

A microscopic view of numerous red blood cells (erythrocytes) against a deep red background. The cells are biconcave discs, appearing as lighter red or orange-yellow rings with darker centers. They are scattered throughout the frame, some in sharp focus and others blurred, creating a sense of depth.

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:

Анемия1.987.300.000

 **до 90% случаев анемии вызваны дефицитом железа**

Дефицит железа3.580.000.000

 **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%).**

Поступление железа с пищей

Всасывание в
12-перстной кишке
(1 - 2 мг в сутки)

Утилизация

Утилизация

Трансферрин
плазмы крови
3 мг

Мышцы
(миоглобин)
300 мг

Костный мозг
300 мг

Гемоглобин
эритроцитов
1800 мг

ЖЕЛЕЗО
ЗАПАСОВ

ПЕЧЕНЬ
1000 мг

МАКРОФАГИ
ретикулоэндотелиальной
системы
600 мг

Слущивание эпителия кожи
Потеря эпителия ЖКТ
МЕНСТРУАЦИИ
Другие кровопотери
1 - 2 мг в сутки

ПОТЕРИ ЖЕЛЕЗА

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, лечение гемофилией, дефицитом витамина В₁₂ 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;
- В₁₂ - дефицитная анемия, леченная витамином В₁₂.

4. Нарушение транспорта железа (гипопропротеинемии 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

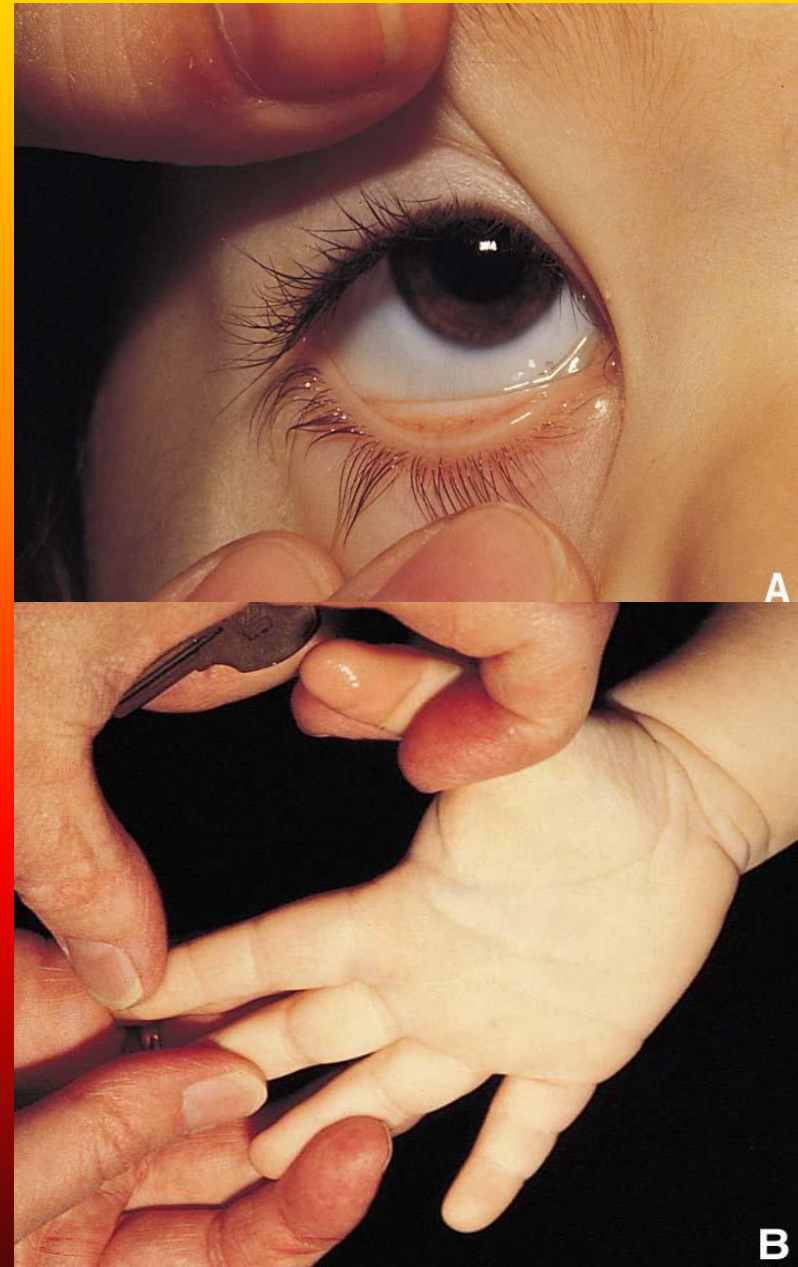
Проявления зависят от глубины анемии и скорости ее развития:

- 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



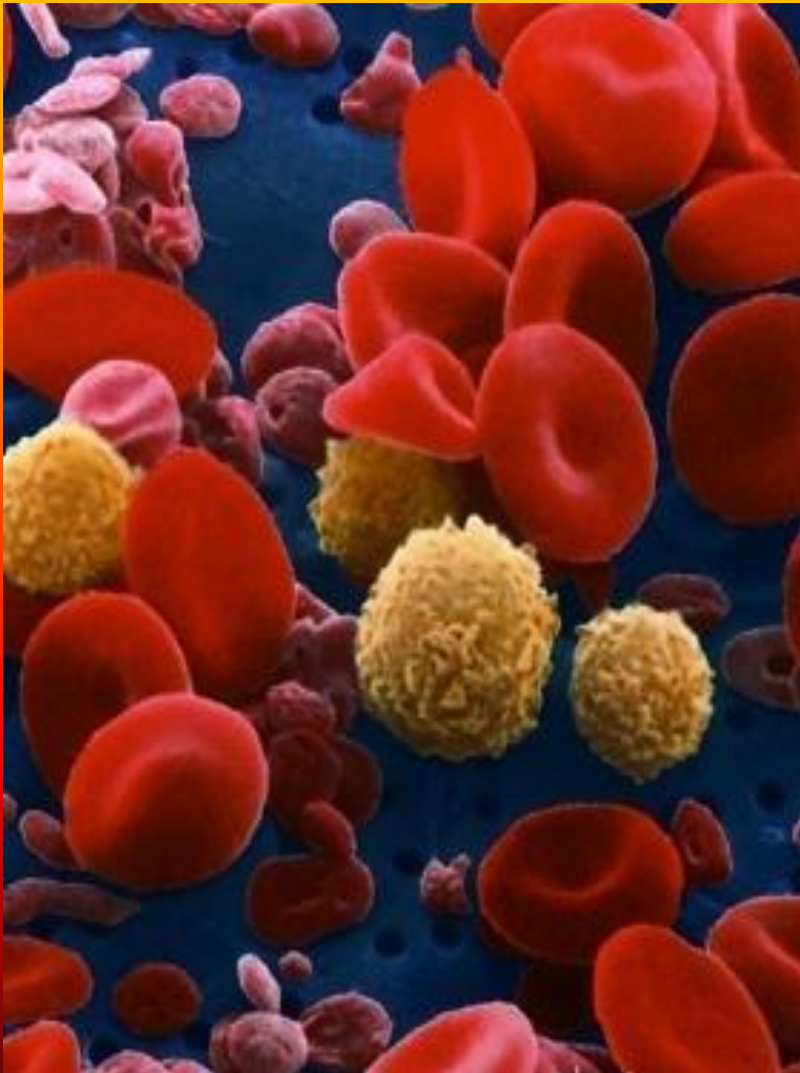
Койлонихии



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

ЖДА



низкий цветовой показатель



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**

гипохромия эритроцитов, микроцитоз;



Анизоцитоз, пойкилоцитоз, гипохромия



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
кровь, ФЭГДС, коло



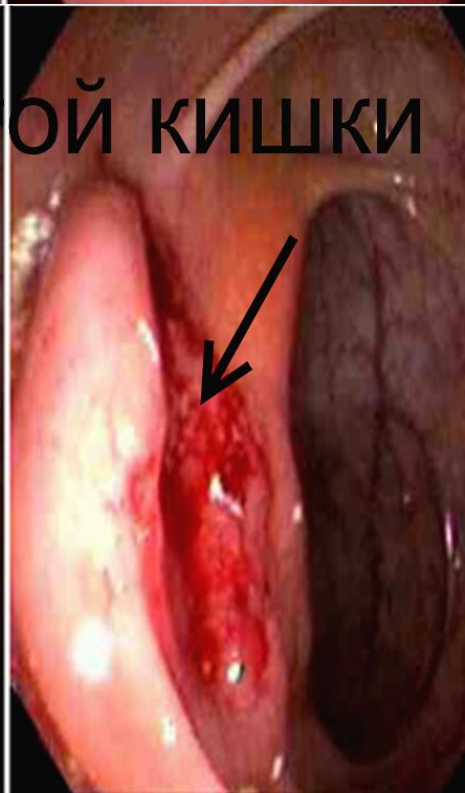
Язва желудка



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

Гемофер	Сульфат железа	драже	105 мг
Актиферрин	Сульфат железа+серин	капсулы	34,5 мг
Мальтофер- Фол	Гидроокись железа+фолиевая кислота	таблетки	100 мг
Тотема	Глюконат железа и микроэлементы	Питьевой раствор	50 мг
Феррум-Лек	Гидроокись железа	таблетки	100мг
Ферроплекс	Сульфат железа + аскорбин. кислота	Драже	10 мг
Тардиферон	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 насыщение 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	Железокарбоксималь- тозный 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**

