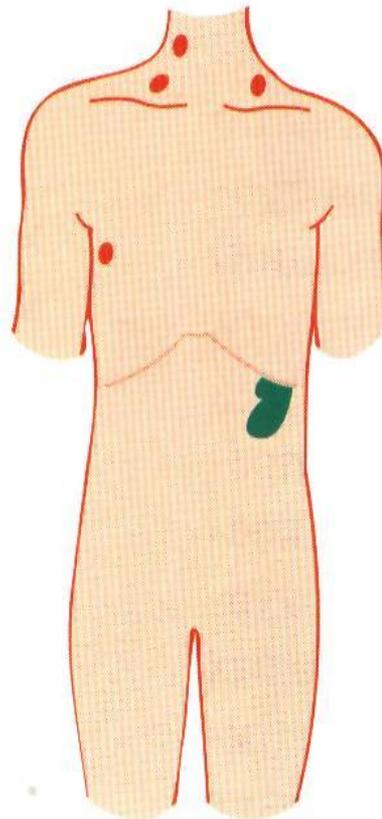
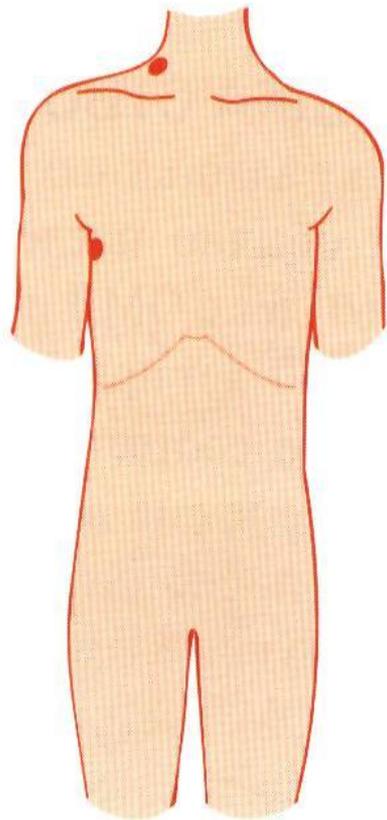
- Иммунная тромбоцитопения;
- Иммунная нейтропения;
- Паранеопластическая пузырчатка;

Терминальная стадия

- резким прогрессирующим ухудшением общего состояния;
- истощение;
- выраженная интоксикация;
- постоянная лихорадка;
- тяжелый инфекционно-воспалительные процессы с локализацией в различных органах и системах. (тяжелая генерализованная инфекция, пневмококковая, стафилококковая, стрептококковая пневмония, герпетическая инфекция и др).
- тяжелая почечная недостаточность;
- выраженная анемия;

Система клинических стадий хронического лимфолейкоза по Binet (1989)

Стадия	Клиническая характеристика	Средняя продолжительность жизни, мес
А	<ul style="list-style-type: none"> • Лимфоцитоз в крови и костном мозге • НЬ >100 г/л; количество тромбоцитов крови >100x 10⁹/л • Определяемое пальпаторно увеличение лимфоидной ткани <u>менее чем в 3 областях.</u> 	>120
В	<ul style="list-style-type: none"> • Лимфоцитоз в крови и костном мозге • НЬ ≥100 г/л; количество тромбоцитов крови ≥100x 10⁹/л • Определяемое пальпаторно увеличение лимфоидной ткани <u>в 3 областях и более.</u> 	61
С	<ul style="list-style-type: none"> • Лимфоцитоз в крови и костном мозге • НЬ <100 г/л; количество тромбоцитов крови <100x 10⁹/л • <u>Любое количество областей,</u> в которых пальпируется увеличенная лимфоидная ткань. 	32



T-клеточный вариант ХЛЛ







Диагностика

- 1) ОАК + лейкоцитарная формула:
 - Нормохромная нормоцитарная анемия
 - Тромбоцитопения
 - Лейкоцитоз за счет лимфоцитоза
 - Клетки Боткина -Губрехта
 - Увеличение СОЭ

Показатели лейкоцитарной формулы

Острый лейкоз

Лейкоциты (4 - 9*10 ⁹ /л)	юные (0%)	эоз (1-5)	баз (0-1)	п/я (1-6)	с/я (47-72)	л/ф (19-37)	мон (2-8)
50,5	<u>бласты</u> 43%	-	-	-	57	57	-
					или		

Хронический лимфолейкоз

Лейкоциты (4 - 9*10 ⁹ /л)	юные (0%)	эоз (1-5)	баз (0-1)	п/я (1-6)	с/я (47-72)	л/ф (19-37)	мон (2-8)
23,2		1	-	10	21	66	2

Основной диагностический критерий –
абсолютное количество лимфоцитов – **более**
 $5 \cdot 10^9/\text{л}$

```
ID: 000000006          22-06-10
OVWB                   08:46
                        Patient
                        Limits 1
WBC      5.1          x10^9/L      4.0    9.0
LY       33.0         %           19.0   37.0
MO       9.7         %           3.0    11.0
GR       57.3         %           47.0   72.0
LY#      1.4          x10^9/L      1.2    3.4
MU#      0.4          x10^9/L      0.1    0.6
GR#      2.3          x10^9/L      1.4    6.5
RBC      5.35         x10^12/L     3.70   5.60
Hgb      142.         g/L          120.   160.
Hct      35.9         %           35.0   60.0
MCV      92.2         fL           80.0   99.9
MCH      30.4         pg           27.0   31.0
MCHC     362.         g/L          330.   370.
RDW      13.7         %           11.6   13.7
Plt      271.         x10^9/L     180.   320.
MPV      9.0         fL           7.8    11.0
Pct      .199         %           0.190  0.360
PDW      17.0         %           15.5   17.1
```

W-3

RACK & POS. :
SAMPLE ID:

