

# Blood Disorders in the Elderly

---

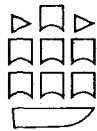
Edited by

**M. J. Denham** MD FRCP

Consultant Geriatrician,  
Northwick Park Hospital, Harrow

**I. Chanarin** MD FRCPath

Consultant Haematologist,  
Head of Section of Haematology in the Clinical Research Centre,  
Northwick Park Hospital, Harrow



CHURCHILL LIVINGSTONE

EDINBURG LONDON MELBOURNE AND NEW YORK 1985

# БОЛЕЗНИ КРОВИ У ПОЖИЛЫХ

---

*Под редакцией М. Дж. Денхэма, И. Чанарина*

*Перевод с английского  
кандидата медицинских наук А. В. Сидоренко*

*Под редакцией  
члена-корреспондента АМН СССР Г. М. Бутенко*



**Москва «Медицина» 1989**

ББК 54.11

Б79 УДК 616.15-053.9

*Издание рекомендовано для перевода академиком АМН СССР Д. Ф. Чеботаревым*

Болезни крови у пожилых: Пер. с англ./Под ред. Б79 М. Дж. Денхэма, И. Чанарина. — М.: Медицина, 1989, 352 с: ил.

ISBN 5-225-01546-8 ISBN 0-443-02951-2

В монографии на высоком научном и методическом уровне освещены особенности этиологии, патогенеза и течения болезней крови у лиц пожилого возраста. Большое место уделено вопросам диагностики и лечения болезней крови у пожилых пациентов; характерно широкое использование данных автоматизированных методов анализа крови и других современных методических подходов. Это делает книгу превосходным практическим руководством по гематологии позднего возраста.

Для гериатров, гематологов, терапевтов и врачей других специальностей.

4108040200-297

Б ----- ■-  
-----ВБК 54.11

107-89

039(01)-89

Монография

Болезни крови у пожилых

Зав. редакцией В. С. Залевский. Редактор С. М. Рачков.

Художественный редактор В. Л. Фисенко.

Переплет художника /1. Л. Чирикова.

Технический редактор З. А. Романова. Корректор Т. Г. Засыпкина.

И Б № 5259

Сдано в набор 19.04.89. Подписано к печати 03.07.89. Формат бумаги 60x90'/i6. Бумага тип. № 1. Гарнитура литературная. Печать высокая. Усл. печ. л. 22,0. Усл. кр.-отт. 22,00. Уч.-изд. л. 25,45. Тираж 9000 экз. Заказ 1064. Цена 2 р. 30 к. Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина». 101000, Москва, Петроверигский пер., 6/8 Московская типография № 11 Госкомпечати СССР. 113105, Москва, Нагатинская ул., 1

ISBN 5-225-01546-8 ISBN 0-443-02951-2

© Churchill Livingstone, 1985 © Перевод на русский язык Издательство «Медицина» Москва, 1989

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ

ГЛАВА 1

ВСТУПЛЕНИЕ

ГЛАВА 2

НОРМАЛЬНЫЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

ВВЕДЕНИЕ

АВТОМАТИЗИРОВАННЫЙ АНАЛИЗ КРОВИ

Эритроциты

Классификация эритроцитарных нарушений

Тромбоциты

Классификация тромбоцитарных нарушений

Последовательность изменений СОТ

Лейкоциты

МАЗОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

Эритроциты

Тромбоциты

Лейкоциты

СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ

Протромбиновое время и частичное тромбопластиновое время

Время кровотечения

Время свертывания крови

Агрегация тромбоцитов

НОРМАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ

ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЯ КОСТНОГО

МОЗГА И ЕГО ЗНАЧЕНИЕ

ГЛАВА 3

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

ВВЕДЕНИЕ

МЕТАБОЛИЗМ ЖЕЛЕЗА

ВСАСЫВАНИЕ ЖЕЛЕЗА

ЭКСКРЕЦИЯ ЖЕЛЕЗА

ЗАПАСЫ ЖЕЛЕЗА

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИИ

### Этиология

Недостаточное потребление

Нарушение всасывания

Хроническая кровопотеря

### ПОСЛЕДСТВИЯ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА

Связанные с анемией

Не связанные с анемией

### КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

### ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ

Картина крови

Определение запасов железа

Оценка потребления железа

### ДИАГНОСТИКА

### ЛЕЧЕНИЕ

Терапия пероральными препаратами железа

Терапия парентеральными препаратами железа

Необоснованное лечение препаратами железа

## ГЛАВА 4

### МАКРОЦИТОЗ И МЕГАЛОБЛАСТНАЯ АНЕМИЯ

#### ВВЕДЕНИЕ

#### НОРМОБЛАСТНЫЙ МАКРОЦИТОЗ

Этиология

#### ДЛЯ ЧЕГО НЕОБХОДИМО ОБСЛЕДОВАНИЕ?

Ход обследования

Диагностика дефицита витамина В12

Диагностика дефицита фолиевой кислоты

#### ПЕРНИЦИОЗНАЯ АНЕМИЯ

Определение

Частота

Этиология

Клинические проявления

Диагностика

Лечение

#### АТРОФИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА И ТЯЖЕЛЫЙ

#### АТРОФИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ

#### МЕГАЛОБЛАСТНАЯ АНЕМИЯ ПОСЛЕ ГАСТРЭКТОМИИ

Распространенность

Этиология

Клинические проявления

Диагностика

Лечение

#### МЕГАЛОБЛАСТНАЯ АНЕМИЯ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ НАРУШЕНИЕМ

#### КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ

#### ПИЩЕВОЙ ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА В12

#### ПИЩЕВОЙ ДЕФИЦИТ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ

#### ЦЕЛИАКИЯ

#### СПРУ

#### ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

#### БИСЕПТОЛ

#### ХРОНИЧЕСКИЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

#### ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОФИБРОЗ

#### ПЕРЕЛИВАНИЕ КРОВИ БОЛЬНЫМ С ТЯЖЕЛОЙ

#### МЕГАЛОБЛАСТНОЙ АНЕМИЕЙ

## ГЛАВА 5

### НОРМОЦИТАРНАЯ АНЕМИЯ И АНЕМИИ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ДРУГИХ

### БОЛЕЗНЕЙ

#### ВВЕДЕНИЕ

#### АНЕМИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЯХ

Патогенез

Клинические проявления

Лечение

Злокачественные новообразования

Инфекции  
Ревматоидный артрит  
Синдром Фелти  
Системная красная волчанка (СКВ)  
Ревматическая полимиалгия — височный артериит  
Склеродермия  
Анкилозирующий спондилит  
Дерматомиозит и болезнь Рейтера  
Хронические болезни печени  
НАРУШЕНИЕ СЕКРЕЦИИ ЭРИТРОПОЭТИНА  
Хроническая почечная недостаточность  
ЭНДОКРИННЫЕ БОЛЕЗНИ  
Гипотиреоз  
Болезнь Аддисона  
Гипопитуитаризм

## ГЛАВА 6

ЦИТОПЕНИИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ КОСТНОГО  
МОЗГА. ГИПЕРСПЛЕНИЗМ

ВВЕДЕНИЕ

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КОСТНОГО МОЗГА

АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

Этиология

Клиническая картина

Дифференциальный диагноз

Лечение АА

ИЗОЛИРОВАННЫЕ ЦИТОПЕНИИ

ЭРИТРОЦИТАРНАЯ АПЛАЗИЯ

НЕЙТРОПЕНИЯ

ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ

НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ КОСТНОГО МОЗГА

ГИПЕРСПЛЕНИЗМ

## ГЛАВА 7

СКРИНИНГ НА АНЕМИЮ И ЕЕ ПРОФИЛАКТИКА

СКРИНИНГ

ЗНАЧЕНИЕ АНЕМИИ

ПОДДАЕТСЯ ЛИ АНЕМИЯ ЛЕЧЕНИЮ?

МОЖНО ЛИ ЧЕТКО ОХАРАКТЕРИЗОВАТЬ АНЕМИЮ?

ПОГРАНИЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

ТЕСТЫ

ТИПЫ АНЕМИИ

СКРИНИНГ НА АНЕМИЮ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП БОЛЬНЫХ

Группы больных, подвергающихся риску возникновения анемии

ПРОФИЛАКТИКА АНЕМИИ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

## ГЛАВА 8

ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

КЛАССИФИКАЦИЯ

ПРИБРЕТЕННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Приобретенные гемолитические анемии, обусловленные действием  
инфекционных, химических или физических факторов

Иммунная гемолитическая анемия

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

## ГЛАВА 9

КРОВОТОЧИВОСТЬ И НАРУШЕНИЯ СВЕРТЫВАНИЯ

ФИЗИОЛОГИЯ ГЕМОСТАЗА

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА

ТРОМБОЦИТАРНЫЕ НАРУШЕНИЯ

НАРУШЕНИЯ СВЕРТЫВАНИЯ

ВРОЖДЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА К

БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

ДИССЕМИНИРОВАННОЕ ВНУТРИСОСУДИСТОЕ СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ  
ПРОБЛЕМЫ, СВЯЗАННЫЕ С ПЕРЕЛИВАНИЕМ КРОВИ  
ПРИБРЕТЕННЫЕ ИНГИБИТОРЫ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ  
СОСУДИСТЫЕ БОЛЕЗНИ  
ИЗБЫТОЧНЫЙ ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ФИБРИНОЛИЗ

## ГЛАВА 10

### КЛИНИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗАХ

#### ВВЕДЕНИЕ

#### ДИАГНОСТИКА ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН

Клиническая диагностика

Диагностика с помощью объективных методов

Практический подход к диагностике тромбоза глубоких вен

#### РЕЦИДИВЫ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН

Подход к диагностике

Диагностика острого рецидива венозного тромбоза

Практический подход к диагностике острого рецидива венозного тромбоза

Диагностическая тактика в отношении больных с ранее нормальным результатом импедансной плетизмографии

Диагностическая тактика в отношении больных с аномальным или неизвестным результатом ранее проводившейся импедансной плетизмографии

Диагностика посттромбофлебитического синдрома

Другие причины болей в нижних конечностях

#### СУБКЛИНИЧЕСКИЙ ТРОМБОЗ У БОЛЬНЫХ, ОТНОСЯЩИХСЯ К ГРУППАМ ВЫСОКОГО РИСКА

#### ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЗА

#### ВЫБОР ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕР ДЛЯ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП ВЫСОКОГО РИСКА

Плановые абдоминальные и торакальные операции

Операции на бедре

Обширные операции на коленном суставе

Операции на органах мочеполовой системы

#### ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА НЕХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Инфаркт миокарда

Цереброваскулярные катастрофы

#### ДИАГНОСТИКА ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Сцинтиграфия (сканирование) легких

Ангиография легких

Рекомендуемый подход к диагностике тромбоэмболии легочной артерии

#### ЛЕЧЕНИЕ ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЗА И ТРОМБОЭМБОЛИИ

Тромбоз глубоких проксимальных вен и тромбоэмболия легочной артерии

Тромбоз глубоких вен голени

Тяжелая тромбоэмболия легочной артерии

Рецидив венозного тромбоза

#### ЛЕЧЕНИЕ ПОСТТРОМБОФЛЕБИТИЧЕСКОГО СИНДРОМА

#### ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОНЕВРОЗА

## ГЛАВА 11

### ЛЕЙКОЗЫ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ  
БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЕЙКОЗОВ У ПОЖИЛЫХ  
БОЛЬНЫХ

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ В МОМЕНТ  
УСТАНОВЛЕНИЯ ДИАГНОЗА

Острые лейкозы

Хронические лейкозы

#### ЛЕЧЕНИЕ

Острые лейкозы

Лечение малопрцентного лейкоза и предлейкозов

ХМЛ

ХЛЛ  
ПЛЛ  
ВКЛ  
ТЛВ

## ГЛАВА 12

### ПАТОЛОГИЯ ПЛАЗМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК

#### ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ

#### ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Кинетика миеломных клеток

#### КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Физикальные изменения

Костные поражения и рентгенологические изменения

Поражения почек: «миеломная почка»

Неврологические осложнения

Синдром повышенной вязкости

Гиперкальциемия

Нарушение гемостаза

Инфекции

#### ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ крови

Костный мозг

Парапротеин

Зональный электрофорез

Количественное определение иммуноглобулинов

Иммуноэлектрофорез (ИЭФ)

Другие лабораторные исследования

#### КЛИНИЧЕСКИЕ СТАДИИ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ

#### ХАРАКТЕРИСТИКИ

#### ЛЕЧЕНИЕ

Комбинированная химиотерапия

Поддерживающая терапия

Лечение рефрактерного заболевания

Острый лейкоз

Тактика при осложнениях миеломной болезни

#### МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ ГАММАПАТИИ НЕОПРЕДЕЛЕННОГО

#### ГЕНЕЗА (МГНГ) И ВЯЛО ТЕКУЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

#### СОЛИТАРНАЯ ПЛАЗМОЦИТОМА

#### МАКРОГЛОБУЛИНЕМИЯ ВАЛЬДЕНСТРЕМА

Лабораторные исследования

Лечение

Прогноз

## ГЛАВА 13

### ПОЛИЦИТЕМИЯ И МИЕЛОФИБРОЗ

#### ПОЛИЦИТЕМИЯ

Истинная полицитемия

Вторичная полицитемия

Миелофиброз

#### ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ПОЛИЦИТЕМИЯ

#### ЭССЕНЦИАЛЬНЫЙ ТРОМБОЦИТОЗ

## ГЛАВА 14

### ЛИМФОМЫ

#### ВВЕДЕНИЕ

#### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЛИМФОМ

#### ДИАГНОСТИКА И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ БОЛЕЗНИ

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ ЛИМФОМЫ

#### КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ

#### ВЛИЯНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТАДИИ БОЛЕЗНИ И ТЕРАПИИ НА

#### ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ

#### ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗОМ

#### НЕХОДЖКИНСКАЯ ЛИМФОМА

#### ВЛИЯНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТАДИИ БОЛЕЗНИ И ТЕРАПИИ НА

#### ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ С НЕХОДЖКИНСКОЙ

#### ЛИМФОМОЙ



## ГЛАВА 15 ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ ЛЕКАРСТВАМИ

### ВВЕДЕНИЕ

- Типы лекарственных реакций
- Частота неблагоприятных реакций

### АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

- Прогноз
- Лечение

### АГРАНУЛОЦИТОЗ

- Клинические проявления
- Изменения крови и костного мозга
- Патогенез
- Лекарственные средства, вызывающие агранулоцитоз
- Прогноз
- Лечение

### ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

- Основные клинические проявления
- Типы гемолитической анемии
- Прогноз
- Лечение

### ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

- Клинические проявления
- Лабораторные исследования
- Патогенез
- Лекарственные средства, вызывающие тромбоцитопению
- Прогноз
- Лечение

### МЕГАЛОБЛАСТНАЯ АНЕМИЯ

### СИДЕРОБЛАСТНЫЙ КОСТНЫЙ МОЗГ

### МЕТГЕМОГЛОБИНЕМИЯ И СУЛЬФГЕМОГЛОБИНЕМИЯ

## ВВЕДЕНИЕ

Современная медицина значительную долю своих усилий уделяет лечению лиц пожилого возраста. Пожилые пациенты составляют большинство во всех больницах стран Запада. В прошлом охотно допускалось, что гериатрия имеет дело исключительно с дегенеративными заболеваниями. Противоположная точка зрения состояла в том, что гериатрия мало чем отличается от той области медицины, которая имеет дело с больными молодого или среднего возраста. Обе эти точки зрения неправильны. Сейчас становится очевидным, что болезни пожилых лиц, симптомы, которыми они проявляются, их течение и реакция на лечение имеют свои отличительные особенности. В периоды роста, созревания и старения организм по-разному реагирует на болезнь и лечение; эти различия требуют специального изучения. Как только данный факт был осознан, ученые и врачи стали изучать болезни пожилых и описывать их характерные черты. Прогресс был медленным, отчасти из-за того, что вначале не было полного представления о значимости этой проблемы, а также из-за трудностей привлечения исследователей и ассигнований. Кроме того, возникали сложности при определении у лиц пожилого возраста показателей нормы и причин отклонения показателей от нормальных величин. Дополнительные трудности возникали в связи с методологическими и статистическими проблемами. Несмотря на все это, со временем в гериатрии удалось накопить весьма обширный объем знаний.

Несколько лет назад возникла идея собрать и систематизировать эти новые знания в серии книг под общим названием «Гериатрия». Эти книги были адресованы врачам всех специальностей, имеющих дело с пожилыми больными во всех странах Запада. В число авторов этих книг входят физиологи, патологоанатомы, эпидемиологи, семейные врачи, а также тера-

певты, гериатры, психиатры и врачи других специальностей. Первые тома были встречены с одобрением, и поэтому издатели продолжают и расширяют выпуск книг этой серии.

Издание осуществляется под надзором редакционного совета, в состав которого входят клиницисты и ученые, работающие по обеим сторонам Атлантики. Совет выбирает темы и утверждает редакторов каждого тома, отдавая предпочтение тем специалистам, которые являются лидерами в своей области. Последние в свою очередь привлекают к работе над изданием самых квалифицированных ученых из разных стран, благодаря чему читатели уже получили ряд прекрасных книг. Эти книги содержат обширные научные сведения и данные о последних достижениях медицинской практики в лечении пожилых лиц, в них присутствует также дух критического отношения к данным. Мы стремимся к тому, чтобы книги этой серии занимали промежуточное положение между публикациями в научных журналах с их оперативностью и непосредственностью и выверенными текстами солидных учебников. Хотелось бы надеяться, что специалисты оценят эти книги по достоинству.

*Бирмингем, 1985*

*Бернард Айзеке (Bernard Isaacs)*

## **ПРЕДИСЛОВИЕ**

У пожилых лиц болезни характеризуются неспецифическими проявлениями, вялым течением и стертыми симптомами, из-за чего перед клиницистом возникают существенные диагностические, лечебные и организационные проблемы. Общее плохое состояние здоровья и ограниченный рацион питания больного могут осложнять эти проблемы. Болезни крови не являются исключением, с ними также могут быть связаны диагностические трудности, а иногда и этические проблемы, касающиеся ведения больных.

В настоящей книге те аспекты болезней крови, которые имеют отношение к лечению и ведению пожилых больных, рассматриваются с точки зрения специалистов двух различных областей медицины – гематологии и гериатрии. Начальные главы посвящены изменениям крови при старении. В последующих разделах рассмотрены различные типы анемий, лейкозов, миеломной болезни, лимфом, полицитемии, патологии гемостаза и нарушений тромбоцитов, а также гематологические проявления побочного действия лекарственных средств. В книге дан анализ современного уровня знаний в соответствующих областях, методов диагностики, изучения и лечения перечисленных болезней. Не остались без внимания и этические аспекты лечения больных и ухода за ними.

Мы надеемся, что эта книга окажется полезной всем, кто занят лечением людей пожилого возраста.

*М. Дж. Денхем И. Чанарин*

*(M. J. Denham, I. Chanarin) Харроу, 1985*

*И. Чанарин (I. Chanarin)*

# ГЛАВА 1

## ВСТУПЛЕНИЕ

Наблюдаются ли в крови здоровых людей пожилого возраста изменения, связанные исключительно с возрастом? Ответить на этот вопрос трудно, потому что чем тщательнее врач обследует человека, тем больше заболеваний у него находит. В связи с этим трудно подобрать достаточно большой контингент пожилых лиц, о которых можно было бы с уверенностью сказать, что выявленные в их крови изменения не обусловлены сопутствующими заболеваниями. Однако существуют изменения, которые относят за счет старения, несмотря на то что причины их возникновения неясны.

С возрастом снижается клеточность костного мозга и увеличивается та доля объема, которая занята жировыми клетками. Так, результаты трепанобиопсии подвздошной кости свидетельствуют о том, что у взрослых людей в возрасте до 65 лет примерно половина костного мозга занята жировой тканью, а позднее около 2/3 костного мозга замещается жиром [Hartsock et al., 1965]. Нужно помнить, однако, что увеличение числа жировых клеток может быть результатом потери костной ткани из-за остеопороза, а не следствием первичной утраты кроветворных клеток.

У лиц старших возрастных групп чаще встречаются аутоантитела. Так, по данным обзора Whittingham и соавт. (1969), с возрастом увеличивается частота обнаружения тех антител, которые у лиц до 20 лет вообще отсутствуют или выявляются редко (табл. 1). При обследовании лиц старше 61 года антинуклеарный фактор обнаружен у 18% женщин и 15% мужчин, а антитела к париетальным клеткам желудка — у 21% женщин и 16% мужчин. Эти антитела могут быть не более чем следствием заболевания соответствующего органа. Так, если у лиц моложе 20 лет в биоптатах желудка не обнаружено патологии в 78% случаев, то у лиц старше 60 лет — только в 19%, а в 81% случаев выявлен атрофический гастрит различной выраженности [Chanarin, 1975]. Обычно у больных, имеющих антитела к париетальным клеткам желудка, обнаруживали изменения в биоптатах желудка.

Есть несколько сообщений о снижении у пожилых абсолютного числа лимфоцитов [Caird et al., 1972], но в других работах. Об изменениях числа нейтрофилов не сообщалось. Разногласия существуют и относительно субпопуляций лимфоцитов у пожилых. Есть данные о снижении числа Т-хелперов при сохранении обычного числа В-лимфоцитов [Williams, 1983], хотя в других работах количественные изменения не обнаружены. Сообщалось, что лимфоциты пожилых лиц слабее отвечают на митогены и обладают сниженной цитотоксичностью. Кроме того, на основании сообщений об отсутствии реакции в кожном тесте с динитрохлорбензолом некоторые исследователи делают вывод о нарушении у пожилых лиц клеточного иммунитета.

Таблица 1. Процент «здоровых» лиц, имеющих аутоантитела

[по Whittingham и соавт., 1969]

\* Процент позитивных результатов зависит от метода опреде-

Антитела	Возраст, годы					
	женщины			мужчины		
	0-20	40-60	≥61	0-20	40-60	≥61
Антинуклеарный фактор	0	12	18	0	9	15
Ревматоидный фактор*	0-1	2-7	3-5	0	0-3	1-3
К цитоплазме тироцитов	0	18	20	0	6	7
К тиреоглобулину	0	2	6	4	2	1
К париетальным клеткам желудка	4	15	21	2	4	16

ления. это наблюдение не подтверждено.

У пожилых лиц уровни иммуноглобулинов ниже, чем у молодых взрослых, так, содержание IgG и IgA составляет около 60% их уровня у лиц молодого возраста. Выработка антител, например к пневмококковому полисахариду, снижена [Ammann et al., 1980], а иммунизация противогриппозной вакциной может быть неэффективна.

При старении снижается содержание гемоглобина, которое в среднем составляет 156 г/л у мужчин и 136 г/л у женщин моложе 60 лет, а у людей 96-106 лет - 124 г/л. У женщин уровень гемоглобина с возрастом снижается в меньшей степени. Нет уверенности, что снижение уровня гемоглобина не связано с сопутствующим заболеванием. В одном наблюдении, включавшем более 200 человек, у 23 из 37 лиц с содержанием гемоглобина ниже 120 г/л был обнаружен дефицит железа, фолиевой кислоты или витамина B12 [McLennan et al., 1973]. Сообщалось о падении с возрастом числа эритроцитов, которое соответствовало снижению концентрации гемоглобина. Так, по данным Giorno и соавт. (1980), среднее содержание эритроцитов у 20-летних мужчин составляет  $5,3 \cdot 10^{12}/л$ , а у 60-летних -  $5,05 \cdot 10^{12}/л$ .

У женщин, однако, содержание эритроцитов составляло  $4,6 \cdot 10^{12}/л$  в обеих возрастных группах.

В трех исследованиях было обнаружено умеренное увеличение среднего объема эритроцита (MCV) с возрастом. Croft и соавт. (1974) установили, что прирост составляет 0,4 фл за каждые 10 лет жизни; Okuno (1972) нашел, что MCV у людей старше 50 лет на 3,5 фл больше, чем у 16-19-летних, а Giorno и соавт. (1980) показали, что величина MCV у 20-летних мужчин равна 89 фл, а у 60-летних - 93 фл, но у женщин тех же возрастных групп значение MCV составляет соответственно 89 и 90 фл. Kelly, Munan (1977), обследовав популяционную выборку из двух тысяч индивидуумов, выявили прирост MCV с возрастом на 1 фл у мужчин, а у женщин изменений не нашли. Самое высокое значение MCV у лиц старше 75 лет. Существует много причин увеличения MCV у пожилых лиц (см. главу 4). У курильщиков этот показатель на 1,5 фл выше, чем у некурящих, а потребление даже умеренного количества алкоголя оказывает сходное и аддитивное действие [Chalmers et al., 1979]. Таким образом, влияние возраста на величину MCV невелико.

По крайней мере в 6 исследованиях продемонстрировано снижение с возрастом уровня витамина B<sub>12</sub> в сыворотке [Chanarin, 1979], а в пяти других такого снижения не удалось обнаружить. Есть сведения, что примерно у 30% всех пожилых людей содержание витамина B<sub>12</sub> в сыворотке снижено. Однако высокая частота обычного атрофического гастрита у пожилых лиц, позволяет считать причиной обнаруженного дефицита, если он на самом деле существует, атрофический гастрит, а не нормальные возрастные изменения.

## ГЛАВА 2

# НОРМАЛЬНЫЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

## ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие с появлением полуавтоматических анализаторов крови, регистрирующих множество параметров, интерпретация данных анализа крови претерпела изменения скорее качественные, чем количественные. Величины и показатели, полученные с помощью методов ручного подсчета, в настоящее время пересмотрены, и те из них, которые характеризуются точностью и воспроизводимостью, приняты и используются в практике. Менее желательно вводить новые величины, появление которых обусловлено способностью анализаторов измерять новые переменные. Появление некоторых из таких переменных опережает создание надежной шкалы показателей нормы, что затрудняет трактовку необычных результатов. Поскольку автоматизированный анализ крови обычно является первым этапом гематологического обследования, клиницист должен извлекать максимальную информацию из результатов анализа. Поэтому в данной главе не только описываются нормальные показатели, но и вкратце говорится о новых переменных: как их измерять, в каком виде представлять и для чего они нужны.

Методы исследования системы гемостаза в обычной лабораторной практике не претерпели кардинальных изменений, поэтому их обсуждение будет сравнительно кратким. Однако и в этой области в ближайшие годы ожидаются важные перемены.

## АВТОМАТИЗИРОВАННЫЙ АНАЛИЗ КРОВИ

### Эритроциты

1. Число эритроцитов определяют прямым способом. Их идентифицируют по размеру, а не по содержанию гемоглобина, что может приводить к искусственно завышенным результатам, если в пробе в значительных количествах присутствуют клетки близких размеров — чаще всего лимфоциты [Bessman, 1980]. Однако такой артефакт встречается редко, и в его отсутствие результаты воспроизводятся с точностью до 1%.

2. Содержание гемоглобина определяют прямым способом. Оно может искусственно завышаться при выраженной гиперлипидемии, в отсутствие которой результаты воспроизводятся с точностью до 2%.

3. Общий объем эритроцитов (ООЭ) прямым способом больше не определяют. Величина ООЭ, полученная при осаждении эритроцитов центрифугированием, соответствовала отношению объема осажденных эритроцитов к объему всей пробы крови. Столбик осажденных эритроцитов содержит небольшое, но постоянно присутствующее количество плазмы, проникшей между этими клетками. Чем более неправильную форму имеют эритроциты, тем больше плазмы проникает между ними и тем менее точна определенная таким способом величина ООЭ [Van Assendelft, England, 1982].

В отличие от описанного способа при автоматизированном определении ООЭ рассчитывают как произведение числа

эритроцитов и среднего объема эритроцита (MCV), благодаря чему удается решить проблему, связанную с примесью плазмы. Однако поскольку MCV в некоторой степени зависит от формы эритроцитов и их деформируемости (см. ниже), то ООЭ будет искусственно завышаться при тех же заболеваниях, при которых искусственно завышается MCV. При автоматизированном определении ООЭ такой артефакт много меньше. Вероятно, именно из-за этого автоматизированное определение величины средней концентрации гемоглобина в эритроците (СКГЭ) (см. ниже) имеет сравнительно небольшое значение. При автоматизированном определении воспроизводимость ООЭ составляет 3%.

4. *Средний объем эритроцита (MCV)* измеряют прямым способом с помощью автоматизированного счетчика. Шкала для измерения MCV разработана применительно к клеткам с идеальной формой поверхности и деформируемостью: размеры клеток неправильной формы несколько завышаются. Следует подчеркнуть, что общепринятого стандарта для MCV нет [International Committee for Standardisation of Haematology, 1979, 1980, 1982]. Дублирующаяся ошибка составляет около 1 фл.

5. *Среднее содержание гемоглобина в эритроците (ССГЭ)* рассчитывают как отношение содержания гемоглобина к соответствующему числу эритроцитов. Поскольку содержание гемоглобина сравнительно постоянная величина (см. ниже), вариации ССГЭ определяются в основном величиной MCV. Поэтому данный показатель не имеет существенного самостоятельного значения при интерпретации результатов анализа крови.

6. *Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (СКГЭ)* равняется отношению содержания гемоглобина к произведению числа эритроцитов на MCV. Поэтому любая неточность любого из трех параметров, характеризующих эритроциты и измеряемых прямыми способами, приводит к аномальному значению СКГЭ. Следовательно, СКГЭ — прекрасный индикатор ошибки прибора или ошибки, допущенной при подготовке пробы к исследованию. Вместе с тем ее величина незначительно меняется у больных и здоровых лиц, в частности при железодефицитном состоянии ее снижение недостоверно [Gottfried, 1979]. Таким образом, автоматизированное определение величины СКГЭ имеет важное значение для контроля качества и выявления артефактов, но не для диагностики или классификации анемий. Дублирующаяся ошибка составляет 2%.

7. *Ширина распределения эритроцитов по объему (ШРЭО)* рассчитывается как показатель дисперсии объема эритроцитов по отношению к среднему значению. В большинстве приборов этот показатель вычисляется как коэффициент вариации или отношение величины стандартного отклонения к средней данного распределения. В некоторых приборах ШРЭО — это величина самого стандартного отклонения. Вторая величина гораздо менее полезна, чем первая. При использовании только стандартного отклонения величина ШРЭО изменяется так же, как MCV и определение нормального показателя существенно затрудняется. Если же используется коэффициент вариации, то показатели нормы не зависят от MCV. Вместе с тем даже если в качестве ШРЭО избирается коэффициент вариации, фактическое значение показателя для одной и той же пробы крови существенно варьируется при определении на разных приборах, имеющих различные программы [Bessman, 1980] и производимых разными фирмами [Coulter Electronics, 1982; Technicon Corporation, 1983]. Такая вариабельность показателя происходит из-за того, что различные фирмы используют разные методы обработки исходных данных при построении кривой в ходе анализа. На практике это означает, что работающий с данным прибором должен знать, какие величины являются нормальными для используемого им оборудования. Это важно, поскольку ШРЭО имеет потенциальную ценность для начальной классификации нарушений эритроидного кроветворения, как будет показано ниже.

8. *Гистограмма распределения эритроцитов по объему* иллюстрирует распределение эритроцитов по размерам в данной пробе крови. Гистограмма демонстрируется на дисплее

анализа тора и (или) изображается на бумаге с помощью печатающего устройства. В норме и при большинстве видов патологии гистограмма отражает унимодальное распределение и может быть проанализирована методами гауссовой статистики [Bessman, 1982]. При определенных видах патологии, часть которых приведена в качестве иллюстрации в данной главе, гистограмма имеет более сложный вид, часто патогномичный для конкретного заболевания.

## Классификация эритроцитарных нарушений

Обычно при классификации нарушений эритроцитов используют два подхода: морфологический, основанный на эритроцитарных индексах [Wintrobe, 1981], и физиологический, базирующийся на данных о количестве ретикулоцитов (Hillman, Finch, 1969). Предпочтение отдается морфологической классификации, которая является точной и простой, поскольку основывается на данных автоматизированного анализа крови. Однако эта классификация относит нарушения эритроцитов к той или иной группе без учета их физиологической основы. Что, например, общего у таких различных заболеваний, как железодефицитное состояние, фрагментация эритроцитов и талассемии, кроме низкого значения MCV? И наоборот, физиологическая классификация основывается на четких различиях в выработке эритроцитов: снижении или повышении. Следует отметить, однако, что воспроизводимость метода подсчета ретикулоцитов довольно низка. Этот подсчет не осуществляется в процессе автоматизированного анализа крови. Поэтому подсчет ретикулоцитов следует рассматривать скорее как вторичный, а не первичный тест при анализе крови.

В соответствии со снижением или повышением MCV можно выделить две большие группы нарушений. *Мелкие эритроциты* характерны для железодефицитных состояний, анемии, сопутствующей хроническим заболеваниям, талассемии и гипертиреоза. *Крупные эритроциты* типичны для заболеваний, сопровождающихся мегалобластным кроветворением (анемия при недостаточности витамина B12 и фолиевой кислоты, а также некоторые редкие врожденные нарушения синтеза пиримидиновых и пуриновых оснований), но встречаются и при болезнях с нормобластным кроветворением, таких как алкоголизм, гипотиреоз, гипопластическая анемия, ретикулоцитоз, сидеробластная анемия, опухоли, осложнения лекарственной терапии (особенно при лечении цитотоксическими и противосудорожными препаратами), предлейкоз, а также при поражениях печени. Нормохромная анемия (*эритроциты нормальных размеров*) характерна для почечной недостаточности, вторичных анемий и некоторых разновидностей гемолитической анемии.

Одновременное применение показателей MCV и ШРЭО позволяет выработать более полную классификацию нарушений эритроцитов и использовать морфологические критерии для выявления функциональных различий. В табл. 2 перечислены некоторые патологические состояния, которые различаются значениями MCV (высокое, нормальное или низкое) и ШРЭО (высокое или нормальное). Как уже упоминалось, СКХЭ более не является важным критерием классификации, и поэтому традиционные термины «нормохромный» и «гипохромный» малопригодны. Гораздо информативней термины «гомогенный» и «гетерогенный», соответствующие нормальному или увеличенному показателю ШРЭО (Bessman et al., 1983).

Таблица 2. Классификация анемий по данным автоматизированного анализа крови

Низкий MCV		Нормальный MCV		Повышенный MCV	
Показатель ШРЭО нормальный (микроцитарный гомогенный)	Показатель ШРЭО повышен (микроцитарный гетерогенный)	Показатель ШРЭО нормальный (нормоцитарный гомогенный)	Показатель ШРЭО повышен (нормоцитарный гетерогенный)	Показатель ШРЭО нормальный (макроцитарный гомогенный)	Показатель ШРЭО повышен (макроцитарный гетерогенный)
Гетерозиготная талассемия	Дефицит железа	Норма	Ранняя стадия дефицита железа, витамина В <sub>12</sub> , фолиевой кислоты	Апластическая анемия	Дефицит витамина В <sub>12</sub> или фолиевой кислоты
Хроническое заболевание	Гемоглобинопатия Н, промежуточная форма талассемии Фрагментация эритроцитов <sup>а</sup>	Гемоглобинопатия без анемии Эзимиопатия без анемии Хроническое заболевание Острая кровопотеря или гемолиз ХЛЛ, ОМЛ	Гемоглобинопатия с анемией Смешанный дефицит	Предлейкоз	Иммунная гемолитическая анемия Холодовые агглатинины <sup>а</sup> ХЛЛ с высоким лимфоцитозом <sup>а</sup>

Гистограмма распределения эритроцитов отличается от обычного унимодального.

Функциональное значение показателя ШРЭО можно оценить при рассмотрении приведенной классификации, приняв во внимание, что: заболевания, обусловленные снижением клеточной пролиферации, характеризуются нормальной ШРЭО, независимо от значений MCV: микроцитарные гомогенные – анемии при хронических заболеваниях; нормоцитарные гомогенные – анемии при хронических заболеваниях; макроцитарные гомогенные – апластическая анемия.

Увеличение ШРЭО при любых значениях MCV характерно для заболеваний, обусловленных нарушением питания: микроцитарные гетерогенные – дефицит железа; нормоцитарные гетерогенные – ранние стадии недостаточности железа, фолиевой кислоты или витамина В<sub>12</sub>; макроцитарные гетерогенные – недос-

Гемолитические анемии (нарушение мембран или активность фолиевой кислоты или витамина В<sub>12</sub>).





Рис. 1. Дерево принятия решения при оценке нарушений эритроцитов на основании результатов автоматизированного анализа крови.