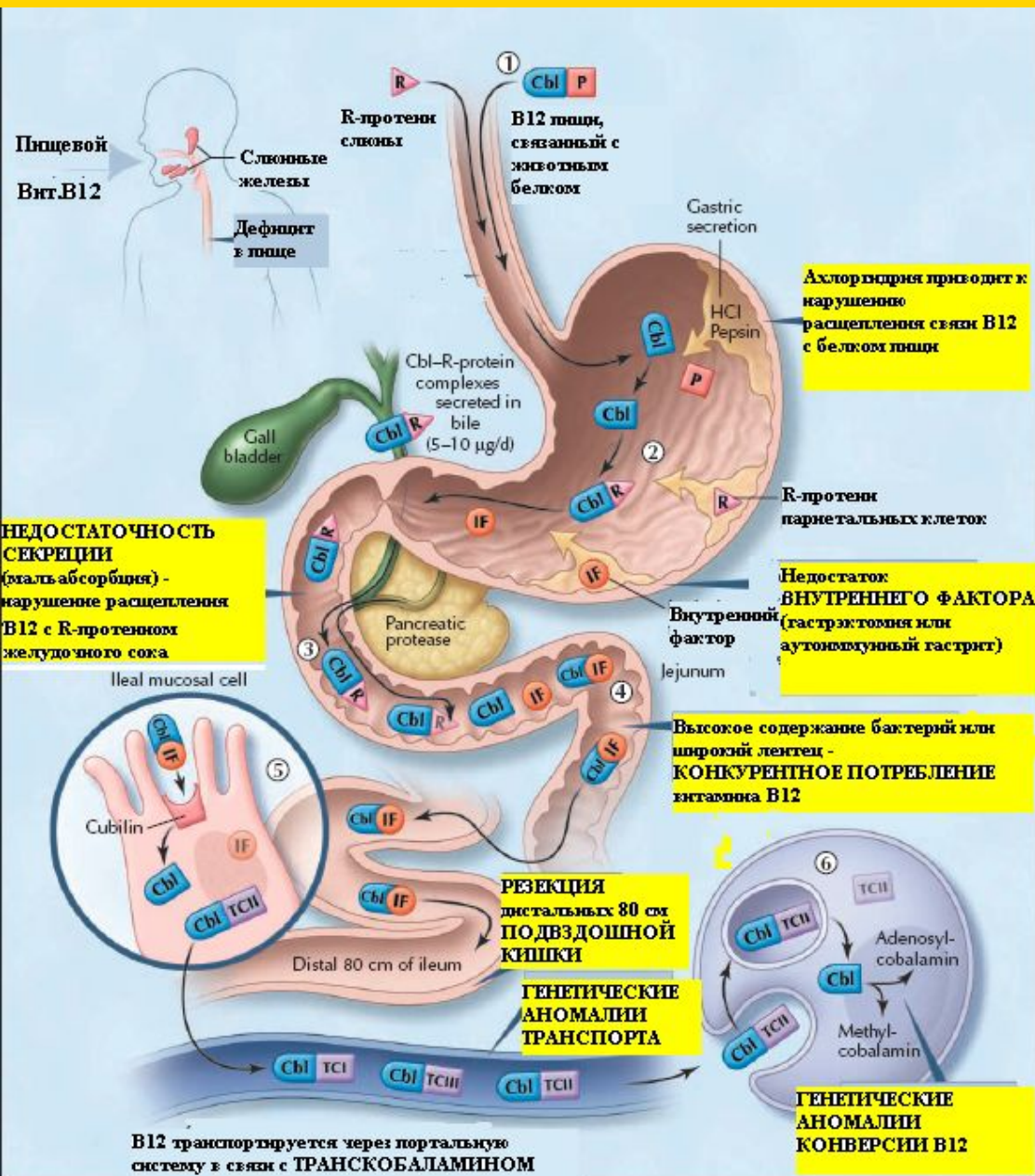
Распространенность дефицита витамина В12

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.

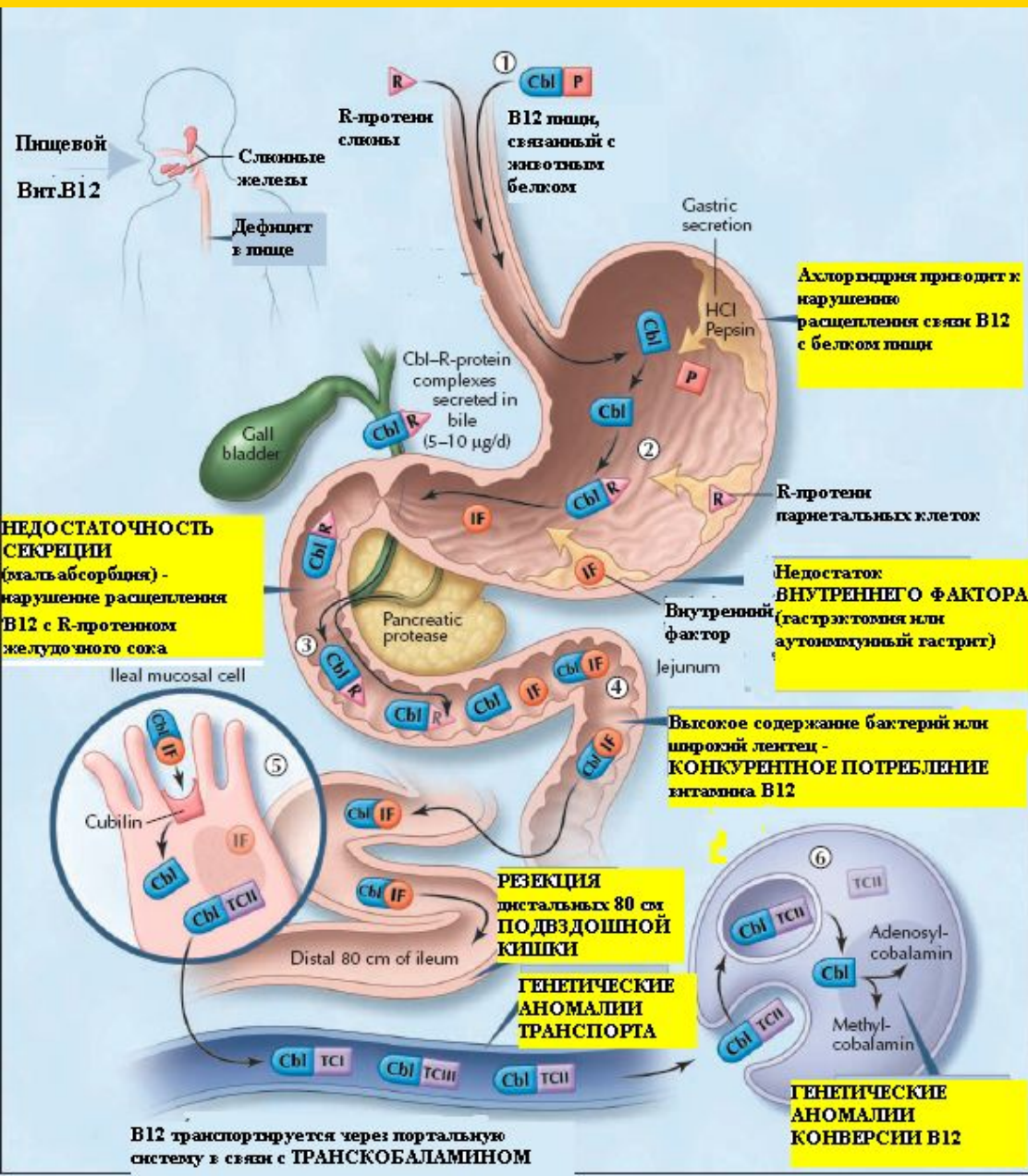
Обмен витамина В12



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 ядросодержащих 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 (В₁₂)
(парестезии, гипорефлексия, нарушения походки и др.)