NAME: TEST	RESULT	ABN	NORMALS	UNITS
WBC	7.0		(4 - 9)	10e9/L
RBC		5.74	(3.9 - 5.0)	10e12/L
HGB		79	(120 - 160)	g/L
HCT		30.4	(36 - 48)	%
MCV		53.1	(80 - 99)	fL
MCH		13.8	(27 - 31)	pg
MCHC		260	(300 - 380)	g/L
CHCM		264	(300 - 380)	g/L
CH	13.8		(-)	pg
RDW		20.9	(12.0 - 15.5)	%
HDW		34.2	(22 - 32)	g/L
PLT	333		(150 - 400)	10e9/L
MPV	8.3		(7.2 - 11.1)	fL
%NEUT		27.9	(48 - 78)	%
%LYMPH		60.2	(19 - 37)	%
%MONO	6.1		(3 - 11)	%
%EOS	2.1		(0.5 - 5)	%
%BASO	0.8		(0 - 1)	%
%LUC	3.0		(0 - 4)	%
%NRBC	*****			
#NEUT		2.0	(2.04 - 5.8)	10e9/L
#LYMPH		4.2	(1.2 - 3)	10e9/L
#MONO	0.4		(0.09 - 0.6)	10e9/L
#EOS	0.1		(0.02 - 0.3)	10e9/L
#BASO		0.1	(0 - 0.065)	10e9/L
#LUC	0.2		(0 - 0.4)	10e9/L
#NRBC	*****			
%RETIC	1.88		(0.5 - 2.5)	%
#RETIC	107.7		(22 - 139)	10e9/L
MCVr		84.7	(101 - 119)	fL
CHCMr		205	(230 - 290)	g/L
CHr		17.2	(25 - 30)	pg
ANISO		++		
MICRO		+++		
HC-VAR		+		
HYPO		+++		
RBCE		+		

%NEUT		27.9	(48	- 78)	%
%LYMPH		60.2	(19	- 37)	%
%MONO	6.1		(3	- 11)	%
%EOS	2.1		(0.5	- 5)	%
%BASO	0.8		(0	- 1)	%
%LUC	3.0		(0	- 4)	%
%NRBC	*****					

#NEUT		2.0	(2.04	- 5.8)	10e9/L
#LYMPH		4.2	(1.2	- 3)	10e9/L
#MONO	0.4		(0.09	- 0.6)	10e9/L
#EOS	0.1		(0.02	- 0.3)	10e9/L
#BASO		0.1	(0	- 0.065)	10e9/L
#LUC	0.2		(0	- 0.4)	10e9/L
#NRBC	*****					

Критерии диагноза (1)

- Лимфоцитарная лимфома/хронический лимфолейкоз характеризуется гетерогенной экспрессией CD20, коэкспрессией CD5, CD23, CD43- ИФТ
- Главным цитогенетическим маркером, непосредственно влияющим на выбор терапии, является делеция 17p. Рекомендуется проводить скрининг на делецию 17p у всех больных, имеющих показания к началу терапии.- цитогенетика.

Критерии диагноза (2)

- Для постановки диагноза хронического лимфолейкоза требуется анализ крови и иммунофенотипическое исследование.
- Диагноз устанавливается при выявлении **более 5000 клональных В-лимфоцитов в 1 мкл периферической крови**.

Диагностика

Имунофенотипирование лимфоцитов!!!! – ведущий метод диагностика – определение – CD- кластеров на поверхности лимфоцитов.

- Исследование крови или других жидких сред (ликвор) – методом проточной цитофлюориметрии;
- Исследование костного мозга, лимфатического узла - методом иммуногистохимии

Эти методы дифдиагностики ХЛЛ от других лимфопролиферативных заболеваний.

Иммунофенотипирование лимфоцитов

Проточная цитометрия



Субпопуляции лимфоцитов
периферической крови

Субтипы лимфоцитов

В-ЛИМФОЦИТЫ



ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ

Т ЛИМФОЦИТЫ



Клетки хелперы

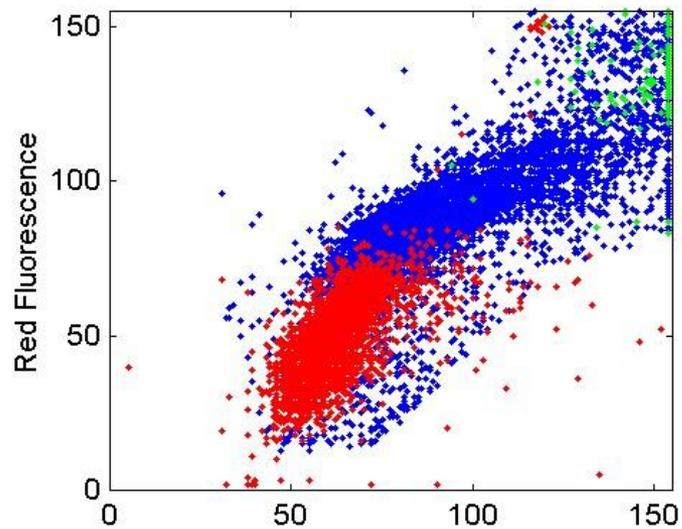
Помогают В-Лимфоцитам
отвечать на сигнал
Помогают цитотоксическим
лимфоцитам уничтожать
инфицированные
клетки

Цитотоксические клетки

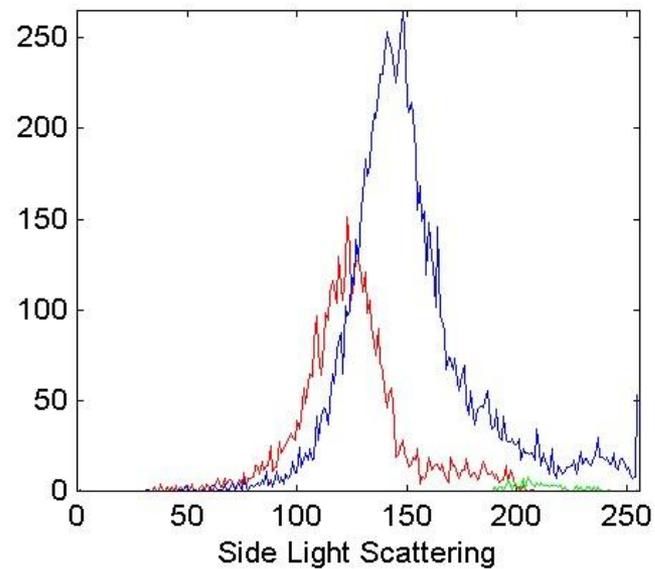
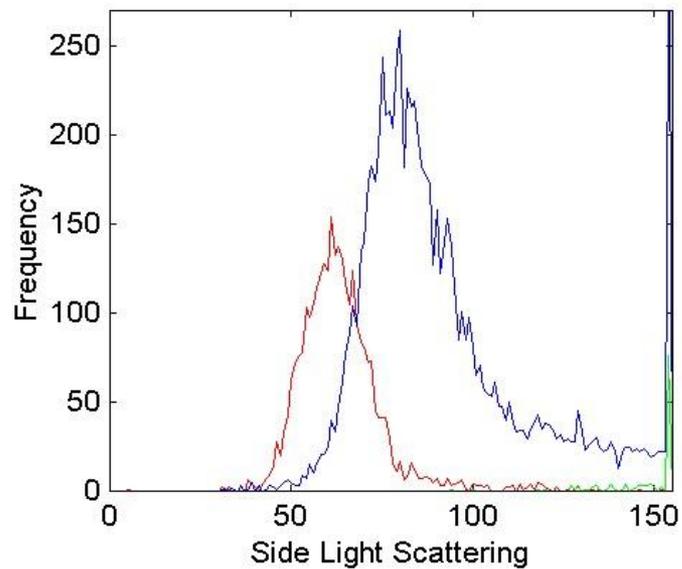
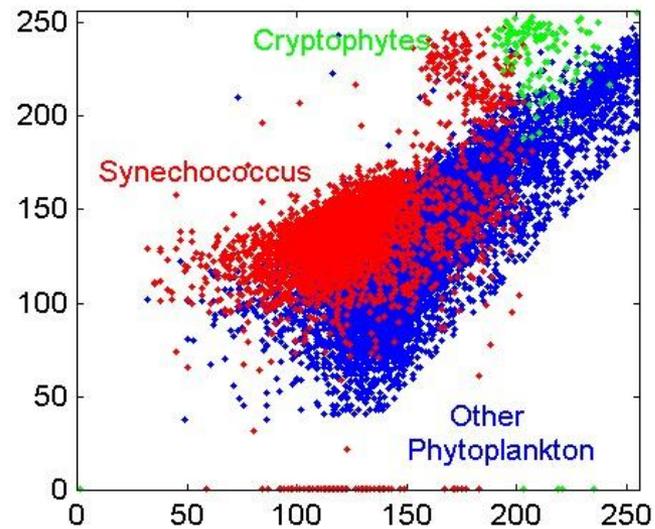
Ответственны за
уничтожение
инфицированных и
опухолевых клеток