Можно сделать два важных практических замечания. Первое, увеличение ШРЭО при нормальном MCV свидетельствует о переливании крови [Bessman et al, 1983] или о ранней стадии недостаточности питания. Если ранним признаком железодефицитного состояния является снижение запасов железа, определяемое по насыщению трансферрина, концентрации ферритина или с помощью исследования костного мозга, то при анализе крови о железодефицитном состоянии свидетельствует увеличение ШРЭО [Bessman et al., 1983]. Только на более поздних стадиях заболевания развиваются микроцитоз и анемия (табл. 3). Второе, низкий MCV при нормальном показателе ШРЭО указывает на гетерозиготную талассемию. Напротив, при снижении MCV и увеличении ШРЭО можно предположить железодефицитное состояние и необходимо провести дополнительное обследование [Johnson et al., 1983; Kaye, Alter, 1982].

Таблица 3. Последовательные стадии железодефицитного состояния

Стадия	Запасы железа	ШРЭО	MCV	Уровень гемоглобина
Гипоферремическая	Снижены	Не изменен	Не изменен	Не изменен
Гетерогенная	»	Увеличен	» »	» »
Микроцитарная	»	»	Снижен	» »
Анемическая	»	»	»	Снижен

Наконец, изучение гистограммы распределения величины эритроцитов должно быть частью обычного автоматизированного анализа крови. При увеличении ШРЭО гистограмма обычно сохраняет форму одиночного симметричного пика, но более широкого, чем в норме. Другие формы гистограммы являются важным признаком специфических заболеваний.

а) **Плато слева от пика.** Фрагменты эритроцитов, более мелкие, чем нормальные клетки, появляются слева от пика цельных клеток. При определенных размерах такие фрагменты могут быть подсчитаны, как эритроциты. Описанное явление наблюдается при ожогах, травматическом поражении клапанов сердца, при кризе серповидно-клеточной анемии, тромботической, тромбоцитопенической пурпуре и мегалобластной анемии. При наличии эритроцитарных фрагментов аномальная гистограмма дает более важную количественную информацию, чем изучение мазка периферической крови. По значениям MCV и ШРЭО можно определить небольшую группу наиболее вероятных заболеваний, после чего следует использовать тесты для идентификации одного из заболеваний, приведенных в кратком списке.

б) **Два пика эритроцитов, оба между 50 и 140 фл.** Такая гистограмма указывает на присутствие двух популяций эритроцитов, одна из которых представлена клетками с измененными размерами (увеличенными или уменьшенными), а другая эритроцитами, введенными при трансфузии или образовавшимися после специфической терапии (например, лечение железодифицитного состояния).

в) **Два пика эритроцитов, один из которых соответствует объему больше 140 фл.** Клеточный пик, соответствующий объему порядка 165 фл, указывает на наличие эритроцитарных агглютининов. Сдвоенные (агглютинированные) эритроциты при измерении регистрируются как одна клетка, но из-за нарушения формы слипшихся клеток измеренный объем оказывается примерно на 15% меньше удвоенного объема одной клетки. Вследствие этого уменьшение числа эритроцитов оказывается более значительным, чем увеличение показателя MCV, а СКГЭ артефактно завышается. Сочетание такой гистограммы и высокого уровня СКГЭ патогномично для эритроцитарных агглютининов. Хотя это и лабораторный артефакт, он нередко является первым толчком к выяснению причины нарушения, которое может быть идиопатическим, вызванным пневмонией или лимфолейкозом.

Клеточный пик в зоне около 200 фл свидетельствует о хроническом лимфолейкозе. Пик образуют дифференцированные малые лимфоциты. Такие клетки подсчитываются как эритроциты при анализе даже нормальной крови, однако примесь их в этих случаях существенного значения не имеет. При увеличении числа лимфоцитов до  $100 \cdot 10^9/\text{л}$  на эритроцитарной гистограмме возникает второй пик, MCV увеличивается, а СКГЭ падает ниже нормы.

## Тромбоциты

1. Число тромбоцитов определяют прямым способом. Так же как и эритроциты, тромбоциты распознаются не по морфологическим признакам, а по размерам (в приборах фирмы Coulter эти размеры составляют 2–20 фл). Поэтому любая посторонняя частица такой же величины при подсчете будет распознаваться как тромбоцит. Если такие посторонние частицы (фрагменты эритроцитов или лейкоцитов) отсутствуют, результаты подсчета воспроизводятся с точностью до  $10 \cdot 10^9$ /л. Это означает, что подсчет тромбоцитов при их содержании ниже  $10 \cdot 10^9$ /л не дает надежных результатов, а содержание тромбоцитов  $20 \cdot 10^9$ /л находится на нижней грани разрешающей способности. Подсчет тромбоцитов с помощью ручных методов еще менее точен. Однако при повышенном содержании тромбоцитов эта величина дублирующей ошибки не имеет клинического значения.

Средний объем тромбоцитов (СОТ) определяют прямым способом. Этот показатель основывается на распределении тромбоцитов по размерам. Любые посторонние частицы, влияющие на результаты подсчета числа тромбоцитов, изменяют и величину СОТ. При автоматизированном анализе крови в качестве стандартного антикоагулянта используют этилендиаминтетраацетат (ЭДТА). Он вызывает изменение формы тромбоцита в направлении от диска к сфере; такое изменение формы приводит к увеличению показателя СОТ примерно на 15% в течение первого часа после воздействия антикоагулянта [Salzman et al., 1969]. Затем показатель остается стабильным в течение следующих 12 ч. Таким образом, при решении вопроса об отклонении показателя СОТ от нормального значения следует учитывать время между добавлением антикоагулянта и моментом измерения. Дублирующаяся ошибка составляет 6%.

В отличие от многих других переменных СОТ не имеет одного интервала «нормальных» значений. Более того, как у госпитализированных больных [Giles, 1981; Levin, Bessman, 1983], так и у здоровых лиц [Bessman et al., 1981] существует обратная зависимость между размерами тромбоцитов и их числом, причем такая зависимость характерна даже для лиц с «нормальным» числом тромбоцитов. Поэтому при решении вопроса о том, соответствует ли величина СОТ у данного индивидуума нормальным значениям, вместо одного интервала значений применяют номограмму, которая отражает указанную обратную зависимость. На рис. 2 приведена такая номограмма для приборов фирмы Coulter, откалиброванных в соответствии с рекомендациями фирмы. Сходная обратная нелинейная зависимость характерна и для других приборов, хотя абсолютная величина СОТ может отличаться. Поэтому при работе с тем или иным прибором необходимо пользоваться только определенной соответствующей номограммой.

3. Гистограмма распределения тромбоцитов по объему демонстрирует распределения тромбоцитов по величине. В обычном виде она растянута вправо, вследствие чего для ее анализа

можно использовать лог-нормальную статистику. Необычная гистограмма свидетельствует о ряде артефактов. Если правый отрезок гистограммы остается завышенным, из-за чего она не достигает изолинии до точки, соответствующей 20 фл, то это может свидетельствовать о присутствии мелких эритроцитов (например, при железодефицитном состоянии) или слипшихся тромбоцитов (под влиянием ЭДТА). Каждый из этих артефактов наблюдается примерно в 0,1% проб крови. Если гистограмма не вытянута вправо, а имеет неправильную форму и число тромбоцитов ниже  $10 \cdot 10^9$ /л, то это, возможно, свидетельствует, что тромбоциты вообще не подсчитаны. В таких ситуациях гистограмма может отображать электронные помехи или помехи, обусловленные присутствием клеточного детрита. Такой фон есть всегда, но он обычно заглушается эффективными сигналами тромбоцитов. Появление помех указывает на тот факт, что число тромбоцитов резко снижено; т. е. оно ниже того количества, которому соответствует гистограмма обычного вида (рис. 3).

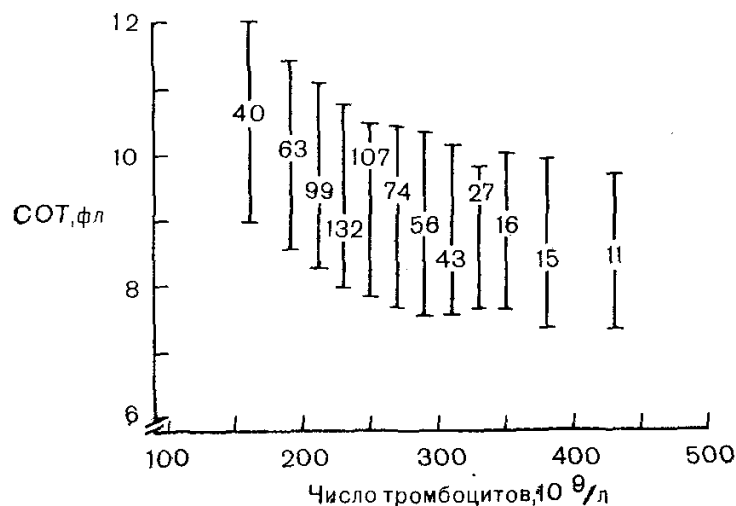


Рис. 2. Зависимость между числом и объемом тромбоцитов у 683 здоровых лиц. Данные представлены в виде средних величин  $\pm$  удвоенное стандартное отклонение (вертикальные отрезки) для групп лиц со следующим числом тромбоцитов: 128-179, 180-199, 200-219, 220-239, 240-259, 260-279, 280-299, 300-319, 320-339, 340-359, 361-403 и 406-462  $\cdot 10^9/\text{л}$ . В середине вертикального отрезка указано число лиц в данной группе.

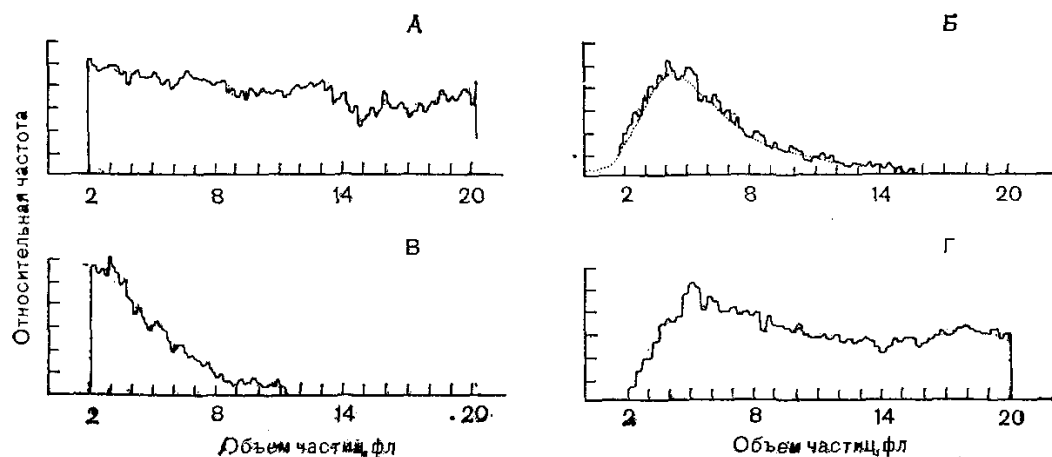


Рис. 3. Гистограмма распределения тромбоцитов по объему.

А, В и Г — контаминация пробы нетромбоцитарными частицами, Б — распределение тромбоцитов без примесей. Только на кривой Б число тромбоцитов и СОТ имеют точные значения.

4. Тромбоцитокрит является произведением числа тромбоцитов на СОТ. Поскольку соотношение между числом тромбоцитов и их размерами носит характер нелинейной обратной зависимости, тромбоцитокрит не может быть представлен в виде одного нормализованного ряда. Этот показатель пока не нашел достаточно широкого применения при использовании метода автоматизированного анализа крови.

5. Ширина распределения тромбоцитов по объему (ШРТО) — показатель, являющийся мерой гетерогенности размеров тромбоцитов. Между этим показателем и СОТ существует прямая, но не линейная зависимость [Bessman et al., 1982]. Показатель ШРТО пока не нашел широкого применения.

## Классификация тромбоцитарных нарушений

Используя нормальную номограмму, представленную на рис. 3, можно оценить тромбоциты данного индивидуума по двум морфологическим переменным – СOT и количеству тромбоцитов.

СOT выше нормы у лиц с гетерозиготной талассемией и у больных хроническим миелолейкозом. При иммунной тромбоцитопенической пурпуре СOT превышает норму только в случае низкого содержания тромбоцитов; если же число тромбоцитов нормально в случаях полностью компенсированной деструкции тромбоцитов иммунного генеза, то СOT такой же, как у здоровых лиц с тем же самым числом тромбоцитов. СOT превышает норму также после спленэктомии.

СOT ниже нормы у больных апластической анемией, мегалобластной анемией, при спленомегалии и у лиц, получающих миелотоксическую химиотерапию. Улучшение состояния больных мегалобластной анемией и лиц, получавших миелотоксические препараты, сопровождается нормализацией размеров тромбоцитов [Bessman et al., 1982]. Следует подчеркнуть, что такие отклонения СOT могут наблюдаться даже при нормальном числе тромбоцитов.

У больных диабетом, атеросклерозом и ишемической болезнью сердца СOT нормален (соответственно числу тромбоцитов). Недавние сообщения об изменениях СOT при остром инфаркте миокарда [Cameron et al., 1983; Martin et al., 1983] не подтвердились [van der Lelie, Brakenhoff, 1983]: каждое незначительное изменение СOT соотносится с изменением числа тромбоцитов, и СOT продолжает соответствовать нормальной номограмме [Cameron et al., 1983].

## Последовательность изменений СOT

СOT изменяется при стимуляции или угнетении костного мозга, а также в ходе восстановления после таких состояний. В процессе восстановления после обострения иммунной тромбоцитопении СOT падает одновременно с ростом числа тромбоцитов, соответствуя нормальной номограмме (рис. 4, а). При угнетении костного мозга вследствие химиотерапии как СOT, так и общее число тромбоцитов падают, постепенно отклоняясь от нормальной номограммы даже прежде, чем число тромбоцитов упадет ниже нормы. В ходе последующего восстановления СOT возрастает раньше числа тромбоцитов и служит первым признаком восстановления содержания тромбоцитов в периферической крови. Затем, по мере увеличения числа тромбоцитов, СOT снижается и начинает соответствовать нормальной номограмме (рис. 4, б). Сравнение динамики изменений СOT при других типах тромбоцитопений (например, при сепсисе) с чистыми моделями угнетения костного мозга или разрушения тромбоцитов в периферической крови позволяет приблизительно оценить относительный вклад этих двух причин в развитие конкретного случая тромбоцитопении [Cameron et al., 1983].

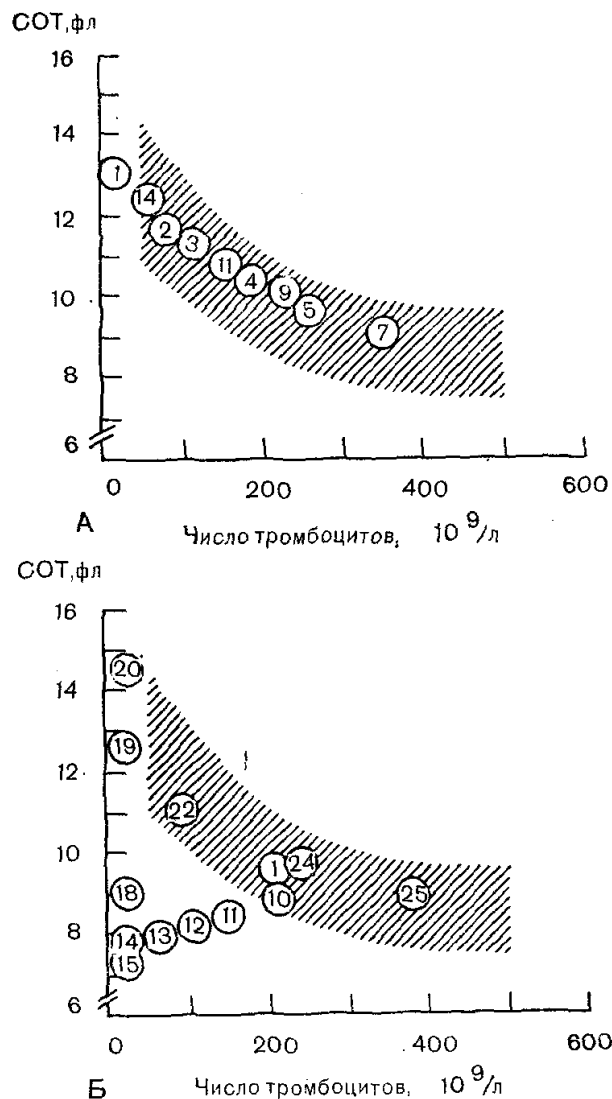


Рис. 4. Число тромбоцитов и среднее значение COT во время восстановления после несептической тромбоцитопении. Заштрихованная область соответствует номограмме числа тромбоцитов и средних значений COT у здоровых лиц и больных иммунной тромбоцитопенической пурпурой с содержанием тромбоцитов  $50-120 \cdot 10^9/l$ . Числа означают дни последовательного наблюдения за пациентом.

А — иммунная тромбоцитопеническая пурпура. COT следует обратной нелинейной зависимости — с 1-го по 7-й день восстановления число тромбоцитов возрастает, а среднее значение COT падает; во время рецидива, с 9-го по 14-й день, число тромбоцитов падает, а среднее значение COT возрастает. Б — восстановление после химиотерапии, проведенной с 1-го по 5-й день. Во время падения числа тромбоцитов, с 10-го по 15-й день, среднее значение COT также снижается, вследствие чего зависимость между COT и числом тромбоцитов постепенно отклоняется от нормального вида. Во время восстановления среднее значение COT возрастает, опережая увеличение числа тромбоцитов (18–20-й дни), затем, когда увеличивается число тромбоцитов, среднее значение COT возвращается в пределы номограммы (20–25-й дни).

## Лейкоциты

1. Число лейкоцитов определяется прямым способом. Однако измеряемые клетки необязательно идентичны лейкоцитам, которые подсчитывают в ходе ручного микроскопического исследования, — это скорее клетки, соответствующие определен-

ным критериям данного прибора, о чем будет сказано ниже. Критерии были подобраны так, чтобы обеспечить удовлетворительную корреляцию результатов ручного и автоматизированного исследований. Дублирующаяся ошибка составляет  $0,3 \cdot 10^9$ /л.

2. Автоматизированное определение лейкоцитарной формулы в настоящее время осуществляется с помощью нескольких различных методов. Каждый метод использует определенные новые критерии идентификации различных классов; все эти методы обладают большей точностью и скоростью, чем ручные методы, но ни один из них не может полностью заменить изучение окрашенного мазка в световом микроскопе. Кроме того, использование новых критериев распознавания клеточных типов приводит и к появлению новых представлений об аномалиях, с которыми придется считаться по мере накопления опыта использования автоматизированных методов.

В приборах серии Coulter в качестве критерия используются размеры ядра ядродержащих клеток: специальный лазерный агент разрывает клеточную мембрану, и через образовавшийся разрыв вытекает большая часть цитоплазмы. Такие приборы дают четыре относительно изолированных пика. Самый малый соответствует ядродержащим клеткам эритроидного ряда. Этот пик становится различимым, если такие клетки составляют около 5% всего количества лейкоцитов. Следующий пик приходится на лимфоциты с объемом 60–80 фл. Третий пик – «моноклеарные» клетки с объемом 110–170 фл; эта категория включает атипичные лимфоциты, моноциты, бласты, эозинофилы, базофилы и миелоциты. Наконец, гранулоциты появляются обычно в зоне свыше 200 фл. Несмотря на некоторое совпадение результатов, процент лимфоцитов и гранулоцитов, определенных с помощью этой методики, коррелирует с результатами микроскопического исследования (коэффициент корреляции свыше 0,98). Однако корреляция результатов этих методов при определении процентного содержания моноклеарных клеток гораздо меньше (коэффициент корреляции  $r = 0,84$ ).

В приборах серии Technicon используется комбинация размеров клетки и содержания в ней миелопероксидазы для построения двухмерной скеттограммы. Различные субпопуляции соответствуют лимфоцитам, моноцитам, гранулоцитам, эозинофилам и большим неокрашенным клеткам, к категории последних относятся и бласты. Коэффициент корреляции результатов определения процентного соотношения гранулоцитов, лимфоцитов и эозинофилов на приборах Technicon и с помощью ручного метода составляет 0,95 для гранулоцитов и, возможно, столь же высок для эозинофилов. Кроме того, по характерным свойствам нейтрофилов можно выявить наследственный и приобретенный дефицит миелопероксидазы. Ядродержащие клетки эритроидного ряда обычно не выявляются.

В приборах серии Ortho для построения скеттограмм гранулоцитов, лимфоцитов и моноцитов используется комбинация рассеянного света – прямого и падающего под углом  $90^\circ$ . Пока точно неизвестно, насколько результаты автоматизированного определения указанных клеток коррелируют с результатами ручного подсчета.

Система Nematrak основывается на совершенно ином принципе. Предыдущие три системы используют принцип проточной цитометрии: клетки в суспензии анализируются в процессе их последовательного прохождения через датчик. Описанные критерии были выбраны потому, что их могут регистрировать датчики приборов проточной цитометрии. Система Nematrak является автоматизированным анализатором изображения: прибор, сканируя мазок периферической крови, идентифицирует лейкоциты с помощью набора критериев распознавания изображения, которые в определенной мере приближаются к критериям обычного оптического исследования. Этот метод позволяет распознавать все те типы клеток, что и обычная микроскопия. Вместе с тем он не так быстр, как проточная цитометрия, и требует использования отдельного прибора, не являющегося частью обычного автоматизированного анализатора крови.

Преимущества автоматизированных методов определения лейкоцитарной формулы – скорость и воспроизводимость. Однако, как уже упоминалось, ни один из автоматизированных методов не способен различать нейтрофильные гранулоциты как отдельный тип лейкоцитов. Пока неясно, насколько важен этот недостаток. Автоматизированное определение лейкоцитарной формулы в настоящее время является методом скрининга: при получении совершенно нормальных результатов вряд ли стоит вручную подсчитывать формулу с помощью микроскопа или во всяком случае вряд ли ее стоит повторять. Однако с помощью автоматизированных методов не удастся обнаружить редко встречающиеся нарушения и морфологические варианты. Для выявления таких аномалий необходимо исследовать мазок периферической крови.

## **МАЗОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ**

Изучение мазка периферической крови остается важной частью гематологического исследования. Клиницисту следует учесть, что к изучению мазка имеет смысл приступать после получения результатов автоматизированного анализа крови. Время, затрачиваемое на изучение мазка, необходимо для получения дополнительной информации, а не для дублирования данных автоматизированного анализа. В целом автоматизированный анализ крови гораздо эффективнее ручных методов при определении средних величин и обычных количественных характеристик: эритроцитарных индексов, количества клеток, размеров тромбоцитов и процентного соотношения лимфоцитов и гранулоцитов. Однако автоматизированный анализатор в лучшем случае малонадежен, а часто совершенно непригоден для выявления редких аномалий: ядросодержащих клеток эритроидного ряда, незрелых гранулоцитов, фрагментов эритроцитов.

## **Эритроциты**

Обнаружение эритроцитов в виде монетных столбиков может быть первым толчком к выявлению лимфоцитарных или плазмоцитарных нарушений. Фрагменты эритроцитов удаётся обнаружить, если они составляют не менее 0,5% всех клеток. Примерно при таком же уровне их содержания отклонения выявляются и на эритроцитарной гистограмме. Таким образом, оба метода дополняют друг друга. Аномалии формы могут указывать на конкретные заболевания, например, серповидные гемоглобинопатии, тогда как «каплевидные» клетки свидетельствуют об инфильтрации костного мозга опухолью или о миелофиброзе. Мишеневидные эритроциты и эритроциты в виде точильного камня являются менее специфическими аномалиями. Наиболее частая морфологическая аномалия описывается как «умеренный анизоцитоз, умеренный пойкилоцитоз». К сожалению, эта аномалия настолько неспецифична, что ее обнаружение бесполезно даже для решения вопроса о наличии гематологического заболевания.

Полихромазию необходимо оценивать количественно, клиницисты должны знать, что различная выраженность полихромазии указывает на различную степень стимуляции костного мозга. Базофильная зернистость является еще одним свидетельством присутствия остаточных количеств РНК; она может встречаться при любой форме стимуляции эритроидного ростка. Следует внимательно искать ядросодержащие эритроциты, поскольку их присутствие указывает на выраженную стимуляцию эритроидного ростка, недостаточность функции селезенки или инфильтрацию костного мозга опухолевыми клетками.



## Тромбоциты

Исследовать тромбоциты необходимо для подтверждения того, что их количество соответствует результатам автоматизированного подсчета (каждый тромбоцит в поле зрения при большом увеличении соответствует их содержанию в крови приблизительно на уровне  $15 \cdot 10^9/\text{л}$ ). Выраженное слипание тромбоцитов может обусловить ошибочно низкие результаты их подсчета. При значительном тромбоцитозе показатель СОТ обычно низок, в этом случае в мазке будут выделяться присутствующие в относительно небольшом количестве наиболее крупные тромбоциты. Если с помощью автоанализатора не удалось подсчитать число тромбоцитов и определить СОТ из-за контаминации пробы или артефакта, особенно важно исследовать мазок, чтобы определить наличие тромбоцитов, их приблизительное число и вероятную причину артефакта. Чаще всего погрешности при автоматизированном подсчете тромбоцитов возникают из-за присутствия в пробе фрагментов эритроцитов или лейкоцитов [Armitage et al., 1978; Harker, Giannara, 1983].

## Лейкоциты

Следует обратить внимание на редко встречающиеся клетки: моноциты, эозинофилы, базофилы, а также проверить, нет ли отсутствующих в норме клеток: миелоцитов, плазмоцитов, бластов. Кроме того, следует поискать морфологические аномалии. Аномалия Пельгера–Хюэта (врожденная гипосегментация гранулоцитов) и псевдоаномалия Пельгера–Хюэта (приобретенная гипосегментация гранулоцитов при миелопролиферативном заболевании) встречаются редко, но их следует отличать от расширения перемычек между фрагментами ядра. Гиперсегментация нейтрофилов указывает на мегалобластную анемию, почечную недостаточность или тепловой удар. Часто встречается токсическая зернистость, причину которой не всегда удается установить. Наконец, клиницист должен знать, что в подавляющем большинстве случаев мазок периферической крови должен исследовать только один опытный специалист. Если мазок описан квалифицированным лаборантом или консультантом, вряд ли к его заключению удастся многое добавить при повторном исследовании препарата другим специалистом [Woo et al., 1981].

## **СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ**

### **Протромбиновое время и частичное тромбопластиновое время**

Эти показатели характеризуют этапы гуморального каскада свертывания крови. Нормальные величины в незначительной степени зависят от используемых реагентов и системы тестирования. Типичный набор нормальных показателей приведен в табл. 4.

Таблица 4. Нормальные показатели протромбинового и частичного тромбопластинового времени

	Нормальное время (с) $\pm 2\sigma$	Дублирующаяся ошибка (с)
Протромбиновое время	10,5 $\pm$ 1,5	1,0
Частичное тромбопластиновое время	31,0 $\pm$ 5,0	3,0

В обоих тестах из-за связывания ионов кальция антикоагулянтом эндогенного свертывания крови в пробирке не происходит; для запуска реакции к пробе добавляют кальций и активатор свертывания и регистрируют время, в течение которого наступает видимое свертывание крови. Большинство лабораторий перешло от ручных к автоматизированным методам исследования свертывания. Используя различные реагенты, можно количественно охарактеризовать этапы каскада свертывания (как в описанных выше тестах) или отдельные факторы свертывания.

Важно использовать постоянное количество плазмы из взятой пробы крови. У больных с тяжелой анемией относительный объем плазмы увеличен, фиксированное количество антикоагулянта свяжет меньше ионов кальция, чем в норме. В таких условиях время свертывания будет искусственно завышено, и слабые дефекты системы свертывания не удастся обнаружить. Напротив, у больных с полицитемией относительный объем плазмы уменьшен. Добавленные к пробе ионы кальция будут частично заблокированы избытком содержащегося в плазме антикоагулянта, что приведет к ошибочному удлинению времени свертывания, на основании чего может быть сделан ложный вывод о нарушении свертывающей системы.

## Время кровотоечения

Этот тест относится к числу методов определения состояния системы гемостаза *in vivo*. На коже производят стандартный надрез при давлении в 5,3 кПа. По Mielke нормальное время кровотоечения составляет 3–6 мин, но и при большом опыте применения этого метода дублирующаяся ошибка составляет 3 мин. Даже в отсутствие качественного дефекта гемостаза время кровотоечения удлиняется пропорционально степени тромбоцитопении. В некоторых центрах время кровотоечения корректируют в соответствии с выраженностью тромбоцитопении. Однако интерпретировать результаты определения времени кровотоечения трудно, если содержание тромбоцитов меньше  $50 \cdot 10^9/\text{л}$ . Недостатком метода является то, что причиняемый им дискомфорт и его травматичность могут сделать повторные исследования неприемлемыми для многих пациентов.

## Время свертывания крови

Это время, необходимое для свертывания *in vitro* при комнатной температуре цельной необработанной крови. Метод заключается в покачивании пробирок с кровью и определении времени, необходимого для образования сгустка. Дублирующаяся ошибка этого метода весьма велика; при использовании его для контроля за антикоагулянтной терапией возможность ошибки увеличивается, если тест выполняют разные лаборанты. Источниками разброса результатов могут быть различия в технике взятия крови (активация тканевых факторов не имеет большого значения при обработке образца взятой крови антикоагулянтами, но в данном тесте является критическим моментом), в интенсивности покачивания пробирок и т. п.

## Агрегация тромбоцитов

Суспендированные в плазме тромбоциты образуют агрегаты после добавления АДФ или других индукторов – коллагена, тромбина, адреналина. Скорость, с которой мутная суспензия взвешенных тромбоцитов просветляется в результате их агрегации и оседания, измеряют по изменению во времени рассеивания луча света при его прохождении через пробу. Реакция на индукторы агрегации изменяется под влиянием приема аспирина, при уремии, заболеваниях печени, алкоголизме, миелопролиферативных заболеваниях и диспротеинемиях. При некоторых формах болезни Виллебранда агрегация уменьшается в ответ на ристоцетин.

Существуют значительные внутри- и межлабораторные различия в результатах исследования агрегации тромбоцитов. Если персонал лаборатории, выполняющий агрегометрию, имеет мало опыта в диагностике исследуемых заболеваний, то полагаться можно лишь на выраженные отклонения, тогда как более частые незначительные изменения следует интерпретировать с большой осторожностью.

## НОРМАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ

В табл. 5 представлен ряд показателей ( $M \pm \sigma$ ), полученных в результате автоматизированного анализа крови клинически здоровых студентов-медиков.

Таблица 5. Показатели, определяемые при автоматизированном анализе крови

Число лейкоцитов, $\cdot 10^9/\text{л}^a$	6,1 $\pm$ 2,3
Число эритроцитов, $\cdot 10^{12}/\text{л}^b$	5,29 $\pm$ 0,75
Гемоглобин, г/л <sup>b</sup>	162 $\pm$ 19
ООЭ <sup>b</sup>	48,4 $\pm$ 5,8
MCV, фл <sup>a</sup>	90,3 $\pm$ 9,1
ССГЗ, пг	30,6 $\pm$ 3,0
СКГЭ, %	33,6 $\pm$ 1,2
ШРЭО, %	13,2 $\pm$ 1,6
Число тромбоцитов, $\cdot 10^9/\text{л}$	288 $\pm$ 153
СОТ, фл <sup>г</sup>	»
Лимфоциты, %	36 $\pm$ 14
Нейтрофилы, %	60 $\pm$ 15

а Эти величины характерны только для лиц европеоидной расы; для лиц негроидной расы: 5,4 $\pm$ 2,7 $\cdot 10^9/\text{л}$ .

б Эти величины характерны только для мужчин; для женщин:

эритроциты 4,62 $\pm$ 0,70

гемоглобин 140 $\pm$ 22

ООЭ 41,6 $\pm$ 5,8.

в Вариации могут зависеть от настройки прибора.

г Зависит от количества тромбоцитов.

При амбулаторном обследовании не было выявлено существенных различий между результатами анализа крови у здоровых студентов и здоровых семидесятилетних лиц [Kelly, Munan, 1977]. Следовательно, нет оснований объяснять анемию или тромбоцитопению «преклонным» возрастом, не попытавшись

диагностировать вызвавшее ее заболевание. Поскольку с возрастом снижается пролиферативный потенциал костного мозга, уменьшается и костномозговой резерв [Lipschitz et al., 1981].

Вследствие этого можно ожидать, что при данной степени выраженности острого или хронического заболевания компенсаторные возможности костного мозга у пожилых людей будут меньшими, чем у молодых, вследствие чего пожилые окажутся более подверженными развитию анемии.

Аналогичные исследования указывают, что протромбиновое время и частичное тромбопластиновое время не изменяются с возрастом у здоровых лиц. Влияние возраста на агрегацию тромбоцитов или время кровотечения изучено в меньшей степени.

## **ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЯ КОСТНОГО МОЗГА И ЕГО ЗНАЧЕНИЕ**

Показания к исследованию костного мозга можно разделить на две основные группы. При подозрении на первичное нарушение костного мозга наиболее важные данные – распределение клеточных типов и морфология отдельных клеток. Для этих целей полезнее всего изучить достаточный по размеру участок окрашенного мазка из пунктата костного мозга, дополнительно можно провести гистологическое исследование среза, приготовленного из трепаната. Напротив, при подозрении на системное заболевание – опухоль, инфекцию или васкулит – костный мозг можно исследовать с целью установления диагноза или уточнения степени поражения. В качестве примеров можно привести определение стадии развития лимфомы, выделение в культуре возбудителя при туберкулезе и идентификацию васкулита. Для этих целей наиболее подходит трепанобиопсия, иногда различных участков скелета.

Исследование костного мозга следует начинать с просмотра препарата под малым увеличением для получения ответа на три вопроса. Первое, удовлетворителен ли препарат в качественном и количественном отношении? Необходимо, чтобы капля была растянута по стеклу и клетки лежали в один слой, что дает возможность изучить морфологию отдельных клеток. Второе, нет ли зон клеточной гомогенности? В норме костный мозг – гетерогенная смесь различных типов клеток разных стадий созревания. Наличие полосы или очага клеток одного типа может соответствовать лимфоидному узелку (норма) или указывать на лейкоз, лимфому, миелому или метастаз солидной опухоли. Третье, есть ли в пунктате мегакариоциты? Если другие типы клеток гораздо легче идентифицировать при большом увеличении, то мегакариоцит встречается редко, но легко распознается по большим размерам, благодаря чему просмотр препарата при малом увеличении более всего подходит для приблизительного подсчета мегакариоцитов.

Просмотр препарата при большом увеличении преследует три цели. Первое, установить соотношение эритроидных и миелоидных клеток. Эта оценка часто субъективна, «нормальное» миелоидно-эритроидное соотношение варьируется в широких пределах – от 2:1 до 4:1. Дифференциальный подсчет от 500 до 1000 костномозговых клеток позволяет провести более точную количественную оценку. Второе, определить, нормально ли созревают эритроидные и миелоидные клетки. Для выявления мегалобластических или других диспластических изменений изучают созревание ядра и цитоплазмы. Идентифицируют также и задержку созревания клеток эритроидного и (или) миелоидного рядов. Третье, выяснить, не присутствуют ли другие клетки в необычном количестве. В нормальном костном мозге

встречаются бласты, плазмоциты, тучные клетки, лимфоциты и эозинофилы. Однако если любой тип этих клеток составляет более 5%, то это указывает на отклонение от нормы. Любая опухолевая клетка аномальна. В заключение определяют запас железа путем окраски железной лазурью. Этот краситель более всего подходит и для выявления сидеробластов.

В большинстве случаев исследование костного мозга проводят для выявления или оценки распространенности злокачественных опухолей гематологического или негематологического происхождения. К числу других наиболее частых показаний относятся:

#### *Тромбоцитопения*

Уменьшение числа мегакариоцитов в костном мозге свидетельствует, что причиной тромбоцитопении является снижение выработки тромбоцитов; увеличение числа мегакариоцитов дает основание предполагать разрушение тромбоцитов в периферической крови. Упомянутые отклонения отчетливо проявляются только при выраженной патологии. Различить эти два типа нарушений в некоторых случаях, не прибегая к исследованию костного мозга, удается благодаря использованию достаточно информативного показателя СОТ.

#### *Мегалобластная и железодефицитная анемии*

Картина костного мозга при обеих болезнях патогномична: мегалобластическая ядерно-цитоплазматическая диссоциация или отсутствие положительной реакции при окраске на железо, а также общая или эритроидная гиперплазия. По мере увеличения надежности методов определения в крови уровней трансферрина, железа, витамина В12 и фолиевой кислоты, а также клеточных показателей во многих случаях окончательный диагноз можно будет ставить без исследования костного мозга. Вопрос о необходимости выполнения этой относительно безопасной, но неприятной для больного и дорогостоящей процедуры решается в каждом случае индивидуально.