Анемический синдром

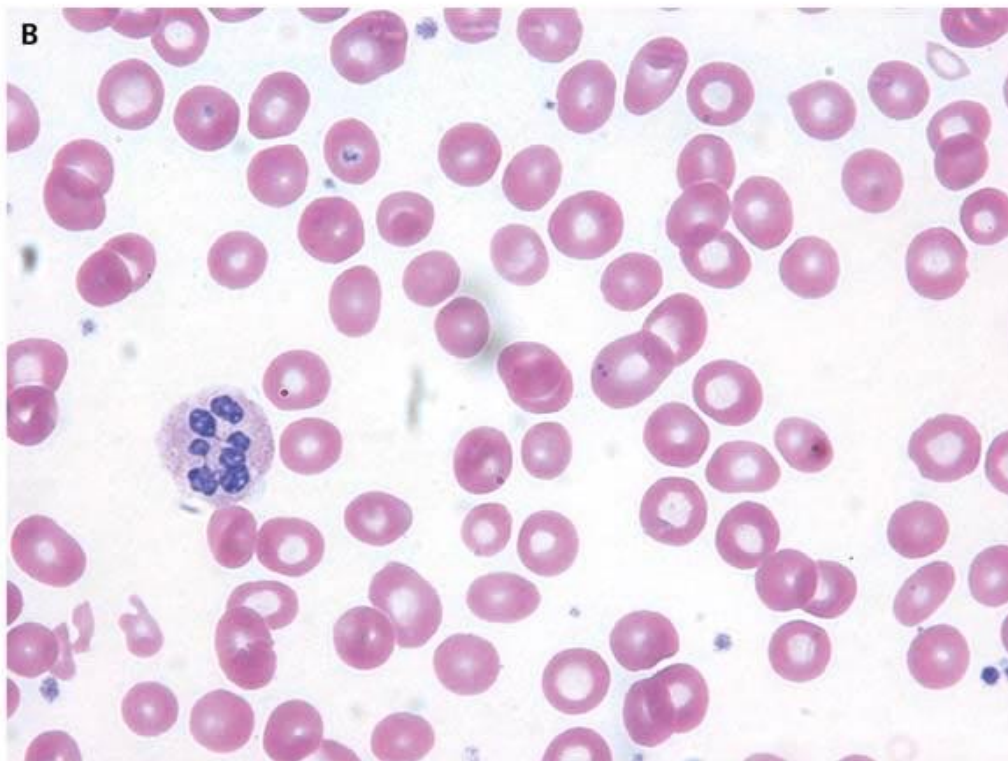
Помимо общих симптомов анемии возможен лимонный оттенок кожи - сочетание бледности и желтухи, которая является следствием неэффективного эритропоэза (внутрикостномозгового распада гемоглобинсодержащих мегалобластов).

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 B12 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 B12 возникают деменция и нейропсихическое заболевание.

Неврологическая симптоматика при дефиците

Диагностика витамин В12 дефицитной анемии

Макроцитарная

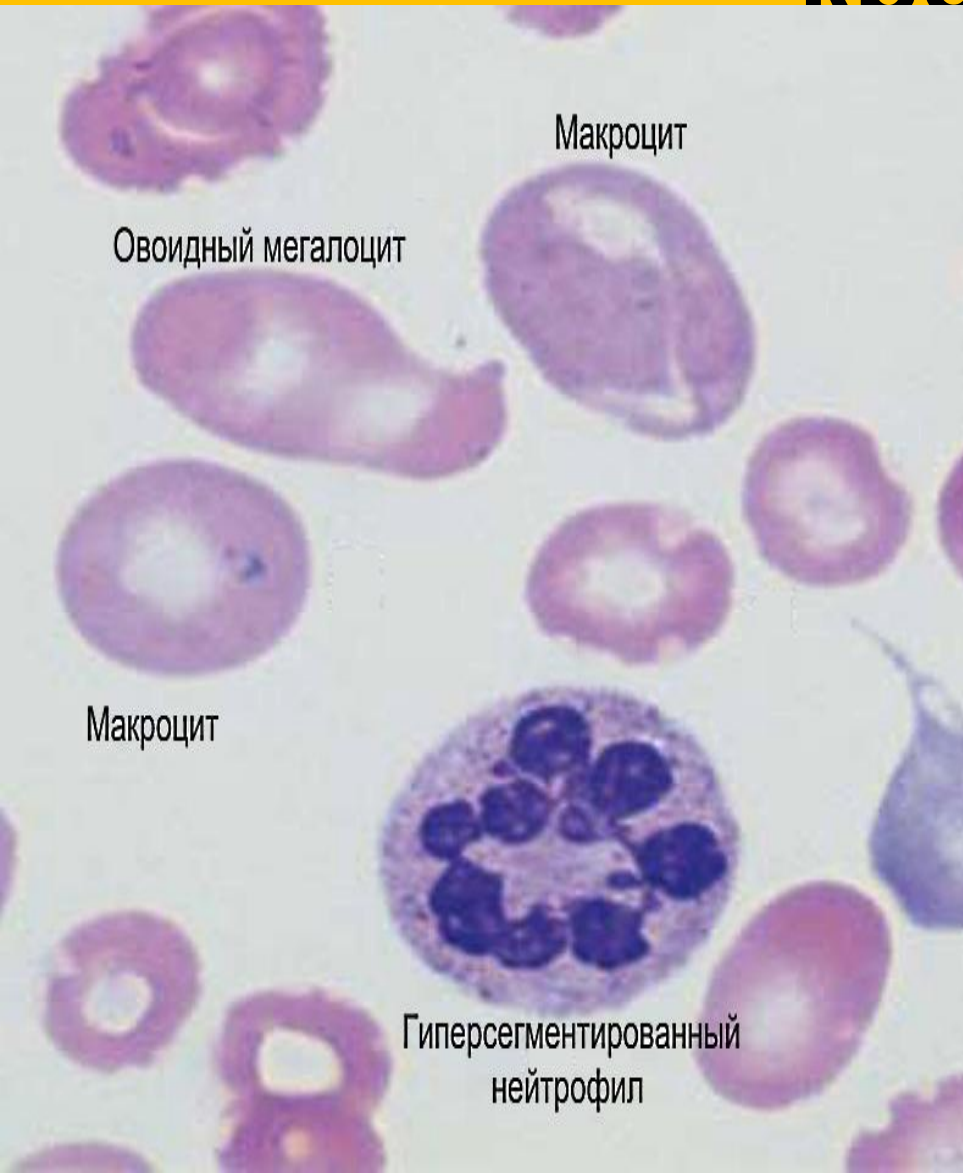
Гиперхромная (ЦП обычно $>1,0$)

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

ВОЗМОЖНО:

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

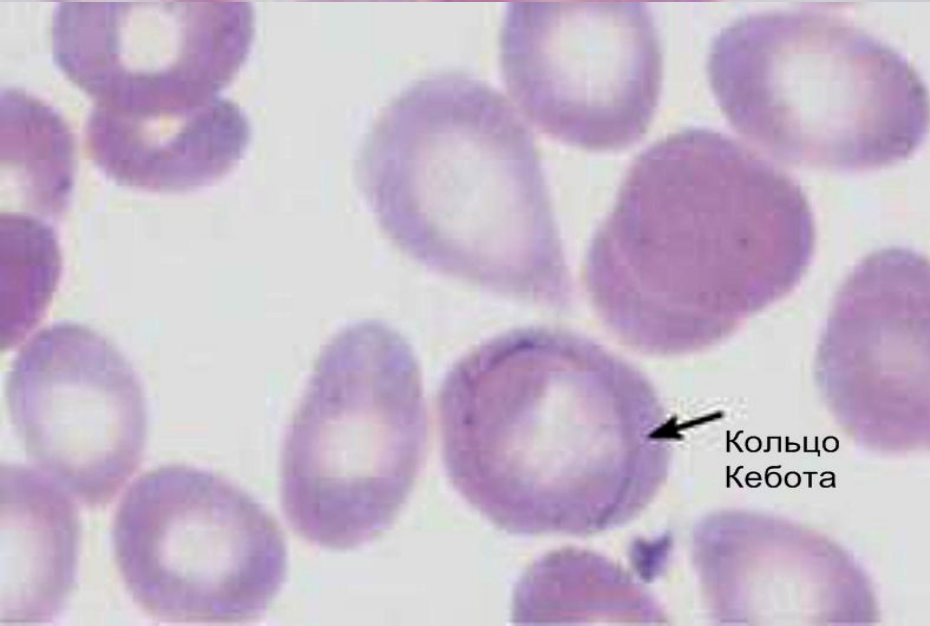
Картина периферической крови



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.

пал.