КЛЕТОЧНЫЙ ИММУНИТЕТ

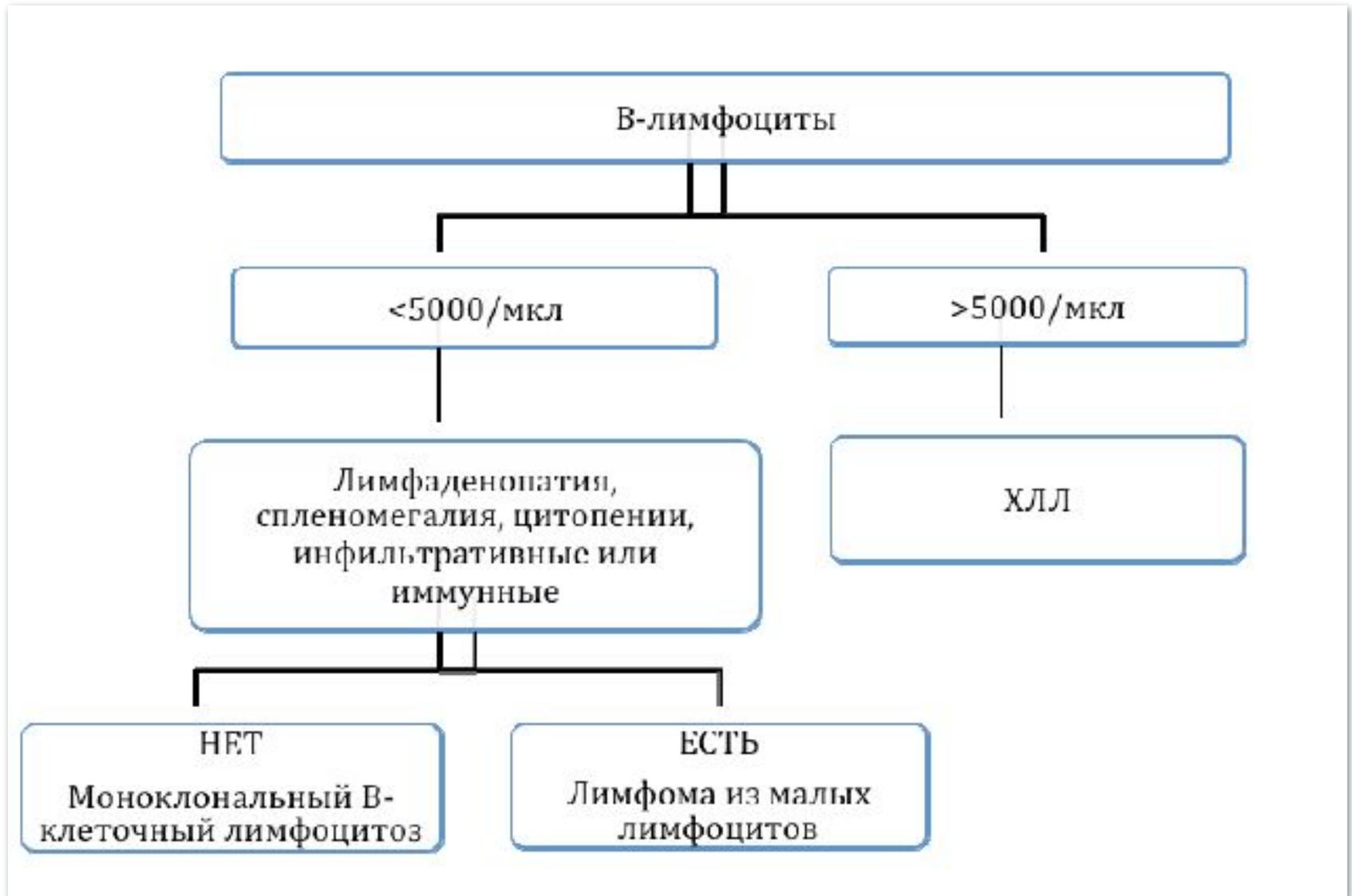
Conventional FCM



In situ FCM



Клиническое значение фракций лейкоцитов (1)



Диагностика

- Биохимический анализ крови:

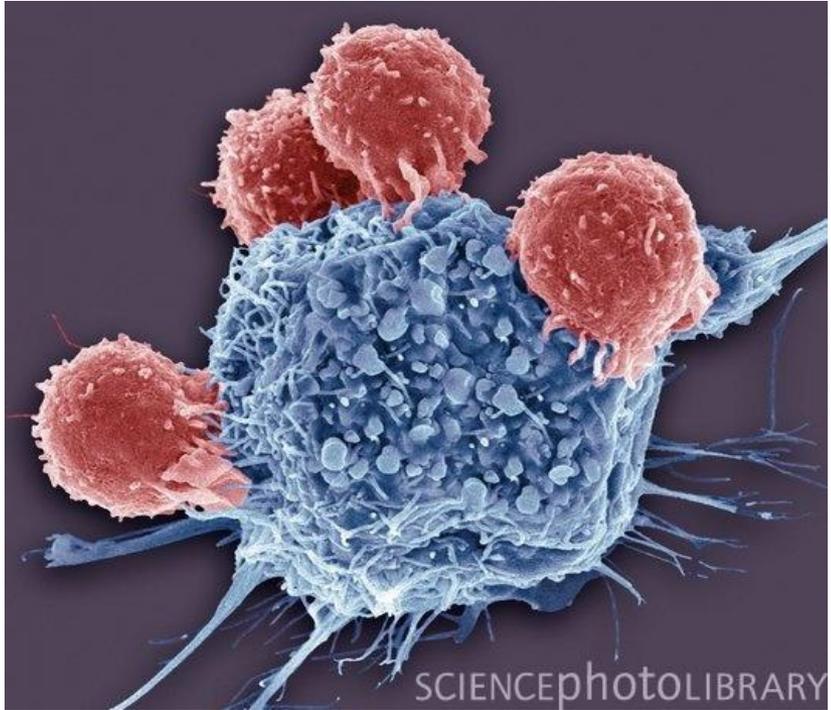
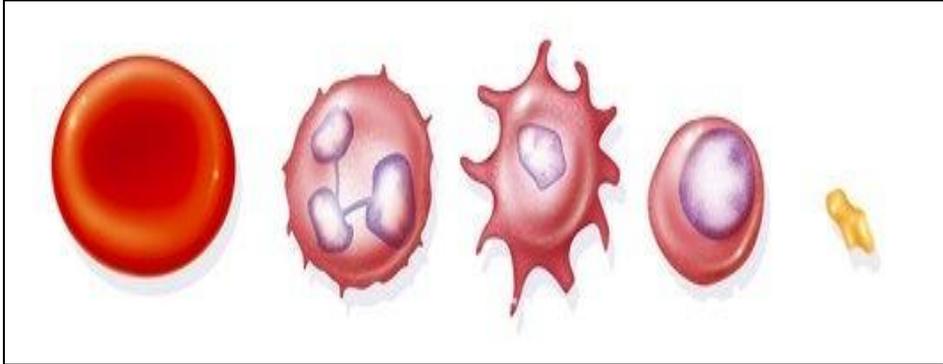
*определение содержания белка, белковых фракций, билирубина, аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, **ЛДГ**, железа, креатинина, мочевины.*

- Иммунологический анализ крови: реакция Кумбса (для исключения гемолиза)
- Стерильная пункция.
- Трепанобиопсия (по показаниям, в редких случаях).

6. Цитогенетический анализ клеток крови и костного мозга.
7. Биопсия периферических лимфоузлов с проведением цитологического исследования и ИГХА.
8. Рентгенография и томография легких для выявления увеличенных внутригрудных лимфоузлов.
9. УЗИ органов брюшной полости и почек.
10. КТ органов брюшной полости.

- **Стернальная пункция:**

- Выраженная лимфоидная инфильтрация. Лимфоциты составляют более 30% (иногда 50-60% и даже больше) от общего количества миелокариоцитов.
- Значительное уменьшение количества клеток гранулоцитарного ряда.



Ведущие критерии диагноза

- Возраст старше 55-60 лет;
- Увеличение л/ узлов сверху –вниз;
- Лейкоцитоз, лимфоцитоз;
- Определённый набор CD- рецепторов;

Требования к формулировке диагноза

1. Стадия по классификации Binet указывается на текущий момент.
2. Указание на наличие высокого риска (наличие делеции 17p, мутаций TP53).
3. Информация о предшествующей терапии
4. Фаза: без показаний к терапии, ремиссия, ранний рецидив, поздний рецидив (первый, второй, n-ный), прогрессирование
5. Осложнения

Пример формулировки диагноза

- ХЛЛ, стадия А, без показаний к терапии.
- ХЛЛ, стадия В, массивная абдоминальная лимфаденопатия, высокий риск.
- ХЛЛ, стадия В, состояние после 6 курсов FC, ремиссия.
- ХЛЛ, стадия А, состояние после терапии хлорамбуцилом, прогрессирование.
- ХЛЛ, стадия С, аутоиммунная гемолитическая анемия II степени тяжести.
- ХЛЛ, стадия С, состояние после 5 курсов FCR, 6 курсов R-CHOP, монотерапии алемтузумабом, третий рецидив. Аспергиллез легких.

Лечение

- режим
- цитостатическая терапия
- лечебный лимфоцитоз
- лучевая терапия
- СПЛЕНЭКТОМИЯ
- ГКС
- лечение инфекционных осложнений

Тактика ведения

- 1) Верификация диагноза > наблюдение (месяцы, годы). Контроль ОАК – 1 раз в месяц – **только при стадии А по Binet.**
- 2) Прогрессирование > монотерапия – несколько месяцев;
- 3) Полихимиотерапия – длительность зависит от возраста, сопут.патологии.

Показания к цитостатической терапии (1)

1. Один или более симптомов интоксикации:
 - потеря веса $>10\%$ массы тела за 6 месяцев (если пациент не принимал меры к похуданию);
 - слабость (ECOG ≥ 2 , нетрудоспособность);
 - субфебрильная лихорадка без признаков инфекции;
 - ночные поты, сохраняющиеся более месяца без признаков инфекции.
2. Нарастающая анемия и/или тромбоцитопения, обусловленная инфильтрацией костного мозга.

Показания к цитостатической терапии (2)

3. Аутоиммунная анемия и/или тромбоцитопения, резистентные к преднизолону.
4. Большие размеры селезенки (>6 см ниже реберной дуги), явное увеличение органа.
5. Массивная и нарастающая лимфаденопатия.
6. Время удвоения лимфоцитов (ВУЛ) менее 6 месяцев.