#### *Аплазия одной или нескольких клеточных линий*

Исследование костного мозга является скорее качественным, чем количественным. При наличии цитопении в периферической крови увеличение числа клеток этой же линии в костном мозге говорит о периферической деструкции или неэффективном кроветворении. Напротив, уменьшение числа клеток данной линии свидетельствует о недостаточности костного мозга.

*Син Р. Линч, Дэвид А. Липшиц (Sean R. Lynch, David A. Lipschitz)*

## **ГЛАВА 3**

# **ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ**

## ***ВВЕДЕНИЕ***

В организме человека почти все железо связано с белками. Существуют три важнейшие группы железосодержащих ме-

таллопротеидов: белки, имеющие в своем составе группу гема и обладающие способностью транспортировать и накапливать кислород; ферменты, участвующие в окислительно-восстановительных реакциях, и специфические белки, переносящие и запасящие железо [Wrigglesworth, Baum, 1980]. Примерно три четверти содержащегося в организме железа функционально активно. В состав гемоглобина циркулирующих эритроцитов входит 62% всего железа организма, 8% содержится в миоглобине, а остальное – в тканевых ферментах. Большую часть оставшихся 25% составляют запасы, из которых железо может быть быстро доставлено в места его функционального использования [Bothwell et al., 1979]. Дефицит железа возникает при снижении его общего содержания в организме, причем это снижение может проявляться как в виде уменьшения запасов железа без функциональных нарушений, так и полным истощением запасов с развитием тяжелой анемии (табл. 6).

## МЕТАБОЛИЗМ ЖЕЛЕЗА

В организме человека происходит интенсивный метаболизм железа. Оно постоянно перемещается из мест его накопления к местам расходования и обратно. В этом круговороте, однако, количественно преобладает обмен, связанный с синтезом гемоглобина [Finch et al., 1970]. Каждые сутки плазма крови переносит от 30 до 35 мг железа, большая часть которого поступает в красный костный мозг, где включается в гемоглобин созревающих клеток эритроидного ряда. Процесс переноса (круговорот железа плазмы) несложно измерить, введя в кровь меченный радионуклидным железом трансферрин. В норме около 80% введенного радионуклидного железа через 14 дней обнаруживается в циркулирующих эритроцитах [эритроцитарная утилизация, по Hosain и соавт. (1967)]. Железо, включенное в эритроциты, остается в циркулирующей крови приблизительно 120 дней до поглощения эритроцитов макрофагами, что происходит обычно в селезенке, после чего оно сразу же возвращается в плазму или поступает в клеточные запасы, где находится в течение различного времени [Lynch et al., 1974].

Таблица 6. Стадии развития железodefицитных состояний

Стадия	Синонимы	Запасы железа	Ан
Истощение запасов железа	Прелатентный дефицит железа Латентный дефицит железа Дефицит железа без анемии	Снижены	Отсут
Железодефицитный эритропоэз		Отсутствуют	Отсут
Железодефицитная анемия		Отсутствуют	Есть

Большинство исследований транспорта железа в организме выполнено у молодых индивидуумов. Кинетика железа была также изучена у одного мужчины и шести женщин в возрасте от 61 до 80 лет [Marx, Dinant, 1982]. Полученные результаты сравнивали с соответствующими показателями у семи мужчин и трех женщин 19–50 лет. Круговорот железа плазмы был несколько выше у лиц старшего возраста ( $125 \pm 47$  мкмоль/л крови/24 ч) по сравнению с молодыми лицами ( $112 \pm 27$  мкмоль/л крови/24 ч), тогда как эритроцитарная утилизация у пожилых была ниже (82% против 85%). Таким образом, круговорот неэритроидного железа (железа, предназначенного для других

тканей, помимо костного мозга) у пожилых индивидуумов по сравнению с молодыми был значительно увеличен (соответственно 29 и 17 мкмоль/л крови/24 ч).

## **ВСАСЫВАНИЕ ЖЕЛЕЗА**

Постоянный уровень железа в организме поддерживается путем уравнивания скорости его всасывания со скоростью неизбежных потерь. Из множества известных факторов, способных в экспериментальных условиях изменять всасывание железа, только три представляются существенными в физиологических условиях. К ним относятся: количество поступившего с пищей железа, его биодоступность и, наконец, состояние запасов железа в организме данного индивидуума [Lynch, Morck, 1983]. Содержание железа в пище жителей стран Запада составляет в среднем 6 мг/4,2 МДж [Wretling, 1970]. Недавно проведенные в США диетологические исследования показали, что у пожилых потребление железа находится на адекватном уровне. Такой уровень сохраняется даже при снижении калорийности потребляемой пищи, поскольку параллельно возрастает пищевая плотность железа – с 6 до 8 мг/4,2 МДж [Lynch et al., 1982]. Вместе с тем надо отметить, что пищевой дефицит может возникать у лиц, относящихся к группам риска, к числу которых следует причислить пациентов домов престарелых [Jansen, Harrill, 1974], инвалидов и одиноких [Caird et al., 1975; Steen et al., 1977], а также лиц пожилого возраста, разнообразие пищи которых ограничено из-за их бедности или стойкого отвращения к определенным пищевым продуктам [Boykin, 1976].

Полноценное потребление зависит от биодоступности пищевого железа не меньше, чем от его абсолютного содержания в пище [Bothwell et al., 1979]. Железо, входящее в состав гема, всасывается в виде интактного порфиринового кольца и обладает высокой биодоступностью практически во всех мясных продуктах. Однако даже в западных странах на долю железа гема приходится лишь незначительная часть его общего поступления в организм с пищей. Пищевое железо во всех остальных формах (негемовое железо) растворяется и прежде чем вососаться становится компонентом общего пищевого пула желудочно-кишечного тракта. Ассимиляция из этого пула во многом зависит от состава пищи. Важнейшими пищевыми факторами, способствующими полноценному всасыванию железа, являются, по-видимому, мясо и аскорбиновая кислота [Monsen et al., 1978]. Поэтому у стариков биодоступность пищевого железа может уменьшаться из-за ограниченного разнообразия пищи. Данные второго обследования влияния питания на здоровье (Health and Nutrition Survey), проведенного в США, свидетельствуют, что с возрастом снижается роль потребления пищевого железа, приходящаяся на мясные продукты [Lynch et al., 1982]. Такая тенденция может вести к снижению биодоступности железа по двум причинам: из-за уменьшения в пище количества железа, входящего в состав гема, и вследствие сниженной биодоступности не-гемового железа.

Могут нарушаться также и физиологические механизмы ассимиляции железа. Сообщалось о снижении всасывания [Bonnet et al., 1960; Freiman et al., 1963; Jacobs, Owen, 1969]. К сожалению, в ранних исследованиях недостаточно контролировалось состояние запасов железа в организме, что затрудняет интерпретацию полученных результатов. Jacobs, Owen (1969) измеряли всасывание железа из стандартизованного пищевого продукта у здоровых людей – 8 мужчин и 28 женщин. Авторы считали, что организм этих лиц насыщен железом, поскольку у них был нормальный уровень гемоглобина, содержание железа в сыворотке превышало 11,6 мкмоль/л (в среднем 20,9 мкмоль/л) и коэффициент насыщения сыворотки железом был выше 18% (в среднем 32%). Возраст обследованных варьировал от 21 года до 78 лет. Установлено, что с возраст-

том снижается всасывание неорганического железа, но не железа, входящего в состав гема.

Поскольку хлористоводородная кислота способствует всасыванию неорганического железа, не влияя на всасывание гемового, авторы предположили, что обнаруженное ими явление может быть следствием чаще встречающихся у пожилых лиц атрофии слизистой оболочки желудка и гипохлоргидрии.

Позднее Marx (1979) показал, что в условиях насыщения железом его соединения с сульфатом аммония всасываются одинаково хорошо в организме как молодых, так и старых людей и что у лиц обеих возрастных групп в ответ на дефицит железа развиваются соответствующие этому дефициту реакции. Поскольку хлористоводородная кислота существенно не влияет на всасывание как гемового железа, так и растворимых солей двухвалентного железа [Jacobs et al., 1964], результаты двух упомянутых исследований дают основание считать, что при старении не нарушаются поглощение и транспорт названных выше форм железа в слизистой оболочке, и что гипохлоргидрия ограничивает всасывание менее растворимых форм пищевого железа.

У молодых людей, организм которых насыщен железом, через 2 нед примерно 80% всосавшегося железа обнаруживается в циркулирующих эритроцитах. Недавно установлено, что у пожилых лиц включение такого железа в эритроциты снижено [Marx, 1979; Marx, Dinant, 1982]; причиной этого может быть увеличенная задержка железа при его прохождении через печень.

## **ЭКСКРЕЦИЯ ЖЕЛЕЗА**

Способность организма увеличивать всасывание железа ограничена его потреблением с пищей. Поэтому неудивительно, что дефицит железа возникает чаще всего при увеличении потребности в нем в результате ускоренного роста (раннее детство) или интенсивной потери (менструация, беременность и лактация). У пожилых неизбежные физиологические потери минимальны. Они возникают вследствие слущивания клеток кожи, желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей, а также выделения небольших количеств железа с потом, желчью и мочой. С помощью радионуклидных методов Finch (1959) установил, что уровень суточной экскреции железа составляет 0,61 ( $\pm 0,08$ ) мг у 57–84-летних мужчин и 0,64 ( $\pm 0,05$ ) мг у 59–77-летних женщин. У женщин во время менструации потери гораздо больше—1,22 ( $\pm 0,11$ ) мг в сутки. Используя тот же метод при обследовании трех групп молодых мужчин, Green и соавт. (1968) получили величины от 0,90 до 1,02 мг в сутки.



## ЗАПАСЫ ЖЕЛЕЗА

Обсуждавшиеся выше физиологические факторы предохраняют людей пожилого возраста от дефицита железа. Такое заключение подтверждается результатами прямого и косвенного измерения запасов железа. Треть запасов железа сосредоточена в печени. Исследование печени мужчин, погибших в результате травмы, или умерших вследствие болезней, при которых обмен железа не нарушается, показало, что содержание железа в печени увеличивалось после полового созревания и далее оставалось неизменным даже в старческом возрасте. У женщин концентрация железа в печени ниже вплоть до менопаузы, после чего она возрастает до такого же уровня, как у мужчин [Lynch et al., 1982].

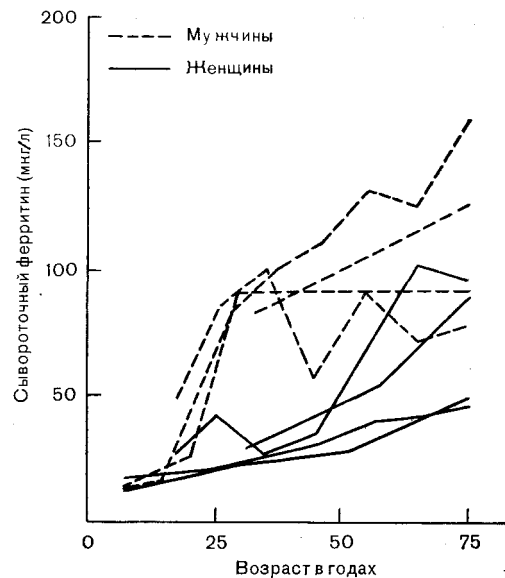


Рис. 5. Влияние возраста на концентрацию сывороточного ферритина. Данные четырех различных исследований [Cook et al., 1976; Valberg et al., 1976; Leyland et al., 1976; Casale et al., 1981]. Воспроизведено с разрешения American Journal of Clinical Nutrition.

Другим важным местом локализации запасов железа является костный мозг. Содержание в этом органе железа, определяемого методами окрашивания, с возрастом также увеличивается [Benzie, 1963]. Однако наиболее убедительные данные были получены непрямым методом при измерении такого показателя, как концентрация сывороточного ферритина, который тесно коррелирует с величинами запасов железа в организме: 1 мкг/л ферритина плазмы соответствует приблизительно 10 мг железа запасов [Cook, 1982]. Концентрация ферритина с возрастом увеличивается (рис. 5). У женщин эта тенденция наиболее выражена после 50 лет.

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИИ

Дефицит железа остается самой частой причиной алиментарных анемий во многих странах мира. Такие состояния наиболее распространены в развивающихся странах. Несмотря

на нехватку информации, можно предположить, что те же географические особенности характерны для распространенности железодефицитных состояний и у людей старших возрастных групп, хотя риск возникновения таких состояний у стариков меньше, чем у детей или у женщин во время менструаций. Мас-Phail и соавт. (1981) сообщали, что частота анемии у южноафриканских женщин индийского происхождения в возрасте до 45 лет составляет 18,5%, а в возрасте от 46 до 75 лет — только 6,9%. Концентрация сывороточного ферритина у женщин этих двух групп равнялась в среднем соответственно 14,0 и 27,8 мкг/л. Сходные результаты получили Hershko и соавт. (1979) при обследовании сельской общины в Израиле, у жителей которой часто встречалась алиментарная анемия. У 46% беременных женщин и у 20% детей в возрасте до 6 лет уровень гемоглобина был ниже 100 г/л; среди лиц в возрасте от 60 до 99 лет такие величины обнаружены лишь у 2% из 142 обследованных.

Несмотря на наличие данных нескольких обширных эпидемиологических исследований, трудно определить истинную распространенность железодефицитных состояний среди здорового населения западных стран. Это сложно сделать из-за отсутствия ясного понимания того, какие факторы влияют на содержание гемоглобина у пожилых лиц, а также потому, что во многих исследованиях анемия отождествлялась с дефицитом железа в организме [Lynch et al., 1982]. Проанализировав данные литературы по странам Запада, Bowering, Sanchez (1976) установили, что среди лиц пожилого возраста, не получающих медицинской помощи, анемия (содержание гемоглобина менее 10 или 120 г/л) встречается у 1,1–5,0% мужчин и 1,5–16,0% женщин; по данным исследований, в которых половые различия не учитывались, частота анемии составляет 4,0–4,4%. Как свидетельствуют результаты трех широкомасштабных обследований, проведенные в США и Канаде, доля людей пожилого возраста, у которых содержание гемоглобина меньше нижней границы нормы для молодых индивидуумов, широко варьируется в зависимости от принадлежности к различным этническим и социально-экономическим группам; чаще всего такие состояния отмечаются у пожилых людей с низкими доходами [State Nutrition Survey, 1968–1970; Health and Nutrition Examination Survey United States, 1971–1974; Nutrition Canada, 1978].

Сходное возрастное снижение среднего содержания гемоглобина было обнаружено и в ходе 4 популяционных обследований в Великобритании (табл. 7).

Снижение уровня гемоглобина при старении практически не вызывает сомнений, однако обоснованность предположений, что такое снижение обусловлено дефицитом пищевого железа, было недавно подвергнуто сомнению [Lynch et al., 1982; Dallman et al., 1984]. Dallman и соавт. (1984) по-иному проанализировали результаты обследования, выполненного в США [Second National Health and Nutrition Examination Survey]. Эталонный уровень гемоглобина был рассчитан исходя из величин его содержания у лиц, которые, по данным лабораторных исследований, имели нормальные показатели сывороточного железа, железосвязывающей способности сыворотки, MCV и эритроцитарного протопорфирина. При использовании полученных стандартов установлено, что содержание гемоглобина ниже 95% эталонного уровня было у 4,4% лиц пожилого возраста, 5,7% детей до 7 лет, 5,9% девочек-подростков и 5,8% молодых женщин. Данные лабораторных исследований свидетельствовали, что у детей до 7 лет, девочек-подростков и молодых женщин причиной снижения уровня гемоглобина был дефицит железа, тогда как у лиц пожилого возраста, по заключению авторов, такой причиной были воспалительные заболевания.

Таблица 7. Средние уровни гемоглобина и распространенность анемии у лиц пожилого возраста, проживающих дома

Номер исследования	Средний уровень гемоглобина (г/л)				Ссылка
	мужчины		женщины		
	65—74 <sup>а</sup>	75—90	65—74	75—90	
1	146 (7,2) <sup>б</sup>	141 (20,8)	137 (11,1)	130 (23,3)	Parsons et al., 1965
2	146 (1,9)	138 (31,0)	137 (7,5)	131 (21,4)	Hill, 1967
3	139 (8,8)	135 (17,0)	132 (9,4)	130 (14,7)	Myers et al., 1968
4	142 (4,0)	138 (12,0)	131 (15,0)	129 (25,0)	McLennan et al., 1973

а Возраст в годах.

б Числа в скобках указывают процент лиц с анемией (уровень гемоглобина <120 г/л для всех женщин и мужчин в исследованиях 3 и 4; <125 г/л для мужчин в исследованиях 1 и 2).

Следует отметить, что лишь в небольшом числе случаев клиническая картина соответствовала всем критериям анемии, связанной с воспалительными или опухолевыми заболеваниями, — так называемой «анемии хронического заболевания». Кроме того, Lipschitz и соавт. (1981) сравнительно часто обнаруживали низкие показатели гемоглобина в группе тщательно обследованных и признанных здоровыми пожилых лиц. Ни дефицит железа, ни воспалительные процессы в этих случаях, по видимому, не играли существенной роли, а одновременно выявленное умеренное снижение числа нейтрофилов и тромбоцитов свидетельствует об общем угнетении кроветворения. Конкретные причины, вызывающие снижение уровня гемоглобина у клинически здоровых пожилых лиц, нуждаются в уточнении, представленные наблюдения свидетельствуют в пользу того, что у пожилых лиц, проживающих в индустриально развитых странах, железодефицитная анемия, за исключением особых случаев, вряд ли обусловлена пищевыми факторами.

Таблица 8. Распространенность анемии среди пациентов больниц

Число обследованных	Критерий диагноза анемии (гемоглобин, г/л)	Анемия (%)	Дефицит железа (%)	Этиология дефицита железа	Ссылка
7 941	<104	18,6	35	Кровопотеря в более 50 % случаев	Monroe, 1951
156	<117	41	94	Кровопотеря в 78 % случаев	Bedford, Wollner, 1958
319	<119	37	21 <sup>б</sup>	Кровопотеря в 50 % случаев	Lawson, 1960
1 500	<120	33	26	Кровопотеря в 51 % случаев	Cooper et al., 1967
	мужчины <115				
	женщины <115				
>400	<120	32	48 <sup>б</sup>	Н. у.	Davison, 1967
100	<117	33	60 <sup>б</sup>	Н. у.	Batata et al., 1967
2 700	<100	6,4	67	Кровопотеря в 44 % случаев	Evans et al., 1968
500	<114	16	85	Н. у.	Griffiths et al., 1970
1 094	<110	21	45	Причина кровопотери установлена в 24 % случаев	Bose et al., 1970
104	<110	15	30	Кровопотеря	Matzner et al., 1979
161	<120	41	42	Кровопотеря в 69 % случаев	Kalchthaler, Tan, 1980

Н. у. — не установлена.

а Частота (%) дефицита железа у больных с анемией.

б Новообразования как причина кровопотери исключены.

Железодефицитная анемия гораздо чаще диагностируется у лиц, обращающихся за медицинской помощью. В табл. 8 представлены результаты нескольких обследований, касающиеся частоты анемий у пожилых госпитализированных пациентов. От 6,4 до 41% таких пациентов страдали анемией, и в 21–90% случаев анемия была обусловлена дефицитом железа. К сожалению, отбор пациентов и критерии, использованные для идентификации как анемии, так и железодефицитного состояния, существенно отличались в разных обследованиях. В одних работах оценка железодефицитного состояния основывалась на точной информации, полученной при изучении костного мозга или результатов терапии препаратами железа. В других использовались такие критерии, как содержание сывороточного железа и железосвязывающая способность сыворотки. Как бы то ни было, следует признать, что, хотя дефицит железа у здоровых лиц пожилого возраста встречается нечасто, у госпитализированных пациентов того же возраста такой дефицит является обычной причиной тяжелых форм анемии, и для его выявления необходимо использовать адекватные диагностические приемы.

## **Этиология**

### **Недостаточное потребление**

Как указано выше, благодаря снижению физиологических потребностей в железе у пожилых лиц не возникают железодефицитные состояния, обусловленные пищевыми факторами. Недостаточным потреблением железа с пищей можно объяснить железодефицитную анемию только в тех группах населения, где очень высока общая распространенность алиментарной анемии, а также в тех случаях, когда бедность, условия жизни или другие факторы значительно ограничивают выбор источников питания.

### **Нарушение всасывания**

Даже при обширном поражении пищеварительного тракта, если не страдают желудок и верхний отдел тонкой кишки, всасывание железа не нарушается. Чаще всего нарушение всасывания возникает вследствие операций на желудке [Bothwell et al., 1979]. Железодефицитное состояние может развиться не менее чем у 80% больных, перенесших операцию на желудке, хотя в большинстве исследований сообщается об обнаружении таких состояний только у 30–50% оперированных [Lloyd, Valberg, 1977]. По данным Robertson, Kirkham (1979), анемия имела место у 15 (57,7%) из 26 пациентов в возрасте от 58 до 94 лет, перенесших операцию на желудке 5–40 лет назад.

Дефицит железа возникает гораздо чаще у больных, перенесших резекцию желудка и гастрэктомию [Lloyd, Valberg, 1977; Magnusson, 1976]. В таких случаях нарушение всасывания железа развивается, во-первых, из-за потери резервуарной функции желудка и поступления его содержимого в тонкую кишку, минуя проксимальный отдел двенадцатиперстной кишки, где всасывание железа максимально, и, во-вторых, из-за прекращения секреции хлористоводородной кислоты. Несмотря на нарушение всасывания пищевого железа, всасывание его растворимых солей не ухудшается [Smith, Mallet, 1957].

## Хроническая кровопотеря

Хроническая кровопотеря – важнейшая причина железодефицитных состояний у лиц пожилого возраста. Поскольку по поводу носовых кровотечений, кровохарканья, гематурии и маточных кровотечений больной обращается к врачу задолго до развития анемии, наиболее часто дефицит железа в организме возникает из-за желудочно-кишечных кровотечений. Основные причины их перечислены в табл. 9. Люди преклонного возраста широко пользуются нестероидными противовоспалительными средствами, в частности препаратами, содержащими аспирин, которые могут вызвать хроническую кровопотерю [McLennan et al., 1973; Steinheber, 1976; Raufmann, Dobbins, 1980; Beveridge et al., 1965]. Значение язвенной болезни как причины хронической кровопотери часто недооценивается, поскольку возраст большинства пациентов, страдающих ею, составляет 30–50 лет. Тем не менее клинические и патологоанатомические данные говорят о том, что язвенная болезнь широко распространена среди лиц пожилого возраста [Narayanan, Steinheber, 1976] и является одной из наиболее частых причин хронической кровопотери [Kasper et al., 1965].

Таблица 9. Важнейшие причины желудочно-кишечных кровотечений у пожилых лиц

*Лекарства:* нестероидные противовоспалительные препараты, антикоагулянты

*Язвенная болезнь* желудка, двенадцатиперстной кишки

*Опухоли:* полипы, рак желудка, рак толстой кишки

*Прочие причины:* грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, эзофагит, грыжевой мешок, сосудистые нарушения, ишемический колит, геморрой, дивертикулёз

Другая общепризнанная причина кровотечений – опухоли. Из злокачественных опухолей наиболее распространен рак толстой кишки, частота которого у лиц старше 70 лет составляет около 3% [Steinheber, 1976]. У пожилых нередко встречаются грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, однако считать это заболевание причиной желудочно-кишечной кровопотери можно лишь после обнаружения при эндоскопии сопутствующих нарушений – эзофагита или кровотечения из слизистой оболочки пищевода. Точно так же, часто выявляемые дивертикулы толстой кишки совсем необязательно приводят к хронической потере крови – для ее подтверждения необходима колоноскопия.

Как было недавно показано с помощью ангиографических и эндоскопических исследований, хроническая кровопотеря у пожилых часто возникает вследствие сосудистых нарушений [Bolley et al., 1977], причем кровопотерю, вызванную такими нарушениями, в ряде случаев ошибочно объясняют дивертикулами различной локализации [Raufmann, Dobbins, 1980]. С возрастом увеличивается также частота дегенеративных сосудистых изменений. Так, причиной кровопотери может быть ишемический колит с преимущественным поражением слизистой оболочки, который протекает почти бессимптомно [Raufmann, Dobbins, 1980]. Наконец, следует помнить, что геморрой – основная причина ректального кровотечения, впервые возникающего у пожилых лиц. Действительная причина кровопотери может быть установлена только после углубленного обследования [Steinheber, 1976].

Лиц пожилого возраста с железодефицитным состоянием необходимо тщательно обследовать для выявления возможных желудочно-кишечных кровотечений [Crocker, Veunon, 1981]; объем обследования с целью точной анатомической диагностики

зависит от оснащенности лечебного учреждения современным оборудованием. Усовершенствованные инструментальные методы позволяют оценить состояние желудочно-кишечного тракта даже у лиц старческого возраста.

## **ПОСЛЕДСТВИЯ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА**

### **Связанные с анемией**

Анемия – наиболее частое клиническое следствие дефицита железа; существует выраженная связь между тяжестью анемии и степенью бледности кожи и слизистых оболочек [Davison et al., 1969]. Вместе с тем благодаря компенсаторным механизмам, улучшающим эффективность снабжения кислородом, симптомы, обусловленные тканевой гипоксией, могут не проявляться вплоть до падения уровня гемоглобина ниже 80 г/л [Elwood et al., 1969]. Двумя важнейшими адаптационными механизмами являются увеличение сердечного выброса и усиленное высвобождение кислорода в тканях, происходящее в результате повышенной концентрации в эритроцитах 2-3-дифосфоглицериновой кислоты (2-3-ДФГ) [Brannon et al., 1945; Anderson, Barkve, 1970; Torrance et al., 1970; Varat et al., 1972; Davies et al., 1973]. Крепкие молодые люди при умеренно выраженной анемии могут выполнять даже тяжелую работу [Schoene et al., 1983], но при тяжелой анемии физическая работоспособность снижается [Sprague et al., 1960; Anderson, Barkve, 1970; Viteri, Torun, 1974; Gairdner et al., 1977].

У пожилых людей функциональные нарушения при умеренной анемии более выражены вследствие снижения адаптационных механизмов и недостаточного кровоснабжения тканей. Величина сердечного выброса часто снижается из-за ишемической болезни сердца. С возрастом постепенно уменьшается и уровень 2-3-ДФГ [Brewer, 1974]. Кроме того, даже небольшое снижение оксигенации тканей может провоцировать соответствующие симптомы, при этом чаще всего поражаются сердце и головной мозг [Huams, 1978]. Наблюдаются как застойная сердечная недостаточность, так и левожелудочковая недостаточность. Стенокардия наблюдается редко. Часто встречается головокружение, могут наблюдаться обмороки.

### **Не связанные с анемией**

#### *Поражения слизистых оболочек*

Атрофический глоссит и ангулярный стоматит считаются яркими симптомами железодефицитной анемии, особенно у лиц старшего возраста [Beveridge et al., 1965]. Однако неясно, можно ли отнести эти изменения только за счет недостатка железа или они являются результатом одновременного дефицита других незаменимых питательных веществ, таких как пиридоксин [Jacobs, Cavill, 1968].

Описана взаимосвязь между дефицитом железа и образованием в пищеводе на уровне ниже перстневидного хряща дистрофических изменений (синдром Патерсона-Келли, или Пламмера-Винсона), которая привлекает значительное внимание исследователей [Beutler, Fairbanks, 1980]. Эта патология чаще встречается у женщин старше 40 лет [Chisholm et al., 1971a], причем у 4–16% таких больных возникает рак [Chisholm et al., 1971a; Chisholm, 1974]. Большинство случаев отмечено в континентальной Европе и Великобритании. Этот

синдром, по-видимому, редко встречается в США, а также в развивающихся странах, где дефицит железа наиболее распространен [Bothwell et al., 1979]. Более того, некоторые исследователи сомневаются в обоснованности кажущейся связи данного синдрома и железодефицитной анемии [Elwood et al., 1964; Noshier et al., 1975] и высказывают предположение о возможной роли других факторов в его возникновении, особенно учитывая факт зависимости между его развитием и аутоиммунными нарушениями [Chisholm et al., 1971b; Blendis, 1964; Jacobs, Kilpatrick, 1964; Javett, 1972]. Койлонихия, ранее считавшаяся типичным клиническим признаком тяжелого железодефицитного состояния, теперь встречается редко. Возможно, причиной ее развития может быть сопутствующий недостаток железа дефицит цинка [Bothwell et al., 1979] или нехватка метионина и цистеина [Jalili, Al-Kassab, 1959].

#### *Мышечные нарушения*

При дефиците железа нарушается мышечная работоспособность [Finch et al., 1976; Koziol et al., 1978; MacLane et al., 1981], что усугубляет неблагоприятное влияние анемии на толерантность к физической нагрузке. Причиной функциональной недостаточности мышц является сниженная активность железосодержащих ферментов. По данным ряда исследований, ведущую роль играет истощение аглицерофосфатдегидрогеназы [Finch et al., 1979]. Функция миокарда не нарушается [Llewellyn-Jones, 1965]. Перечисленные изменения могут иметь значение для лиц, выполняющих тяжелую физическую работу, но для людей, ведущих относительно малоподвижный образ жизни, они не столь существенны [Charlton et al., 1977].

#### *Поведенческие и неврологические нарушения*

При тяжелом железодефицитном состоянии наблюдается ряд неврологических нарушений, патогенез которых неясен. Широко описаны извращения аппетита [Crosby, 1971; Reynolds et al., 1968; Crosby, 1976; Bothwell et al., 1979]. Могут встречаться парестезии, головные боли, воспаление соска зрительного нерва [Fairbanks et al., 1971]. Большинство этих нарушений описано у молодых людей, особенно у молодых женщин. В более поздних исследованиях продемонстрированы нарушения интеллекта и поведения у детей [Pollit, Leibel, 1976]. Механизм развития этих нарушений мало изучен, неизвестно также, встречаются ли они только в период развития организма.

#### *Инфекции*

По данным исследований *in vitro*, снижается функциональная активность гранулоцитов [Prasad, 1979; Yetgin et al., 1979] и лимфоцитов [Hoffbrand et al., 1974; Nairasinga Rao, 1978] и нарушается клеточный иммунитет [Joynson et al., 1972; McDougal et al., 1975; Strikantia et al., 1976]. Однако клиническое значение этих наблюдений (с точки зрения увеличения риска инфекционных осложнений) не выяснено.

## **КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ**

Железодефицитная анемия у пожилых людей редко бывает самостоятельным заболеванием. Наиболее яркие симптомы во

многих клинических ситуациях могут быть связаны с основным патологическим процессом. Постоянный признак анемии – бледность кожных покровов, выраженность которой отчетливо коррелирует с концентрацией гемоглобина. К сожалению, врачи зачастую не обращают внимания на бледность кожи у пожилых людей. В этом возрасте обычно доминируют сердечно-сосудистые и мозговые симптомы. Типичны тахикардия, одышка и периферические отеки; головокружение, вялость и спутанность сознания могут быть результатом кислородного голодания головного мозга. Не имея результатов анализа крови, легко недооценить вклад анемии в развитие этих симптомов [DeNicola, Casale, 1983]. Симптомы, не связанные непосредственно с анемией, такие как глоссит, хейлоз и ангулярный стоматит, менее специфичны, а болезненная дисфагия, ассоциированная с синдромом Патерсона–Келли, встречается редко.

## **ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ**

### **Картина крови**

Основу диагностики анемии составляет определение гемоглобина и общего объема эритроцитов (ООЭ). Однако с уверенностью выявить слабовыраженную анемию бывает трудно из-за существенного взаимного совпадения кривых частотного распределения содержания гемоглобина и ООЭ у больных с анемией и здоровых лиц [Garby et al., 1969; Cook et al., 1971]. Определение у пожилых лиц только содержания гемоглобина может приводить к диагностическим затруднениям, обусловленным обсуждавшимися выше возрастными изменениями. При тяжелой форме железодефицитного состояния в периферической крови типичны явления гипохромии и микроцитоза с различной степенью анизо- и пойкилоцитоза, однако только по морфологическим критериям слабовыраженное железодефицитное состояние может быть не распознано у 50% пациентов [Fairbanks, 1971].

С появлением электронных анализаторов точность и чувствительность определения эритроцитарных индексов резко возросли. Самыми надежными признаками железодефицитного состояния являются уменьшение среднего объема эритроцита (MCV) и среднего содержания гемоглобина в эритроците. Однако снижение этих показателей не является специфическим и в равной мере характерно для других заболеваний с нарушением синтеза гемоглобина, таких как талассемия и анемия «хронических заболеваний». Кроме того, выраженность изменения зависит от длительности железодефицитного эритропоэза и от количественного несоответствия между снабжением костного мозга железом и его потребностью в железе [Bothwell et al., 1979]. При значительном подавлении эритропоэза или в самом начале развития железодефицитного состояния значения указанных показателей могут быть в нормальных пределах, и для дальнейшего исследования необходимо провести специальные биохимические тесты с целью определения величины запасов железа в организме и адекватности снабжения железом образующихся эритроцитов. Rapar и соавт. (1977) обследовали 69 пациентов в возрасте от 65 до 100 лет. При среднем объеме эритроцита от 71 до 82 фл не удавалось отличить железодефицитное состояние от анемии, сопутствующей хроническому заболеванию, у 8 пациентов с показателем MCV ниже 70 фл запасы железа в костном мозге были истощены.

Изменения лейкоцитов обычно отсутствуют, но иногда наблюдается гиперсегментация. Число тромбоцитов в пределах нормы или увеличено (у больных с кровотечениями).



## Определение запасов железа

### Сывороточный ферритин

Железо запасается в печени, селезенке, костном мозге и скелетной мускулатуре в форме ферритина или гемосидерина. По данным чувствительных иммунорадиометрических методов, небольшие количества белковых осколков ферритина присутствуют в плазме крови. Концентрация сывороточного ферритина прямо пропорциональна величине запасов железа в организме [Addison et al., 1972; Jacobs et al., 1972; Walters et al., 1973; Cook et al., 1974; Bezwoda et al., 1979]. У молодых здоровых лиц количество железа запасов в миллиграммах можно рассчитать, умножив на 10 содержание сывороточного ферритина, выраженное в микрограммах на литр [Cook, 1982]. Средняя концентрация сывороточного ферритина у здоровых мужчин и женщин в возрасте 20–50 лет составляла 94 и 34 мкг/л соответственно [Cook et al., 1974]. Средние величины для мужчин и женщин в возрасте 65 лет и старше лежат между 41 и 171 мкг/л (табл. 10).

Таблица 10. Содержание сывороточного ферритина у пожилых лиц

Число наблюдений	Возраст (годы)	Средняя концентрация сывороточного ферритина (мкг/л)	Авторы
<i>Мужчины</i>			
165	>45	124	Cook et al., 1976
104	65–90	92	Valberg et al., 1976
31	60–69	73	Leyland et al., 1979
14	70–80	78	Leyland et al., 1979
28	60–96	171	Loria et al., 1979
31	73	166	Qvist et al., 1980
40	>71	128	Casale et al., 1981a
<i>Женщины</i>			
215	>45	89	Cook et al., 1976
98	65–87	52	Valberg et al., 1976
32	60–69	41	Leyland et al., 1979
25	70–80	48	Leyland et al., 1979
46	60–96	149	Loria et al., 1979
23	73	161	Qvist et al., 1980
48	>71	86	Casale et al., 1981a

Содержание сывороточного ферритина ниже 12 мкг/л у больных с анемией является диагностическим признаком железодефицитного состояния. Проанализировав описанные в литературе 154 случая неосложненных железодефицитных состояний, Cook (1982) установил, что концентрация сывороточного ферритина превышала указанный уровень только у 2,6% лиц.

К сожалению, концентрация сывороточного ферритина менее информативна во многих клинических ситуациях при сопутствующих инфекциях, других воспалительных заболеваниях, опухолях, болезнях печени или хронических болезнях почек. В указанных ситуациях обычная взаимосвязь между уровнем железа запасов и концентрацией сывороточного ферритина нарушается, последняя имеет тенденцию к повышению и ее значения отличаются высокой вариабельностью. Для точного определения запасов железа часто приходится прибегать к исследованию костного мозга.