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	
2,2		95		1,3		0,5		180	
Лейкоциты	Базофи- лы	Эозино- филы	Нейтрофилы				Лимфо- циты	Моно- циты	
			мие- лоц.	клет.	палоч- к. ядр.	сегмент- ядр.			
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	
4,1	0	1			2	45	35	17	

Ализонитоз + Глобиноцитоз + СОЭ 30 мм/час

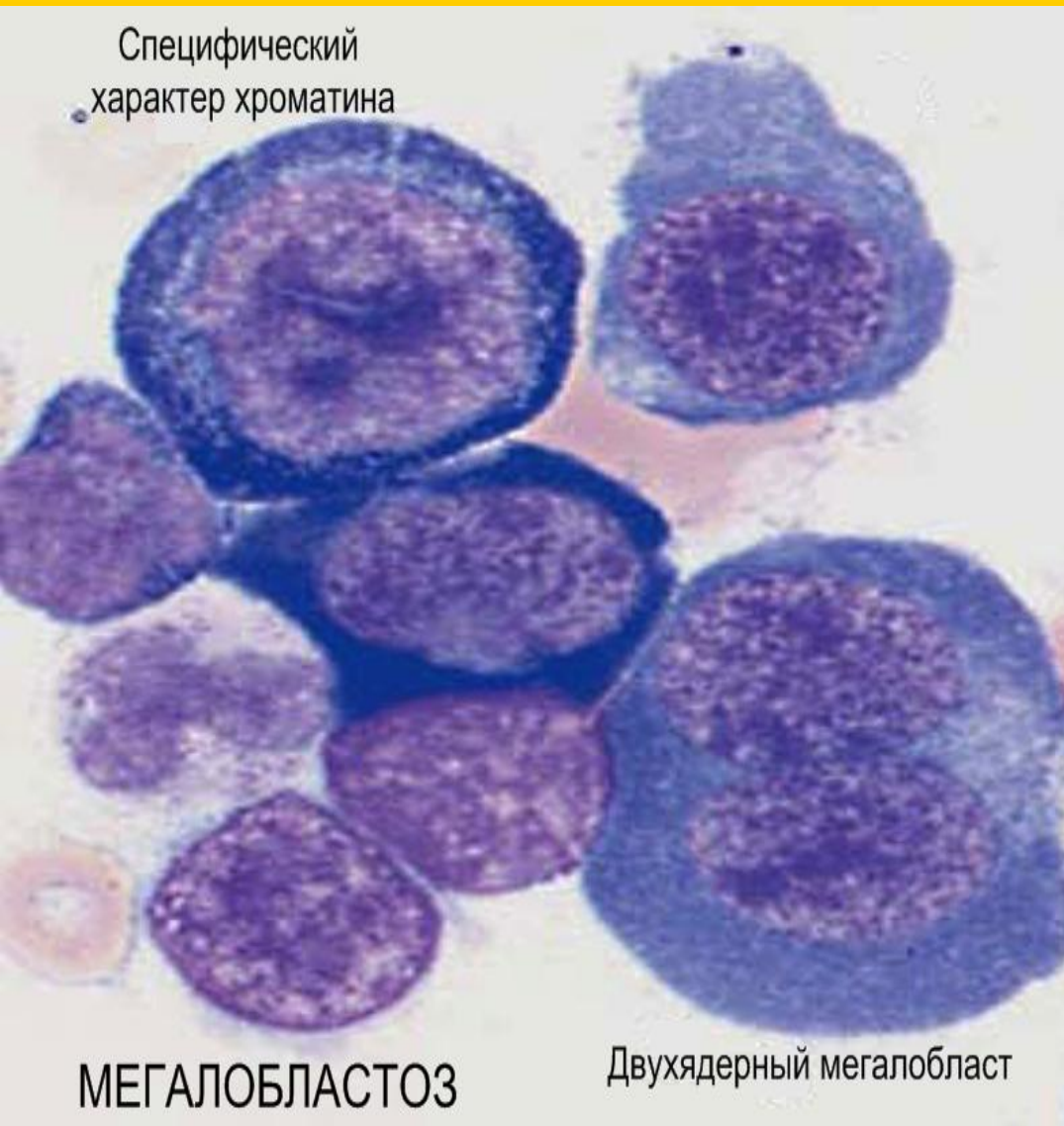
« » 20 г; Анализ производил:

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 (BIONIT) 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 B₁₂ (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 B₁₂ всасывается без ВФ)

- Динамика лабораторных показателей:
ретикулоцитарный криз на 5-7 сутки;
- Пожизненные поддерживающие дозы
витамина B₁₂

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 лейкомиями 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.

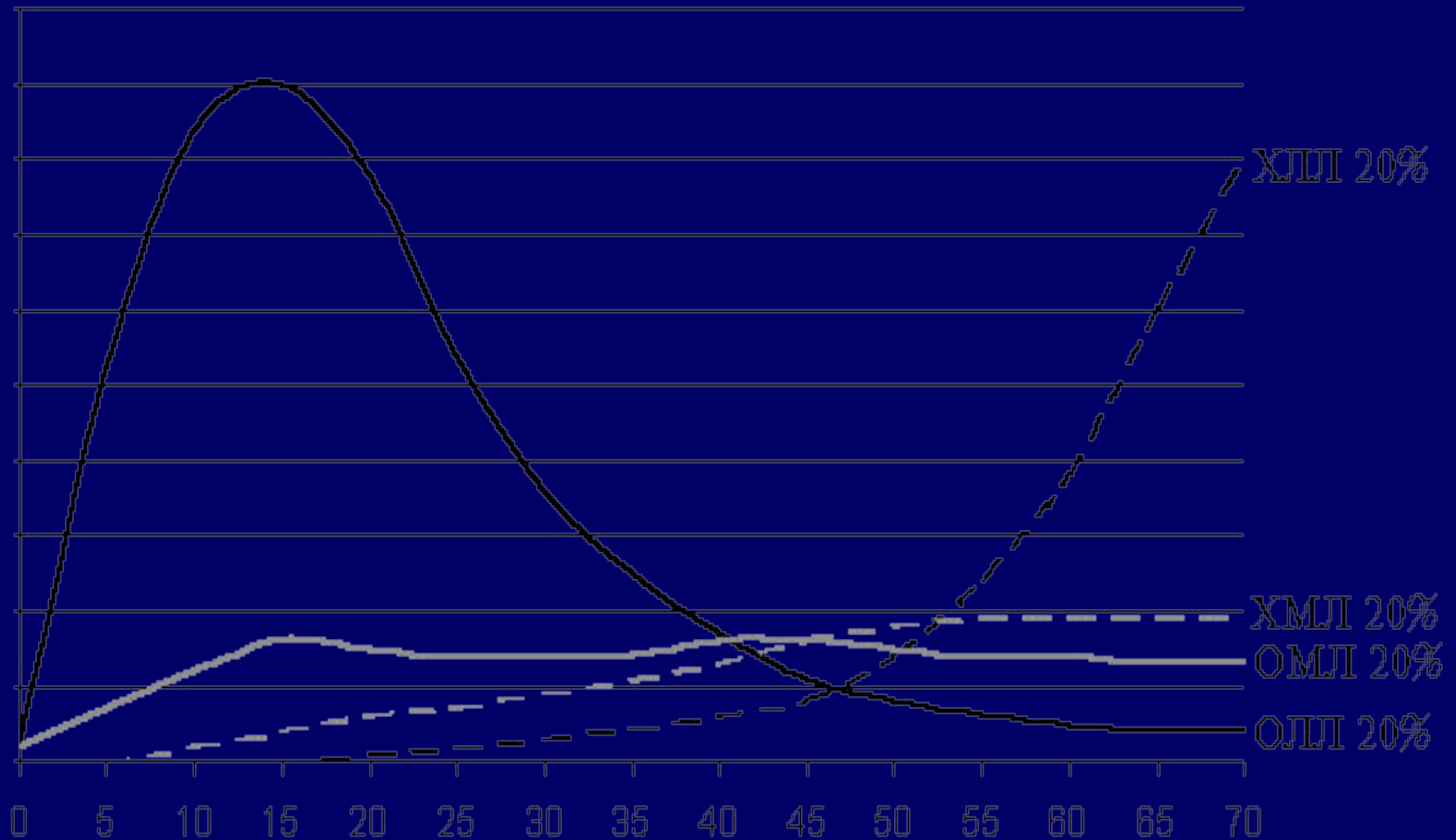
Лейкозы лимфоцитарного происхождения:

- 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.

Заболеваемость различными видами лейкоemий в зависимости от возраста



ОЛЛ – острая лимфобластная лейкоemия;

ОМЛ – острая миелобластная лейкоemия;

ХЛЛ – хроническая лимфоцитарная лейкоemия;
лейкоemия.

ХМЛ – хроническая миелоцитарная

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.