%NEUT		27.9	(48	- 78)	%
%LYMPH		60.2	(19	- 37)	%
%MONO	6.1		(3	- 11)	%
%EOS	2.1		(0.5	- 5)	%
%BASO	0.8		(0	- 1)	%
%LUC	3.0		(0	- 4)	%
%NRBC	*****					
#NEUT		2.0	(2.04	- 5.8)	10e9/L
#LYMPH		4.2	(1.2	- 3)	10e9/L
#MONO	0.4		(0.09	- 0.6)	10e9/L
#EOS	0.1		(0.02	- 0.3)	10e9/L
#BASO		0.1	(0	- 0.065)	10e9/L
#LUC	0.2		(0	- 0.4)	10e9/L
#NRBC	*****					

Оценка ответа на лечение при хроническом лимфолейкозе

	ПР	ЧР	Прогрессирование
Параметры, определяющие объем опухоли			
Лимфаденопатия	Нет > 1,5 см	Уменьшение $\geq 50\%$	Увеличение $\geq 50\%$
Гепатомегалия	Нет	Уменьшение $\geq 50\%$	Увеличение $\geq 50\%$
Спленомегалия	Нет	Уменьшение $\geq 50\%$	Увеличение $\geq 50\%$
Лимфоциты крови	$< 4 \times 10^9/\text{л}$	Уменьшение $\geq 50\%$ от исходного	Увеличение $\geq 50\%$ от исходного
Костный мозг	Нормоклеточный, < 30% лимфоцитов, нет нодулярного поражения. При гипоклеточном костном мозге – ПР неуточненная	Уменьшение костномозгового инфильтрата или нодулярного поражения на 50%	
Параметры, определяющие функциональную способность костного мозга			
Тромбоциты	$> 100 \times 10^9/\text{л}$	$> 100 \times 10^9/\text{л}$ или повышение $\geq 50\%$ от исходного	Снижение $\geq 50\%$ от исходного по причине ХЛЛ
Гемоглобин	> 11 г/дл	> 11 г/дл или повышение $\geq 50\%$ от исходного	Снижение ≥ 2 г/дл от исходного по причине ХЛЛ
Нейтрофилы	$> 1,5 \times 10^9/\text{л}$	$> 1,5 \times 10^9/\text{л}$ или повышение $> 50\%$ от исходного	

Моноterapia:

- Хлорамбуцил (лейкеран) - таб по 2 мг. - Противоопухолевое средство, алкилирующее соединение.
- Бендамустин – препарат для в/в введения. Противоопухолевое средство с алкилирующей активностью.

Схемы полихимиотерапии

- ЦВП:
циклофосфан+винкристин+преднизолон;
- СНОР:
циклофосфан+адриамицин+винкристин+
преднизолон;
- ВАМП: винкристин+метотрексат+6-
меркаптопурин+преднизолон;
- ЦВАМП: ВАМП+циклофосфан.

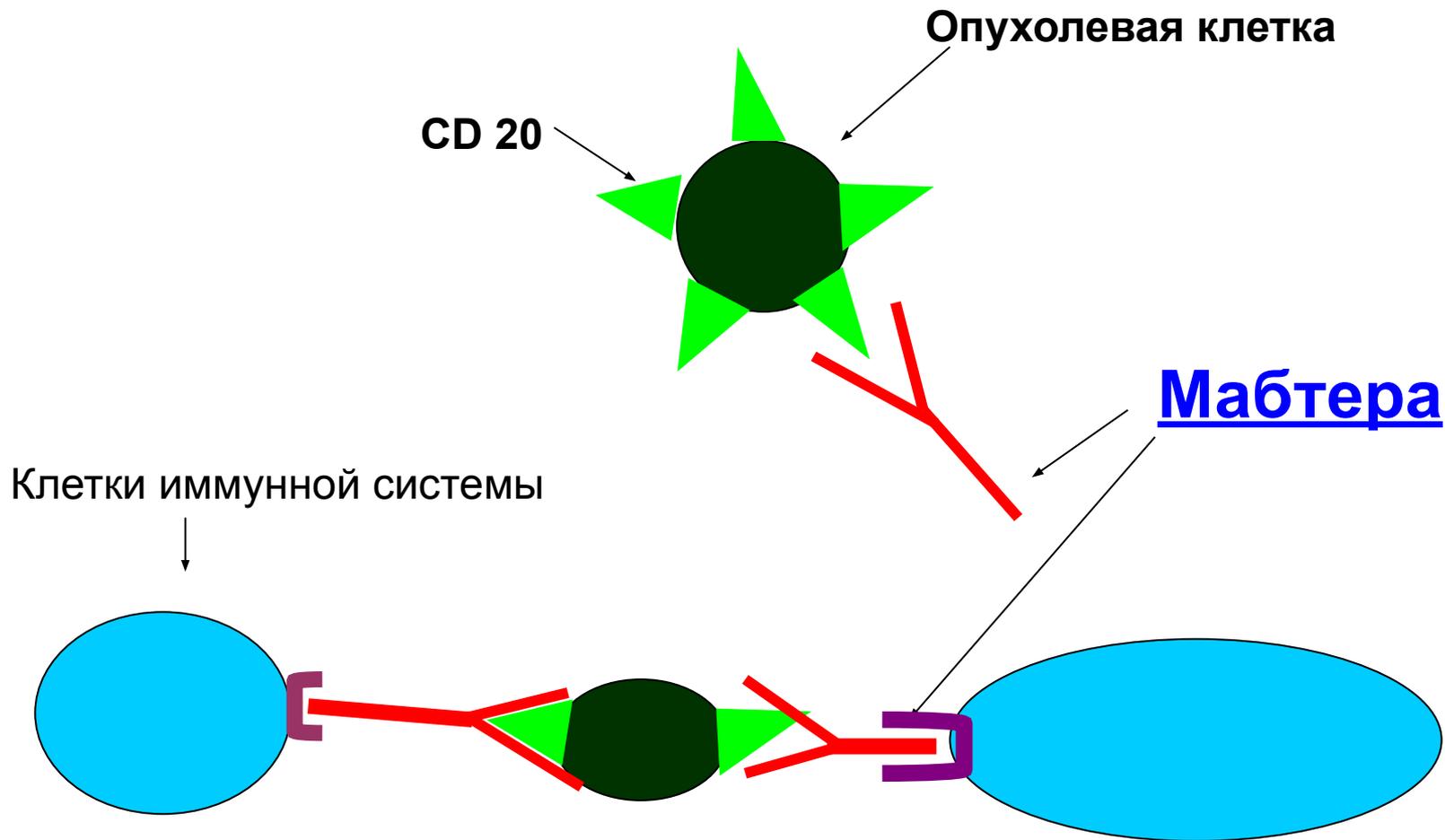
Современные подходы к терапии ХЛЛ

- Ритуксимаб (Мабтера) -
моноклональное антитело к антигену
CD 20.

Вызывает:

- апоптоз в клетках лимфомы и нормальных лимфоцитах, которые экспрессируют антиген CD 20.
- обладает синергическим взаимодействием как с химиопрепаратами, так и глюкокортикоидами,
- обеспечивает сенсibiliзацию химиорезистентных клеточных линий

Механизм действия Mabтеры



- **Принципиальное отличие от препаратов химиотерапии – избирательное повреждение только клеток-мишеней при минимальном негативном влиянии на нормальные ткани.**
- **По структуре Mabтера относится к иммуноглобулину класса G1;**
- **В среднем после окончания лечения препарат определяется в организме до 4-6 мес;**
- **Перед началом терапии проводится премедикация: 1 г парацетамола внутрь за 30 мин до инфузии и 20-40 мг димедрола в/в непосредственно перед введением.**

Наиболее перспективные комбинации сочетание:

- ритуксимаба с флударабином (**режим FR**)
- флударабином и циклофосфамидом (**режим RFC**)

Общая эффективность терапии составила 87%, при этом ПР были достигнуты у 33% больных и ЧР у 55% больных.