Недостаточно разработаны и подходы к интерпретации данных о концентрации сывороточного ферритина у лиц пожилого возраста. Почти всегда более высокие показатели у клинически здоровых индивидуумов, вероятно, отражают большие запасы железа. Однако Loria и соавт. (1979) установили, что у

10 из 55 лиц, у которых гемоглобин повышался в результате лечения препаратами железа, содержание сывороточного ферритина было нормальным или повышенным. Это свидетельствует, что для данной группы больных концентрация сывороточного ферритина является менее чувствительным показателем дефицита железа. Альтернативное объяснение может состоять в наличии сопутствующего, но не выявленного воспалительного или опухолевого процесса. Чтобы определить, нарушается ли у пожилых лиц взаимосвязь между сывороточным ферритином и запасами железа, необходимо провести более детальные исследования.

#### *Костный мозг*

При развившемся железодефицитном состоянии в костном мозге наблюдается эритроидная гипоплазия при нормобластическом кроветворении. Гемоглобинизация многих созревающих клеток эритроидного ряда нарушена. Объем цитоплазмы снижен, и клеточные границы изрезаны. В ретикулоэндотелиальных клетках не выявляются гранулы гемосидерина, а в сидеробластах значительно уменьшено содержание железа [Gale et al., 1963; Bainton, Finch, 1964; Baumgartner-Staubli, Beck, 1977]. Обнаружение значительных количеств железа в костном мозге больных с анемией свидетельствует об отсутствии железодефицитного состояния, исключение составляют две ситуации. Во-первых, вскоре после тяжелой кровопотери скорость мобилизации железа из более крупных клеток может быть недостаточной для обеспечения потребностей эритроидного кроветворения, что приводит к сохранению железа, выявляемого методами окраски, несмотря на недостаточное снабжение им эритроидных предшественников [Stevens et al., 1953]. Во-вторых, после введения соединений железа с декстраном железо может обнаруживаться методами окрашивания в макрофагах на протяжении нескольких месяцев при сохраняющемся железодефицитном состоянии [Olsson, Weinfeld, 1972].

## **Оценка потребления железа**

#### *Сывороточное железо и железосвязывающая способность сыворотки*

При истощении запасов железа потребность в нем костного, мозга превышает уровень поступления железа в плазму крови, и концентрация железа в плазме падает. С другой стороны, общая железосвязывающая способность (ОЖСС) увеличивается еще до полного истощения запасов железа, и между количеством железа запасов и ОЖСС отмечается обратная зависимость в широком диапазоне величин [Weinfeld, 1964; Ballas, 1979]. Оба эти показателя, используемые для вычисления процента насыщения трансферрина, наиболее надежно характеризуют адекватность обеспечения костного мозга железом. Если насыщение падает ниже 15%, то поступление железа в костный мозг становится недостаточным для поддержания нормального эритропоэза [Bainton, Finch, 1964; Hillman, Henderson, 1969]. У пожилых сохраняется циркадный ритм содержания железа в плазме с более высокими концентрациями по утрам [Casale et al., 1981b]. Однако результаты ряда исследований показывают, что у лиц пожилого возраста концентрация сывороточного железа снижена, а общая железосвязывающая способность сыворотки повышена [McFarlane et al., 1967; Powell et al., 1968; Powell, Thomas, 1969; Lloyd, 1971]. Возможной причиной такого явления у большинства пациентов может быть дефицит железа.

В одном исследовании [Care, Zirk, 1975] у 34 женщин старше 66 лет процент насыщения трансферрина сравнивали с наличием или отсутствием железа в костном мозге. У 8 из

13 женщин, не имевших железа в костном мозге, насыщение трансферрина было ниже 16%. Только в одном случае уровень был выше 21% с другой стороны, только у двух пациенток, имевших железо в костном мозге, процент насыщения трансферрина был ниже 16. Сходные, но менее отчетливые результаты были получены Mitchell, Pegrum (1971). Хотя эти сообщения основаны на небольшом числе наблюдений, они свидетельствуют, что такой показатель, как процент насыщения трансферрина, следует интерпретировать одинаково у лиц пожилого и молодого возраста.

#### *Свободный эритроцитарный протопорфирин (СЭП)*

При нарушении синтеза гема в созревающих эритроцитах накапливается протопорфирин IX, поэтому уровень СЭП повышен при дефиците железа, а также при нарушении образования гема, например в результате отравления свинцом, хронического воспалительного заболевания и эритропоэтической порфирии. В тех случаях, когда эти нарушения можно исключить, СЭП является чувствительным показателем неадекватного снабжения железом [Langer et al., 1972], он дает такую же информацию, как и показатель насыщения трансферрина, Однако величина СЭП более стабильна, потому что содержание этого вещества в каждом эритроците постоянно в течение всей его жизни [Langer et al., 1972; Thomas et al., 1977]. Появление быстрых и простых методов измерения СЭП в капиллярной крови сделало этот показатель особенно привлекательным для обследования детей и массового скрининга [Blumberg et al., 1977]. Однако информативность этого метода при обследовании лиц пожилого возраста еще не установлена.

## **ДИАГНОСТИКА**

Дефицит железа – частая причина анемии у госпитализированных пациентов пожилого возраста. Диагностика основывается на результатах соответствующих лабораторных исследований. Оптимальный выбор тестов определяется клинической ситуацией. Анализ крови с определением эритроцитарных индексов, сывороточного ферритина и насыщения трансферрина может быть достаточным для установления диагноза у амбулаторных больных. Однако у госпитализированных пациентов с сопутствующими заболеваниями лучшим методом диагностики часто остается исследование костного мозга. При выявлении дефицита железа важно установить его причины; масштаб дополнительного обследования зависит от клинической ситуации.

## **ЛЕЧЕНИЕ**

### **Терапия пероральными препаратами железа**

У большинства больных железodefицитное состояние можно устранить с помощью простой соли железа. Самым дешевым препаратом являются таблетки сульфата железа, содержащие приблизительно 60 мг железа, обычно их принимают 2–3 раза в день. Одинаково хорошо всасываются и другие соли железа, такие как глюконат, фумарат и лактат [Brise, Hallberg, 1962]. Поскольку пища снижает всасывание неорганического железа на 20–60% [Brise, 1962], лечение оказывает более быстрый эффект при приеме железа до еды.

Несмотря на простоту терапии пероральными препаратами, отсутствие эффекта не является чем-то необычным. Неко-

торые пациенты не принимают назначенные препараты железа из-за побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, которые наблюдаются в 25% случаев [Solvell, 1970]. Снижение дозы может уменьшить тошноту и ощущение дискомфорта в эпигастральной области, но мало влияет на частоту таких явлений, как вздутие живота, запор и диарея. Было принято много безуспешных попыток усилить терапевтический эффект препаратов железа и одновременно уменьшить побочные эффекты. Большие количества аскорбиновой кислоты увеличивают всасывание сульфата железа на 30–40%, однако большая частота побочных эффектов нередко сводит на нет преимущества такой терапии. Поскольку быстрая коррекция хронического дефицита железа бывает необходима в редких случаях, снижение дозы или прием препаратов железа вместе с пищей являются основными практическими путями уменьшения тяжести побочных эффектов.

Дополнительная проблема может быть связана с забывчивостью лиц преклонного возраста. Эту проблему можно уменьшить, снизив количество назначаемых таблеток [Parkin et al., 1976]. Более дорогостоящие препараты железа пролонгированного действия не более эффективны, чем обычный сульфат железа [Elwood, Williams, 1970], однако именно «преимущества» таких препаратов используются как довод при их назначении [Nyams, 1978; Fulcher, Nyland, 1981].

Важно контролировать эффект лечения препаратами железа. У пожилых больных, так же как и у более молодых лиц, концентрация гемоглобина еженедельно возрастает в среднем на 5 г/л [Fulcher, Nyland, 1981]. Для восполнения запасов железа лечение необходимо продолжать в течение 3–6 мес после нормализации уровня гемоглобина. Определение концентрации сывороточного ферритина следует, по возможности, использовать как полезное средство контроля пополнения запасов железа [Cook, 1982].

Неадекватный эффект пероральных препаратов железа чаще всего бывает следствием несоблюдения больным назначенного лечения. К другим возможным причинам, при исключении предыдущей, могут относиться неточный диагноз или существование других важных невыявленных факторов, таких как продолжающаяся кровопотеря, почечная недостаточность, инфекция или опухоль. Нарушение всасывания элементарного железа встречается редко, его можно обнаружить, дав больному натощак 100 мг сульфата железа и измерив концентрацию сывороточного железа спустя один и два часа. Отсутствие подъема концентрации сывороточного железа свыше 17,9 мкмоль/л считается доказательством нарушенного всасывания [Bothwell et al., 1979].

## **Терапия парентеральными препаратами железа**

Парентеральная терапия препаратами железа показана в редких случаях подтвержденного нарушения всасывания железа, больным с врожденной телеангиэктазией, при которой уровень кровопотери может требовать столь большого количества железа, что его невозможно обеспечить путем приема препаратов внутрь, а также при тяжелых побочных эффектах, которые не удается уменьшить изменением дозы лекарства или назначением пролонгированного препарата. Чаще всего используют комплекс железа с декстраном. Его можно вводить внутримышечно, но лучше – внутривенно. Если при внутривенном введении небольшой пробной дозы реакция отсутствует, лекарство может быть введено по 250–500 мг медленно в виде повторных инъекций или путем вливания всей дозы. При использовании последнего метода рассчитывают общую потребность в железе и соответствующее количество декстрана железа разводят в изотоническом растворе хлорида натрия до концентрации, не превышающей 5%. Раствор вливают в течение 4–6 ч [Bothwell et al., 1979]. Пожилые пациенты удовлетворительно переносят такое вливание

[Wright, 1967; Andrews et al., 1967]. Важнейшим побочным эффектом является анафилаксия, и хотя она возникает редко, при проведении терапии необходимо иметь под рукой все необходимое для реанимации. Иногда наблюдаются артралгии, в частности у больных ревматоидным артритом [Lloyd, Williams, 1970].

## **Необоснованное лечение препаратами железа**

Необходимо воздерживаться от назначения препаратов железа лицам преклонного возраста, у которых обнаружена анемия, но не установлены показатели содержания железа и не исключена возможность кровопотери. В обзоре статистики назначения лекарств в Швеции Reizenstein и соавт. (1979) сообщали, что 83% больных старше 75 лет получали препараты железа без соответствующего обследования. Кроме того, некоторые пожилые люди могут самостоятельно принимать большие количества дополнительного железа [Garry et al., 1982].

Существуют две важнейшие потенциальные опасности. Недавно было показано, что идиопатический гемохроматоз является аутосомно-рецессивным заболеванием, и что единичный ген, ответственный за его развитие, может присутствовать у 2–10% населения стран Европы и США [Edwards et al., 1981]. В настоящее время нет доказательств, что это заболевание может проявляться у носителей только одного гена, однако в организме мужчин-гетерозигот к 40 годам может накапливаться 4–5 г железа. По-видимому, в большинстве случаев количество железа стабилизируется на этом уровне, но не исключено, что поступление железа в организм в больших дозах может приводить к дальнейшему увеличению железа запасов.

Вторая опасность, связанная с необоснованной терапией препаратами железа, состоит в возможности упустить из виду скрытые желудочно-кишечные кровотечения, являющиеся причиной дефицита железа.

*И. Чанарин (I. Chanarin)*

## **ГЛАВА 4**

# **МАКРОЦИТОЗ И МЕГАЛОБЛАСТНАЯ АНЕМИЯ**

## **ВВЕДЕНИЕ**

Современные автоанализаторы крови определяют размеры эритроцитов точно и с высокой воспроизводимостью. Результат измерения носит название среднего объема эритроцита (MCV), а единицей измерения является фемтолитр, сокращенно фл. Чем больше эритроцит, тем больше гемоглобина он содержит, поэтому изменения размеров эритроцитов ведут к изменению содержания в них гемоглобина. Этот показатель называют «среднее содержание гемоглобина в эритроците» (ССТЭ), а его величину выражают в пикограммах (пг). Два эти параметра изменяются параллельно; если такой параллелизм отсутствует, это обычно свидетельствует о технической погрешности при настройке прибора.

У значительной части больных размер эритроцитов меньше или больше нормального, что служит важным признаком болезни. Пытаясь найти объяснение этим изменениям, следует прежде всего подумать о наиболее часто встречающихся болезнях и предпринять шаги с целью подтверждения или исключения предполагаемых причин.

Величина эритроцитов у разных людей варьируется незначительно. Тем не менее пределы нормальных колебаний этого показателя, которые приводятся в сообщениях разных лабораторий, характеризуются удивительным разнообразием. В какой-то степени это объясняется настройкой автоматизированных анализаторов крови. Обычно среднее значение MCV равно примерно 86–88 фл и в норме колеблется от 80 до 94 фл. Так, в лаборатории автора этот показатель у здоровых лиц стабильно находится в пределах 80–90 фл. В клинической практике допустимо небольшое (до 4 фл) превышение верхнего предела.

Макроцитоз может быть связан с нормобластным или мегалобластным кроветворением. Чтобы определить, какой из этих двух категорий соответствует кроветворение у данного больного, целесообразно исследовать мазок костного мозга.

## НОРМОБЛАСТНЫЙ МАКРОЦИТОЗ

### Этиология

Причины нормобластного макроцитоза приведены в табл. 11. Нередко приемлемого объяснения увеличения MCV не удается получить даже в результате интенсивного обследования. Небольшие увеличения MCV (на 1–3 фл) могут быть связаны с курением или с приемом пероральных контрацептивов женщинами детородного возраста. Однако сомнительно, чтобы указанные причины могли обусловить существенное увеличение MCV. Описан один случай семейного макроцитоза.

Таблица 11. Состояния, сопровождающиеся макроцитозом

<b>Физиологический макроцитоз</b>	Период новорожденности, беременность
<b>Нормобластный макроцитоз</b>	Популяция незрелых эритроцитов (увеличение числа ретикулоцитов) Алкоголизм Гипотиреоз Лекарства (цитотоксические — сарколизин, хлорбутин, азатиоприн; антидепрессанты типа имипрамина и родственные соединения; противосудорожные средства) Опухоли Лейкозы и предлейкозы, сидеробластная анемия, делеция участка 5-й хромосомы Апластическая и гипопластическая анемии Болезни печени Хроническое обструктивное заболевание дыхательных путей Синдром Дауна Невьясненные причины
<b>Мегалобластный макроцитоз</b>	Дефицит витамина B <sub>12</sub> Дефицит фолиевой кислоты Потеря оротовой кислоты с мочой Синдром Леша—Найхана Лекарства (цитарабин, 5-фторурацил, метотрекстат, пириметамин)

#### Алкоголизм

Макроцитоз — наиболее частое гематологическое отклонение у лиц, употребляющих свыше 80 г этанола в день. Это количество содержится в 1/3 бутылки крепких напитков, в 1/2

бутылки крепких вин типа хереса, в бутылке сухого вина или в четырех кружках пива. Несомненно, алкоголизм я должен быть в первую очередь заподозрен у взрослого человека, при анализе крови которого обнаружен макроцитоз при нормальном уровне гемоглобина. Макроцитоз выявляется у 85% лиц, страдающих алкоголизмом. Он обратим, и после прекращения употребления алкоголя по мере замены старой популяции эритроцитов новыми клетками (спустя примерно 100 дней) MCV возвращается к норме. В недавнем обследовании макроцитоз обнаружен у 3% служащих крупной страховой компании. По данным опроса, 16 из 17 лиц с макроцитозом злоупотребляли алкоголем.

#### *Гипотиреоз*

Почти у всех больных первичной и вторичной микседемной любой этиологии наблюдается значительное увеличение размеров эритроцитов. Даже у больных с MCV в пределах нормальных значений величина этого показателя отчетливо снижается в результате проведения адекватной заместительной терапии. В этом случае MCV может упасть с 88 до 82 фл.

#### *Лейкоз и предлейкоз*

Это сравнительно частая причина макроцитоза у пожилых лиц. Если диагноз выраженного острого лейкоза с избытком бластных клеток в периферической крови и костном мозге очевиден, то большинство хронических форм и предлейкозных синдромов распознаются с большим трудом. Анемия неясного происхождения, низкое содержание гранулоцитов с бедной зернистостью в окрашенном мазке крови и моноцитоз позволяют заподозрить хронический миело-моноцитарный лейкоз.

#### *Лекарства*

Связь между антидепрессантами и макроцитозом точно не установлена, но автор наблюдал много случаев макроцитоза, единственной возможной причиной которого мог быть длительный прием антидепрессантов. Лечение злокачественного новообразования — одна из самых частых причин макроцитоза у госпитализированных больных.

#### *Популяция незрелых эритроцитов*

Ретикулоцитоз любого происхождения увеличивает MCV. Он может быть обусловлен массивной кровопотерей, например из желудочно-кишечного тракта, или хроническим гемолизом — как врожденным, так и приобретенным вследствие лекарственной терапии, например сульфасалазином, диафенилсульфоном или метилдофа.

## **ДЛЯ ЧЕГО НЕОБХОДИМО ОБСЛЕДОВАНИЕ?**

Конечно, проще всего назначить инъекции витамина B12 и таблетки фолиевой кислоты пациенту, у которого подозревается мегалобластная анемия. Ненужных исследований следует избегать, причем не только у пожилых пациентов, однако дефицит витамина B12 и фолиевой кислоты может быть не первичным, а вторичным явлением по отношению к другим нарушениям (табл. 12), которые также необходимо лечить. Кроме того, состояние больных с нормобластным макроцитозом (табл. 11) от подобного лечения не улучшится, а будет продолжать ухудшаться. Таким образом, в интересах и больного, и врача воздержаться от скоропалительных решений при выборе методов терапии до получения необходимых для постановки диагноза данных.

Т а б л и ц а 1 2 . Причины возникновения мегалобластной анемии у пожилых лиц

Дефицит витамина В <sub>12</sub>	Пернициозная анемия Состояние после гастрэктомии Анатомические аномалии тонкой кишки Вегетарианская пища индусов
Дефицит фолиевой кислоты	Алиментарные Целиакия Хронические гемолитические состояния Хронический миелофиброз Противосудорожные лекарства Другие лекарства
Комбинированный дефицит	Спру Алиментарные Спру

## Ход обследования

### Анамнез

Анамнез следует собирать самым тщательным образом. Больные с мегалобластной анемией жалуются на утомляемость, сонливость, боли в языке, парестезии. В семейном анамнезе может быть пернициозная анемия или заболевание щитовидной железы. Необходимо выяснить также, подвергался ли больной операции на органах брюшной полости, например гастрэктомии, какие лекарства он принимает, сколько употребляет алкоголя, полноценна ли его пища.

### Физикальное обследование

Лакированный язык обнаруживается у большинства нелеченых больных пернициозной анемией. Сглаженность сосочков может быть выражена только по краям, но чаще—по всей поверхности языка. Малый рост и худощавое телосложение могут указывать на целиакию даже в преклонном возрасте. У больных с анатомическими аномалиями тонкой кишки имеется склонность к развитию отчетливых абдоминальных симптомов, таких как урчание в животе, приступы колики и даже обильный стул. Мегалобластная анемия и спленомегалия характерны для дефицита фолиевой кислоты, сопутствующего миелофиброзу.

### Анализ крови

Не у всех больных с признаками мегалобластоза в костном мозге одновременно обнаруживается и макроцитоз. Так, среди 75 больных с мегалобластным костным мозгом у 3 MCV был нормальным [Chanarin, 1979]. У этих пациентов число эритроцитов превышало  $4,3 \cdot 10^{12}$ /л. Однако при тяжелой мегалобластной анемии MCV может быть нормальным в случае наличия у пациента болезни, для которой характерно уменьшение размеров эритроцитов. Изредка это наблюдается при талассемии, когда CMV при неосложненном основном заболевании варьируется в пределах 60–70 фл ( $\beta$ -талассемия) и 70–80 фл ( $\alpha$ -талассемия). В случае развития мегалобластоза CMV у таких больных увеличивается, достигая обычных нормальных значений в диапазоне 80–92 фл. При исследовании мазка крови обнаруживается выраженная аномалия и много фрагментов эритроцитов.

Чаще всего макроцитоз является единственной находкой на ранних этапах развития мегалобластной анемии, иногда обнаруживается некоторое увеличение числа нейтрофильных гранулоцитов с 5 или большим числом ядерных сегментов. В более тяжелых случаях возникает макроцитоз, эритроциты приобретают овальную форму, их размеры варьируются (анизоцитоз), а число лейкоцитов и тромбоцитов падает. В тяжелых случаях



диагноз мегалобластоза может быть установлен по картине крови, в которой обнаруживаются даже мегалобласты.

#### *Костный мозг*

К пункции костного мозга приходится прибегать довольно часто, особенно при обследовании больных без признаков анемии. Так, если больной не принимает алкоголь и какие-либо лекарства, результаты исследований функций щитовидной железы нормальны, а уровни содержания витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты не позволяют прийти к определенному заключению, то весьма полезно определить, нет ли в костном мозге мегалобластов. Такое исследование обычно проводят в условиях стационара, несмотря на то, что аспирация костного мозга относится к числу сравнительно простых процедур.

Диагноз мегалобластного кроветворения может быть поставлен только на основании исследования крови и костного мозга. Других методов диагностики не существует.

## **Диагностика дефицита витамина В12**

Диагноз дефицита витамина В12 ставят на основании двух критериев: а) снижения запасов витамина В12 в организме, определяемого по уменьшению его содержания в сыворотке крови, и б) нарушения всасывания витамина В12 в кишечнике.

Этот общий подход не применим только к тем лицам, у которых дефицит витамина В12 обусловлен пищевыми факторами. К ним относятся строгие вегетарианцы, которые не едят яйца, сыр и мясо, но обычно употребляют некоторое количество молока. Поскольку в овощах нет витамина В<sub>12</sub>, в пище вегетарианцев он может присутствовать только в результате микробной контаминации пищевых продуктов. У таких лиц может возникнуть дефицит витамина В12, несмотря на нормальное его всасывание.

У пожилых лиц довольно сложно проводить тесты на всасывание витамина В<sub>12</sub>, поскольку в ходе стандартного исследования необходимо собрать всю суточную мочу. В противном случае результаты окажутся ошибочно заниженными. Однако надежным и приемлемым дополнением к стандартному тесту на экскрецию с мочой является определение радиоактивности плазмы крови после приема внутрь витамина В12, меченого <sup>57</sup>Со. Через 8–12 ч после приема дозы меченого витамина определяют радиоактивность плазмы, которая служит надежным показателем всасывания витамина В12.

Абсолютно надежным способом определения всасывания является подсчет радиоактивности всего организма. Сканирование пациента проводят до и через 30 мин после приема внутрь дозы меченого витамина В12, а затем еще раз спустя неделю, когда весь невсосавшийся радиоактивный препарат экскретируется из организма.

Наконец, можно ввести в организм одновременно два препарата витамина В12, меченные разными изотопами. При этом один из препаратов вводится свободным, а другой – связанным с концентратом внутреннего фактора. У обследуемого с нормальным содержанием желудочного внутреннего фактора всосутся оба препарата меченого витамина В<sub>12</sub>. В результате после всасывания оба изотопа экскретируются с мочой примерно в равных количествах. При недостаточности собственного внутреннего фактора (пернициозная анемия, атрофия слизистой оболочки желудка, гастрэктомия) всосется и поступит в мочу только комплекс витамина В<sub>12</sub> и внутреннего фактора. Преимущество такого метода состоит в необходимости исследовать только одну пробу мочи, а не всю суточную мочу. Трудность же заключается в том, что *in vivo* происходит взаимный обмен витамина В12 между вводимыми препаратами, из-за чего результаты теста могут оказаться недостоверными.

Полезным подтверждением правильности диагноза является гематологический эффект лечения витамином В<sub>12</sub>. Такой эффект может быть замаскирован в случае необоснованного назначения фолиевой кислоты пациентам с предположительно неосложненным дефицитом витамина В<sub>12</sub>.

## **Диагностика дефицита фолиевой кислоты**

Самым информативным способом обнаружения дефицита фолиевой кислоты является определение ее концентрации в эритроцитах. Фолиевая кислота поступает в эритроциты в ходе костномозгового эритропоза и в дальнейшем в зрелые эритроциты не включается. В этом смысле эритроциты являются тканью, и концентрация фолиевой кислоты в них (145–450 нг/мл общего объема эритроцитов) примерно в 20 или более раз выше, чем в сыворотке. Содержание фолиевой кислоты в эритроцитах изменяется только при поступлении в циркуляцию молодых клеток с иным уровнем фолатов и поэтому происходит медленно. Сниженное содержание фолатов в эритроцитах характерно для длительного дефицита фолиевой кислоты.

Содержание фолатов в сыворотке более лабильно и может снижаться в течение нескольких дней при употреблении неполноценной пищи. Низкий уровень сывороточных фолатов следует рассматривать как признак их отрицательного баланса, он необязательно свидетельствует о дефиците фолиевой кислоты. Даже самый незначительный гемолиз во взятой пробе крови вызывает увеличение содержания фолатов в сыворотке и искажает результат исследования.

Можно считать, что мегалобластная анемия у данного больного обусловлена дефицитом фолиевой кислоты, если уровень витамина В<sub>12</sub> в сыворотке крови нормален или если всасывание его не нарушено, независимо от его содержания в сыворотке. Персистирующий мегалобластоз, не поддающийся терапии витамином В<sub>12</sub>, также указывает на дефицит фолиевой кислоты.

## **ПЕРНИЦИОЗНАЯ АНЕМИЯ**

### **Определение**

Пернициозная анемия – заболевание, характеризующееся мегалобластным кроветворением и (или) изменениями нервной системы вследствие дефицита витамина В<sub>12</sub>, который возникает при тяжелом атрофическом гастрите.

### **Частота**

Среди жителей Северной Европы и в популяциях выходцев из Северной Европы частота пернициозной анемии (ПА) составляет 110–180 случаев на 100 000 населения. Среди лиц старше 60 лет частота достигает 1%. В Глазго среди лиц старше 65 лет частота ПА равнялась 2,5%, а среди жителей старше 75 лет в Северо-Западной Англии составила 3,7% [Chapman, 1979]. При семейной предрасположенности к ПА контингент больных был моложе. Соотношение больных женщин и мужчин постоянно составляет 10:7.

## Этиология

Три фактора причастны к развитию ПА: а) семейная предрасположенность, б) тяжелый атрофический гастрит, в) связь с аутоиммунными процессами.

В Великобритании семейная предрасположенность к ПА отмечена у 19% больных, а в Дании—у 30%. Средний возраст заболевших составляет 51 год в группе с семейной предрасположенностью и 66 лет в группе без семейной предрасположенности. У однояйцовых близнецов ПА возникала примерно в одно и то же время. Исследование Callender, Denborough (1957) показало, что 25% родственников больных ПА страдают ахлоргидрией, а у трети родственников с ахлоргидрией (8% от общего числа) снижено содержание витамина В<sub>12</sub> в сыворотке и нарушено его всасывание. Существует связь между группой крови А, с одной стороны, и ПА и раком желудка, с другой, отчетливая связь с системой HLA отсутствует.

Прошло более 100 лет с тех пор как Fenwick (1870) обнаружили у больных ПА атрофию слизистой оболочки желудка и прекращение выработки пепсиногена. Ахлоргидрия и практическое отсутствие внутреннего фактора в желудочном соке характерны для всех больных. Оба вещества вырабатываются париетальными клетками желудка. Атрофия слизистой захватывает проксимальные две трети желудка. Большая часть секреторных клеток или все они погибают и замещаются слизеобразующими клетками, иногда кишечного типа. Наблюдается лимфоцитарная и плазмочитарная инфильтрация. Такая картина, однако, характерна не только для ПА. Она обнаруживается также при простом атрофическом гастрите у больных без гематологических отклонений, причем у них даже через 20 лет наблюдения не развивается ПА.

Третий этиологический фактор представлен иммунным компонентом. У больных ПА обнаружены два типа аутоантител: к париетальным клеткам и к внутреннему фактору.

Методом иммунофлюоресценции в сыворотке 80–90% больных ПА выявляют антитела, реагирующие с париетальными клетками желудка. Такие же антитела присутствуют в сыворотке 5–10% здоровых лиц. У женщин преклонного возраста частота обнаружения антител к париетальным клеткам желудка достигает 16%. При микроскопическом исследовании биоптатов слизистой желудка почти у всех лиц, имеющих в сыворотке антитела к париетальным клеткам желудка, обнаруживается гастрит. Введение крысам антител к париетальным клеткам желудка приводит к развитию умеренных атрофических изменений, значительному снижению секреции кислоты и внутреннего фактора [Tanaka, Glass, 1970]. Эти антитела, очевидно, играют важную роль в развитии атрофии слизистой оболочки желудка.

Антитела к внутреннему фактору присутствуют в сыворотке 57% больных ПА и редко обнаруживаются у лиц, не страдающих этой болезнью. При пероральном введении антитела к внутреннему фактору подавляют всасывание витамина В<sub>12</sub> вследствие соединения их с внутренним фактором, что препятствует связыванию последнего с витамином В<sub>12</sub>.

Такие антитела присутствуют не только в сыворотке, но и в желудочном соке и вырабатываются плазматическими клетками в слизистой желудка. Так, в желудочном соке могут содержаться антитела класса IgA, а в сыворотке — класса IgG. У некоторых больных антитела присутствуют только в желудочном соке. На основании данных об обнаружении антител и в сыворотке, и в желудочном соке можно сделать вывод, что такие антитела к внутреннему фактору выявляются примерно у 76% больных.

Другой формой иммунного ответа на внутренний фактор является клеточный иммунитет, выявляемый в тестах ингибции миграции лейкоцитов или бласттрансформации лимфоцитов. Клеточный иммунитет обнаруживается у 86% больных [Chanarin, James, 1974]. Если объединить результаты всех тестов, т. е. данные о наличии гуморальных антител в сыворотке, в желудочном секрете, иммунных комплексов в желудочном секрете и

клеточного иммунитета к внутреннему фактору, то окажется, что иммунный компонент присутствует у 24 из 25 больных ПА.

По современным представлениям, в лимфоцитах содержится вся необходимая информация для выработки любых антител, но продукция антител контролируется супрессорными Т-лимфоцитами. По неясным причинам при ряде заболеваний В-лимфоциты ускользают из-под контроля супрессорных клеток и вырабатывают «аутоантитела» против париетальных клеток, внутреннего фактора и довольно часто против клеток щитовидной железы, парашитовидных желез, надпочечников и островков Лангерганса. Склонность к выработке аутоантител носит семейный характер, во всяком случае эти антитела с высокой частотой обнаруживаются у здоровых родственников, а у некоторых родственников развивается соответствующее заболевание. Неясно, что является первичным в развитии атрофического гастрита. Антитела к париетальным клеткам мешают нормальной регенерации слизистой оболочки. Не исключено, что именно антитела запускают атрофический процесс. Стероиды, разрушая лимфоциты, способствуют обратному развитию процесса и регенерации атрофированной слизистой оболочки [Ardeman, Chanarin, 1965]. Атрофия существенно снижает объем желудочной секреции и выработку внутреннего фактора.

Антитела к внутреннему фактору нейтрализуют остаточные его количества, вследствие чего всасывание витамина В<sub>12</sub> снижается до неадекватного уровня. Возникает отрицательный баланс витамина В<sub>12</sub> и медленно развивается его дефицит. Прекращение всасывания витамина В<sub>12</sub> (после тотальной гастрэктомии) приводит к дефициту через 5 лет, а при меньшей степени отрицательного баланса требуется соответственно больший период времени до развития манифестного дефицита.

## Клинические проявления

Больные пернициозной анемией жалуются на утомляемость, сонливость, потерю жизненного тонуса. Двадцать пять процентов больных жалуются на боли во рту или в языке, а одна треть – на симметричные парестезии в нижних и (или) верхних конечностях. Наблюдаются некоторое снижение массы тела и утрата аппетита. Гораздо реже встречаются нарушения походки, мочеиспускания, импотенция, расстройства зрения и совсем редко –галлюцинации и даже психические нарушения.

При обследовании обычно обнаруживают лакированный язык; в случае более выраженной анемии – бледность кожи и некоторую желтушность склер. Неврологическое обследование позволяет выявить утрату вибрационной чувствительности, пассивной подвижности, а иногда и другие признаки поражения боковых и задних столбов спинного мозга.

## Диагностика

Изменения в крови и костном мозге описаны выше. У всех больных снижено содержание в сыворотке витамина В<sub>12</sub>, а его всасывание не происходит без дополнительного приема внутреннего фактора.

Характерна гистаминрезистентная ахлоргидрия, в биоптатах слизистой оболочки желудка выявляется тяжелый атрофический гастрит. Для исключения рака желудка следует также провести эндоскопическое исследование. Гематологические показатели полностью нормализуются после лечения одним витамином В<sub>12</sub>.

Нередко результаты исследования не соответствуют ожидаемой картине. Некоторые из таких отклонений обсуждаются ниже.

*Всасывание витамина B<sub>12</sub> не нормализуется при повторении теста с введением внутреннего фактора. Обычная причина низких результатов при проведении экскреторного теста (тест Шиллинга) – неполный сбор мочи. Поэтому тест следует проводить вместе с анализом пробы плазмы крови. Если исследования и мочи, и плазмы крови дают низкие результаты, то можно говорить о снижении всасывания, но если радиоактивность плазмы нормальна, а экскреция с мочой снижена – это свидетельствует, что моча собрана не полностью. Низкий результат в тесте с приемом внутреннего фактора говорит о том, что в желудочном соке присутствует значительное количество антител к внутреннему фактору.*

*Длительный дефицит витамина B<sub>12</sub> нарушает также функцию подвздошной кишки, в частности снижает поглощение витамина B<sub>12</sub>. Это нарушение удается устранить только после нескольких месяцев лечения витамином B<sub>12</sub>. Таким образом, если все исследования указывают на ПА, то низкий ответ на прием внутреннего фактора в тесте всасывания витамина B<sub>12</sub> не противоречит предполагаемому диагнозу.*

*Все тесты указывают на ПА, но всасывание витамина B<sub>12</sub> не нарушено. Это может быть следствием присутствия в моче другого изотопа, например технеция. Поскольку он имеет очень короткий период полураспада, радиоактивность пробы мочи следует повторно определить спустя несколько дней. В других случаях меченый <sup>57</sup>Со витамин B<sub>12</sub> может быть контаминирован <sup>67</sup>Со, не связанным с цианокобаламином. Следует повторить тест с препаратом меченого витамина B<sub>12</sub> другой серии. Если результаты все равно указывают на нормальное всасывание, диагноз ПА следует отвергнуть.*

*Содержание витамина B<sub>12</sub> в сыворотке снижено, нарушенное его всасывание восстанавливается при приеме внутреннего фактора, но картина крови нормальна. Изредка ПА с явлениями невропатии может протекать при нормобластном кроветворении. В отсутствие явлений невропатии ставят диагноз простого атрофического гастрита, а не ПА (см. ниже).*

*У пациента по всем признакам ПА, но адекватная терапия витамином B<sub>12</sub> не приводит к улучшению клинического состояния и гематологических показателей. Эффект терапии может быть сведен на нет наличием у больного сопутствующего заболевания, например почечной недостаточности, инфекции, в частности пиелонефрита, анемии, сопровождающей хроническое заболевание, нелеченной болезни щитовидной железы, опухоли желудка или других опухолей. Необходимо обследовать больного для выявления таких заболеваний, прежде чем отвергнуть диагноз ПА. Даже при отсутствии клинического эффекта терапии назначение витамина B<sub>12</sub> восстановит у больного нормобластное кроветворение.*

## **Лечение**

Для восстановления запасов витамина B<sub>12</sub> вначале обычно делают примерно 6 инъекций по 1 мг оксикобаламина. Оксикобаламин задерживается в организме значительно лучше, чем цианокобаламин. Так, из 1 мг введенного оксикобаламина в организме остается около 70–80%. При введении сравнимой дозы цианокобаламина задерживается менее 30%. Нет никаких данных о том, что группа циана молекулы цианокобаламина может оказывать вредное действие.

Поддерживающая терапия должна быть направлена на ежедневное потребление около 5 мкг витамина B<sub>12</sub>, что достигается посредством введения один раз в месяц 250 мкг оксикобаламина. Препарат необходимо вводить в течение всей жизни пациента. Спустя 3–6 мес у небольшого числа больных развивается дефицит железа, о чем свидетельствует падение MCV ниже 80 фл. В таких случаях показан краткий курс пероральных препаратов железа.

Нормализация показателей крови зависит от исходной тяжести анемии. У больных с тяжелой анемией время жизни эритроцитов значительно снижено, и восстановление нормального значения MCV происходит особенно быстро (25–35 дней). При слабовыраженной анемии время жизни эритроцитов нормальное, и восстановление нормального значения MCV занимает до 80 дней.