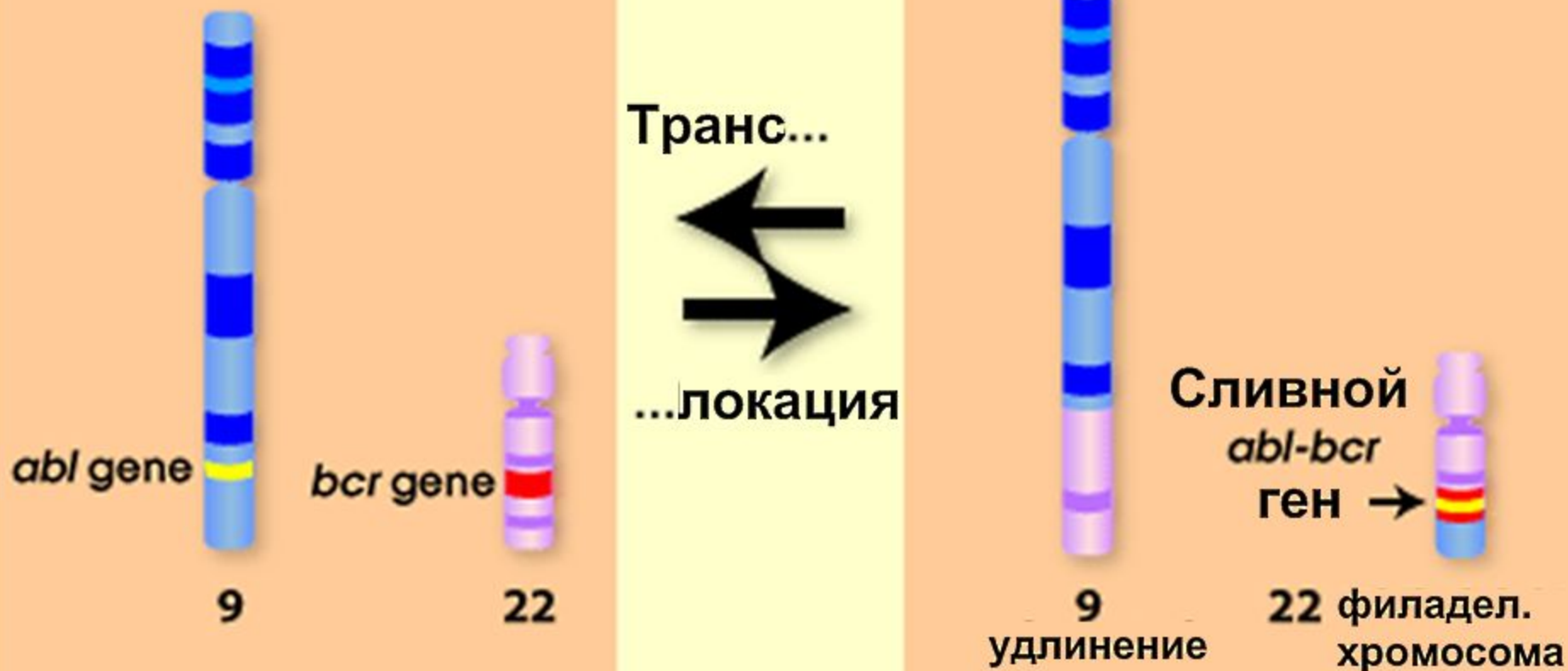
Результирующий эффект этиологического фактора изучен хорошо.



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)

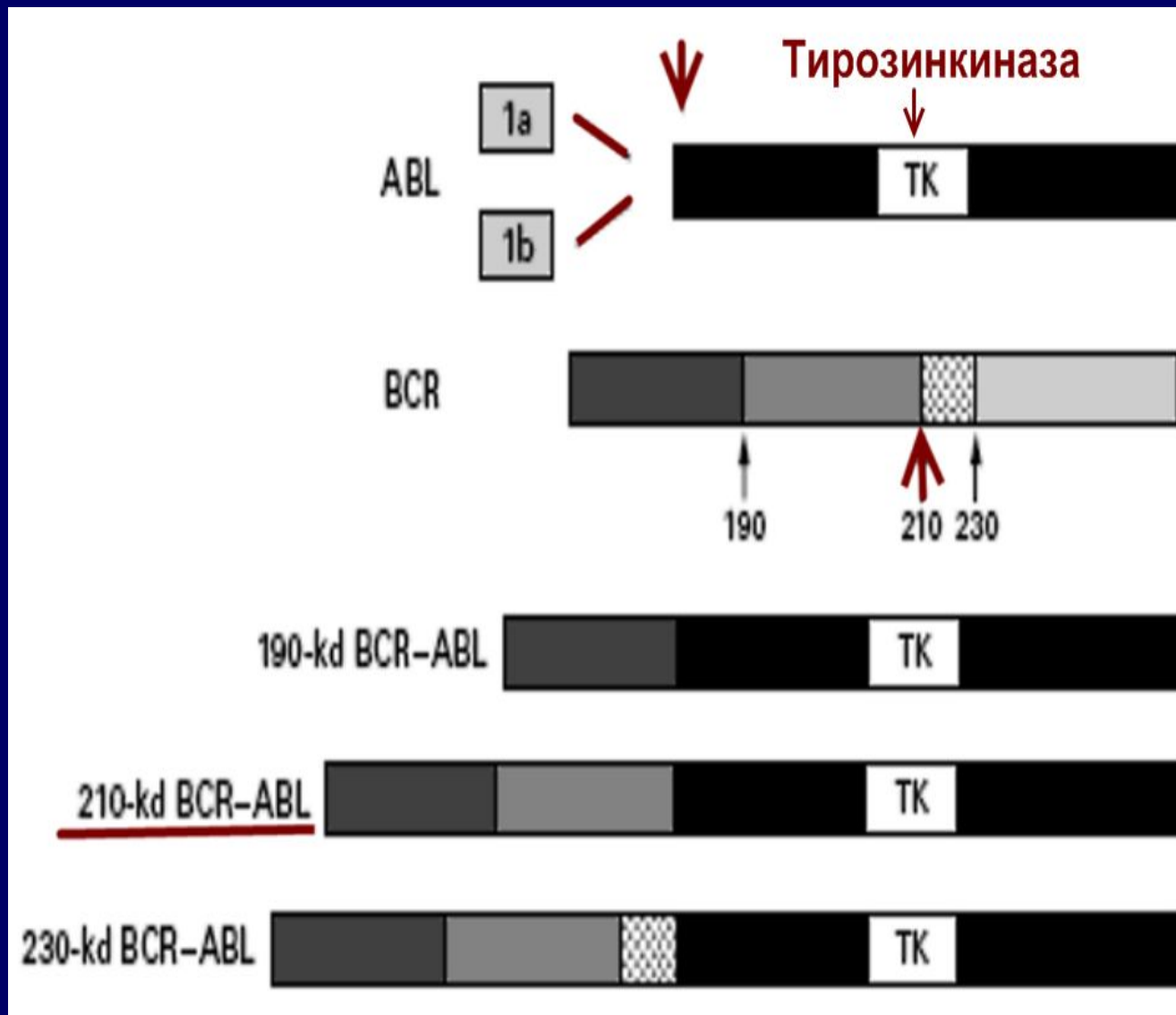
Образуется химерный онкоген, кодирующий онкопротеин с эндогенной тирозинкиназной активностью

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.

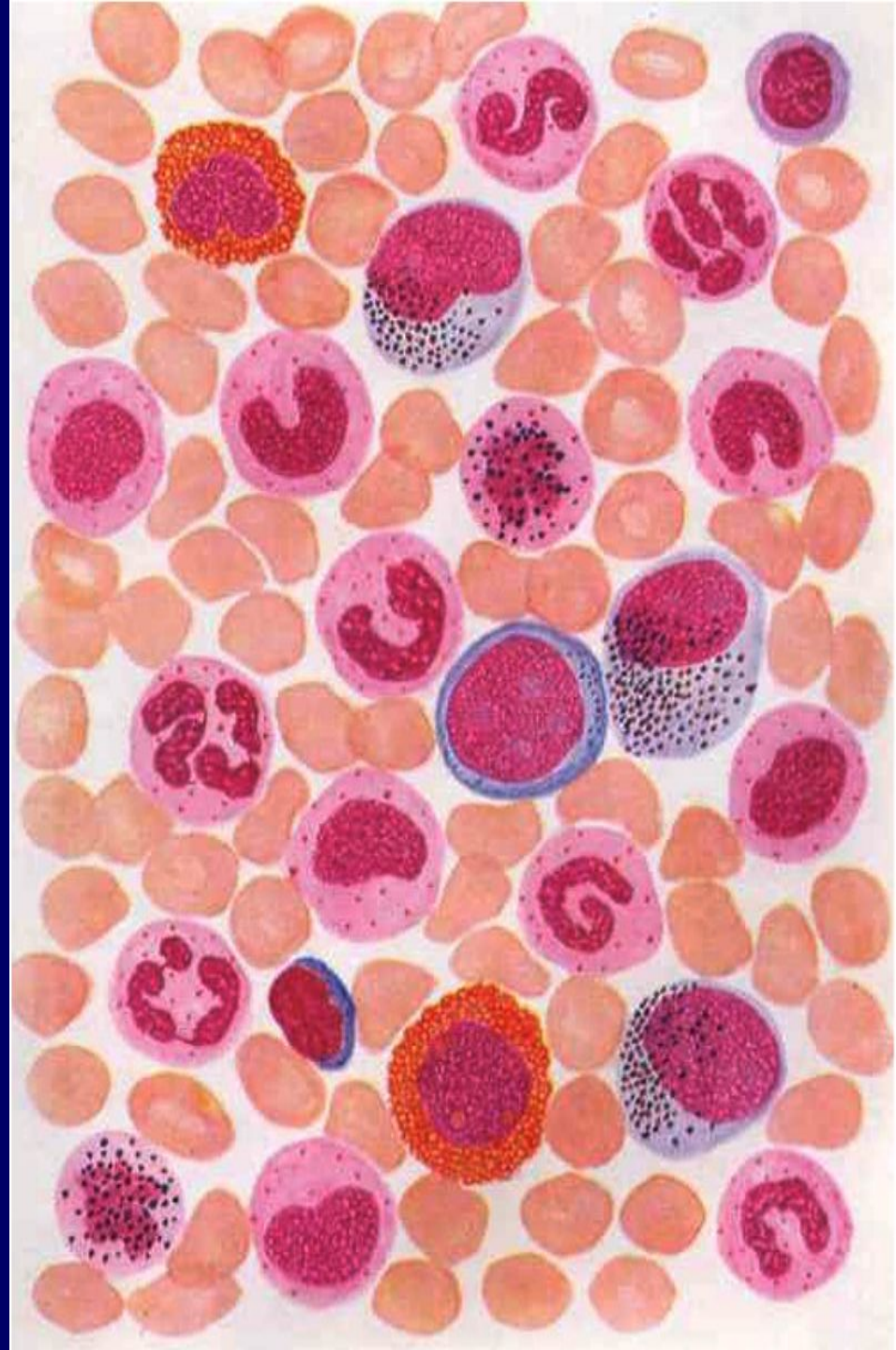
ХМЛ: диагностика

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.