Хронический лимфолейкоз

- Ранее использовались схемы CHOP, M2.

В настоящее время:

R – ритуксимаб (мабтера)-375 мг/м² в 1 й день – на один цикл **около 90 000 руб * 2 = 180 000 руб**

F – флударабин – 25 мг/м² в 2, 3, 4 й день – на один цикл **около 50 000 руб * 2 = 100 000 руб**

C – цклофосфан – 300 мг/м² в 2, 3, 4 й день – **500 руб**

Перерыв 4 недели – проводится 6-8 циклов

Лимфоцитоз: применяется при гиперлейкоцитозе (более $200 \cdot 10^9/\text{л}$), анемии, тромбоцитопении, а также при резистентности к цитостатической терапии.

Лучевая терапия: проводится при резко выраженном увеличении отдельных групп лимфоузлов и селезенки, а также генерализованной лимфоаденопатии.

Спленэктомия:

- нет эффекта от цитостатической терапии и лучевой терапии, вызывающая выраженный болевой синдром и компрессию окружающих органов;
- частые инфаркты селезенки;
- варианты заболевания, протекающие с преимущественным увеличением селезенки;
- аутоиммунная гемолитическая анемия и тромбоцитопения, не поддающаяся терапии ГКС;

Лечение ГКС

- гемолитическая анемия и тромбоцитопения;
- сублейкемический вариант ХЛЛ, протекающий со значительным увеличением лимфоузлов, печени, селезенки, когда невозможно использовать лучевую или цитостатическую терапию;
- цитопения, вследствие цитостатической терапии

Симптоматическая терапия

Состояния протекающие с лимфаденопатией:

1. Инфекционные заболевания:

- 1.1. Вирусные (инфекционный мононуклеоз, вирусный гепатит, цитомегаловирусная инфекция, опоясывающий лишай, краснуха, ВИЧ-инфекция).
- 1.2. Бактериальные (бруцеллез, листериоз, филиноз, стафилококковая, стрептококковая, сальмонеллезная, бруцеллезная инфекция и др.).
- 1.3. Глубокие микозы — кокцидиоз, гистоплазмоз.
- 1.4. Хламидийные (трахома, паховая лимфогранулема).
- 1.5. Микобактериальные (туберкулез, лепра).
- 1.6. Вызванные спирохетами (сифилис, лептоспироз).
- 1.7. Паразитарные (токсоплазмоз).

2. Диффузные болезни соединительной ткани (СКВ, РеА, дерматомиозит).

3. Метастазы солидных опухолей (меланома, семинома, рак легкого, молочной железы, почек, предстательной железы, опухоли головы и шеи).

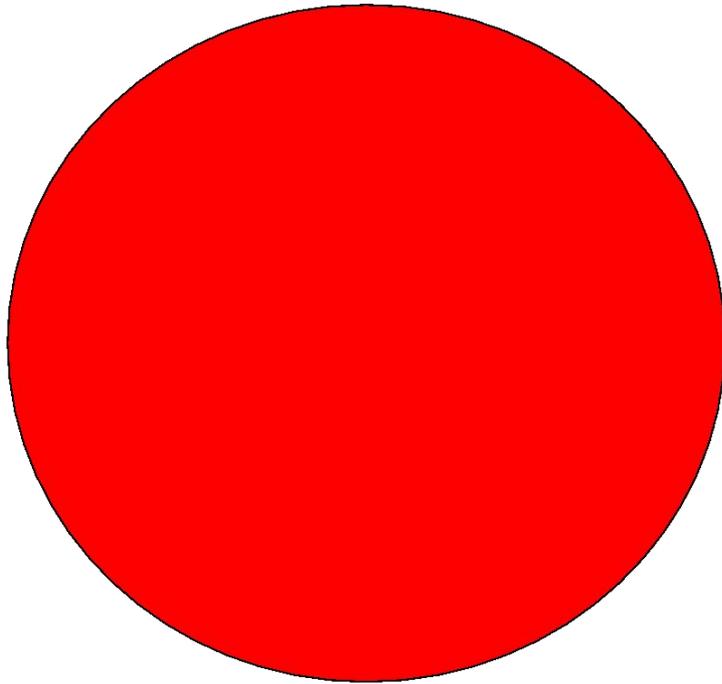
Апластическая анемия

Апластическая (гипопластическая) анемия – это заболевание для которого характерны:

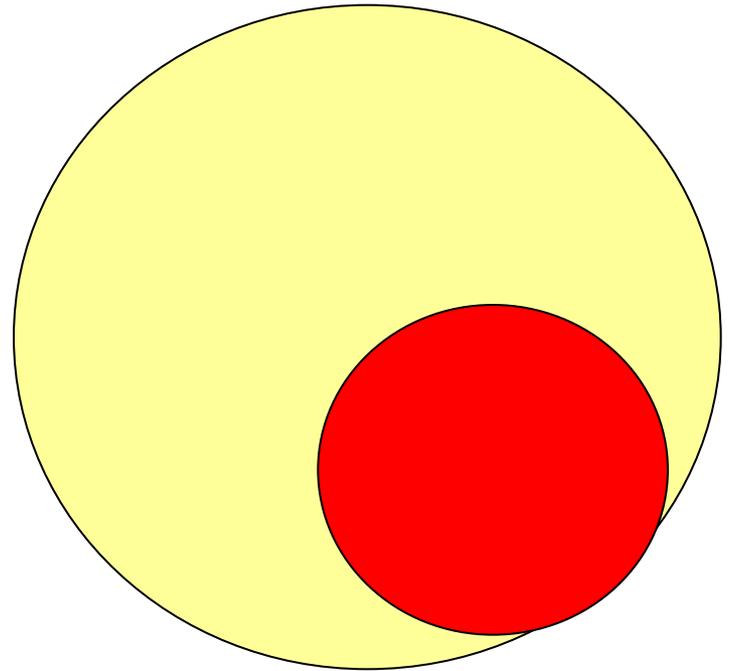
- качественные и количественные изменения стволовых клеток гемопоэза,**
- развивающиеся под влиянием большого количества эндогенных и экзогенных факторов и характеризующееся уменьшением (до полного отсутствия) клеток крови с замещением клеток костного мозга жировыми и с развитием панцитопении в периферической крови.**

Механизм развития анемии

Костный мозг в норме



Костный мозг – при анемии



Классификация апластической анемии

Патогенетическая

Анемии, связанные с костномозговой недостаточностью.