Лечение приводит к устранению невропатии, у всех больных исчезает недержание мочи и другие симптомы. Парестезии исчезают через 4–6 мес. Зрение, нарушенное вследствие атрофии зрительного нерва, не восстанавливается, однако если нарушение зрения обусловлено кровоизлияниями в область желтого пятна, то восстановление происходит быстро.

Необходимо иметь в виду, что у многих больных с ПА через несколько лет обнаруживается микседема. Из 5217 больных ПА у 1,8% был диффузный токсический зоб и у 2,4% – микседема. У 9% больных с первичным гипотиреозом обнаружена ПА [Chanarin, 1979].

По данным Zamcheck и соавт. (1955), у 5,8% больных в конечном итоге развивался рак желудка. В двух скандинавских исследованиях показано, что частота пернициозной анемии среди больных раком желудка, выявленным при аутопсии, составляла 2,2% [Elsborg, Mosbech, 1979] и 2,1% [Ericksson et al., 1981].

## **АТРОФИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА И ТЯЖЕЛЫЙ АТРОФИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ**

Изменения в слизистой оболочке желудка, которые приводят к уменьшению числа секреторных клеток и в конечном итоге к их фактическому исчезновению из слизистой оболочки, встречаются довольно часто. Их частота увеличивается с возрастом, и более чем у 80% лиц старше 60 лет в биоптате слизистой оболочки желудка обнаруживается атрофический гастрит различной степени выраженности. У небольшого числа больных наблюдаются симптомы неязвенной диспепсии, однако в абсолютном большинстве случаев процесс протекает бессимптомно. Примерно у 10% лиц пожилого возраста морфологическая картина биоптатов слизистой оболочки желудка неотличима от таковой при ПА.

У лиц с тяжелым атрофическим гастритом обычно выявляется гистаминрезистентная ахлоргидрия. С утратой париетальных клеток снижается выработка внутреннего фактора, и его уровень ниже нормы у всех больных с тяжелым атрофическим гастритом [Ardeman, Chanarin, 1965]. Для нормального всасывания 1 мкг витамина  $B_{12}$  необходимо примерно 500 единиц внутреннего фактора. Нормальная суточная секреция внутреннего фактора колеблется от 50 000 до 100 000 единиц. Таким образом, для нормального всасывания витамина  $B_{12}$  необходимо всего лишь около 1% вырабатываемого в норме внутреннего фактора. Следовательно, нарушение всасывания витамина  $B_{12}$  указывает на резкое уменьшение количества внутреннего фактора (если исключены другие причины). Всасывание витамина  $B_{12}$  было нарушено у 6 из 64 больных с атрофическим гастритом средней тяжести и у 78 из 159 больных с тяжелым атрофическим гастритом (по данным исследования биоптатов). Эти числа представляют обобщенные результаты семи исследований [Chanarin, 1979]. У больных с атрофическим гастритом количество всосавшегося витамина  $B_{12}$  (0,22 мкг из 1 мкг принятой дозы) оказалось ниже нормы, но оно было в среднем в два раза выше, чем у больных с ПА (0,10 мкг) [Whiteside et al., 1964].

Нарушенное вследствие тяжелого атрофического гастрита всасывание витамина  $B_{12}$  улучшается при добавлении внут-

ренного фактора, что и было обнаружено у 36 из 42 обследованных больных [Chanarin, 1979].

Атрофический гастрит напоминает ПА также и снижением уровня витамина  $B_{12}$  в сыворотке. Так, у 34 из 120 больных содержание витамина  $B_{12}$  в сыворотке было ниже 150 пг/мл [Chanarin, 1979]. Однако параллелизм между низким содержанием витамина  $B_{12}$  в сыворотке и нарушением его всасывания не является абсолютным: почти у половины больных со сниженным уровнем витамина  $B_{12}$  его всасывание было нормальным.

Почему не следует считать, что у таких больных имеет место ранняя стадия пернициозной анемии? Для этого есть две веских причины. Во-первых, у таких больных обычно нет гематологических и неврологических нарушений, т. е. у них отсутствуют клинические последствия дефицита витамина  $B_{12}$ . Во-вторых, из 116 больных, находившихся под наблюдением в течение 19–23 лет, только у двух развилась пернициозная анемия, хотя у 11 возник рак желудка [Siurala et al., 1974]. В другой группе из 363 больных после 11–18-летнего наблюдения в 13% случаев обнаружен рак желудка, но ПА не выявлена [Cheli et al., 1979]. Таким образом, у большинства больных с тяжелым атрофическим гастритом баланс витамина  $B_{12}$ , вероятно, не нарушается, витамин  $B_{12}$  поступает в организм в достаточном количестве, несмотря на низкий уровень его в плазме крови и сниженное всасывание. Сывороточные антитела к париетальным клеткам обнаруживаются довольно часто, а к внутреннему фактору – редко.

Вывод о дефиците витамина  $B_{12}$  у лиц преклонного возраста должен основываться на надежном анализе крови и выявлении увеличения MCV. Измерение уровней витамина  $B_{12}$  в сыворотке и определение его всасывания позволяют выявить многих больных с атрофическим гастритом, из которых лишь очень незначительная часть страдает ПА.

С другой стороны, симптомы, обусловленные дефицитом витамина  $B_{12}$ , могут возникать задолго до гематологических изменений. Если у пациента с низким содержанием витамина  $B_{12}$  в сыворотке и нарушенным его всасыванием наблюдается сонливость и другие симптомы ПА, то с практической точки зрения разумно назначить витамин  $B_{12}$ ; однако такое лечение следует прекратить, если состояние больного не улучшается, несмотря на длительное введение витамина.

## **МЕГАЛОБЛАСТНАЯ АНЕМИЯ ПОСЛЕ ГАСТРЭКТОМИИ**

Частичная гастрэктомия как средство лечения тех случаев язвенной болезни, которые не поддаются консервативной терапии, в основном заменена другими хирургическими методами. Тем не менее случаи мегалобластной анемии, развившейся вследствие частичной гастрэктомии, все еще встречаются. Тотальную гастрэктомию проводят при раке желудка, и таким больным следует сразу после операции назначить витамин  $B_{12}$  с заместительной целью.

### **Распространенность**

По данным длительных наблюдений, после удаления трех четвертей желудка примерно у половины пациентов развивается анемия. В большинстве случаев она является железodefицитной, обусловленной сниженным всасыванием пищевого железа. Примерно 5% приходится на мегалобластную анемию, но даже в этих случаях возникают диагностические трудности из-за сопутствующего дефицита железа.

## Этиология

Секреция внутреннего фактора происходит только в слизистой оболочке тела желудка. При резекции обычно сохраняют кардиальную часть желудка; выработка внутреннего фактора прекращается вследствие атрофии слизистой оболочки оставшейся части желудка. Дефицит витамина  $B_{12}$  никогда не развивается раньше, чем через 5 лет после частичной гастрэктомии, но может возникать через 15 лет и позже.

## Клинические проявления

Симптомы мегалобластной анемии после гастрэктомии — слабость, утомляемость и одышка при физической нагрузке. Могут наблюдаться неприятные ощущения переполненности в эпигастральной области и тошнота после приема пищи. Обычны явления глоссита. Те, у кого наблюдается дефицит фолиевой кислоты, нередко страдают алкоголизмом.

## Диагностика

Картина крови сходна с описанной при ПА. У многих больных, однако, имеет место также и дефицит железа. В одних случаях может наблюдаться микроцитоз (низкий MCV) при необычной гиперсегментации нейтрофилов в окрашенном мазке крови. В других случаях MCV только слегка повышен или остается нормальным. При изучении мазка крови может быть выявлен диморфизм: одновременное присутствие макроцитов и гипохромных эритроцитов. Иногда в костном мозге обнаруживаются только признаки дефицита железа, в других случаях — картина раннего или отчетливо выраженного мегалобластного кроветворения. Уровень витамина  $B_{12}$  в сыворотке снижен, но в случае дефицита фолиевой кислоты он может оставаться нормальным, тогда как содержание фолиевой кислоты в сыворотке и эритроцитах снижается.

## Лечение

В сомнительных случаях лечение больного со смешанным дефицитом следует начинать с назначения только пероральных препаратов железа; их следует принимать по крайней мере 6 нед или дольше, если картина крови продолжает улучшаться, а затем необходимо вновь оценить ситуацию. Если в костном мозге есть мегалобластные изменения, то за этот срок они станут более отчетливыми. При отсутствии истинного дефицита витамина  $B_{12}$  его уровень в сыворотке медленно возрастает, достигая плато примерно через 6 мес. Такие больные не нуждаются в лечении витамином  $B_{12}$ . В других случаях увеличение содержания в сыворотке витамина  $B_{12}$  является транзиторным или не происходит вовсе. Если в костном мозге таких больных обнаруживается картина мегалобластного кроветворения, то им необходимо назначить витамин  $B_{12}$  так же, как и больным с ПА.

В небольшом числе случаев встречаются признаки синдрома слепой петли. Они характерны для больных, перенесших гастрэктомию по Полна. Добавление внутреннего фактора не усиливает всасывание витамина  $B_{12}$ , но эффект может быть достигнут уже через неделю при лечении таким антибиотиком, как тетрациклин.

У некоторых больных после лечения витамином  $B_{12}$  в костном мозге сохраняется мегалобластное кроветворение. Таким больным надо назначить фолиевую кислоту. Мегалобластная анемия при нормальном сывороточном уровне витамина  $B_{12}$  или нормальном его всасывании обусловлена дефицитом фолиевой кислоты. Фолиевую кислоту следует принимать по 5 мг в сутки в течение примерно трех месяцев.



## **МЕГАЛОБЛАСТНАЯ АНЕМИЯ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ НАРУШЕНИЕМ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ**

В норме содержимое тонкой кишки стерильно, и любые микроорганизмы находятся в ней транзиторно, попадая с пищей или в результате рефлюкса через илеоцекальный клапан. Однако при анатомических аномалиях тонкой кишки формируется постоянная бактериальная флора, состоящая из кишечных микроорганизмов, как аэробных, так и анаэробных. Такое развитие событий происходит при вызванных хирургическим вмешательством слепых петлях, стриктурах тонкой кишки, энтероэнтероанастомозах, фистулах между сегментами кишечника, дивертикулите тонкой кишки, плохо функционирующей гастроэнтеростоме, ослабленной двигательной активности кишечника (при склеродермии, болезни Уиппла, после ваготомии). Кишечная микрофлора нарушается также после резекции кишечника и при гипогаммаглобулинемии.

Указанные микроорганизмы жадно поглощают витамин В<sub>12</sub>, поступающий с пищей и могут выделять некоторое количество фолиевой кислоты, которое всасывается организмом хозяина. Таким образом, перечисленные выше состояния могут сопровождаться мегалобластной анемией, обусловленной дефицитом витамина В<sub>12</sub>.

Помимо дефицита витамина В<sub>12</sub>, у этих больных наблюдается стеаторея. Из 186 больных с повреждениями кишечника стриктуры наблюдались у 5, анастомозы и фистулы – у 55 и небольшие кишечные дивертикулы – у 80. У таких больных выявлялись признаки мегалобластной анемии, но ведущими были абдоминальные симптомы. К последним относились урчание в животе, приступы колики, обильные, зловонные испражнения. Уровень витамина В<sub>12</sub> в сыворотке снижен, содержание фолиевой кислоты в сыворотке и эритроцитах нормальное или даже повышено, всасывание витамина В<sub>12</sub> остается сниженным даже при добавлении внутреннего фактора, но может усиливаться после лечения в течение недели антибиотиком типа тетрациклина.

В дополнение к терапии витамином В<sub>12</sub> необходимо регулировать диету, снизив содержание жиров в пище.

Особое внимание надо уделять больным, перенесшим резекцию тонкой кишки. Витамин В<sub>12</sub> всасывается в подвздошной кишке, и нарушения его всасывания могут развиваться после резекции отрезка длиной более 600 мм [Thompson, Wrathell, 1977].

## **ПИЩЕВОЙ ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА В<sub>12</sub>**

В природе витамин В<sub>12</sub> синтезируется бактериями и поступает в организм млекопитающих разными путями. У жвачных он синтезируется бактериями в переднем отделе пищеварительного тракта, обезьяны и летучие мыши получают витамин В<sub>12</sub>, поедая насекомых на поверхности плодов, а хищные животные – с мясом своих жертв. В растениях витамина В<sub>12</sub> нет, поэтому присутствие его в растительной пище может быть обусловлено только бактериальной контаминацией.

Лишь небольшое число людей с диетическими причудами являются строгими вегетарианцами. Большинство вегетарианцев составляют индусы, у которых часто встречается мегалобластная анемия пищевого происхождения. Среди индусов широко распространены  $\alpha$ - и  $\beta$ -талассемии, поэтому у небольшого числа таких пациентов мегалобластная анемия может протекать с нормальным MCV. У большинства больных наблюдаются обычные симптомы: сонливость, утомляемость, изъязвления слизистой полости рта и картина макроцитоза в периферической крови.

Анемия может встречаться в любом возрасте, одинаково часто у мужчин и у женщин.

Подтверждением диагноза является улучшение картины крови в ответ на пероральный прием витамина  $B_{12}$  (но не парентеральное введение). Доза витамина  $B_{12}$  должна быть равна его количеству, содержащемуся в смешанной пище, а именно 5 мкг в сутки. Гематологическая реакция на такую дозу не столь выражена по сравнению с наблюдаемой после инъекции большого количества витамина  $B_{12}$ : пик ретикулоцитов ниже и появляется позже (на 10–12-е сутки вместо 5–7-х суток). Однако наблюдаемая реакция должна быть полноценной, если только нет дефицита железа или фолиевой кислоты. У таких лиц (в отличие от больных ПА) всасывание витамина  $B_{12}$  происходит нормально.

## **ПИЩЕВОЙ ДЕФИЦИТ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ**

У пожилых лиц дефицит фолиевой кислоты может возникнуть вследствие ее недостаточного поступления с пищей. В отличие от витамина  $B_{12}$  она нестойка и разрушается при хранении, приготовлении и обработке пищевых продуктов, а также при воздействии на них света. Причиной недостаточного поступления в организм фолиевой кислоты может быть неадекватное в качественном и количественном отношении питание, особенно если оно сочетается с злоупотреблением алкоголем. Дефицит фолиевой кислоты чаще возникает у лиц с психическими расстройствами, чем у здоровых людей.

В Великобритании, по данным Varadi, Elwis (1964), сниженное содержание фолиевой кислоты в эритроцитах имело место у 14% госпитализированных больных пожилого возраста, а по данным Elwood и соавт. (1971), — у 8% таких больных.

Изучение потребления фолиевой кислоты с пищей лицами пожилого возраста (вне лечебных учреждений) в Северной Америке [Rosenberg et al., 1982] не выявило существенного его снижения. С другой стороны, обследования показали, что в группах городского населения, имеющих низкий доход, доля лиц со сниженным содержанием фолиевой кислоты в эритроцитах составляет 60% [Baker et al., 1979], 31% [Bailey et al., 1982], 13% [цитируется по Rosenberg et al., 1982] и от 5 до 6% [цитируется по Rosenberg et al., 1982; Hoppner, Lampi, 1980]. Наибольшему риску подвержены бедные слои городского населения. Высокая вариабельность приведенных величин заставляет задуматься о воспроизводимости использованных оценочных тестов, а также о том, какое потребление фолиевой кислоты считать нормальным.

Выполненное в Великобритании обследование показало, что суточное поступление в организм фолиевой кислоты колеблется от 129 до 300 мкг [Chanarin, 1975]. В Швеции тот же показатель составил 103–239 мкг для пожилых мужчин и 49–180 мкг для пожилых женщин [Jagerstad, Westesson, 1979]. В Канаде средние величины для пожилых мужчин и женщин равнялись соответственно 151 и 130 мкг в сутки [Nutrition Canada, 1977]. Пожилые жители штата Флорида потребляют в сутки от 184 до 250 мкг фолиевой кислоты [Rosenberg et al., 1982].

К сожалению, рекомендуемые нормы потребления фолиевой кислоты нереалистически высоки. Так, и ВОЗ, и специалисты из США суточной нормой считают 400 мкг. Если принять это за действительную норму, то окажется, что значительная часть населения потребляет с пищей недостаточное количество этого вещества. Более реалистична величина, составляющая 150–200 мкг в сутки для взрослых.

Диагноз мегалобластной фолиеводефицитной анемии следует ставить только после исключения всех других обсуждавшихся в данной главе причин и на основании доказанного пи-

щевое дефицита фолиевой кислоты. Лечение состоит в приеме внутрь 5 мг фолиевой кислоты в сутки.

## **ЦЕЛИАКИЯ**

При целиакии повышенная чувствительность к глютену – компоненту приготовленных из злаков пищевых продуктов – вызывает в тонкой кишке реакции, приводящие к атрофии ворсинок слизистой оболочки. Утрата всасывающей поверхности ворсинок в свою очередь ведет к нарушению кишечного всасывания. Проксимальный отдел кишечника, который первым контактирует с пищевым глютенем, поражается в гораздо большей степени, чем дистальный. Болезнь, вероятно, начинается после отнятия от груди, когда ребенок впервые начинает получать пищу, содержащую глютен. Тем не менее болезнь может долгие годы оставаться нераспознанной.

Все наблюдавшиеся автором пожилые больные, у которых впервые была диагностирована целиакия, страдали мегалобластной анемией, у всех наблюдался кифоз, все они были небольшого роста и у них была резко снижена масса тела. У всех больных с неосложненной целиакией причиной мегалобластной анемии является дефицит фолиевой кислоты (а иногда и железа), а поэтому эффект достигается только при лечении фолиевой кислотой. У таких больных снижено содержание фолатов в сыворотке и эритроцитах, в биоптатах слизистой оболочки тощей кишки обнаруживается атрофия ворсинок, характерна также стеаторея.

Картина крови может быть атипична из-за того, что целиакии часто сопутствует атрофия селезенки. Вследствие этого в мазке крови, помимо описанных изменений, могут обнаруживаться мишеневидные клетки, тельца Жолли, фрагменты эритроцитов и эритробласты.

Больным целиакией нет необходимости назначать витамин В<sub>12</sub>. Тем не менее лабораторные тесты показывают, что у одной трети таких больных снижено содержание витамина В<sub>12</sub> в сыворотке, у одной трети (необязательно у тех же самых больных) нарушено всасывание витамина В<sub>12</sub>. Эти нарушения исчезают при переходе на безглютеновую диету. Лечение одним витамином В<sub>12</sub> совершенно неэффективно.

При переходе на безглютеновую диету значительное клиническое улучшение наступает даже у пожилых больных с впервые диагностированной целиакией. Гематологические показатели быстрее нормализуются при назначении фолиевой кислоты в дозе 5 мг в сутки. У многих больных вскоре после назначения фолиевой кислоты может возникнуть потеря железа, о чем будет свидетельствовать падение MCV за нижнюю границу нормы, равную 80 фл. Фолиевую кислоту следует принимать только 3–4 мес, но безглютеновой диеты больные должны придерживаться пожизненно. У некоторых больных могут возникать изменения, обусловленные нарушением всасывания витамина D и кальция, в связи с чем необходимо проводить соответствующее лечение.

## **СПРУ**

Это заболевание неизвестной этиологии, проявляющееся в нарушении кишечного всасывания, широко распространено среди коренного населения Индии, Дальнего и Среднего Востока, стран Карибского бассейна, уроженцев Южной Африки и, возможно, Зимбабве. Спру может также поражать европейцев, переселившихся в эти страны, а его признаки могут сохраняться в течение многих лет. В хронических случаях единственным проявлением болезни может быть нарушение всасывания

витамина В<sub>12</sub> и вызванная дефицитом этого витамина мегалобластная анемия. В других случаях наблюдается также стеаторея.

При обследовании больного с мегалобластной анемией всегда важно установить, жил ли он в течение какого-то периода в регионе, где спру является эндемическим заболеванием. Если картина анемии не укладывается в рамки известных болезней, то следует подумать о спру. Для подтверждения такого диагноза необходимо изучить кишечное всасывание жиров, ксилозы, витамина В<sub>12</sub>, сделать биопсию слизистой оболочки тонкой кишки, а также провести тесты для выявления *Gardia lamblia*. У больных может развиваться дефицит как витамина В<sub>12</sub>, так и фолиевой кислоты. Лечение должно состоять в коррекции пищевого дефицита и введении антибиотика широкого спектра типа тетрациклина; после курса лечения необходимо повторить тест на всасывание витамина В<sub>12</sub>. Опубликован обзор этой проблемы [Tomkins, 1981].

## **ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

Мегалобластная анемия, связанная с приемом противосудорожных препаратов, может возникать в любом возрасте, но у пожилых людей встречается сравнительно редко. Гораздо чаще наблюдается макроцитоз без мегалобластных изменений в костном мозге, который возникает по крайней мере у половины пациентов, принимающих такие препараты. MCV увеличен весьма незначительно и не устраняется после назначения фолиевой кислоты. Интервал значений MCV у 108 больных, принимавших дифенин и гексамидин, составлял 74–105 фл; у нелеченых больных эпилепсией этот показатель оставался нормальным [Chanarin, 1979].

Мегалобластные изменения в костном мозге в отсутствие анемии, возможно, не так уж редки, они, как и эффекты алкоголя, могут быть не связаны с нарушением обмена фолиевой кислоты. В двух исследованиях, включавших изучение костного мозга у 194 больных, мегалобластные изменения были обнаружены в 34% случаев [Chanarin, 1979]. При обследовании 11 больных с мегалобластными изменениями в костном мозге Wickramasinghe и соавт. (1975) использовали тест с дезоксиуридином, который позволяет определить способность костномозговых клеток синтезировать тимидин из его предшественника — дезоксиуридина. Этот процесс всегда нарушается при мегалобластной анемии, обусловленной дефицитом витамина В<sub>12</sub> или фолиевой кислоты. Нарушения были выявлены только у 2 из 11 больных. Авторы высказали предположение, что мегалобластные изменения не были связаны с нарушениями метаболизма фолиевой кислоты или витамина В<sub>12</sub>.

Из 47 больных с явной мегалобластной анемией, обусловленной противосудорожными препаратами, 12 принимали дифенин, 20 — дифенин и фенобарбитал, 11 — дифенин и гексамидин и 12 — только гексамидин. Изредка причиной анемии были только барбитураты (фенобарбитал, барбамил, квиналбарбитон и фенилметилбарбитуровая кислота).

Эта разновидность мегалобластной анемии может протекать легко или очень тяжело, однако не существует клинических или лабораторных признаков, по которым можно было бы отличить ее от мегалобластной анемии, вызванной другими причинами, за исключением того факта, что она возникает у больного, принимающего противосудорожные препараты. Содержание фолиевой кислоты в сыворотке и эритроцитах снижено, может быть уменьшено и содержание витамина В<sub>12</sub> в сыворотке. Поэтому у лиц пожилого возраста следует исключить пернициозную анемию как альтернативный диагноз. Это нетрудно сделать, если всасывание меченого витамина В<sub>12</sub> не нарушено, однако оно может быть временно снижено и нормализуется только после терапии фолиевой кислотой. Полезные сведения могут быть получены при проведении теста с дезоксиуридином: при мегалобластной анемии, обусловленной дефицитом витамина

$B_{12}$ , добавление этого вещества в инкубационную смесь *in vitro* отчасти нормализует результаты теста.

Лечение заключается в приеме фолиевой кислоты в обычной дозе (5–10 мг в сутки на протяжении трех месяцев); дозировку противосудорожных препаратов менять не следует. Терапия фолиевой кислотой улучшает психический статус больных эпилепсией: увеличиваются активность, внимание, скорость мышления и реагирования. Утверждалось также, что спустя длительный срок после начала терапии (т. е. через 6 мес) может увеличиваться частота припадков, однако этот вопрос окончательно не выяснен.

Механизм действия противосудорожных препаратов весьма сложен. Во-первых, они влияют на процесс клеточного деления, препятствуя включению тимидина в ДНК. Этот эффект дозозависим и может возникать при терапевтических концентрациях дифенина. Клетки, в которых блокирован процесс деления, погибают. Увеличение клеточного оборота увеличивает потребность в фолиевой кислоте. Это явление, вероятно, лежит в основе снижения уровня иммуноглобулинов, которое отмечается у больных эпилепсией в ходе лечения противосудорожными препаратами. Во-вторых, во многих работах изучалось влияние противосудорожных препаратов на всасывание фолиевой кислоты в кишечнике. Нарушение всасывания было отмечено в половине всех исследований, в другой половине работ нарушение не обнаружено. Если всасывание все же снижается (о транзитном нарушении всасывания витамина  $B_{12}$  упоминалось выше), то это может быть следствием недостаточного обновления энтероцитов из-за нарушения синтеза ДНК. В-третьих, многие противосудорожные препараты являются индукторами ферментов. Предполагается, что следствием такой их активности может быть усиление катаболизма фолиевой кислоты, что в свою очередь увеличивает потребность в ней. Прием дифенина сопровождается падением уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови. Kelly и соавт. (1979) показали, что у мышей дифенин вызывает усиленное выделение с мочой продуктов распада фолиевой кислоты. Таким образом, все три названных фактора могут приводить к дефициту фолиевой кислоты и при недостаточном поступлении ее с пищей обусловить развитие фолиево-дефицитной мегалобластной анемии.

## **БИСЕПТОЛ**

Это комбинированный препарат, состоящий из триметоприма и сульфаметоксазола. Антагонист фолиевой кислоты триметоприм связывается с ферментом дигидрофолатредуктазой. Важная роль этого фермента состоит в присоединении двух атомов водорода к молекуле фолиевой кислоты, которая затем утилизируется в ходе синтеза тимидина. Конечным продуктом является активный тетрагидрофолат. Триметоприм прочно связывается с дигидрофолатредуктазами бактериального происхождения и очень слабо — с ферментом млекопитающих. В некоторых условиях этот препарат может оказывать выраженный эффект и на человека, например при дефиците фолиевой кислоты или витамина  $B_{12}$ . В таком случае угнетается функция костного мозга.

Менее выраженные эффекты могут наблюдаться у пожилых лиц, длительно получающих бисептол с профилактической целью при хронических инфекционных процессах в легких или в мочевыводящих путях. Может наблюдаться медленное устойчивое повышение MCV и постепенное развитие анемии. Указанные изменения исчезают при лечении препаратами фолиевой кислоты.

Прежде чем назначать больному курс бисептола с профилактической целью, следует удостовериться в том, что содержание витамина  $B_{12}$  в сыворотке и фолиевой кислоты в эритроцитах находится в пределах нормы,

## **ХРОНИЧЕСКИЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ**

Существует группа заболеваний, при которых повышена потребность организма в фолиевой кислоте. Если такая потребность превышает количество кислоты, поступающее с пищей в организм, то возникает ее отрицательный баланс, который со временем может привести к развитию фолиеводефицитной мегалобластной анемии. У лиц пожилого возраста дефицитом фолиевой кислоты могут осложниться по крайней мере две группы заболеваний: хронические гемолитические состояния и хронический миелофиброз.

К хроническим гемолитическим состояниям, при которых увеличивается потребность в фолиевой кислоте, относятся врожденный сфероцитоз (не излечиваемый спленэктомией), гемоглобинопатии типа серповидно-клеточной анемии, гемоглобинопатия Н и аутоиммунные гемолитические анемии, включая вызванные приемом метилдофа, а также возникающие как осложнения хронического лимфолейкоза.

У таких больных мегалобластная анемия клинически проявляется симптомами тяжелой анемии и часто сопровождается желтухой. При внезапном появлении анемии у больного с одним из выше перечисленных нарушений эритроцитов следует заподозрить недостаточность костномозгового кроветворения, обусловленную дефицитом фолиевой кислоты. В тяжелых случаях анемия сопровождается нейтропенией и тромбоцитопенией. Исследование костного мозга обнаруживает яркие мегалобластные изменения.

Лечение состоит в приеме фолиевой кислоты. Некоторым больным с гемолитической анемией, осложнившейся хронический лимфолейкоз, при инфильтрации костного мозга лимфоцитами показаны большие дозы кортикостероидов и даже цитотоксические препараты. В более тяжелых случаях таким больным; необходимо переливать кровь.

Эти больные должны принимать фолиевую кислоту пожизненно, поскольку у них постоянно повышена потребность в ней. Достаточно принимать по 5 мг фолиевой кислоты ежедневно или через день. Следует убедиться, что всасывание витамина В<sub>12</sub> у таких больных не нарушено. Больных с аутоиммунной гемолитической анемией необходимо лечить большими дозами кортикостероидов и применять другие методы корригирующей терапии.

## **ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОФИБРОЗ**

Эта болезнь характеризуется массивной спленомегалией и лейкоэритробластической картиной периферической крови. Деформированные эритроциты могут иметь типичную каплевидную форму. При трепанобиопсии в костном мозге находят увеличенное количество ретикулина, а иногда даже коллагена, который может кальцифицироваться (миелосклероз). Попытки получить, пунктат костного мозга обычно безуспешны.

Как правило, течение этой болезни на определенном этапе осложняется дефицитом фолиевой кислоты. Так, по данным, Hoffbrand и соавт. (1968), из 49 больных у 16 была тяжелая мегалобластная анемия, а у 17 – отчетливые мегалобластные изменения без выраженной анемии. Больным с тяжелым течением болезни при развитии выраженного (но не распознанного) дефицита фолиевой кислоты обычно проводят повторные переливания крови для поддержания снижающегося уровня гемоглобина. У некоторых больных отмечается также нейтропения, у других наблюдается необъяснимое падение числа тромбоцитов. Такая недостаточность костномозгового кроветворения

прогрессирует и при отсутствии правильного диагноза и соответствующего лечения может привести к смерти.

Для выявления мегалобластной недостаточности костно-мозгового кроветворения при хроническом миелофиброзе больного необходимо обследовать самым тщательным образом. В некоторых случаях подтверждением диагноза может служить обнаружение того, что циркулирующие нормобласты замещены мегалобластами. В других случаях полезным бывает исследование мазка из верхнего (лейкоцитарного) слоя осажденных клеток периферической крови. Если не удастся прийти к определенному заключению, следует попытаться получить пунктат костного мозга. В тех случаях, когда попытки извлечь тканевой фрагмент оказываются неудачными, следует воспользоваться шприцем объемом в 20 мл и, развивая в его цилиндре отрицательное давление, постепенно вынимать пункционную иглу из кости. Полученного таким образом материала хватит для приготовления 1–2 мазков, изучение которых после окрашивания подтверждает диагноз мегалобластоза.

Содержание фолиевой кислоты в сыворотке и эритроцитах снижено, однако сывороточный уровень витамина В<sub>12</sub> очень высок, что характерно для миелопролиферативных заболеваний. Лечение заключается в постоянном приеме фолиевой кислоты. И в этих случаях следует убедиться, что всасывание витамина В<sub>12</sub> не нарушено.

## **ПЕРЕЛИВАНИЕ КРОВИ БОЛЬНЫМ С ТЯЖЕЛОЙ МЕГАЛОБЛАСТНОЙ АНЕМИЕЙ**

Не так уж редко встречаются пожилые больные, у которых одновременно наблюдается тяжелая мегалобластная анемия с числом эритроцитов ниже  $1,5 \cdot 10^{12}/л$  и застойная сердечная недостаточность. У большинства таких больных анемия является фактором, значительно усугубляющим сердечную недостаточность, и поэтому им необходимо повторно переливать кровь. Однако при этом из-за большого риска перегрузки сосудистого русла необходимо соблюдать большую осторожность. Полагают, что при одной трансфузии не следует вводить более 250 мл эритроцитарной массы, а само переливание должно происходить очень медленно в течение 4–6 ч. Одновременно необходимо ввести быстро действующий диуретик типа фуросемида в дозе 40 мг.

Перегрузка сосудистого русла распознается по увеличению давления в яремных венах, больной становится беспокойным и жалуется на чувство распирания в голове, появляется сухой кашель и влажные хрипы над основанием легкого. При возникновении таких явлений переливание прекращают, пациента приподнимают в постели и дают повторную дозу диуретика. Если эти меры не дают эффекта, то следует выполнить кровопускание. Перегрузка сосудистого русла может привести спустя 12 ч или позже к летальному исходу вследствие отека легкого.

По возможности переливание крови следует отсрочить и попытаться добиться эффекта посредством комбинированной терапии витамином В<sub>12</sub> и фолиевой кислотой (после проведения лабораторных исследований), повторно обследуя пациента через короткие промежутки времени.

Много внимания уделялось проблеме снижения уровня калия в сыворотке крови (оно достигает максимума спустя 2–3 дня после переливания крови), однако такое снижение редко бывает достаточно серьезным, чтобы стать показанием для назначения препаратов калия с заместительной целью. Падение сывороточного уровня калия особенно выражено у пожилых лиц, страдающих тяжелой анемией, и в этих случаях заместительная терапия, по-видимому, оправдана.

## ГЛАВА 5

# НОРМОЦИТАРНАЯ АНЕМИЯ И АНЕМИИ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ДРУГИХ БОЛЕЗНЕЙ

## ВВЕДЕНИЕ

Современные представления о системе кроветворения и влиянии на нее процесса старения позволяют считать, что болезни крови, возникающие у лиц преклонного возраста, практически не отличаются от болезней крови у более молодых людей. Может различаться патогенез болезни, но наблюдаемые патологические изменения во многом одинаковы, сходна также и реакция на лечение. Считается, что некоторые из новых терапевтических процедур, например трансплантация костного мозга, не подходят для пожилых. Однако это мнение скорее отражает неспособность многих пациентов преклонного возраста вынести саму процедуру и большую их склонность к возникновению болезни «трансплантат против хозяина», чем какое-то реальное изменение кроветворной системы. В любом случае, биологический процесс старения — это только один из факторов, которые могут влиять на естественное течение заболевания в старости. К числу других факторов относятся наличие инфекций или других хронических заболеваний и общее состояние питания. Несмотря на хорошо известное влияние эстрогенов на уровень гемоглобина, у женщин он остается несколько сниженным по сравнению с мужчинами даже после менопаузы.

С целью определения распространенности и тяжести анемии среди пожилых лиц было проведено много обследований, однако их результаты трудно сравнивать из-за использования различных показателей при постановке диагноза анемии [Kilpatrick, 1961; Davidson, 1967; Morgan, 1967; Evans et al., 1968; Department of Health and Social Security, 1970–1972; MacLennan et al., 1973; Milne, Williamson, 1972; Elwood, 1978]. Даже после того как были приняты (1968) величины, рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения, и критерием диагностики анемии стал уровень гемоглобина ниже 130 г/л у мужчин и ниже 119 г/л у женщин, данные о распространенности анемии широко варьируются от более чем 40 до 5%. Тем не менее общие выводы заключаются в том, что распространенность анемии среди лиц старше 60 лет быстро увеличивается, что этому увеличению сопутствует повышение смертности среди лиц преклонного возраста и что анемии чаще встречаются у женщин.

### Т а б л и ц а 13. Нормоцитарная нормохромная анемия

(MCV: 76–96 фл, CСГЭ: 27–32 пг)

1. Анемия при хронических болезнях  
инфекции
  - туберкулез
  - бактериальный эндокардит
  - бронхоэктатическая болезнь
  - абсцесс легкого
  - бруцеллез



пиелонефрит  
остеомиелит

МИКОЗЫ

актиномикоз

злокачественные новообразования

лимфома  
рак

коллагенозы

ревматоидный артрит  
гигантоклеточный артериит  
узелковый периартериит  
системная красная волчанка

болезни печени

острые  
хронические

2. Уменьшение секреции эритропоэтина

нарушения эндокринной системы

гипотиреоз  
гипопитуитаризм  
болезнь Аддисона

болезни почек

3. Первичная недостаточность костного мозга

апластическая анемия  
изолированная эритроидная аплазия

Нормоцитарная анемия характеризуется сниженным содержанием гемоглобина при нормальных значениях других показателей, например MCV (76–96 фл) и CСГЭ (27–32 пг) (см. табл. 13). Нормоцитарные анемии могут быть первичными, например апластическая анемия, или возникать как проявление лежащего в их основе заболевания (см. табл. 14). В этой главе будут рассмотрены те заболевания, которые не вошли в другие разделы настоящей книги.