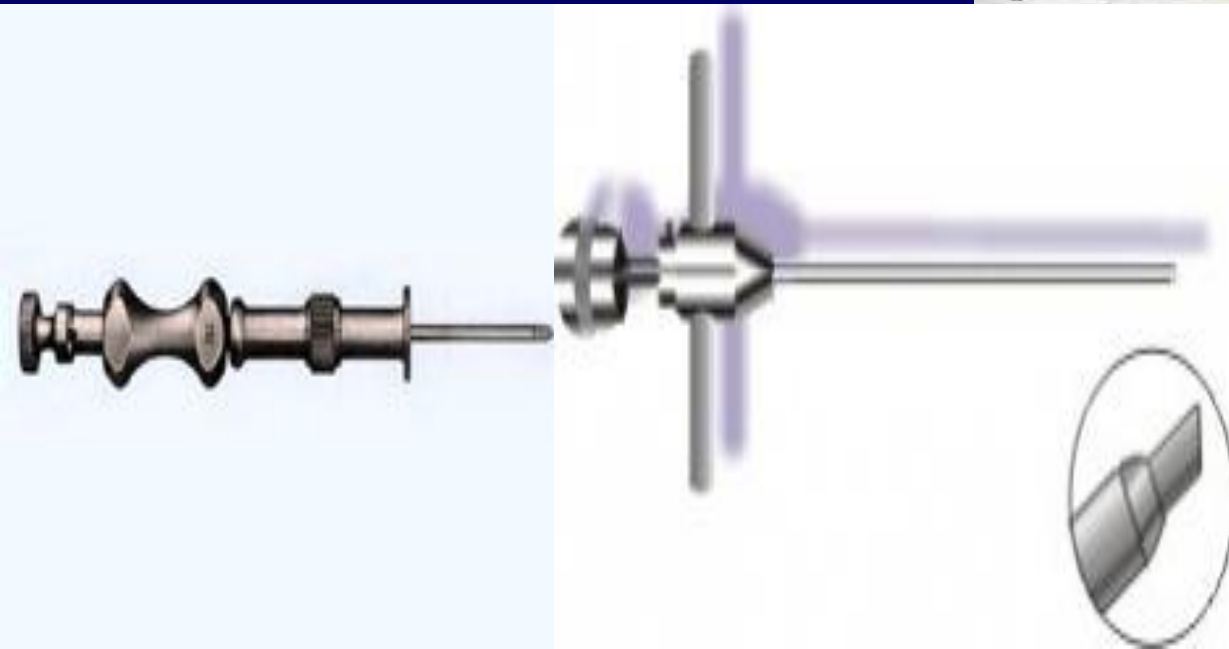
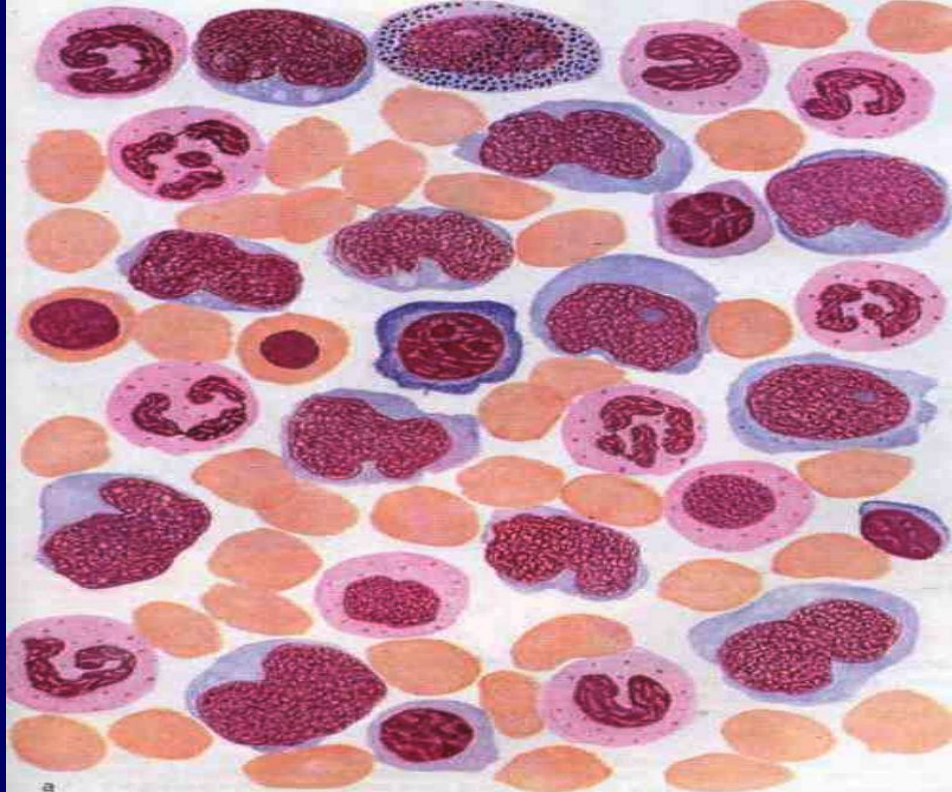
В костном мозге:

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.

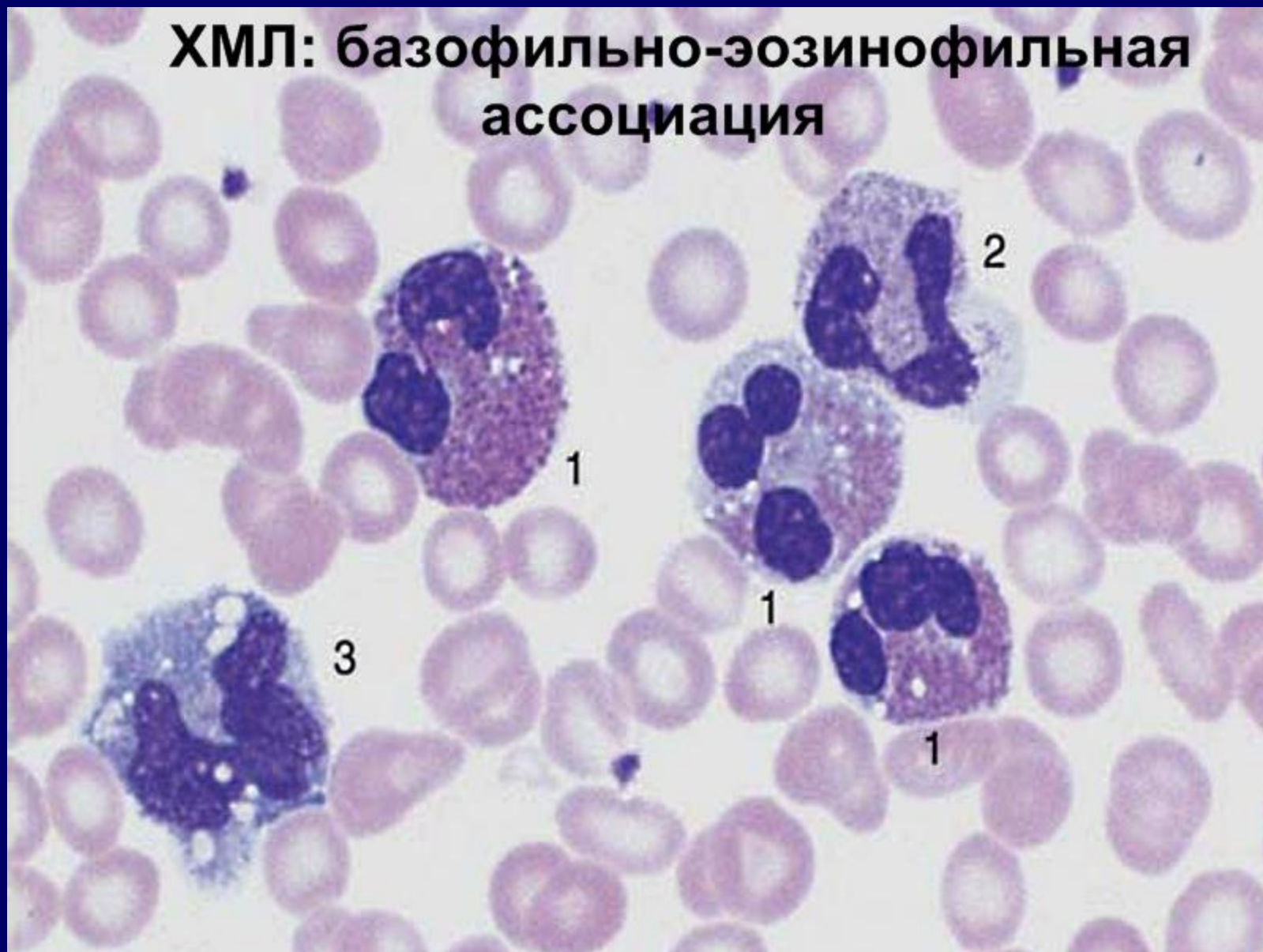
В костном мозге: бласты $>12\%$

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.