- Гипопластическая (апластическая) анемия.

-Рефрактерная анемия при миелодиспластическом синдроме.

Классификация анемии (продолжение)

Морфологическая

I.) Нормоцитарная анемия (диаметр эритроцитов 7.2-7.5 мкм)

- Недавняя кровопотеря
- Значительное увеличение объема плазмы (беременность, гипергидратация)
- Гемолиз эритроцитов
- Гипо- и апластическая анемия
- Инфильтративные изменения в костном мозге (лейкемия, множественная миелома, миелофиброз)
- Эндокринная патология (гипотиреоз, надпочечниковая недостаточность)
- Различные хронические заболевания
- Болезни почек
- Цирроз печени

Классификация анемии (продолжение)

По цветовому показателю:

I. Анемия нормохромная

- Анемия при хронической почечной недостаточности.
- Анемия при гипофизарной недостаточности.
- **Гипопластическая (апластическая) анемия.**
- Анемия при миелодиспластическом синдроме.
- Лекарственная и лучевая цитостатическая болезнь.
- Анемия при злокачественных новообразованиях и гемобластозах.
- Анемия при системных заболеваниях соединительной ткани.
- Анемия при хроническом активном гепатите и циррозе печени (кроме хронической постгеморрагической анемии).
- Гемолитическая анемия (кроме талассемии).

- Острая постгеморрагическая анемия.

Эпидемиология

- Встречается редко- 4-13 случаев в год на 1 млн. жителей (по разным странам);
- Два пика заболеваемости: 20 (воздействие вирусов) и 65 лет (химические вещества);

В Китае и Юго – Восточной Азии – распространенность в 3-4 раза выше других регионов.

Этиология

- Экзогенные факторы:
 - Ионизирующее излучение;
 - Токсическое действия (органические растворители и т.д);
 - Лекарственные препараты
 - сульфаниламиды
 - антитериоидные (мерказолил)
 - гипотензивные (каптоприл, эналаприл, допегит)
 - НПВП
 - цитостатики
 - антибиотики
 - Идиосинкрозия (повышенная чувствительность);
 - Вирусные заболевания (гепатит, герпес, ЦМВ и.т.д)

Этиология продолжение

- Эндогенные:

- Аутоиммунные процессы и заболевания
- Гипофункция щитовидной железы
- Беременность
- Генетическая предрасположенность

Иммунный процесс зависит от степени реактивности: нормо-, гипо – или гиперреакция.

АА – при лечении в течение 8 лет и более у 75% больных переходит в один из гемобластозов.

В настоящее время в основе развития АА лежит мутация стволовой клетки.

Гипофункция иммунной системы → лейкоз

Нормофункция → дефект элиминируется;

Гиперфункция → будет заблокирована как матированная клетка, так и нормальные клетки костного мозга;

Патогенез

1. Внутренний дефект стволовой клетки крови
2. Иммунная реакция на гемопозитическую ткань.
3. Дефект поддерживающей функции микроокружения.
4. Наследственный генетический дефект ;

Пути реализации патогенетических механизмов

1. Укорочение продолжительности жизни эритроцитов;
2. Снижение утилизации железа костным мозгом;
3. Снижение скорости синтеза клеток в костном мозге;
4. Внутрикостномозговой гемолиз;

Классификация по механизму развития

- Наследственные
- Приобретенные
- Иммунные

Клинические проявления апластической анемии

- Анемический синдром
- Геморрагический синдром
- Иммунодефицит
- Синдром интоксикации

Клиника

Классический анемический синдром (гипоксия):

- Слабость
- Головокружение
- Тахикардия
- Шум в ушах
- Мелькание мушек перед глазами
- Одышка
- Сонливость
- Обморочные состояния

Клиника

Гемаррогический синдром:

В норме тромбоциты: $180-320^* 10^9/\text{л}$

- **60-50*** $10^9/\text{л}$ – нет проявлений
- **49-20*** $10^9/\text{л}$ – только увеличение длительности кровотечения при повреждениях;
- **ниже 20*** $10^9/\text{л}$ – самопроизвольные кровотечения и гематомы без внешних воздействий.

Степень тромбоцитопении

- 150- 50 *10⁹/л – легкой степени;
- 49-20*10⁹/л – средней степени
- Ниже 20*10⁹/л – тяжелой степени

Клиника

Иммунодефицит:

Функции лейкоцитов:

- нейтрофилы – фагоцитоз, цитотоксический эффект, синтез провоспалительных цитокинов (преимущественно клеточный иммунитет);
- базофилы – очищение организма от большого количества биологически активных веществ, повреждающих организм (особенно при аллергических реакциях);
- эозинофилы – фагоцитоз, инактивация продуктов, выделяемых эозинофилами (повышение при всех аллергических состояниях, а также в период выздоровления после тяжелого инфекционного процесса);
- моноциты (макрофаги) – фагоцитоз, противоинфекционный и противораковый иммунитет, синтез цитокинов;
- лимфоциты – выработка АТ (гуморальный иммунитет),

Программа обследования

- 1) Общий анализ крови
- 2) Развернутая иммунограмма
- 3) Общий анализ мочи
- 4) Стернальная пункция
- 5) **Трепанобиопсия – основной метод для верификации диагноза.**
- 6) Дополнительные исследования в зависимости от причины анемии

- **Основные критерии диагноза апластической анемии:**

трехростковая цитопения:

- анемия (Hb менее 110 г/л)
- гранулоцитопения (менее $2,0 \cdot 10^9$ /л)
- тромбоцитопения (менее $100,0 \cdot 10^9$ /л)

- **аплазия костного мозга:**

Снижение клеточного состава костного мозга, отсутствие мегакариоцитов, преобладание жирового костного мозга над деятельным в биоптате подвздошной кости.

Критерии тяжести апластической анемии

- **Нетяжелая:**
 - гранулоцитопения более $0,5 \cdot 10^9 / \text{л}$;
- **тяжелая апластическая анемия:**
 - нейтрофилы – менее $0,5 \times 10^9 / \text{л}$
 - тромбоцитопения – до $20,0 \times 10^9 / \text{л}$
 - ретикулоциты – до $20,0 \times 10^9 / \text{л}$
- **очень тяжелая апластическая анемия:**
 - гранулоцитопения - менее $0,2 \times 10^9 / \text{л}$
 - тромбоцитопения - менее $20,0 \times 10^9 / \text{л}$
 - в сочетании с аплазией костного мозга в биоптате подвздошной кости.