## **АНЕМИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЯХ**

Этот вид анемии наиболее часто встречается у пожилых лиц. Точный механизм ее возникновения до сих пор неизвестен. Cartwright, Lee (1971) описывают это заболевание как «умеренно выраженную и не прогрессирующую по тяжести анемию, которая характеризуется снижением содержания железа в плазме, общей железосвязывающей способности плазмы, насыщения трансферрина железом, а также уменьшенным содержанием в костном мозге сидеробластов и нормальным или увеличенным содержанием железа в клетках ретикулоэндотелиальной системы». Этот вид анемии может быть связан не только с хронической инфекцией, но также и со злокачественными новообразованиями, коллагенозами, например ревматоидным артритом, может возникать после некоторых травм как мягких тканей, так и костей. Анемия не появляется сразу же после возникновения основного заболевания, а развивается постепенно в течение нескольких недель. Содержание гемоглобина лишь слегка или умеренно снижено и может оставаться на таком уровне длительное время. Анемия обычно бывает нормоцитарной и нормохромной, но изредка наблюдаются умеренные признаки гипохромии и небольшое уменьшение величин CСГЭ и СКХЭ. В редких случаях степень гипохромии может быть сравнима с наблюдаемой при дефиците железа. Картина периферической крови ничем не примечательна, а число ретикулоцитов не превышает 2%. При исследовании костного мозга обнаруживается увеличение миелоидно-эритроцитарного соотношения, что может быть обусловлено и реактивным увеличением количества гранулоцитов. Последнее обстоятельство затрудняет решение вопроса о том,

имеется ли абсолютное снижение числа эритроидных предшественников. Может наблюдаться увеличение относительного содержания базофильных нормобластов с аномально большим и незрелым ядром и пропорциональное уменьшение количества более зрелых бластов и ретикулоцитов [Cartwright, Wintrobe, 1952]. В некоторых случаях, в частности при воспалительных заболеваниях печени и желчных путей, отмечается плазмоцитоз. В биоптатах костного мозга обычно выявляется диффузная гипоплазия [Bagmann, Rasletter, 1972]. Анемия развивается в течение 3–4 нед, уровень гемоглобина постепенно падает до 90–100 г/л при общем объеме эритроцитов (ООЭ), равном 0,30–0,40 [Hardisty, Wetherall, 1983]. Выраженность анемии соответствует тяжести и продолжительности основного заболевания.

Таблица 14. Патогенез апластической анемии

	Недостаточность стволовых клеток
1.	Лекарства и химические вещества
	антибиотики
	левомецетин
	сульфаниламидные препараты
	анальгетики
	бутадиион
	оксифенбутазон
	противосудорожные средства
	дифенин
	триметин
	тяжелые металлы
	соли железа
	органические соединения
2.	препараты, тормозящие функцию щитовидной железы
	перхлорат калия
	тиоурацил
	карбимазол
	пероральные гипогликемические препараты
	бутамид
	хлорпропамид
	производные бензола
3.	Облучение рентгеновские лучи и нейтроны
3.	Инфекции
	вирусные
	гепатит
	инфекционный мононуклеоз
	парвовирусные
	краснуха
	грипп
	паротит эпидемический
	бактериальные
	туберкулез
	бруцеллез
4.	Иммунологические нарушения
	антитела к КОЕ-Э
	антитела к эритропоэтину

## 5. Идиопатическая

*Повреждение микроокружения костного мозга (данные получены на экспериментальных животных)*

### Патогенез

Одним из главных механизмов развития анемии является, по-видимому, нарушение утилизации железа для его дальнейшего включения в гемоглобин. Исследования кинетики железа показывают, что лечение пероральными или парентеральными препаратами железа приводит к пополнению запасов железа, которые утилизируются только при соответствующем лечении болезней, обусловивших развитие анемии. Уменьшение утилизации, по всей видимости, происходит в результате нарушения поступления железа, находящегося в ретикулоэндотелиальной системе, в созревающие эритробласты костного мозга. Нарушение метаболизма железа проявляется снижением сывороточного уровня железа, содержания трансферрина, уменьшением насыщения трансферрина железом, несмотря на то, что костномозговые запасы железа в действительности увеличены. Это в свою очередь приводит к увеличению уровня сывороточного ферритина, если только, конечно, нет сопутствующего железодефицитного состояния [Zucker et al., 1976; Lipshitz et al., 1974; Walsh, Frederickson, 1977; Birgegard et al., 1978]. Имеются данные как об увеличении синтеза ферритина в печени и селезенке, так и об усиленной задержке в этих органах железа, выделяющегося из разрушающихся эритроцитов [Herschko et al., 1974; Torrence et al., 1978; Fillet et al., 1974]. К другим механизмам, участвующим в развитии анемии, относятся укорочение времени жизни эритроцитов и сниженная продукция эритропоэтина. Укорочение времени жизни эритроцитов связано с увеличением активности ретикулоэндотелиальной системы и соответствующего усиления фагоцитоза, что проявляется слабым гемолизом. Такой гемолиз в норме легко компенсируется обычной активностью костного мозга, однако выработка эритропоэтина, по-видимому, не соответствует анемии, а содержание эритропоэтина в сыворотке крови и моче ниже тех уровней, которые можно было бы ожидать, исходя из выраженности анемии [Wallner et al., 1977].

### Клинические проявления

В клинической картине преобладают признаки основного заболевания, но иногда ярко проявляются и симптомы анемии.

При анализе крови выявляется нормоцитарная нормохромная анемия, однако временами она может быть слегка гипохромной. Содержание железа в плазме и общая железосвязывающая способность плазмы снижены. Уровень трансферрина снижен в меньшей степени, чем уровень железа плазмы, так что степень насыщения падает ниже 30%, но не бывает меньше 15–16%, как при железодефицитном состоянии. При исследовании окрашенных на железо мазков костного мозга обнаруживается увеличение отложений железа и снижение числа костномозговых сидеробластов. Увеличивается также содержание меди в плазме крови и свободного протопорфирина в эритроцитах, однако эти показатели при рутинном обследовании не определяют. Изменения костного мозга описаны выше и не имеют диагностического значения.

## Лечение

Лечить необходимо первичное заболевание. Терапия препаратами железа бесполезна, а вводимое парентерально железо лишь пополняет перегруженную ретикулоэндотелиальную систему. В некоторых случаях кортикостероиды, по-видимому, вызывают высвобождение железа из ретикулоэндотелиальных клеток, однако многим больным эти препараты противопоказаны. Cartwright, Lee (1971) считали, что было бы интересно лечить таких больных длительными вливаниями насыщенного трансферрина и эритропоэтина, которые, как они полагали, должны восстановить нормальный в качественном и количественном отношениях эритропоэз.

## Злокачественные новообразования

Анемия выявляется у многих больных со злокачественными новообразованиями. Такая анемия может сопутствовать любым формам злокачественных новообразований, включая лимфому. В некоторых случаях этот вид анемии маскируется анемизацией, вызванной другими причинами, такими как кровопотеря, гемолиз или дефицит фолиевой кислоты, но зачастую она выявляется отчетливо и может быть обнаружена даже тогда, когда локализация и природа опухоли неизвестны. При диссеминации опухоли могут возникать другие типы анемии, например микроангиопатическая гемолитическая анемия или лейкоэритробластическая анемия. Изредка может развиваться фиброз костного мозга, например при лимфогранулематозе. Клинические признаки соответствуют основному опухолевому процессу, но при исследовании крови и костного мозга выявляются черты развившейся анемии. Боли в костях часто ассоциированы с увеличенным содержанием щелочной фосфатазы, а при некоторых опухолях, таких как рак предстательной железы, могут обнаруживаться специфические маркеры типа увеличения содержания тартрат-резистентной кислой фосфатазы. В мазках или пунктатах костного мозга следует искать раковые клетки, однако даже в случае обнаружения таких клеток определить, из какой ткани они происходят, часто бывает трудно.

Иные типы анемии, связанные со злокачественным ростом, например сидеробластная и мегалобластная анемии, рассматриваются в других разделах.

## Инфекции

Почти все бактериальные инфекции, как острые, так и хронические, осложняются анемией различной степени, такая анемия относится к нормохромному нормоцитарному типу. При некоторых инфекциях, например вызванных *Clostridium welchii*, может встречаться гемолитическая анемия, но это происходит сравнительно редко. При острых инфекциях анемии сопутствуют нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, о чем свидетельствует увеличение в периферической крови числа нейтрофилов, а иногда метамиелоцитов или миелоцитов. Иногда нейтрофильная реакция неадекватна, и в таких случаях необходимо установить обусловившую эту реакцию причину. Такой причиной может служить гематологическое заболевание или какая-то другая ослабляющая организм болезнь, например алкоголизм. Гораздо реже у таких больных наблюдается истинная нейтропения.

Для хронических бактериальных инфекций характерно резкое увеличение СОЭ, и поэтому больных с высокой СОЭ и слабо-выраженной анемией необходимо тщательно обследовать с целью выявления хронических инфекций, например пиелонефри-

та, бруцеллеза или туберкулеза. При туберкулезе выраженность анемии строго соответствует тяжести основного заболевания, и поэтому правильное лечение обычно устраняет и анемию. Отсутствие эффекта после адекватной терапии заставляет заподозрить другое скрытое основное заболевание, например мегалобластную анемию. Гораздо более редкой причиной анемии рассматриваемого типа являются спирохетозы, при которых обычно наблюдаются полиморфноядерный лейкоцитоз и иногда – эозинофилия. Изредка обнаруживаются внутрисосудистый гемолиз и тромбоцитопения.

Крайне редкой причиной анемии являются вирусные инфекции. Исключение, по-видимому, составляет вирусный гепатит, который может сопровождаться гемолитический или апластической анемией. Обсуждение протозойных инвазий выходит за рамки этой книги.

## Ревматоидный артрит

У многих больных ревматоидным артритом уровень гемоглобина составляет примерно 110 г/л (женщины) и 126 г/л (мужчины) [Bennett, 1977]; согласно оценкам, около 50% больных ревматоидным артритом страдают анемией. Число эритроцитов уменьшено в соответствии с уровнем гемоглобина, но ССГЭ снижено лишь незначительно, а MCV снижен или остается в пределах нормы. Изредка такой картине сопутствует дефицит железа, лучшим способом диагностики которого является измерение сывороточного уровня ферритина [Bentley, Williams, 1974]. Существует предположение, что у больных ревматоидным артритом нарушен метаболизм железа и что это проявляется задержкой в ретикулоэндотелиальной системе эндогенного железа, высвобождающегося из отживших свой срок эритроцитов. Высвобождения такого железа из ретикулоэндотелиальной системы можно добиться посредством терапии кортикостероидами [Owen, Lawson, 1966]. Однако другие авторы не смогли подтвердить это наблюдение [Williams et al., 1974]. Увеличенные запасы железа были выявлены в селезенке, печени и лимфатических узлах, но наиболее интересной находкой оказалось обнаружение высоких концентраций ферритина в синовиальных тканях [Bennet et al., 1974].

У больных ревматоидным артритом дефицит эритропоэтина не установлен, но тем не менее увеличение его уровня не соответствует выраженности анемии [Ward et al., 1969]. Для полноты изложения следует отметить, что у таких больных повышена частота мегалобластной анемии. Обычно она обусловлена дефицитом фолиевой кислоты, вызванным увеличенной потребностью в фолатах и нарушенным питанием. Для коррекции достаточно назначить фолиевую кислоту. Дефицит витамина В<sub>12</sub> встречается гораздо реже, и в случае его обнаружения следует заподозрить пернициозную анемию [Chanarin, 1979].

У некоторых больных может развиваться истинное железодефицитное состояние, например в результате приема салицилатов. Таких больных рекомендуется лечить пероральными препаратами железа, особенно при падении уровня сывороточного ферритина, однако не следует назначать эти препараты всем больным без исключения. С другой стороны, парентеральное введение препаратов железа существенно увеличивает уровень гемоглобина у подавляющего большинства больных [Richmond et al., 1958]. Корректирующая доза составляет примерно 2–3 г железа при внутримышечном введении. Такая доза, вероятно, помогает преодолеть avidность ретикулоэндотелиальной системы в отношении железа.

Эффективное лечение основного заболевания сопровождается быстрым увеличением уровня гемоглобина. В этом отношении кортикостероиды часто дают очень хороший эффект, который, в частности, может проявляться уменьшением активности ретикулоэндотелиальной системы и последующим высвобождением секвестрированного железа. Благодаря этому большие

количества железа утилизируются эритроцитами и увеличиваются запасы железа в костном мозге.

## Синдром Фелти

Фелти в 1924 г. первым описал синдром, который позже был назван его именем [Felty, 1924]. Описанные Фелти клинические признаки включают лейкопению, пигментацию открытых участков кожи и лимфоаденопатию в сочетании со спленомегалией и ревматоидным артритом. Между размерами селезенки и выраженностью лейкопении, по-видимому, нет прямой корреляции, причем у большинства больных ревматоидным артритом наблюдается некоторое увеличение селезенки, которое может быть и не распознано клинически. Лейкопения является результатом снижения числа как нейтрофилов, так и лимфоцитов. Число тромбоцитов также может уменьшаться, но редко падает ниже  $100 \cdot 10^9/\text{л}$ . Часто возникают бактериальные инфекции, которые могут протекать тяжело, причем они встречаются не только у больных с выраженной спленомегалией.

Этот синдром, на первый взгляд, напоминает гиперспленизм, но при нем отсутствуют признаки гемолитической анемии, а причина спленомегалии неизвестна. Он не связан с гиперплазией костного мозга, наблюдающейся при истинном гиперспленизме, и в большинстве случаев отмечается некоторая задержка созревания клеток гранулоцитарного ряда. Возможной причиной лейкопении может быть повышение активности селезенки, которое, вероятно, связано с присутствием антител к лейкоцитам. Имеются данные о сниженном образовании гранулоцитарных колоний клетками костного мозга [Greenberg, Schrier, 1973; Abdou et al., 1978]. О вкладе иммунологических механизмов в развитие лейкопении свидетельствует наличие у многих больных противоядерных антител, высоких уровней ревматоидного фактора и иммуноглобулинов.

Иногда прибегают к спленэктомии, но она показана только тогда, когда лейкопении сопутствуют тяжелые рецидивирующие инфекции. Нет убедительных свидетельств того, что операция уменьшает частоту или тяжесть инфекций, но в 60% случаев число лейкоцитов возрастает [Barnes et al., 1971; Seinknicht et al., 1977]. Изредка показанием к спленэктомии может служить тромбоцитопения.

Лечение стероидными гормонами в высоких дозах, например 50 или 60 мг преднизолона в сутки, также нормализует число лейкоцитов. Однако при снижении дозы препарата до безопасного поддерживающего уровня число лейкоцитов, как правило, вновь падает. Небольшого увеличения числа лейкоцитов можно достичь путем введения препаратов лития [Gupta et al., 1975], однако этот прирост неустойчив и редко сохраняется после отмены препарата.

## Системная красная волчанка (СКВ)

СКВ – коллагеноз, при котором тяжелые расстройства иммунной системы приводят к нарушению многих других систем организма. Примерно у 75% больных СКВ возникает анемия [Harvey et al., 1954; Dubois, Tufanelli, 1964; Budman, Steinberg, 1977], которая может быть связана с аутоиммунной гемолитической анемией и с позитивной пробой Кумбса или с кровопотерей, обусловленной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, а также с тромбоцитопенией. Лечение заключается в применении кортикостероидов или других иммунодепрессантов.

## Ревматическая полимиалгия — височный артериит

У больных, страдающих этим синдромом, наблюдается увеличение СОЭ, нормохромная нормоцитарная анемия и такие симптомы, как потеря массы тела, потливость по ночам, лихорадка и, при височном артериите, головные боли в височных областях, которым иногда сопутствует потеря зрения. Такие симптомы могут вызывать подозрение на наличие тяжелого основного заболевания типа диссеминированной злокачественной опухоли, для исключения которого необходимо провести тщательное обследование. Ревматическая полимиалгия хорошо поддается лечению малыми дозами преднизолона (5–10 мг в сутки), но при височном артериите дозу иногда приходится увеличивать до 60–100 мг в сутки. Диагноз височного артериита может быть подтвержден посредством биопсии височной артерии, но лечение не следует откладывать из-за риска развития слепоты. У некоторых пожилых больных обнаруживаются нормохромная нормоцитарная анемия и увеличение СОЭ, причину которых не удается установить. В таких случаях следует заподозрить ревматическую полимиалгию, поскольку упомянутая клиническая картина может быть вариантом течения этого заболевания. Подтверждением диагноза может служить выраженный эффект малых доз преднизолона.

## Склеродермия

Примерно у трети больных развивается нормоцитарная нормохромная анемия, которая, однако, может осложниться дефицитом железа из-за кровотока телеангиэктазий или очень редко — гемолитической анемией [Fundenberg, Wintrobe, 1955; Holt, Wright, 1967].

## Анкилозирующий спондилит

Анемия обнаруживается примерно у четверти таких больных и характеризуется легким течением [Polley, Slocumb, 1947]. Ранее проведенная радиотерапия может вызывать некоторую гипоплазию костного мозга и десятикратно увеличить риск развития лейкоза в последующие годы.

## Дерматомиозит и болезнь Рейтера

При этих заболеваниях нет специфических гематологических нарушений; в очень редких случаях обнаруживаются нормохромная анемия и увеличенная СОЭ.

## Хронические болезни печени

Гематологические изменения при *остром* заболевании печени будут рассмотрены ниже. Они в основном представлены гемолитической или гипопластической анемиями.

Много лет назад Wintrobe (1936), изучая частоту различных типов анемии при *хроническом* заболевании печени, обнаружил признаки макроцитоза у 32,6% больных, нормоцитоза — у 30,3%, отсутствие анемии — у 22,7% и микроцитарную анемию — у 14,4%.

Макроцитарная анемия может быть обусловлена дефицитом фолиевой кислоты, сопутствующим алкоголизмом или даже одновременно существующей пернициозной анемией, но обычно не связана с дефицитом какого-либо витамина; источником макроцитов являются костномозговые макронормобласты. Макроциты гораздо более однородны по форме, чем аналогичные клетки при мегалобластной анемии сходной тяжести. Объем этих макроцитов незначительно увеличен по сравнению с нормой, но они тоньше и имеют больший, чем у нормальных эритроцитов, диаметр. Такие клетки известны как лептоциты [Bingham, 1961; Werre et al., 1970] и бывают двух типов, один из которых представлен мишеневидными клетками. Мишеневидность обусловлена влиянием сывороточных факторов — нормальные клетки, введенные в кровеносное русло больных с циркулирующими лептоцитами, захватывают избыточное количество холестерина и приобретают соответствующие лептоцитам свойства, включая резистентность к солевым растворам. Такие изменения характерны для тяжелых гепатоцеллюлярных поражений, при которых некоторые клетки приобретают вид акантоцитов, наблюдаемых при  $\alpha$ - $\beta$ -липопротеинемии. Присутствие таких клеток прогностически неблагоприятно, и те больные, у которых они обнаружены, обычно умирают в течение 1–2 мес.

Очень часто, особенно если она сопутствует хроническому гепатиту или циррозу, анемия носит умеренный характер — уровень гемоглобина редко падает ниже 100 г/л. В таких неосложненных случаях эритроциты нормоцитарны и нормохромны.

Если эритроциты в периферической крови нормоцитарны или слегка макроцитарны, то в костном мозге обнаруживаются явления гипоплазии, а эритробласты становятся макронормобластическими [Nunally, Levine, 1961]. У макронормобластов большое ядро, сеть хроматина более открытая и содержит блоки или клинья хроматина, а не плотные «кляксы» ядер, как у наиболее поздних нормобластов. Встречаются гигантские метамиелоциты, но иногда обнаруживается картина плазмоцитоза. Мегалобластные изменения наблюдаются только при дефиците фолиевой кислоты.

Иногда как в крови, так и в костном мозге выявляются изменения, характерные для истинного дефицита железа. Они возникают в результате кровопотери, например кровотечения из варикозных вен пищевода, которое может осложняться геморрагическим диатезом как следствием заболевания печени.

При анемии, сопутствующей заболеванию печени, время жизни эритроцитов укорочено [Chaplin, Mollison, 1953; Cooksley et al., 1973]. Эритроциты таких больных живут меньше и будучи перелиты здоровым реципиентам; эритроциты здоровых лиц, перелитые больным с заболеванием печени, становятся коротко-живущими. Это свидетельствует, очевидно, о существовании внутри- и внеклеточного гемолитического фактора. Роль селезенки неясна, и не существует прямой корреляции между величиной последней и выраженностью гемолиза [Cooksley et al., 1973]. Спленэктомия лишь изредка улучшает состояние больных и не приводит к увеличению жизни эритроцитов. Было высказано предположение, что эритроциты повреждаются при прохождении через печень [Dacie, 1967], но Cooksley и соавт. (1973) пришли к заключению, что пассаж эритроцитов через печень не является первопричиной гемолиза и что в этом органе осуществляется только фагоцитоз уже измененных клеток. Исследования кинетики железа показали, что костный мозг не способен обычным путем компенсировать увеличенное разрушение эритроцитов. Эритропоэз действительно усиливается, но не в такой степени, чтобы предотвратить развитие умеренно выраженной анемии. Свидетельства неэффективности эритропоэза отсутствуют [Kimber et al., 1965].

Продолжительность жизни эритроцитов может быть снижена и при остром заболевании печени, но, за исключением уже упоминавшейся редко встречающейся аплазии, любое укорочение времени жизни эритроцитов надежно компенсируется, и поэтому анемия развивается редко.



Иногда тяжелая гемолитическая анемия может возникать у больных с хроническим заболеванием печени во время обострений. Одно из таких заболеваний, синдром Циве, было впервые описано в 1958 г. Оно возникает после однократного приема дозы алкоголя и проявляется в виде тяжелой гемолитической анемии, следующей за гиперлипидемией и гиперхолестеринемией. Синдром обычно сопровождается слабостью, рвотой, лихорадкой, а также болью в надчревной области или в нижних отделах грудной клетки. Тяжелая гемолитическая анемия может возникать на фоне атаки острого вирусного гепатита или развиваться вслед за Кумбс-позитивной гемолитической анемией, сопровождающей хронический активный гепатит.

Следует помнить, что прием большого количества алкоголя может приводить к мегалобластным или сидеробластным изменениям, которые будут накладываться на проявления анемии, характерные для хронического заболевания печени.

## **НАРУШЕНИЕ СЕКРЕЦИИ ЭРИТРОПОЭТИНА**

### **Хроническая почечная недостаточность**

Все больные с хронической почечной недостаточностью в той или иной степени страдают анемией [Anagnostou, Fried, 1979]. Тяжесть анемии примерно соответствует степени почечной недостаточности, хотя бывают и исключения. Например, при поликистозе почек выраженность анемии меньше, а при гемолитико-уремическом синдроме и микроангиопатической гемолитической анемии больше, чем можно было бы ожидать, исходя из тяжести почечной недостаточности.

#### **Этиология**

Анемия, по-видимому, вызвана целым рядом факторов; она характеризуется снижением времени жизни эритроцитов [Brain, 1979], степень которого, по всей видимости, соответствует выраженности уремии, нарушением эритропоэза и гемодилуции. При повышении в крови содержания мочевины в эритроцитах возникают метаболические изменения, которые носят обратимый характер.

Реакция костного мозга соответствует выраженности анемии, что в свою очередь обусловлено, по-видимому, неадекватно низким уровнем эритропоэтина, в продукции которого почки играют важнейшую роль. Вместе с тем трудно быть уверенным в достоверности данных о низком уровне эритропоэтина, поскольку чувствительность современных методов его определения в плазме неудовлетворительна. Кроме того, показано, что при хронической почечной недостаточности в эритроцитах увеличивается содержание 2,3-ФДГ и повышается величина внутриклеточного рН. Эти изменения снижают сродство эритроцитов к кислороду и увеличивают захват последнего тканями, благодаря чему снижается потребность в большей секреции эритропоэтина. Показано, что уремическая сыворотка способна уменьшать поглощение железа эритроцитами *in vitro*.

Эффект гемодилуции всегда вариабелен, но несомненно, что у некоторых больных из-за наличия гемодилуции анемия кажется более тяжелой, чем она есть на самом деле. У других больных дополнительным фактором является кровопотеря, которая чаще всего происходит в желудочно-кишечном тракте вследствие эрозивного или язвенного поражения слизистой оболочки желудка. Кровопотеря может происходить также в результате нарушения свертываемости крови.

### *Клинические проявления*

Анемия является нормоцитарной и нормохромной, но изредка встречаются эритроциты в виде точильного камня. Их появление обусловлено изменениями липидов клеточной мембраны, —Из других патологических форм обнаруживают пойкилоциты, треугольные и шлемовидные клетки. При желудочно-кишечных, кровотечениях могут появляться гипохромные эритроциты. Морфология лейкоцитов и тромбоцитов не изменена, а число ретикулоцитов весьма вариабельно и может быть сниженным, нормальным или повышенным. Может встречаться микроангиопатическая гемолитическая анемия, но ее обсуждение выходит за рамки настоящей главы, и это заболевание в дальнейшем не будет рассматриваться.

Изменения костного мозга сравнительно невелики. Ожидаемое усиление эритропоэтической активности отсутствует, а у некоторых больных эритропоэз даже снижен.

### *Лечение*

Основу терапии составляет лечение хронической почечной недостаточности. Специфического лечения нет, за исключением длительного введения эритропоэтина, но этот препарат относится к числу остродефицитных. Доказано, что другие препараты, включая андрогенные стероиды и кобальт, неэффективны. Переливания крови обычно не требуется, но оно в любом случае должно быть минимальным из-за опасности подавления эритропоэтической активности костного мозга больного и перегрузки организма железом. К другим факторам риска, связанным с переливанием крови, относится сывороточный гепатит.

## **ЭНДОКРИННЫЕ БОЛЕЗНИ**

### **Гипотиреоз**

Слабовыраженной анемией могут страдать до 50% больных: гипотиреозом [Horton et al., 1976].

#### *Этиология*

Сообщалось, что при гипотиреозе уменьшается общая масса эритроцитов [Muldowney et al., 1957], но эти изменения могут до определенной степени маскироваться параллельным снижением объема плазмы. Как исследование костного мозга, так и изучение кинетики железа свидетельствуют об угнетении эритропоэза, которое, вероятно, обусловлено сниженным потреблением тканями кислорода [Fisher, Gross, 1977] и уменьшением метаболической активности. Считается, что в результате непрямого действия этих факторов на секрецию эритропоэтина его уровень падает '[Hollander et al., 1967; Dass et al., 1975; Fisher, Gross, 1977]; тироксин, по видимому, не стимулирует эритропоэз '[Fisher et al., 1964]. Однако, как уже упоминалось, трудно настаивать на этих утверждениях, поскольку невозможно определить уровень эритропоэтина в нормальной плазме и, следовательно, подтвердить падение его уровня. Кроме того, есть основания предполагать, что гормон щитовидной железы оказывает прямой стимулирующий эффект на рост эритропоэтинзависимых эритроидных колоний [Adamson et al., 1978].

### **Клинические проявления**

Анемия протекает мягко, MCV часто увеличен, а в мазке крови изредка обнаруживаются сморщенные эритроциты неправильной формы [Wardrop, Hutchinson, 1969]. В костном мозге выявляются признаки эритроидной гипоплазии, а исследования кинетики железа указывают, что его клиренс из плазмы и утилизация в ходе созревания эритроцитов уменьшены. У больных гипотиреозом часто имеют место атрофический гастрит и связанный с ним дефицит железа или витамина  $B_{12}$ , из-за чего клиническая картина может видоизменяться. Мы не будем здесь обсуждать эти особенности, но о возможности их возникновения при гипотиреозе следует помнить.

### **Лечение**

Лечение тироксином приводит к медленной, но неуклонной нормализации всех параметров, однако сопутствующий дефицит железа или витамина  $B_{12}$  требуют соответствующей заместительной терапии.

## **Болезнь Аддисона**

Анемия при болезни Аддисона была впервые описана самим Аддисоном в 1849 г. Анемия умеренно выражена, нормоцитарного нормохромного типа. Другие изменения в периферической крови включают лейкопению с относительным лимфоцитозом и эозинофилией. Болезни Аддисона может сопутствовать пернициозная анемия [Irvine et al., 1965], и в этом случае анемия может быть макроцитарной с мегалобластными изменениями в костном мозге. При этом часто обнаруживаются органоспецифические антитела как к тканям надпочечников, так и к париетальным клеткам слизистой оболочки желудка [Irvine et al., 1965; Gaudie et al., 1966]. Уровень сывороточного железа нормален, но утилизация железа эритроцитами слегка снижена. Объем плазмы также снижен, что маскирует выраженность анемии.

Механизм развития анемии неясен, но адреналэктомия всегда приводит к гипоплазии эритроцитарных предшественников в костном мозге [Gordon et al., 1951]. По-видимому, кортизол опосредованно влияет на скорость эритропоэза, поскольку введение этого вещества вызывает увеличение потребления кислорода и-последующую стимуляцию выработки эритропоэтина [Peschle-et al., 1975].

Лечение адренокортикостероидами приводит к постепенной коррекции анемии.

## **Гипопитуитаризм**

У больных гипопитуитаризмом часто наблюдается умеренная нормохромная анемия ; [Sheenan, 1939; Summers, 1952], которая<sup>1</sup> может быть одним из ведущих проявлений болезни. Как и при болезни Аддисона, часто обнаруживается лейкопения со слабо выраженной эозинофилией. Механизм развития анемии сходен с описанием при гипотиреозе (см. выше); не исключено также, что гормон роста обладает эритропоэтический эффектом, не связанным с потреблением кислорода [Bozzini et al., 1970].

Диагноз может быть поставлен клинически на основании других симптомов, таких как облысение и депигментация. За-

местительная гормональная терапия эффективно устраняет анемию.

*К- Г. Джири (С. G. Geary)*

## **ГЛАВА 6**

# **ЦИТОПЕНИИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ КОСТНОГО МОЗГА. ГИПЕРСПЛЕНИЗМ**

## **ВВЕДЕНИЕ**

Цитопении, затрагивающие одну или несколько из основных линий кроветворных клеток, сравнительно часто обнаруживаются у пожилых пациентов и могут быть обусловлены многими причинами – как внутренними, так и внешними по отношению к костному мозгу (табл. 15). Описанию цитопений, вызванных иммунологической деструкцией клеток в периферической крови, посвящена глава 15. Следует, однако, помнить о том, что факторы, вызывающие цитопению главным образом вследствие разрушения клеток в крови, могут иногда повреждать кроветворные и клетки-предшественники в костном мозге.

## **НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КОСТНОГО МОЗГА**

Сегодня этот термин широко употребляется для описания внутренних функциональных нарушений костного мозга независимо от клеточности последнего и охватывает как количественные, так и качественные аномалии. Строго говоря, этот термин должен распространяться и на такие обратимые причины панцитопении, как мегалобластная анемия, которые следует учитывать при дифференциальной диагностике панцитопений. Термин «апластическая анемия» (АА) лучше всего оставить для описания случаев простой жировой атрофии кроветворной ткани, не связанной с инфильтрацией или фиброзом костного мозга (хотя у людей пожилого возраста изменения, относящиеся к последней категории, встречаются гораздо чаще).

Тем не менее при панцитопении, обусловленной хронической костномозговой недостаточностью, может иметь место нормальная или повышенная клеточность костного мозга («диспластическая анемия»), и такие случаи наиболее часто встречаются у пожилых. Даже у больных панцитопенией с преимущественно гипоцеллюлярным костным мозгом в последнем можно обнаружить островки активного кроветворения («горячие точки»),

**Таблица 15. Причины панцитопении у пожилых лиц**

Инфильтрация костного мозга  
острый лейкоз  
олигобластный лейкоз и предлейкоз («миелодиспластические синдромы»)

карциноматоз  
миелома, лимфома <sup>а</sup>, волосатоклеточный лейкоз <sup>а</sup>  
миелофиброз, остеомиелосклероз, миелоидная метапла-  
зия  
Гиперспленизм  
портальная гипертензия, тромбоз селезеночных вен и  
т. п. (застойная спленомегалия)  
синдром Фелти <sup>а</sup>  
лимфома <sup>а</sup>, лейкоз  
хронические инфекции: малярия, кала-азар, туберку-  
лез, саркоидоз  
тропическая и нетропическая идиопатическая сплено-  
мегалия, «первичная селезеночная панцитопения»  
Иммунные цитопении <sup>а</sup>  
системная красная волчанка, диффузный эозинофильный  
фасцит и т. п, лекарственные реакции  
Костномозговые аплазии и дисплазии  
апластическая анемия  
пароксизмальная ночная гемоглобинурия  
рефрактерные дизэритропоэтические анемии  
Метаболические, эндокринные и инфекционные причины  
мегалобластная анемия (недостаточность витамина В12  
и фолиевой кислоты)  
нарушение питания, алкоголизм  
септицемия (часто с диссеминированным внутрисосуди-  
стым свертыванием крови)  
милиарный туберкулез, бруцеллез, саркоидоз  
гипопитуитаризм, гипотиреоз

<sup>а</sup> При некоторых болезнях панцитопения может развиваться вследствие действия нескольких механизмов: например, при синдроме Фелти в дополнение к гиперспленизму могут обнаруживаться гумораль-  
ные антитела к определенным клеткам крови.

При этой болезни выявлена также сниженная продукция гранулоцитов в костном мозге.. Лимфомы инфильтрируют кост-  
ный мозг, они могут также вызывать вторичный гиперспленизм. и некоторые клиницисты убеждены, что не существует резкого<sup>1</sup>  
отличия между подобными случаями и панцитопений у больных с  
гиперплазированным костным мозгом. Однако течение заболева-  
ний последней группы отличается от течения истинной апла-  
зии: например, при гиперплазии более вероятен конечный пе-  
реход в лейкоз. Недостаточность костного мозга, вызванная  
действием лекарств, характеризуется скорее сниженной, чем  
повышенной клеточностью костного мозга.

## **АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ**

В Европе частота АА составляет примерно 6–13 случаев  
на 1 млн населения в год, но в Азии и Южной Америке этот  
показатель существенно выше [Bottiger, 1979; Aoki et al.,  
1980]: По данным одной из парижских клиник, частота АА в  
60-е годы составляла 0,9–2,4 на 1000 госпитализированных  
больных [Bernard, Najean, 1965]; по-видимому, частота этой  
болезни медленно возрастает. Согласно данному выше опреде-  
лению, АА – гематологический синдром, обусловленный большим  
числом различных причин, причем все они приводят к снижению  
числа стволовых кроветворных клеток, а кардинальными морфо-  
логическими последствиями действия указанных причин являют-  
ся панцитопения в крови и жировая атрофия костномозговой  
ткани. Функциональными свидетельствами сниженной пролифера-  
ции клеток костного мозга в большинстве случаев являются  
ретикулоцитопения, замедленный клиренс железа плазмы и сни-  
женное включение железа в эритроциты.

С точки зрения патофизиологии, апластическая анемия  
– группа заболеваний, а не нозологическая единица. Клиниче-  
ские и экспериментальные данные свидетельствуют о резком  
снижении в костном мозге численности популяции нормальных

стволовых клеток, приводящем к дефициту созревающей («транзиторной») клеточной популяции. При культивировании костного мозга таких больных обнаруживается, что его способность образовывать гранулоцитарные и эритроидные колонии (КОЕ-ГМ и БОЕ-Э) значительно снижена (см. главу 2).

Однако данные опытов на животных свидетельствуют, что мыши могут длительно жить при снижении численности популяции стволовых клеток до 1 % от нормального уровня [Mogley et al., 1975]. Возможно, в некоторых случаях нарушается также пролиферация или созревание стволовых клеток и их наиболее ранних потомков [Schofield, 1979]. В костном мозге больных АА наблюдаются отчетливые морфологические признаки аномального остаточного кроветворения.

Другая возможность заключается в том, что поврежденное стромальное окружение («окружение, индуцирующее кроветворение») теряет способность поддерживать нормальное кроветворение. Известно, что рентгеновское облучение повреждает синусоидальные сосуды костного мозга, а также стволовые кроветворные клетки; было высказано предположение, что такие же эффекты могут быть вызваны аутоиммунными процессами. Тот факт, что трансплантация костного мозга излечивает значительный процент более молодых больных АА, необязательно доказывает, что ведущим нарушением является простой дефицит стволовых клеток, поскольку с трансплантатом переносятся сосудистые и другие стромальные клетки, например макрофаги и жировые клетки.

Следует отметить, что теоретически этиологический фактор, действующий на клетки более поздней стадии дифференцировки, чем стволовые, тоже мог бы вызывать АА, но для этого он должен поражать одновременно все основные классы клеток. Однако действие такого фактора должно быть длительным, в противном случае нормальные стволовые клетки легко и быстро компенсировали бы дефицит. На практике повреждение транзиторных клеток костного мозга скорее всего приведет к изолированной цитопении типа эритроидной аплазии.