ПВА

Эритроциты		Гемоглобин		Цветовой по-казат.		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.	юные	палоч- коядерн.	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	

Ализонитоз + Гемоглобинитоз + 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

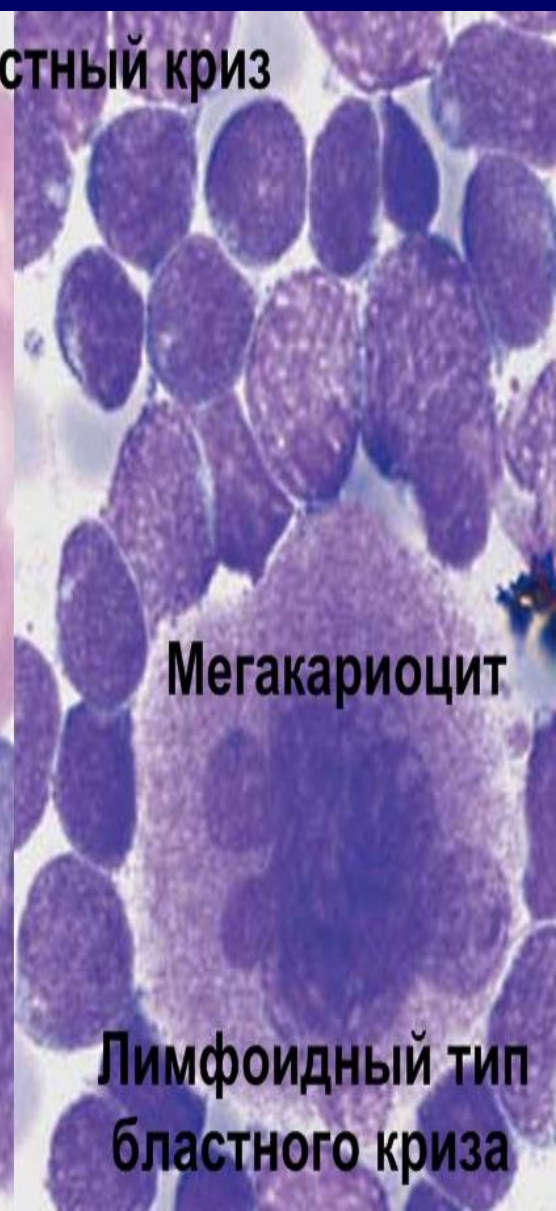
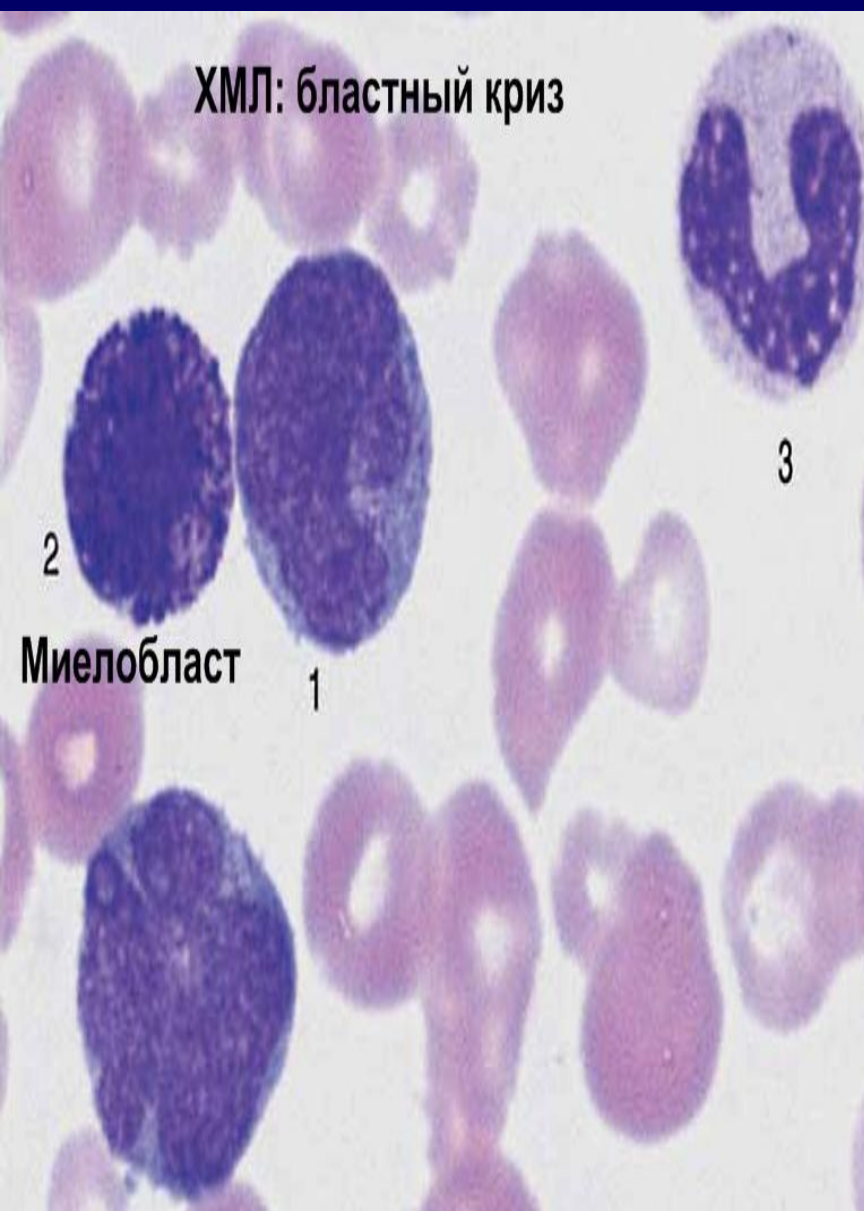


На коже синюшные ограниченные инфильтраты, кровоизлияния

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 противоинфекционный и противовирусный иммунитет .

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

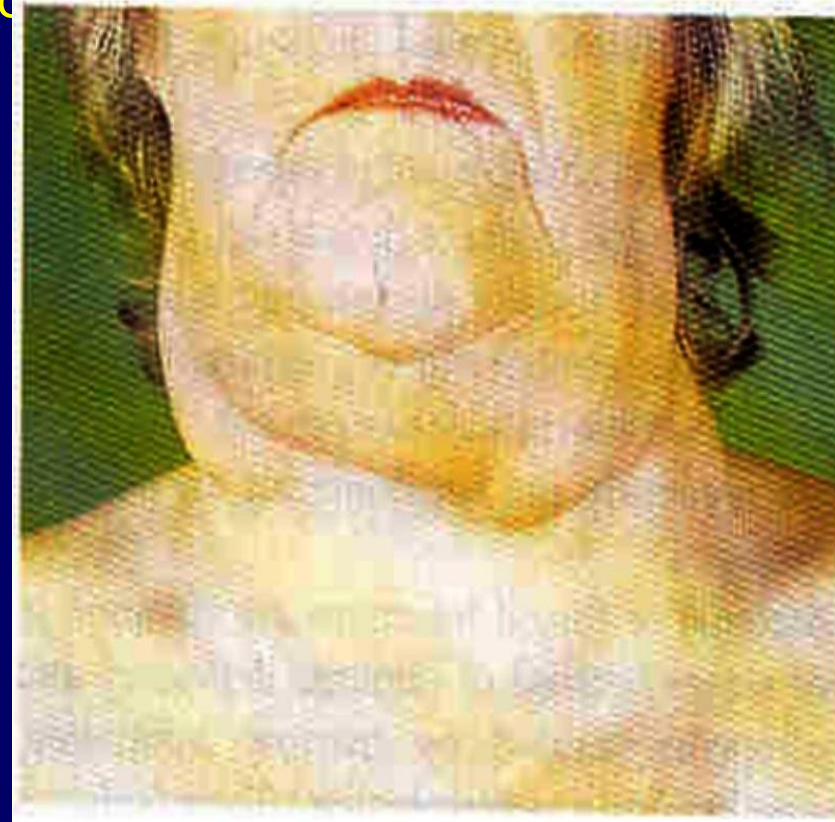
ХЛЛ: клиника.