Лечение

- 1) **Поиск и устранение этиологических факторов;**
- 2) ГКС;
- 3) При иммунном генезе – цитостатики;
- 4) Трансфузия компонентов крови
- 5) Лечение колонийстимулирующими факторами
- 6) Пересадка костного мозга;
- 7) Посиндромное лечение (геморрагический, лейкопения)

Комбинированная терапия

- Антитимоцитарный глобулин (АТГ)
- через 2 недели от начала курса АЛГ/АТГ после купирования симптомов сывороточной болезни начинается терапия циклоспорином А (СуА), курс лечения продолжается не менее 12 месяцев.
- Доза циклоспоринона – 10 мг/кг
- Через 3 , 6 месяцев от начала иммуносупрессивной терапии при отсутствии положительной клинико-гематологической динамики – спленэктомия

Атгам

(Antilymphocyte immunoglobulin (horse))

Форма выпуска:

Раствор для инъекций:

1 мл 1 амп. 50 мг 250 мг

5 мл - ампулы (5) - пачки картонные.

Особенности фармакотерапии ГКС (преднизалон)

Расчет дозы:

Легкая степень тяжести - 0,3-0,5 мг/кг/сут

Средняя степень тяжести - 0,5-0,7 мг/кг/сут

Тяжелая степень тяжести - 0,7-1,0 мг/кг/сут

Распределение в течение дня:

утро : обед : вечер – 3: 2 : 1.

Обязательно после еды, запивать стаканом
ВОДЫ

Пульс – терапия ГКС

Пульс – терапия – введение больших доз ГКС для обрыва высокой степени активности иммунного процесса.

Метилпреднизалон (метипред, солу-медрол):
по 1000 мг в\в капельно ежедневно в течение 3-х дней подряд, с последующим переходом на поддерживающую дозу таблетированного ГКС (преднизалон -5 – 15 мг/сут)

Специфические побочные действия ГКС

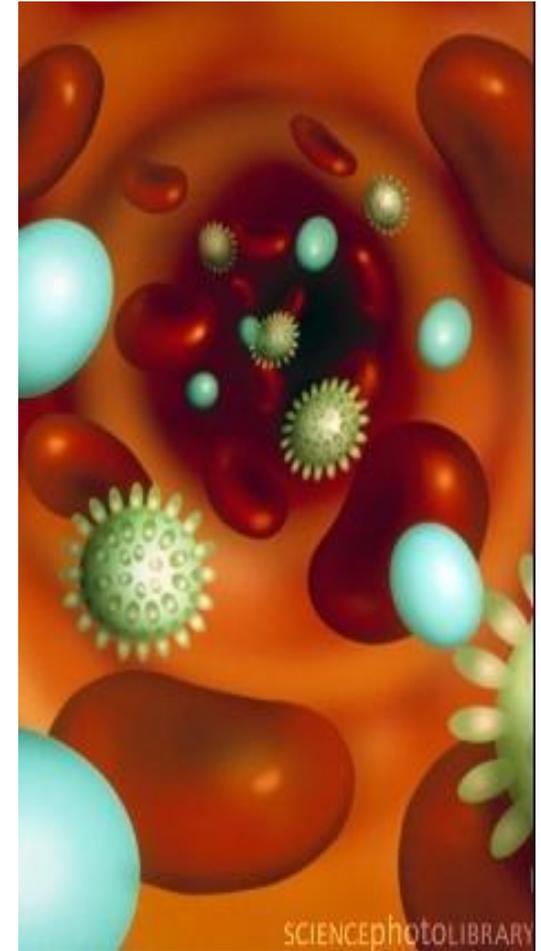
- Ульцерогенное действие на всем протяжении ЖКТ;
- Объем зависимая АГ;
- Стероидный сахарный диабет;
- Остеопороз;
- Повышение чувствительности рецепторов к КА
- При очень больших дозах (80 – 90 мг/сут – per os – развитие психозов;

Полная ремиссия:

- гемоглобин $> 100,0$ г/ л
- гранулоциты $> 1,5 \times 10^9/$ л
- тромбоциты $> 100,0 \times 10^9/$ л
- отсутствие потребности в гемотрансфузиях.

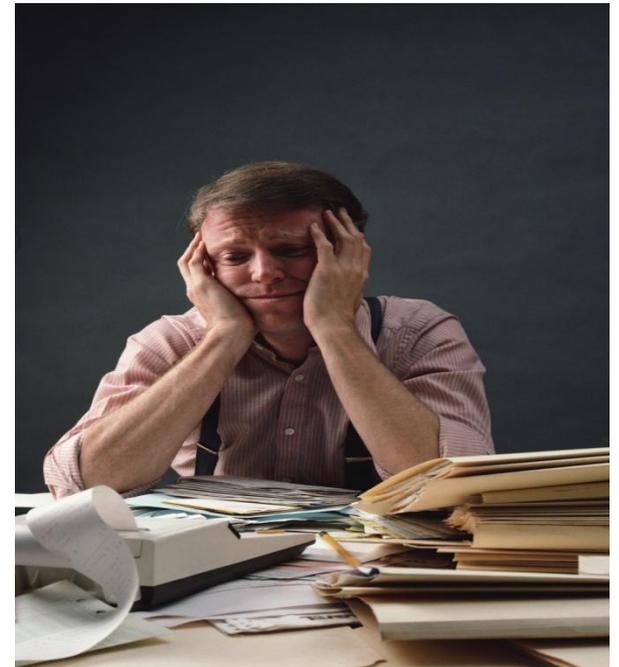
Компоненты крови:

- Эритроцитарная масса
- Отмытые эритроциты
- Свежезамороженная плазма
- Тромбоконцентрат
- Лейкоцитраная масса
- Концентрат нативной плазмы
- Криоприципитат



**«Знание только тогда знание,
когда оно приобретено
усилиями своей мысли,
а не памятью».**

Л.Н. Толстой



«Три пути ведут к знанию:

-путь размышления - это путь самый
благородный,

-путь подражания - это путь самый легкий

-путь опыта - это путь самый горький».



*Конфуций (551 — 479 до н. э.) —
китайский философ*

«Нет ничего опасней неполного знания».

Английская пословица

Реланиум: противопоказания

- закрытоугольная глаукома;
- миастения;
- **тяжелая хроническая дыхательная недостаточность;**
- ночное апноэ;
- **хроническая дыхательная недостаточность с гиперкапнией;**
- тяжелый абстинентный синдром;
- выраженные нарушения функции печени;
- выраженные нарушения функции почек;