## Этиология

Сведения об этиологии АА суммированы в табл. 16. Тонкие клеточные механизмы развития АА недостаточно ясны, но эпидемиологические исследования указывают, что многие случаи этого заболевания у пожилых людей связаны с воздействием средовых факторов. Ранние сообщения о том, что 50 % случаев АА являются идиопатическими, скорее всего преувеличены. Выявлены врожденные нарушения костного мозга (например, анемия Фанкони), которые могут клинически не проявляться вплоть до раннего периода взрослой жизни индивидуума, однако такие нарушения составляют лишь небольшую часть всех случаев. Мало данных и в пользу того, что АА является результатом постепенного старения неповрежденных стволовых клеток («истощение стволовых клеток»). Тем не менее АА сравнительно часто встречается у пожилых. По данным одного исследования, выполненного в Европе, 80 % случаев АА было диагностировано у лиц старше 50 лет [Bottiger, 1979], что, возможно, отражает более частое употребление лекарств в этом возрасте. Возрастное распределение случаев АА на Дальнем Востоке имеет другой характер.

Т а б л и ц а 16. Этиология апластической анемии

I	Ионизирующая радиация Цитотоксические химические вещества	Эффект зависит от дозы
II	Химические вещества, лекарства идиосинкратический механизм иммунологически опосредованный механизм	
III	Вирусная цитотоксичность прямая иммунологически опосредованная	Эффект в большинстве случаев не зависит от дозы
IV	Аутоиммунная цитотоксичность	
V	Наследственный дефект	

В широком смысле существует три типа поражения костного мозга, вызванного лекарствами и химическими веществами: дозозависимый эффект, идиосинкратический эффект и провоцирование патологического иммунного ответа (гиперчувствительность). Последние два механизма скорее всего генетически детерминированы. Идиосинкратические механизмы предполагают нарушения клеток-мишеней или метаболизма лекарства; в результате клетки костного мозга становятся необычно чувствительными к токсичному веществу. Такие идиосинкратические реакции возникают неожиданно, однако увеличение дозы часто приводит к более выраженным эффектам. С другой стороны, при иммунологических реакциях взаимосвязь дозы и времени неустойчива: повреждение костного мозга обычно возникает после повторного или последующих приемов лекарства [Benestad, 1979].

#### **АА, вызванная физическими и химическими факторами**

Некоторые физические и химические факторы при воздействии в достаточно высоких дозах вызывают апластическую анемию практически у любого индивидуума. Типичными примерами таких факторов являются рентгеновское облучение и алкилирующие вещества типа азотистого иприта. В опытах на животных показан дозозависимый миелотоксический эффект бензола. У человека большие дозы бензола вызывают разнообразные отклонения со стороны крови и костного мозга, кульминацией которых часто является аплазия или даже лейкоз. У некоторых индивидуумов может развиваться идиосинкразия к малым дозам бензола и, возможно, других органических растворителей, особенно при их повторном воздействии [Saita, 1973]. На долю таких предсказуемых, в основном дозозависимых эффектов, известных миелодепрессивных веществ приходится лишь небольшое число случаев хронической апластической анемии. Дело в том, что после их воздействия, за исключением массивного, выживает достаточное количество стволовых клеток, способных через несколько дней или недель восстановить нормальное кроветворение. Однако такие индивидуумы в ряде случаев становятся необычно чувствительными к последующим воздействиям рентгеновских лучей или цитотоксичных препаратов; это особенно относится к лицам пожилого возраста. Одним из последствий воздействия таких факторов является также увеличенный риск заболевания лейкозом.

#### **АА вследствие идиосинкразии к лекарствам**

Многие случаи АА, встречающиеся сегодня в клинической практике, к сожалению, относятся к категории ятрогенных заболеваний. Повреждение костного мозга развивается вследствие необычной реакции на лекарственный препарат, который для большинства людей безвреден или обладает очень слабым миелодепрессивным действием. Типичным примером является левомецетин, который у большинства людей вызывает обратимую ретикулоцитопению и токсические изменения эритробластов, а у очень небольшого числа — опустошительную апластическую анемию. Реакции подобного типа непредсказуемы и

могут возникать после воздействия небольших доз лекарства, например при употреблении левомицетина в виде глазных капель [Fraunfelden et al., 1982]. В первом случае эффект аналогичен действию антибиотика на бактерии и состоит в обратимой ингибции синтеза белка митохондриями. Однако во втором случае возникают необратимые изменения стволовых кроветворных клеток, приводящие к дефектам репликации и созревания [Yunis, 1973]. Считается, что многие другие широко применяемые препараты изредка вызывают АА, но большинство случаев приходится на долю относительно малочисленной группы веществ.

Конечно, значение того или иного препарата, как причины АА, определяется не только частотой, с которой он вызывает повреждение костного мозга (по расчетам, эта частота для левомицетина составляет 1 : 30 000, а для бутадiona — не более 1:100 000), но и распространенностью его применения населением. Например, из-за потенциальной опасности побочного эффекта вместо левомицетина стараются, по возможности, применять другие антибиотики. Этот препарат, ранее обращавший на себя внимание в перечнях лекарств, вызывающих АА, не упоминается в недавнем исследовании шведских авторов [Arneborn, Palmblad, 1982]. Они обнаружили, что чаще всего подавление активности костного мозга вызывают сульфаниламиды, антигистаминные и антигистаминные препараты.

Место, занимаемое в этом списке сульфаниламидами, скорее обусловлено их широким применением, чем потенциальной опасностью для отдельных больных. Не следует забывать, что сульфаниламиды могут входить в состав комплексных препаратов. Например, недавно было описано несколько случаев летального агранулоцитоза после применения с профилактической целью противомаларийного препарата, содержавшего сульфаниламиды [Arneborn, Palmblad, 1982]. В нашей клинике мы также наблюдали случаи хронического подавления функций костного мозга, которые были обусловлены приемом препаратов золота, бутадiona и изредка дифенина.

#### **АА, обусловленная инфекционными агентами**

Изредка АА осложняет течение таких инфекционных заболеваний как туберкулез, болезни, вызванные атипичными микобактериями, лихорадка денге, бруцеллез и вирусный гепатит. Недавно была установлена связь между инфекцией, вызванной паповавирусами, и транзиторным подавлением эритроидного ростка у детей. Изредка появляются сообщения об аплазии, возникшей при обычных вирусных инфекциях, включая инфекционный мононуклеоз, краснуху, эпидемический паротит и даже грипп [Curzon et al., 1983].

Описано очень небольшое число случаев аплазии при микозах и паразитарных инвазиях [Aymard et al., 1980]. В целом связь между аплазией костного мозга и бактериальными инфекциями (кроме *M. tuberculosis*) строго не доказана; наиболее четко документирована клиническая связь с такой инфекцией, как вирусный гепатит. Установлено, что аплазия чаще возникает при гепатите А, чем при гепатите В.

Гипоплазия костного мозга сопутствует различным формам острого вирусного гепатита — от субклинических до тяжелых с подострым некрозом печени [Camitta, 1979; Aymard et al., 1980]. Во многих случаях острой АА наблюдаются биохимические изменения, свидетельствующие о нарушениях функции печени, даже при отсутствии отчетливой клинической картины гепатита. По-видимому, такие нарушения изменяют метаболизм и процессы детоксикации лекарств или других химических веществ и усиливают их миелотоксический эффект. Однако нарушение функций печени само по себе, по-видимому, не предрасполагает к подавлению костного мозга, поскольку у больных с хронической печеночной недостаточностью частота АА не повышена. Вирусная инфекция может вызывать дефицит клеток периферической крови вследствие прямого цитотоксиче-



ского действия на костномозговые клетки, однако хроническая гипоплазия скорее всего является следствием аутоиммунного процесса, приводящего к деструкции клеток.

### **АА как аутоиммунное заболевание**

В настоящее время большой интерес вызывают обнаруживаемые при АА иммунологические нарушения и их возможная роль в патогенезе этой болезни. АА, однако, редко наблюдается при четко очерченных аутоиммунных болезнях типа системной красной волчанки или синдрома Шегрена (хотя она и описана при диффузном эозинофильном фасциите) [Hoffman et al., 1979]. С другой стороны, у таких больных сравнительно часто встречаются изолированные цитопении, обусловленные иммунной деструкцией [Cline, Golde, 1978].

У больных АА обнаружены как клеточные, так и гуморальные ингибиторы кроветворных клеток, причем в некоторых случаях гуморальные ингибиторы являются скорее аллоантителами (вследствие переливания крови), чем аутоантителами. Показано, что Т-лимфоциты костного мозга и даже (изредка) крови нелеченых больных апластической анемией могут ингибировать кроветворение в костном мозге здоровых лиц [Ascensao et al., 1976]. Одни из самых убедительных доказательств иммунологической основы некоторых случаев АА были получены при трансплантациях костного мозга. Так, интенсивная иммунодепрессивная терапия, проводимая с целью подготовки больного к пересадке, иногда неожиданно приводила к возобновлению роста собственного костного мозга. При пересадке костного мозга между однойяцевыми близнецами, когда теоретически не требуется никакой иммунодепрессивной подготовки, успешное приживание в отсутствие такой подготовки наблюдалось лишь примерно в 50 % случаев. Отсюда следует вывод, что для восстановления нормального кроветворения необходимо прежде прервать патологический иммунологический процесс. Было высказано предположение о нарушении соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров. Неизвестно, является ли этот тип АА более распространенным среди пожилых лиц, у которых возрастает частота других аутоиммунных процессов. Хроническая эритроцитарная аплазия – один из гематологических синдромов, при котором костно-мозговые клетки повреждаются вследствие действия аутоантител, – обычная находка у пожилых пациентов. Читатель может обратиться к прекрасному обзору Samitta и соавт. (1982), посвященному данному предмету.

## **Клиническая картина**

В одних случаях АА возникает внезапно и быстро приводит к смертельному исходу, в других – протекает скрыто. Последний вариант более характерен для лиц пожилого возраста. У вновь заболевшего апластической анемией обычно наблюдается склонность к кровотечениям или признаки хронической анемии, либо сочетание двух групп симптомов. В одном исследовании признаки кровоточивости в виде кожной пурпуры или кровоизлияния в сетчатку были обнаружены в 84 % вновь диагностированных случаев [Williams et al., 1973]. Инфекции редко возникают в начале АА, но впоследствии они могут доминировать в клинической картине. Поскольку при АА снижено количество гранулоцитов, но сохраняются относительно нормальные количества Т- и В-лимфоцитов, по крайней мере на ранних стадиях, вирусные инфекции возникают реже бактериальных.

При физикальном обследовании обычно обнаруживают только признаки анемии и повышенную кровоточивость. Лимфаденопатия практически наблюдается только при локальной инфекции. Хотя по данным некоторых клинических исследований при АА изредка выявляется слабо выраженная спленомегалия,

обнаружение последней должно вызвать подозрение о наличии таких скрытых болезней, как лимфома или лейкоз.

### **Исследование крови и костного мозга**

АА, по определению, панцитопеническое заболевание. У большинства больных панцитопения выявляется в момент постановки диагноза, причем основные клеточные линии часто бывают поражены в разной степени. Более чем у 80 % больных при постановке диагноза уровень гемоглобина ниже 120 г/л, общее количество гранулоцитов меньше  $1,5 \cdot 10^9$ /л, а тромбоцитов – меньше  $100 \cdot 10^9$ /л. У незначительной части больных в начале заболевания эта диагностическая триада не обнаруживается, однако и у них гематологические показатели обычно падают в течение двух месяцев до аномально низкого уровня [Heimpel, 1979]. В момент постановки диагноза нормальное количество гранулоцитов наблюдается чаще, чем нормальный уровень гемоглобина и нормальное количество тромбоцитов. Число лимфоцитов зачастую нормально, однако есть данные о падении содержания В-лимфоцитов при хронической аплазии; может также встречаться гипогаммаглобулинемия [Mir et al., 1977].

Такой показатель, как абсолютное число ретикулоцитов (гораздо более ценный, чем данные обычного подсчета количества ретикулоцитов) имеет важное значение для оценки функции костного мозга. У 2/3 больных абсолютное число ретикулоцитов ниже  $25 \cdot 10^9$ /л. Лишь у небольшого числа больных АА наблюдается действительно значительный ретикулоцитоз, однако обычно он оказывается непропорционально низким относительно уровня гемоглобина. При наличии признаков стойкого гемолиза необходимо провести тесты, позволяющие выявить пароксизмальную ночную гемоглобинурию. Число ретикулоцитов имеет определенное прогностическое значение.

Попытки выполнить аспирационную биопсию костного мозга часто безуспешны или приводят к получению только частиц жира. При подозрении на АА незаменимым методом диагностики служит трепанобиопсия, которая позволяет не только подтвердить снижение клеточности костного мозга, но и исключить его опухолевую инфильтрацию или фиброзные изменения. Иногда обнаруживаются островки активного кроветворения, в таких случаях трепанобиопсию необходимо повторить в других участках скелета, чтобы показать, что снижение клеточности является доминирующим признаком. Иногда для оценки общей клеточности необходимо провести сканирование костного мозга с  $^{111}\text{In}$  или  $^{52}\text{Fe}$ . Не следует забывать, что в старости число костномозговых клеток падает.

### **Клиническое течение**

АА не относится к числу неумолимо прогрессирующих болезней, какими являются лейкоз и лимфома. По всей видимости, при АА клинические и гематологические изменения часто являются результатом одномоментного повреждения костного мозга. Между воздействием предполагаемого токсичного вещества и клиническими проявлениями недостаточности костного мозга зачастую проходит несколько недель [Gordon-Smith, 1979]. Последующее течение (при условии, что больной не подвергается повторным воздействиям миелотоксина) зависит от количества уцелевших стволовых клеток и их пролиферативного потенциала. Непосредственно после возникновения АА функции костного мозга могут быть еще более угнетены в результате воздействия инфекции, воспалительного процесса, уремии, пищевого дефицита или алкоголизма. Клинические ремиссии и даже видимое излечение наступают в результате терапии, а иногда и спонтанно.

Тем не менее прогноз вновь диагностированного случая АА весьма серьезен, поскольку общая смертность достигает 70%. Этот показатель еще выше в тех случаях, когда заболе-

вание начинается с выраженной панцитопении (число гранулоцитов меньше  $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ , количество тромбоцитов меньше  $20 \cdot 10^9/\text{л}$ , а скорректированное абсолютное содержание ретикулоцитов менее 1 %). Кроме того, у тяжелых больных в костном мозге обнаруживается менее 30 % «немиелоидных» клеток [Carmitta et al., 1979]. Очень плохой прогноз и при АА, связанной с гепатитом. Лишь немногие из таких больных живут дольше одного года. Пока нет данных о влиянии возраста больного на выживаемость при лечении другими методами, помимо трансплантации костного мозга. Смерть обычно наступает в результате инфекции и кровотечения, иногда она является следствием обеих причин. В ряде случаев АА переходит в пароксизмальную ночную гемоглобинурию и изредка – в миелобластный лейкоз. Предполагается, что оба эти заболевания являются результатом взрывообразного размножения аномальных клонов, возникших в поврежденном костном мозге. Процессы возникновения и экспансии таких клонов рассматриваются в других главах этой книги.

## Дифференциальный диагноз

АА относится к числу довольно редких заболеваний, и ее не всегда можно легко отличить от других, более часто встречающихся причин панцитопении (табл. 17). Анемия при АА является нормохромной и нормоцитарной, изредка наблюдается умеренный макроцитоз. При выраженном анизо- и пойкилоцитозе, присутствии в крови ядросодержащих эритроцитов или примитивных гранулоцитов (лейкоэритробластическая картина), а также мегалотромбоцитов врач должен подумать об альтернативном диагнозе. Успешная трепанобиопсия обычно помогает исключить инфильтративные изменения или фиброз костного мозга.

Апластическая анемия часто проявляется слабовыраженной симптоматикой, а спленомегалия или лимфаденопатия заставляют думать о другом заболевании. Перечисленные в табл. 15 иные заболевания, являющиеся причиной панцитопении, обычно удается исключить на основании клинических данных. Следует помнить, однако, что туберкулез иногда приводит к гипоплазии костного мозга (а также вызывает другие необычные изменения крови), не сопровождаясь типичными клиническими признаками милиарного процесса. Фиброз костного мозга часто удается распознать, даже если гранулематозные разрастания при трепанобиопсии не выявляются; СОЭ обычно резко ускорена, может иметь место слабая или умеренная спленомегалия, последняя иногда возникает и позже.

Таблица 17. Дифференциальный диагноз апластической анемии

[Heimpel, 1970]

Картина крови	Болезнь	Отличительные признаки
Панцитопения	Острый лейкоз	Обычно в крови присутствует некоторое количество атипичных клеток
	Тяжелый дефицит витамина В <sub>12</sub> или фолиевой кислоты	МСV больше 110 мкл ССГЭ больше 40 пг Характерные изменения костного мозга Низкое содержание в плазме витамина В <sub>12</sub> или фолиевой кислоты
	Гиперспленизм	Увеличенная селезенка; ретикулоцитоз Гиперплазированный костный мозг
	Аплазия, индуцированная цитостатиками	Анамнез Ранняя регенерация кроветворения Эритробласты и незрелые гранулоциты в крови

	Метастазы в костный мозг	Костный мозг: фиброз, опухолевая инфильтрация
Анемия и тромбоцитопения	Синдром Эванса (гемолитическая анемия)	Выраженный ретикулоцитоз, позитивный антиглобулиновый тест Мегатромбоциты
	Кровотечение при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре	Ретикулоцитоз Мегатромбоциты Сниженный уровень железа в плазме
Анемия и агранулоцитоз	Острый агранулоцитоз	Число тромбоцитов в норме или увеличено; резко снижено число нейтрофилов Костный мозг: отсутствие гранулоцитов или прекращение их созревания
	Предлейкоз	Костный мозг: гиперплазия, часто встречаются клетки Пельгсра, микромегакариоциты

Другая сложная проблема состоит в отличии АА от некоторых форм миелобластного лейкоза и потенциально предлейкозных костномозговых дисплазий, которые могут проявляться в виде гипоплазии и панцитопении костного мозга и встречаются у пожилых лиц довольно часто. Внимательное исследование крови и костного мозга обычно выявляет небольшие количества атипичных миелоидных клеток или измененные мегакариоциты («микроммегакариоциты») в биоптатах. В особо сложных случаях доказательства наличия лейкоза могут быть получены посредством хромосомного анализа или изучения пролиферативных характеристик гранулоцитарных колоний и «кластеров». На практике отличие двух этих заболеваний – АА и лейкоза – не всегда способствует их эффективному лечению; состояние больных олигобластным лейкозом может иногда улучшиться после химиотерапии (см. главу 11), но лечение антитимоцитарным глобулином (АТГ) вряд ли будет эффективным.

## Лечение АА

Этот вопрос был рассмотрен в обзорах Lewis, Gordon-Smith (1982) и Gordon-Smith (1979b). Ниже особое внимание будет уделено лечению больных пожилого возраста.

Важно установить, какой из известных этиологических факторов воздействовал на больного. В пожилом возрасте, по-видимому, идиопатические формы АА встречаются чаще; однако это может отражать трудности в идентификации конкретного вещества, оказавшего токсическое воздействие, особенно если такое вещество широко используется, а риск развития аплазии очень мал. Идентификация такого вещества требует внимательного сбора анамнеза. Вероятность воздействия на пожилого больного более чем одного миелотоксичного агента особенно велика, но из-за ослабления памяти такие больные не всегда могут вспомнить название лекарственного препарата! В таких ситуациях имеет смысл попросить родственников принести для проверки все таблетки и другие лекарства, которые пациент принимал в течение 6 мес до возникновения недостаточности костного мозга. Врач должен расспросить об увлечениях, которые могут быть связаны с воздействием химических веществ (например, садоводство). Разумеется, в случае приема нескольких препаратов не всегда удастся определить, какой из них вызвал повреждение костного мозга. В данной ситуации прием любого препарата, назначенного не по жизненным показаниям, необходимо прекратить.

Если идентифицирован препарат высокого риска (например, левомецетин, сульфаниламиды, карбамазол), его впредь никогда не следует назначать данному больному. Если подозрение пало на препарат золота, его необходимо удалить из организма с помощью хелатирующего вещества. Изредка гипоплазия костного мозга может быть следствием заболевания, а не лекарственного средства, назначенного для его лечения. Трансплантацию костного мозга, метод выбора при лечении тя-

желой АА, в настоящее время невозможно применить у пожилых пациентов. Это обусловлено не только трудностью подбора подходящих (HLA-совместимых) доноров среди их сибсов, но и тем что у лиц старше 40 лет значительно возрастает риск развития реакции трансплантат против хозяина.

Всех больных гипопластической анемией следует предупреждать о необходимости изменить свой жизненный уклад, с тем чтобы уменьшить риск возникновения инфекций. Это особенно касается пожилых больных, у которых даже небольшая ссадина часто приводит к возникновению инфекционного осложнения, способного быстро превратиться в угрожающее жизни состояние. Больных хронической АА по возможности не следует госпитализировать, поскольку госпитализация связана с риском развития внутрибольничных инфекций.

### **Поддерживающая терапия**

Переливание крови проводят не чаще, чем это необходимо для уменьшения тяжести симптомов сердечно-сосудистой недостаточности. Переливание крови с целью поддержания гемоглобина на произвольно выбранном уровне является ошибкой. Даже в старости организм может адаптироваться к весьма низкому показателю гематокрита. У конкретного пациента характер потребности в переливаниях крови зачастую весьма стабилен. Неожиданное изменение этой потребности может указывать на кровопотерю, инфекцию или, наоборот, на улучшение функции костного мозга. Рекомендуется вводить эритроцитарную массу, консервированную замораживанием, поскольку при этом меньше риск сенсбилизации или передачи вирусной инфекции.

В случае выраженной тромбоцитопении необходимо переливать тромбоциты, но и в таких ситуациях следует сформулировать стратегию терапии с учетом имеющихся возможностей и клинического состояния больного. Тяжелые кровотечения редко возникают при числе тромбоцитов больше  $30 \cdot 10^9/\text{л}$ .

Кожная пурпура как таковая, без внезапного падения числа тромбоцитов, не является показанием к заместительному введению тромбоцитов. Их переливание показано при свежих кровоизлияниях в сетчатку или кровотечении из слизистых оболочек. Возникновение инфекции часто связано с резким падением прежде стабильного уровня тромбоцитов и обычно служит показанием к введению тромбоцитов. Сложности, возникающие в связи с выработкой антител к тромбоцитам и (или) к антигенам HLA, обсуждаются в главе 9.

Большинство гематологов не рекомендуют применять в профилактических целях антибиотики у больных с хроническими нейтропеническими состояниями при отсутствии лихорадки. Иной подход возможен к лечению лиц пожилого возраста с персистирующими очаговыми инфекциями типа бронхоэктазов или пилонефрита. При возникновении инфекции необходимо немедленно идентифицировать возбудителя и начать соответствующую антибиотикотерапию, которая применительно к грамотрицательному возбудителю обычно должна состоять во внутривенном введении комбинации препаратов типа гентамицина и цефалоридина в зависимости от чувствительности возбудителя. При тяжелой инфекции, не поддающейся лечению соответствующими антибиотиками, может быть показано переливание гранулоцитов от случайного или HLA-совместимого донора и иногда изоляции больного в стерильных условиях. Однако мы пока не располагаем убедительными данными об эффективности такого подхода в плане продления жизни больных с хронической гипоплазией костного мозга.

### **Лечение андрогенами**

Андрогенные стероиды были применены для лечения АА у детей в начале 60-х годов, а позже их стали использовать и для лечения взрослых [Gardner, 1978]. По поводу их эффек-

тивности до сих пор нет единого мнения. Андрогены стимулируют выработку эритропоэтина (и без того высокую при аплазии) и, возможно, увеличивают скорость репликации эритропоэтин-чувствительных стволовых клеток. У здоровых лиц андрогены увеличивают ООЭ, аналогичный эффект наблюдался также у некоторых больных апластической анемией и диспластическими нарушениями костного мозга. Однако влияние на число тромбоцитов и гранулоцитов зачастую не столь выражено; некоторые наблюдения свидетельствуют, что лечение андрогенами не увеличивают продолжительность жизни больных. Тем не менее существует довольно многочисленная группа больных, которые частично или полностью зависят от терапии андрогенами, поэтому оксиметалон, по-видимому, следует назначать на срок до 3 мес всем больным, нуждающимся в переливании крови. Обычную дозу (200–300 мг в сутки) можно снизить в случае возникновения побочных эффектов, таких как холестатическая желтуха, задержка жидкости, вирилизм и психические изменения, которые особенно опасны у пожилых. Хорошие результаты были получены по крайней мере в одном исследовании [Besa et al., 1977] при использовании невирилизующего метаболита тестостерона — этиохоланолон. Длительное применение кортикостероидов в низких дозах при апластической анемии, по-видимому, не дает эффекта, но некоторые исследователи считают целесообразным прием их в больших дозах в качестве иммунодепрессивной терапии при тяжелых формах заболевания (см. следующий раздел).

#### **Лечение анти timоцитарным глобулином (АТГ)**

Приведенные выше данные об участии патологических иммунологических процессов в развитии АА стимулировали попытки лечить это заболевание иммунодепрессивными препаратами. Время от времени испытывались цитотоксические препараты типа циклофосфана, которые однако вызывают сопутствующую миелодепрессию. Было несколько попыток использовать лошадиный анти timоцитарный глобулин, который не угнетает костный мозг, но часто вызывает тромбоцитопению. Результаты весьма противоречивы: одни исследователи утверждают, что этот метод лечения так же хорош, как и аллогенная трансплантация у более молодых лиц, или даже лучше нее [Speck et al., 1981], другие получили менее впечатляющие результаты. К числу сложностей относятся нестандартизованность и недостаточная «специфичность» АТГ. Тем не менее эту терапию, по-видимому, стоит применять на раннем этапе развития заболевания; в далеко зашедших случаях АА она редко дает положительные эффекты.

Обычная процедура заключается в медленном вливании АТГ в дозах 10–40 мг/кг в течение 2 ч. До вливания необходимо удостовериться в том, что у больного отсутствует сенсибилизация к лошадиному белку. С этой целью проводят внутрикожный тест или закапывают препарат в конъюнктивальный мешок. Вливания повторяют до 5 раз. (Существуют препараты АТГ и другого происхождения, например кроличий.) Некоторые специалисты рекомендуют большие дозы, чем указаны здесь, но при этом обычно наблюдаются побочные эффекты. Кроме анафилактических реакций (которые не всегда удается предсказать с помощью кожного теста!), могут возникать и другие, иногда довольно опасные осложнения, например лихорадка, кожная сыпь, артралгии, головная боль, боли в животе, рвота и кровоизлияния, обусловленные усилением тромбоцитопении. Поэтому больным с уже развившейся глубокой тромбоцитопенией целесообразно вводить тромбоцитную массу. По некоторым данным, АТГ наиболее эффективен у больных, которые уже получают андрогены. Улучшение, если оно наступает, развивается постепенно и может не проявляться в течение нескольких недель. Первым признаком улучшения зачастую является снижение потребности в переливании крови, может возрасти также число тромбоцитов и гранулоцитов.

Применение кортикостероидов в низких дозах не дает заметного эффекта при АА, однако некоторые исследователи отметили улучшение состояния больных после лечения короткими курсами метилпреднизолона в очень высоких дозах и предположили, что его действие сходно с действием АТГ и выражается в подавлении патологических иммунных процессов [Vasigalupo et al, 1981]. Для пожилых лиц такое лечение несомненно опасно.

## **ИЗОЛИРОВАННЫЕ ЦИТОПЕНИИ**

При АА поражаются полипотентные стволовые кроветворные клетки, тогда как повреждение более зрелых клеток проявляется в виде моно- или бицитопении. Предполагается, что в таких случаях стволовые клетки интактны, а наблюдаемый клеточный дефицит обусловлен гипоплазией или нарушенным созреванием специфической клеточной линии («неэффективный» миелопоэз) или расходом (разрушением) клеток на периферии, равным по скорости их образованию.

## **ЭРИТРОЦИТАРНАЯ АПЛАЗИЯ**

Это заболевание встречается реже, чем АА, но его хроническая форма особенно часто наблюдается у пожилых лиц. Этиологическая классификация хронической формы эритроцитарной аплазии представлена в табл. 18. Для нее характерна рефрактерная нормохромная анемия без таких признаков АА, как повышенная кровоточивость. Может иметь место слабо выраженная спленомегалия. При вторичных формах эритроцитарной аплазии могут наблюдаться признаки поражения соединительной ткани, симптомы лимфомы и т. п. Твердо доказана связь эритроцитарной аплазии с тимомой, особенно у женщин. Картина крови характеризуется резко выраженной ретикулоцитопенией без каких-либо нарушений грануло- и тромбоцитопоэза. В костном мозге, клеточность которого часто нормальна, обнаруживается либо полное отсутствие эритробластов, либо небольшое число проэритробластов. Иногда отмечается костномозговой лимфоцитоз. При иммунологическом исследовании может выявляться гипо- или гипергаммаглобулинемия; иногда обнаруживаются антитела к эритроцитам и парапротеины [Geary, 1979; Sieff, 1983].

**Таблица 18. Клиническая классификация хронической эритроцитарной аплазии**

### Идиопатическая

предположительно аутоиммунного генеза <sup>a</sup>  
патогенез неясен

### Связанная с:

тимомой <sup>a</sup>  
аутоиммунным заболеванием <sup>a</sup> (например, системная красная волчанка, аутоиммунная гемолитическая анемия, тиреоидит и т. п.)  
раком <sup>a</sup>, лимфомой <sup>a</sup>, миеломой  
лекарствами?  
предлейкозными дисплазиями  
тяжелым пищевым дефицитом

<sup>a</sup> У некоторых больных выявлены гуморальные аутоантитела к эритроидным клеткам и эритропоэтину. В небольшом числе случаев об-

наружены также лимфоцитотоксические антитела. Примечательно, что хроническая почечная недостаточность хотя и сопровождается подавлением кроветворения, редко приводит к морфологически выраженной эритроидной аплазии.

### **Патогенез**

Острая самоограниченная эритроцитарная аплазия встречается в основном у детей и молодых взрослых и вызвана, вероятно, инфекцией парвовирусами. У людей старше 50 лет этот синдром часто характеризуется медленным развитием и тенденцией к переходу в хроническую форму, хотя и встречаются случаи спонтанной ремиссии. Иногда в основе указанной патологии лежит клональное нарушение, вызванное мутацией стволовой кроветворной клетки, и у больных этой группы спустя месяцы или годы может возникать миелобластный лейкоз. Поражается в основном эритроидный росток, однако при исследовании крови и костного мозга часто выявляются признаки гранулоцитарной и мегакариоцитарной дисплазии, а позже могут возникать другие формы цитопений.

Хромосомные аномалии также свидетельствуют о наличии предлейкоза. Эта форма эритроцитарной аплазии не подвергается спонтанной ремиссии. Другая большая группа хронических случаев является следствием аутоиммунных нарушений клеток эритроидного ряда. Экспериментальные данные свидетельствуют, что подавление эритропоэза в ряде случаев обусловлено антителами или иммунными комплексами [Krantz, 1974]. Иногда мишенью для IgG-антител, прикрепляющихся к клеточной поверхности, являются эритробласты; изредка в роли антигена выступает эритропоэтин.

Описано угнетение кроветворения, опосредованное клеточными иммунными механизмами. У таких больных могут обнаруживаться другие клинические или серологические признаки аутоиммунных нарушений, например положительный кожный тест на гиперчувствительность замедленного типа или антител к гладким мышцам. Указанный синдром может также наблюдаться в рамках таких лимфопролиферативных заболеваний, как хронический лимфолейкоз, неходжкинская лимфома и миелома. Механизм связи эритроцитарной аплазии с тимомой, описанный много лет назад, остается неясным; примерно в 50 % случаев эритроцитарной аплазии выявлялась также и тимома. Наиболее вероятное объяснение состоит в том, что и опухоль, и анемия являются вторичными феноменами по отношению к хроническим иммунологическим нарушениям; опухоль тимуса обычно предшествует развитию эритроцитарной аплазии, а после хирургического удаления тимомы в ряде случаев наступает ремиссия аплазии.

### **Лечение**

Как и при других цитопениях необходимо идентифицировать и по возможности устранить экзогенный фактор, воздействию которого подвергается больной. Предполагается, что эритроцитарную аплазию вызывает целый ряд лекарственных средств» в том числе многие из тех, которые являются причиной АА. При наличии косвенных клинических или серологических свидетельств аутоиммунной природы болезни можно попытаться прибегнуть к иммунодепрессивной терапии. Тимому по возможности следует удалить хирургическим путем, поскольку у 30 % оперированных больных наступает ремиссия и по некоторым данным иммунодепрессивная терапия оказывается более эффективной после тимэктомии. Иногда хороший эффект дают андрогены, причем после достижения ремиссии поддерживающая терапия не требуется.

Используют различные формы иммунодепрессивной терапии. У небольшого числа больных хороший эффект дают кортикостероиды, но обычно бывает необходимо применять цитоток-



сические препараты типа циклофосфана (150 мг в сутки) или такие антиметаболиты, как азатиоприн (100 мг в сутки). Эти препараты неизбежно вызывают миелодепрессию той или иной степени. Изредка ремиссия наступала после применения антилимфоцитарного глобулина в виде самостоятельного курса или вслед за химиотерапией. Имеются казуистические сообщения о ремиссии после плазмафереза [Messner et al., 1981], изредка эффективной оказывается спленэктомия.

## НЕЙТРОПЕНИЯ

Согласно определению, нейтропения – это снижение общего числа нейтрофилов до уровня менее  $1,5 \cdot 10^9$ /л. Термин «агранулоцитоз» часто используют для обозначения внезапно возникшей глубокой нейтропении. У этого заболевания, как и у панцитопении, много причин, и только некоторые из них являются внутренними по отношению к костному мозгу. Нейтропения может развиваться вследствие как сниженной продукции клеток в костном мозге (в результате гипоплазии гранулоцитарного ростка или неэффективного гранулопоэза), так и ускоренной потери клеток из крови. Такая потеря в свою очередь может быть вызвана иммунными или неиммунными процессами. В некоторых случаях хроническая нейтропения, вероятно, обусловлена нарушением функции Т-лимфоцитов [Bagby et al., 1983]. Нейтропения и транзиторная тромбоцитопения часто связаны с вирусными инфекциями и реже – с бактериальными и риккетсиозными.

Сниженный гранулопоэз характерен для хронической гипоплазии костного мозга, но может встречаться и как изолированная цитопения при опухолевой инфильтрации костного мозга и после применения цитотоксических препаратов. Таким образом, костномозговая недостаточность приводит к сниженной продукции гранулоцитов, причем одновременно происходит и истощение гранулоцитарных пулов организма – депонированных и циркулирующих (в селезенке и кровяном русле). В таких случаях продолжительность жизни нейтрофилов не нарушается, хотя изредка в крови могут появляться незрелые клетки. Продукция гранулоцитов может быть снижена при некоторых конституциональных и приобретенных заболеваниях, которые удается диагностировать только в более позднем периоде жизни. К числу таких синдромов относят циклическую нейтропению, так называемую доброкачественную семейную нейтропению, хроническую гипопластическую нейтропению и хроническую идиопатическую нейтропению.

Нейтропенический синдром, особенно часто обнаруживаемый у негров Вест-Индии, обусловлен скорее нарушенной задержкой гранулоцитов в депонированном пуле, а не снижением их выработки. Такая «псевдонейтропения» не приводит к снижению общей массы гранулоцитов в организме, и у больных в ответ на инфекцию развивается адекватный нейтрофильный лейкоцитоз. Клинические проявления многих из этих синдромов слабо выражены [Wintrobe, 1981].

### **Медикаментозная нейтропения**

Считается, что те лекарственные средства, которые вызывают эритроцитарную аплазию, могут быть и причиной нейтропении. Непонятно, почему одно и то же лекарство у одного человека вызывает панцитопению, а у другого – изолированную цитопению. В дополнение к цитотоксическим препаратам, антиметаболитам и препаратам, вызывающим скрытые повреждения костного мозга, идентифицирована отдельная группа веществ, которые нередко являются причиной нейтропении. Примером может служить фенотиазин, который довольно часто вызывает нейтропению у пациентов психиатрических больниц [Pisciotta, 1973].

Этот препарат нарушает синтез ДНК лишь у некоторых больных, причем тяжесть нейтропении соответствует общей дозе лекарства.

К препаратам этой группы относятся также некоторые тиреостатики, противосудорожные средства и антибиотики, включая пенициллин и другие бета-лактамы. Пенициллин вызывает нейтропению только в больших дозах, причем она обусловлена нарушением созревания, а не гипоплазией, и обратима [Nettel et al., 1983]. В данном случае нейтропения вызвана генетически детерминированным метаболическим дефектом и зачастую развивается исподволь. Более острое начало агранулоцитоза обусловлено вероятнее всего иммунологическими механизмами.