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.

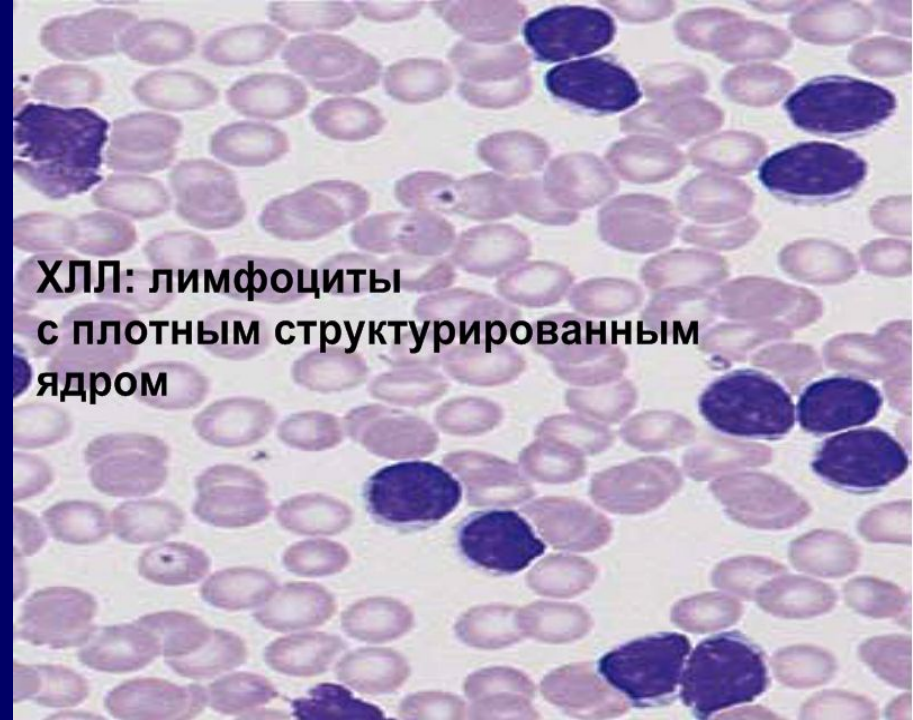
Начальная стадия ХЛЛ.

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.

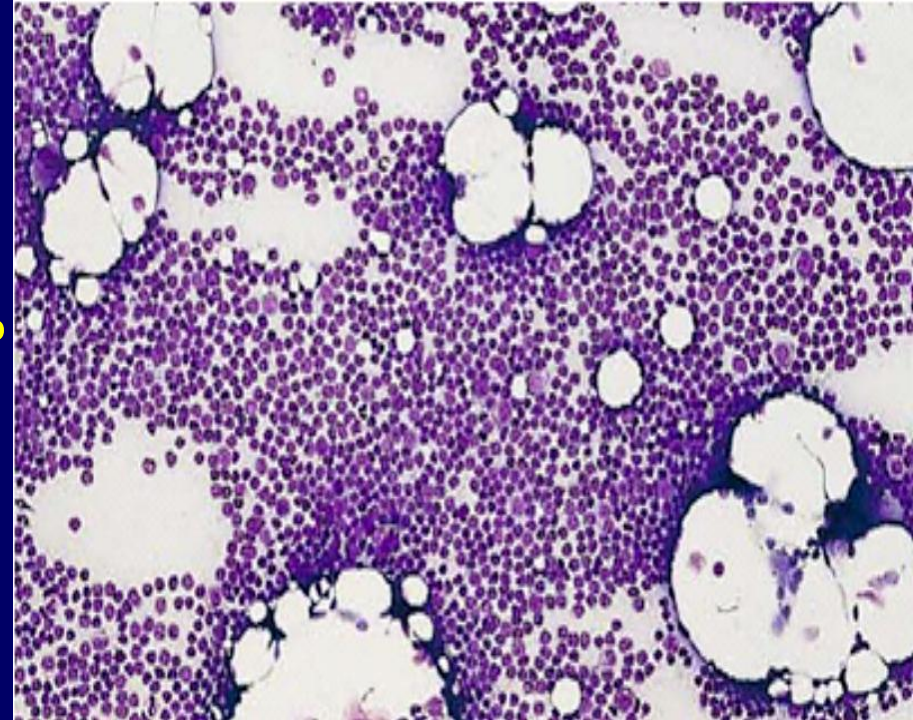


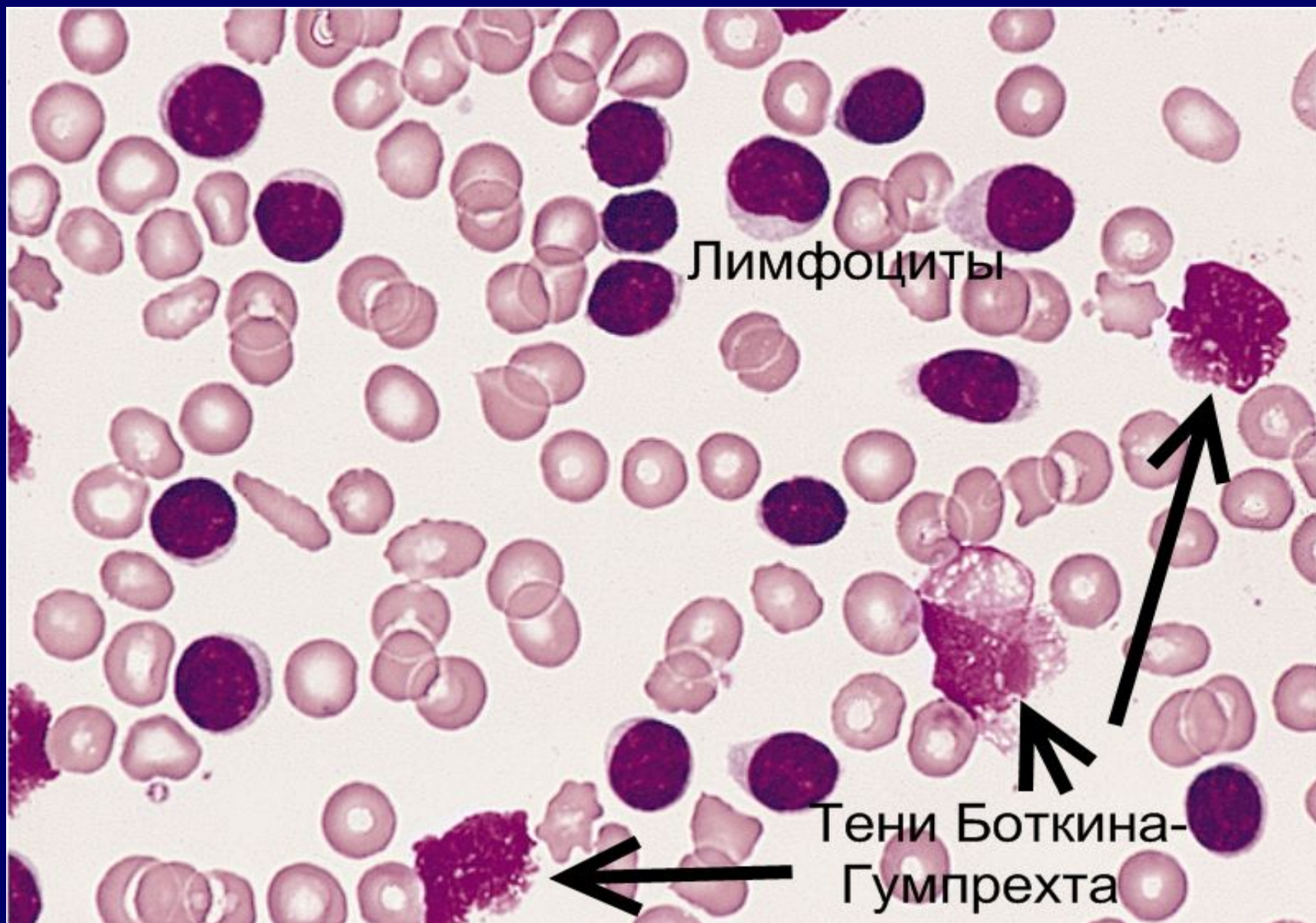
Начальная стадия ХЛЛ. Картина крови

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





ИССЛЕДОВАНИЕ КРОВИ

Ф.И.О. Жен., 72 года

отд.

п/д.

Эритроциты		Гемоглобин		Цветовой по-казат.		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		55	
Лейкоциты	Базофи- лы	Эозино- филы	Нейтрофилы				Лимфо- циты	Моно- циты	
			мие- лоц.	юные	палоч- коядерн.	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	0	1			2	8	88	1	

Агглютинация + Гемоконглобулин + СОЭ 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)

Вirusные 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 нарастает 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

II – + сплено- или гепатомегалия

риск – 7,5 года

III – + анемия (<110 г/л)

Высокий риск – 2,5

IV - + тромбоцитопения (<100х 10⁹/л)

года

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 (<100х 10⁹/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 $< 30\%$