### **Лечение**

Лечение зависит от тяжести клинической картины. Восприимчивость к инфекции увеличивается при падении числа гранулоцитов ниже  $1 \cdot 10^9/\text{л}$  и резко возрастает при снижении этого показателя ниже уровня  $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ; исключение составляют перечисленные выше доброкачественные нейтропенические синдромы. Острый агранулоцитоз относится к числу неотложных медицинских состояний, требующих интенсивного лечения, которое описано в главе 15. При менее тяжелой нейтропении обусловленной недостаточностью костного мозга, необходимо идентифицировать причину, например воздействие лекарственного препарата или иммунологические нарушения, и уже потом назначать лечение. Исследование костного мозга позволяет отличить гипоплазию гранулоцитопоэза от нарушения созревания. Последнее чаще всего вызывается хроническим иммунологическим повреждением; аутоиммунная нейтропения признана отдельной нозологической единицей. Больным этой группы показан непродолжительный курс кортикостероидов. Предпринимались попытки использовать плазмаферез, и в ряде случаев сообщалось об очень хорошем эффекте этого метода. Иногда определенный эффект дает спленэктомия. Для лечения хронических гипопластических нейтропений предлагалось использовать соли лития [Barrett, Faille, 1980], однако такие попытки дали разочаровывающие результаты; кроме того, риск токсического действия на почки вынуждает внимательно контролировать уровень препарата в плазме.

## **ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ КОСТНОГО МОЗГА**

У пожилых лиц наиболее вероятной причиной тромбоцитопении этого типа является инфильтрация костного мозга такими опухолями, как рак, лимфома и лейкоз. Хроническая тромбоцитопения нередко предшествует миелоидному лейкозу. Иногда обнаруживаются другие признаки предлейкозной миелодисплазии, но в любом случае костномозговые мегакарициты (число которых может быть увеличено или уменьшено) имеют необычную морфологию. Изредка после частичной ремиссии апластической анемии сохраняется амегакариоцитарная тромбоцитопения, тогда как содержание гемоглобина и число нейтрофилов достигают нормальных уровней.

К числу костномозговых «ядов», способных вызвать селективное повреждение мегакарицитов, относят тиазиды, а также эстрогены в высоких дозах. Изредка тромбоцитопения, обусловленная частично снижением в костном мозге числа мегакарицитов наблюдается при хроническом алкоголизме [Aster, 1977].

## ГИПЕРСПЛЕНИЗМ

Селезенку можно рассматривать как лимфоидный орган, приспособленный для выполнения ряда гематологических функций. Эти функции у здоровых лиц не совсем ясны, хотя известно, что они включают лимфопоез и выработку антител, кроветворение, фильтрацию, деструкцию дефектных или состарившихся эритроцитов, фагоцитоз и удаление корпускулярного материала и иммунных комплексов из крови, депонирование железа, фактора VIII и некоторых липидов, а также, возможно, выработку некоторых стимуляторов фагоцитарной активности типа тафтсина [Bowdler, 1983; Lockwood, 1983]. Высказывалось предположение о существовании гормональной функции, модулирующей выработку кроветворных клеток в костном мозге, однако оно не получило убедительного подтверждения.

Главные гематологические признаки гиперспленизма связаны с нарушением таких функций селезенки, как фильтрация и депонирование клеток крови, а также с влиянием увеличения селезенки на состояние венозной системы органов брюшной полости. Конечно, секвестрация клеток крови в некоторых случаях имеет важное значение (при гигантской спленомегалии в селезенке может быть сосредоточено до 80 % всего пула тромбоцитов и до 40 % всей массы эритроцитов), но зачастую доминирующим механизмом анемии является увеличение кровотока через селезенку и портальные вены. Возникающая в результате этого гиперкинетическая портальная гипертензия сопровождается увеличением объема крови: у больных с частичной недостаточностью костного мозга возрастает объем плазмы крови, следствием чего является дилуционная анемия.

Иногда гиперспленизм делят на две категории: первичный, когда нарушения функций селезенки обусловлены развивающимся в ней самой патологическим процессом, и вторичный, когда селезенка вовлекается в болезненный процесс, возникший в другой области организма (табл. 15). «Скрытый» гиперспленизм можно определить как функциональную разновидность, при которой цитопения полностью компенсируется гиперплазией костного мозга. Кроме того, существуют такие состояния, как врожденный сфероцитоз, при котором селезенка сама по себе нормальна, но подвергается «рабочей гипертрофии». Интересным примером рабочей гипертрофии является незначительное увеличение селезенки, которое происходит у больных с хронической почечной недостаточностью, особенно у находящихся на длительном диализе. В этом случае дополнительный гемолиз, вследствие разрушения селезенкой слегка измененных эритроцитов не может быть компенсирован из-за подавления функций костного мозга. В такой ситуации спленэктомия может приводить к увеличению уровня гемоглобина. Радионуклидные исследования позволяют гематологу выяснить особенности накопления<sup>1</sup> эритроцитов в селезенке и на основании полученных результатов определить, локализован первичный дефект в самом органе или на уровне эритроцитов.

### Клиническое определение

Ни одно из определений нельзя признать вполне удовлетворительным. Обычными критериями гиперспленизма являются: а) дефицит клеток крови одного или нескольких ростков; б) гиперплазия соответствующего ростка (ростков) в костном мозге, которой зачастую сопутствуют такие морфологические признаки ускоренного оборота клеток, как постоянный ретикулоцитоз; в) спленомегалия; г) коррекция цитопении после спленэктомии [Dameshek, 1955]. Однако гиперспленизму может сопутствовать и уменьшение клеточности костного мозга, например при опухолевой инфильтрации или фиброзе, а иногда — при хронической апластической анемии. И в этих ситуациях положительный эффект спленэктомии может быть обусловлен как уменьшением кровотока в органах брюшной полости и снижением

объема плазмы, так и устранением физической секвестрации клеток крови.

### **Спленэктомия при болезнях крови**

Многие болезни, вызывающие вторичный гиперспленизм, описаны в других разделах этой книги, а наиболее важные из них перечислены в табл. 15. «Первичный» гиперспленизм наиболее распространен в тропиках (криптогенная спленомегалия) и во многих регионах связан с гипериммунизацией к малярийному плазмодию. Особая форма нетропической идиопатической спленомегалии описана в Европе [Dacie et al., 1967]; она часто, хотя и не всегда, предшествует лимфоме. Врачи неохотно назначают спленэктомию больным пожилого возраста. Это связано со знанием того, что операция паллиативна и редко приводит к излечению, а также неизбежно сопровождается риском таких осложнений, как поддиафрагмальный абсцесс и тромбоэмболия.

Crosby (1966) подчеркнул, однако, что гематологические показания к спленэктомии необязательно снижаются только из-за возраста больного. Операцию и связанные с ней опасности следует рассматривать в связи с тяжестью гиперспленизма, скоростью его прогрессирования, динамикой основного, обусловившего гиперспленизм заболевания и сопутствующих поражений других систем. Так, при хронической иммунной тромбоцитопении спленэктомия может быть предпочтительней длительного лечения кортикостероидами. В случаях массивной спленомегалии при лимфолейкозе и некоторых типах неходжкинской лимфомы, вероятно, лучше прибегнуть к хирургическому удалению селезенки, а не к интенсивной химио- или радиотерапии, особенно при ограничениях, обусловленных тромбоцитопенией. К сожалению, нет убедительных данных, что спленэктомия продлевает жизнь таким больным.

При злокачественных новообразованиях важно установить относительный вклад гиперспленизма и недостаточности костного мозга в развитие хронических цитопений. Например, при волосатоклеточном лейкозе показанием к спленэктомии часто служит резкая панцитопения. Гиперспленизм при этом заболевании, вероятно, связан с нарушением селезеночной архитектуры [Eichner, 1979] опухолевыми клетками, но, кроме того, обычно имеет место и костномозговая недостаточность. Спленэктомия редко показана при застойной спленомегалии, которой сопутствует только гранулоцито- и (или) тромбоцитопения. У этих больных обычно развивается адекватная гранулоцитарная реакция за счет общего пула этих клеток, а тромбоцитопения редко достигает такой тяжести, чтобы быть единственной причиной кровотечений. При синдроме Фелти результаты спленэктомии обычно неудовлетворительны, поскольку у таких больных цитопения обусловлены большим числом различных механизмов.

При аутоиммунной гемолитической анемии для оценки показаний к спленэктомии часто проводят радионуклидные исследования, однако информативность таких методов весьма ограничена. По-видимому, к спленэктомии следует прибегать даже у пожилых больных, если с этой болезнью не удастся справиться с помощью соответствующей иммунодепрессивной терапии. При миелофиброзе ведущим гематологическим нарушением зачастую является увеличение объема плазмы. Можно было бы предположить, что удаление массы миелоидной ткани, должно приводить к снижению у данного пациента функциональной возможности кроветворной системы, но в действительности лишь у немногих больных после операции возникает анемия [Milner et al., 1973]. Существует много казуистических сообщений о клиническом улучшении после спленэктомии у больных с миелоидной метаплазией, однако до сих пор не доказано, что операция продлевает жизнь, и, кроме того, она, несомненно, весьма опасна для пациентов. Наконец, клиническое улучшение после спленэктомии может наступать благодаря действию еще неизвестных механизмов или быть результатом прерывания им-

мунопатологического процесса. Такой эффект спленэктомия может давать при эритроцитарной аплазии, тромботической тромбоцитопенической пурпуре и идиопатическом легочном гемосидерозе.

Каждый больной, перенесший спленэктомию, подвергается риску развития пневмококковой септицемии, и поэтому некоторые авторитетные исследователи рекомендуют проводить активную иммунизацию против пневмококка.

*X. M. Ходкинсон (H. M. Hodgkinson)*

## **ГЛАВА 7**

# **СКРИНИНГ НА АНЕМИЮ И ЕЕ ПРОФИЛАКТИКА**

## **СКРИНИНГ**

Анемия, особенно ее наиболее распространенные формы – железодефицитная и пернициозная, у людей пожилого возраста встречается, по-видимому, довольно часто, в связи с чем возникает вопрос о целесообразности проведения скрининга на анемию.

Критерии целесообразности разработки и проведения программ скрининга в отношении определенных заболеваний были проанализированы, например, Holland (1974) и Whitby (1974). Важнейшие положения можно суммировать следующим образом:

1. Каково значение данного заболевания? – Ответ на этот вопрос зависит от частоты и тяжести рассматриваемого заболевания.
2. Поддается ли оно лечению? – Возрастает ли эффективность лечения в результате ранней диагностики и существуют ли соответствующие средства для лечения?
3. Существуют ли четкие критерии диагностики данного заболевания?
4. Располагаем ли мы соответствующей стратегией в отношении пограничных результатов?
5. Имеется ли в нашем распоряжении удовлетворительный диагностический тест – общепринятый, воспроизводимый и доступный?

## **ЗНАЧЕНИЕ АНЕМИИ**

На первый взгляд определить место, которое анемия занимает в структуре заболеваемости лиц пожилого возраста, несложно. По данным Nuams (1978), который обобщил результаты ранее выполненной работы, распространенность анемии среди пожилых членов общей популяции составляет около 10–12% (размах колебания от 1 до 55%), а среди пожилых госпитализированных больных – примерно 20%. Наиболее распространен-

ным и легко поддающимся лечению типом анемии является железодефицитная анемия, поэтому основания для скрининга на это заболевание выглядят как будто бы убедительными. Вместе с тем приводимые данные о распространенности анемии варьируются отчасти из-за использования при ее диагностике различных критериев. Так, в качестве нижней границы нормального содержания гемоглобина приводились такие его уровни, как 119, 125, 130, 138 и 140 г/л для мужчин, 104 и 120 г/л для женщин и 117, 118, 119 и 127 г/л для лиц обоего пола! Однако величины 120 г/л для женщин и лиц обоего пола и 130 г/л для мужчин являются модами и медианами совокупностей наблюдений 21 популяционного обследования, которые упоминались выше. Ясно, что анемию нельзя отнести к числу четко охарактеризованных заболеваний!

Даже если критерий, скажем, 120 г/л является общепринятым, означает ли небольшое снижение уровня гемоглобина ниже значения такого критерия, что пациент болен и нуждается в лечении или обследовании? Это ключевой вопрос, поскольку популяционные исследования показали, что уровни гемоглобина в 100–200 г/л встречаются довольно часто, а более низкие уровни — гораздо реже. Так, например, McLennan и соавт. (1973) при обследовании крупной, частично стратифицированной популяционной выборки установили, что у 7,5 % мужчин и 20 % женщин уровень гемоглобина ниже 120 г/л, однако только у 2,4 % лиц обоего пола он ниже 100 г/л. По данным аналогичной работы Elwood и соавт. (1971), уровень гемоглобина ниже 100 г/л выявлен только у 1 % лиц, причем все они были женского пола. Авторы установили, что низкие уровни гемоглобина тесно коррелировали с признаками дефицита железа. Можно согласиться, что в таких случаях оправдана соответствующая терапия для предотвращения пагубных воздействий как анемии, так и самого дефицита железа.

Далее, некоторые популяционные обследования, в том числе специально в группах пожилых лиц, были посвящены выяснению зависимости прогноза заболевания от уровня гемоглобина. Elwood (1973) пытался установить, имеется ли взаимосвязь между степенью анемии и субъективными симптомами или такими объективными показателями, как сердечный выброс. Выявлена связь симптомов с уровнями гемоглобина ниже 70–80 г/л. Точно так же установлена связь тахикардии, увеличенного сердечного выброса и сниженной сосудистой резистентности с уровнями гемоглобина ниже 70–80 г/л. Кроме того, в контрольных исследованиях не было обнаружено улучшения в результате лечения состояния больных железодефицитной анемией, если уровень гемоглобина в крови до начала приема препаратов железа был выше 80 г/л. Вопрос об общем значении дефицита железа был также изучен Elwood, Hughes (1970), которые в ходе контролируемого исследования не выявили положительного влияния терапии на двигательную и психомоторную функции женщин с железодефицитным состоянием.

Было показано, что по уровням гемоглобина можно прогнозировать смертность среди пожилых лиц, однако увеличение смертности ассоциируется с повышенными, а не со сниженными уровнями гемоглобина [Waters et al., 1969]. Такая ассоциация может быть обусловлена тем, что повышение концентрации гемоглобина происходит при заболеваниях органов дыхания или вследствие увеличения вязкости крови, способствующего тромбозоболический нарушениям. При обследовании 852 пожилых лиц Hodkinson, Exton-Smith (1976) не обнаружили связи между уровнем гемоглобина и смертностью на протяжении 5 лет наблюдения. Таким образом, нет доказательств того, что у лиц пожилого возраста некоторое снижение уровня гемоглобина, рассматриваемое многими авторами как анемия, имеет неблагоприятные последствия в плане субъективных симптомов, изменений сердечно-сосудистой системы или смертности. Такие последствия отмечаются только при снижении уровней гемоглобина ниже, скажем, 80 г/л, однако подобные показатели редко встречаются в популяционных выборках.

## **ПОДДАЕТСЯ ЛИ АНЕМИЯ ЛЕЧЕНИЮ?**

В большинстве случаев анемию, обнаруживаемую при популяционных исследованиях среди лиц пожилого возраста, можно с уверенностью отнести к категории железодефицитной [DHSS, 1972; McLennan et al., 1973; Elwood et al., 1971]. Такая анемия легко излечивается препаратами железа. Однако, как указано выше, подобное лечение не приводит к улучшению состояния больного с умеренно выраженной анемией. Нелеченая и даже усилившаяся со временем железодефицитная анемия столь же легко поддается лечению. Нужно ли, однако, стремиться к выявлению слабовыраженных признаков железодефицитной анемии на том основании, что они могут указывать на наличие других заболеваний, которые приводят к анемии вследствие повышенной кровопотери и которые можно устранить благодаря раннему распознаванию и лечению? В табл. 19 перечислены наиболее частые из известных причин железодефицитной анемии; пищевой дефицит в чистом виде, вероятно, встречается очень редко. Среди перечисленных причин самыми распространенными являются, по-видимому, кровотечения, вызванные приемом лекарств, и язвенная болезнь, своевременное распознавание которых может принести пользу больному. Полезным может быть и раннее обнаружение опухолей, особенно рака толстой кишки, однако скрининг на анемию не увеличит значительно частоту обнаружения рака и не может быть признан подходящим для этой цели [Elwood, 1974].

**Таблица 19. Важнейшие причины железодефицитной анемии у пожилых лиц**

Желудочно-кишечные кровотечения, вызванные приемом ацетилсалициловой кислоты, бутадиона и других нестероидных противовоспалительных средств

Желудочно-кишечные кровотечения, вызванные приемом кортикостероидов

Язвенная болезнь

Грыжа пищеводного отверстия

Рак пищеварительного тракта (желудок, толстая кишка)

Ангиодисплазия кишечника

Ранее перенесенная операция на желудке

Дивертикулит толстой кишки

Вторым по частоте типом анемии, обнаруживаемым при популяционных обследованиях, является пернициозная анемия. И в этом случае более выраженная анемия хорошо поддается лечению. Таким образом, единственным преимуществом лечения пернициозной анемии на бессимптомной стадии может быть предотвращение подострой комбинированной дегенерации спинного мозга, которую на поздней стадии не всегда удается устранить посредством лечения витамином В<sub>12</sub>. Однако такое состояние встречается чрезвычайно редко, и поэтому потенциальная вероятность снизить его частоту очень мала.

## **МОЖНО ЛИ ЧЕТКО ОХАРАКТЕРИЗОВАТЬ АНЕМИЮ?**

Из последующего изложения вскоре станет понятно, что дать четкое определение анемии не удастся. Уровни гемоглобина, установленные при популяционных обследованиях, имеют не бимодальное, а непрерывное распределение.

При таком распределении, разумеется, невозможно обнаружить отрицательную скошенность, которую следовало бы ожидать, если бы существовала малочисленная группа больных анемией, «скрытая» в нижнем крае всего распределения. Вместе с тем, по данным McLennan и соавт. (1973), существует четкая взаимосвязь между низкими уровнями сывороточного железа и насыщения сыворотки железом, с одной стороны, и низкими уровнями гемоглобина, с другой. Значимая связь между этими показателями выявлена и в другом исследовании [DHSS, 1972]. Данные McLennan и соавт. (1973) указывают, что хотя низкое содержание железа четко связано с более низкими уровнями гемоглобина, это соответствие не является абсолютным: сниженное содержание железа встречается и при более высоких уровнях гемоглобина. В самом деле, менее половины лиц с железодефицитным состоянием имеют уровни гемоглобина ниже 120 г/л. Следовательно, четко очерченной подгруппы больных железодефицитной анемией не существует.

## **ПОГРАНИЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ**

Таким образом, мы сталкиваемся с очень сложной проблемой пограничных результатов. Диагностика анемии по существу является попыткой произвольно разделить на две группы («анемия» и «неанемия») результаты, которые имеют не бимодальное, а непрерывное распределение. Эту проблему можно сравнить с трудностями при определении понятия «гипертензия». Даже если мы постараемся найти выход из положения, обратившись к более четко очерченным заболеваниям — таким важнейшим разновидностям анемии, как железодефицитная и вызванная дефицитом витамина В<sub>12</sub> (пернициозная), нам не удастся преодолеть указанные выше трудности. Мы вновь обнаружим, что результаты определения уровня железа, ферритина, насыщения сыворотки железом и содержания витамина В<sub>12</sub> имеют не бимодальное, а непрерывное распределение. Обычно используют произвольные линии раздела, что приводит к созданию совершенно искусственных категорий нормы и патологии, которые невозможно отождествить с критериями, используемыми в клинической диагностике. Например, обнаружение того, что и уровень гемоглобина, и содержание витамина В<sub>12</sub> несколько снижены по сравнению с избранными нами пределами нормальных значений не является доказательством наличия у пациента пернициозной анемии. Мы могли бы подтвердить такой диагноз только в случае обнаружения и других признаков этого заболевания, таких как ахлоргидрия, антитела к париетальным клеткам, нарушение всасывания витамина В<sub>12</sub>, поддающееся коррекции при назначении внутреннего фактора, или клинический эффект терапии витамином В<sub>12</sub>.

Уже упоминавшиеся экспериментальные данные, касающиеся железодефицитной анемии, четко свидетельствуют, что лечение пограничных состояний не приводит к улучшению здоровья пациента. Мы, таким образом, можем оказаться вовлеченными в обширное и дорогостоящее наблюдение за лицами с пограничными результатами, причем число таких лиц значительно превысит число больных, несомненно нуждающихся в лечении. Необходимо осознать, что бессмысленно лечить огромное число лиц, не нуждающихся в лечении, лишь для того, чтобы быть уверенными в том, что мы одновременно лечим и тех, кто действительно в этом нуждается.

## **ТЕСТЫ**

Удовлетворительны ли сами диагностические тесты? Методы определения гемоглобина дешевы и достаточно точны. Главные проблемы, связанные с использованием этих методов, обусловлены зависимостью получаемых результатов от позы об-



следуемого. В вертикальном положении тела усиливается ультрафильтрация крови, вода и низкомолекулярные компоненты плазмы покидают венозное русло под влиянием повышенного гидростатического давления в нижних частях тела, что приводит к увеличению концентрации в крови макромолекулярных и клеточных компонентов [Statland et al., 1973]. Такому процессу частично противодействует противоположное влияние онкотического давления белков и других макромолекул плазмы, из которых несомненно наиболее важен альбумин с его высокой концентрацией и относительно низкой молекулярной массой (64 000). Влияние позы увеличивается при гипоальбуминемии, а уровень альбумина с возрастом снижается, особенно в случае наличия сопутствующего заболевания [Hodkinson, 1977]. В этих условиях при переходе из горизонтального положения в вертикальное результаты могут возрасти на 20 %, тогда как у лиц с нормальным уровнем альбумина результаты обычно возрастают примерно на 10 %. Такие эффекты позы наблюдаются в течение 30 мин стояния. При переходе из положения лежа в положение сидя показатели увеличиваются в меньшей степени, чем при переходе в вертикальное положение. Эти изменения достаточно велики, чтобы перемещать результаты определения уровня гемоглобина у данного индивидуума из области, соответствующей анемии, в область нормы. Например, уровень гемоглобина в 115 г/л, определенный в положении лежа, соответствует анемии. Этот уровень может возрасти до 126 г/л при переходе в вертикальное положение; последняя величина соответствует норме. Лучшим решением этой проблемы является стандартизация условий взятия крови, с тем чтобы критерий диагноза анемии применялся к одной определенной позе обследуемого.

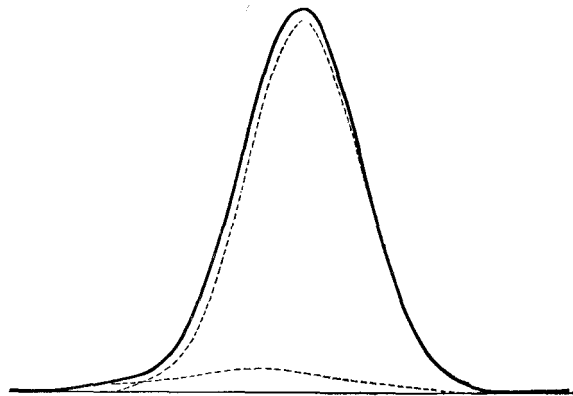


Рис. 6. Два нормальных распределения результатов (пунктирные линии), которые вместе дают унимодальное распределение (сплошная линия).

Даже при соблюдении этого условия, используя определение уровня гемоглобина в качестве основного теста для выявления больших анемий, мы будем продолжать сталкиваться со значительными трудностями, которые обусловлены не только неопределенностью критериев. Можно допустить существование ситуации, изображенной на рис. 6, где небольшая часть (на рисунке она составляет 5 % всей популяции) результатов, соответствующих анемии, скрыта в нижнем крае всего распределения. Четкой границы, отделяющей «анемичные» значения от «неанемичных», не существует, однако вероятность того, что любая данная величина гемоглобина соответствует «анемичным» значениям, пропорциональна той части высоты общей кривой распределения, которая приходится на «анемичную» кривую.

Проблема заключается в том, что мы не знаем размера, значений и стандартных отклонений этих двух составляющих кривых, но даже если бы мы их знали, данный метод все еще сохранял бы присущие ему сложности. Нам никогда не удалось бы даже классифицировать тот или иной результат как соот-

ветствующий анемии, хотя мы можем рассчитать точную вероятность такого явления, поскольку распространенность анемии в популяции (и, таким образом, относительный размер двух кривых) известна. К сожалению, в настоящее время мы логически находимся в замкнутом круге, ибо не можем установить распространенность анемии без интерпретации результатов определения гемоглобина, а интерпретировать эти результаты не можем без знания распространенности анемии!

## **ТИПЫ АНЕМИИ**

Там, где уровни гемоглобина включены в многофазные стандарты, разработанные для различных групп больных, клиницисты смогут сегодня почти всегда воспользоваться счетчиками типа Coulter, которые выдают также информацию о эритроцитарных индексах. Особенно полезны такие показатели, как средний объем эритроцита MCV и среднее содержание гемоглобина в одном эритроците (ССГЭ), поскольку они наряду с уровнем гемоглобина позволяют ориентировочно отнести данного пациента к той или иной группе и определить направление дальнейшего обследования.

Так, нормальные величины MCV и ССГЭ в сочетании с низким уровнем гемоглобина дают основание заподозрить анемию, сопутствующую хроническому заболеванию, например при почечной недостаточности, или гемолитическую анемию. Высокие значения MCV и ССГЭ в сочетании с низким уровнем гемоглобина позволяют предположить мегалобластную анемию, такие ее разновидности как пернициозная или фолиеводефицитная анемия, но изредка эти лабораторные признаки наблюдаются также и при апластической и сидеробластной анемии. Повышенный MCV без признаков анемии может свидетельствовать о недавнем приеме большого количества алкоголя или о гипофункции щитовидной железы. Сниженные MCV и ССГЭ в сочетании с низким уровнем гемоглобина обычно характерны для железодефицитной анемии, но иногда отмечаются при анемии, сопутствующей хроническому заболеванию и талассемии. Таким образом, результат исследования с помощью приборов типа Coulter имеет гораздо большее значение для постановки диагноза, чем измерения только уровня гемоглобина.

## **СКРИНИНГ НА АНЕМИЮ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП БОЛЬНЫХ**

Итак, мы можем сделать вывод, что скрининг на анемию здоровых людей пожилого возраста не оправдан. Теперь необходимо рассмотреть иную ситуацию, когда определение уровня гемоглобина включается в многофазные группы скрининговых тестов, разработанных для обследования различных групп больных. В этих условиях выявляемость случаев анемии (независимо от ее определения) будет гораздо выше, благодаря чему, вероятно, будут регистрироваться гораздо более тяжелые формы. В данной ситуации важность обнаружения анемии обусловлена главным образом ее ролью индикатора серьезных заболеваний, по отношению к которым она может быть вторичной. Поэтому лишь немногие станут возражать против включения определения уровня гемоглобина в число скрининговых тестов.

Значение анемии как индикатора основного заболевания у лиц пожилого возраста иллюстрируется тем, что по ее выраженности можно с достаточной точностью предсказать вероятность смерти в краткосрочной перспективе госпитализированных больных обоего пола [Hodkinson, 1981]: крайне высокие или низкие уровни гемоглобина связаны со значительно более высокой смертностью. Прогностическую ценность повышенных уровней можно объяснить тем, что они связаны с дегидратаци-

ей или с тяжелым хроническим заболеванием органов дыхания. С другой стороны, низкие уровни характерны для множества состояний, которым сопутствует кровопотеря (табл. 19) и, кроме того, как и анемия при хронических болезнях, они могут быть связаны со злокачественными новообразованиями, почечной недостаточностью и многими другими тяжелыми болезнями с неблагоприятным прогнозом.

## **Группы больных, подвергающихся риску возникновения анемии**

Существуют определенные группы больных, которых желательно обследовать регулярно (а не однократно в порядке скрининга) с целью выявления анемии.

Одну из таких групп риска составляют *больные, перенесшие операцию на желудке*. Вызванная дефицитом витамина  $B_{12}$  мегалобластная анемия возникает после тотальной гастрэктомии, но и частичная гастрэктомия увеличивает вероятность развития этой болезни. Операция на желудке нередко приводит к нарушению всасывания железа, вследствие чего риск развития железодефицитной анемии возрастает у больных даже без хронической кровопотери, обусловленной язвенной болезнью желудка. Поэтому лица, перенесшие операцию на желудке, должны в идеале пожизненно находиться под медицинским наблюдением, включающем регулярное определение уровня гемоглобина.

*Больные эпилепсией* также составляют группу риска, поскольку противосудорожные препараты являются потенциальными индукторами печеночных ферментов. Увеличенная активность ферментов приводит к ускоренному распаду фолатов и как следствие к возникновению фолиеводефицитной мегалобластной анемии (усиленный распад метаболитов витамина D ведет к остеомалации). Поэтому больных эпилепсией необходимо регулярно обследовать для своевременного обнаружения анемии и установления диагноза.

У *больных, длительно принимающих ацетилсалициловую кислоту* и другие нестероидные противовоспалительные препараты, увеличивается вероятность хронической кровопотери из слизистой оболочки желудка. Действительно, популяционные обследования пожилых людей указывают, что регулярный прием таких препаратов является важной причиной снижения уровня гемоглобина. Так, McLennan и соавт. (1973) обнаружили, что среди пожилых людей, у которых уровни гемоглобина были ниже 120 г/л, доля лиц, регулярно принимающих салицилаты, была значительно выше, чем в популяции пожилых в целом. Поэтому можно считать оправданной регулярную проверку уровня гемоглобина у лиц пожилого возраста, принимающих такие препараты.

*Вегетарианцы* также подвержены повышенному риску развития витамин  $B_{12}$ -дефицитной мегалобластной анемии, поскольку витамин  $B_{12}$  присутствует главным образом в пище животного происхождения. Многие вегетарианцы теперь знают об этом и принимают витамин  $B_{12}$  с заместительной целью. Однако за теми из них, кто этого не делает, желательнее организовать наблюдение с целью выявления мегалобластной анемии и особенно гораздо более тяжелого состояния — подострой дегенерации спинного мозга.

*Другие специальные диеты*, если они дефицитны по железу, витамину  $B_{12}$  или фолатам, также должны вызывать определенную настороженность и требовать соответствующего контроля за состоянием лиц, которые придерживаются таких диет. Следует помнить, однако, что дефицит железа, по-видимому, редко бывает вызван только недостаточным его потреблением с пищей и почти всегда связан с повышенной потерей этого химического элемента.

У больных такими аутоиммунными заболеваниями, как гипотиреоз, витилиго и ревматоидный артрит, повышена вероятность развития пернициозной анемии. Однако, за исключением гипотиреоза, сомнительно, что риск настолько высок, чтобы служить оправданием регулярного обследования больных. Вместе с тем определение содержания гемоглобина само по себе может служить целесообразным дополнением к любому другому исследованию, признанному необходимым для контроля за состоянием больного.

## **ПРОФИЛАКТИКА АНЕМИИ**

До сих пор речь шла о ранней диагностике, а не о профилактике анемии, исключение составлял только дополнительный прием витамина В<sub>12</sub> вегетарианцами. Возможности истинной профилактики в большинстве случаев весьма ограничены, за исключением особых ситуаций, например инъекций витамина В<sub>12</sub> после тотальной гастрэктомии. Профилактика самой распространенной анемии—железодефицитной требует комплексного подхода. Было высказано предположение о целесообразности добавления железа в пищевые продукты, например обогащения им хлеба, с целью увеличения потребления железа всем населением. Однако в свете современных знаний это предложение следует считать весьма сомнительным. Дополнительные количества железа, которые практически мог бы при этом потреблять каждый человек, несомненно, оказались бы недостаточными для компенсации больших кровопотерь при заболеваниях, сопровождающихся кровотечениями (табл. 19). С помощью таких добавок можно было бы добиться повышения уровня гемоглобина у лиц с пограничными значениями этого показателя, однако мы уже отмечали, что по современным представлениям такое повышение не приводит к улучшению состояния этих лиц. Следует напомнить, что повышенная смертность среди лиц с высокими уровнями гемоглобина указывает на необходимость соблюдать особую предосторожность.

Более высокому содержанию гемоглобина сопутствует повышение уровня холестерина (обзор данных см. у Elwood, 1973), что является хорошо известным фактором риска ишемической болезни сердца, а увеличение общего объема эритроцитов приводит к повышению вязкости крови, которое также способствует развитию сосудистой патологии. Неясно также, полезна ли сама по себе коррекция дефицита железа, поскольку, несмотря на нарушение иммунологических функций, резистентность к бактериальным инфекциям при низком содержании железа может усиливаться, так как железо является незаменимым питательным компонентом для бактерий. Соотношение указанных противоположных влияний до сих пор не получило адекватной оценки.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

По современным представлениям скрининг пожилых людей на анемию не оправдан, несмотря на то что результаты популяционных обследований говорят о широкой распространенности анемии. Вместе с тем включение определения уровня гемоглобина в набор скрининговых тестов для обследования пожилых лиц представляется достаточно обоснованным.

Возможности истинной профилактики анемии, по видимому, весьма ограничены. С точки зрения существующих научных данных, любая попытка предотвращения железодефицитной анемии у лиц пожилого возраста путем обогащения железом продуктов питания, предназначенных для населения в целом, не может быть оправдана.

## ГЛАВА 8

# ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гемолитическая анемия – это анемия, обусловленная увеличением скорости разрушения эритроцитов, когда способность костного мозга реагировать на стимулы, возникающие при анемии, не нарушается [Wintrobe et al., 1981]. Этим она отличается от анемий с «гемолитическим компонентом», при которых первичный дефект состоит в снижении продукции эритроцитов. В гериатрической практике анемии со сниженной продукцией эритроцитов встречаются очень часто и включают анемию хронического заболевания, сидеробластные анемии и дефицитные состояния (недостаточность фолиевой кислоты, витамина В<sub>12</sub> и железа). Эти анемии могут сопутствовать истинной гемолитической анемии и исказить ее клиническую картину. В данной главе речь пойдет о гемолитической анемии, которая сопровождается интенсивной выработкой эритроцитов.

У молодых лиц костный мозг способен в результате гиперплазии увеличить продукцию эритроцитов в 6–8 раз. Таким образом, даже при снижении срока жизни эритроцитов в крови со 120 дней в норме до 15–20 дней анемия может не проявляться. В этом случае можно говорить о «компенсированной гемолитической анемии». Существуют данные, что при старении пролиферация клеток костного мозга у человека затухает, однако до сих пор реакция костного мозга на гемолиз у лиц пожилого возраста изучена недостаточно полно [Freedman, 1982].

### КЛАССИФИКАЦИЯ

Заподозрив гемолиз, следует искать признаки ускоренного разрушения эритроцитов и усиленного эритропоэза. Эти признаки суммированы в табл. 20. Для подтверждения диагноза необязательно проводить все перечисленные тесты. Обычны для приблизительной оценки деструкции эритроцитов достаточно знать число ретикулоцитов, иметь результаты серийного определения уровня гемоглобина и сывороточного уровня непрямого билирубина. Снижение уровня гемоглобина, увеличение числа ретикулоцитов и повышение содержания непрямого билирубина (но не выше 75 мкмоль/л) позволяет заподозрить гемолитическую анемию, если исключено скрытое кровотечение и состояние восстановления после алиментарной анемии. Другие тесты служат для подтверждения диагноза и определения типа гемолитической анемии (например, вне- или внутрисосудистого). В сложных случаях полезно определять срок жизни эритроцитов.

Таблица 20. Лабораторные признаки гемолиза

[Wintrobe et al., 1981]

Признаки ускоренного разрушения эритроцитов

- а) уменьшение времени жизни эритроцитов
- б) усиление катаболизма гема
  - увеличение содержания непрямого билирубина в сыворотке
  - увеличение эндогенной продукции окиси углерода
  - ускорение продукции билирубина
  - ускорение экскреции уробилиногена
- в) увеличение в сыворотке активности лактатдегидрогеназы (в основном, ЛДГ<sub>2</sub>)
- г) признаки внутрисосудистого гемолиза
  - гемоглобинемия
  - уменьшение содержания или отсутствие свободного гаптоглобина (наблюдается также и при внесосудистом гемолизе)
  - гемоглобинурия
  - гемосидеринурия
  - метгемальбуминемия
  - уменьшение содержания гемопексина в сыворотке

#### Признаки усиленного эритропоэза

- а) мазок периферической крови
  - ретикулоцитоз (полихроматофилия, базофильная грануляция)
  - полихроматофильные макроциты
  - ядросодержащие эритроциты
  - лейкоцитоз и тромбоцитоз
- б) костный мозг
  - эритроидная гиперплазия
- в) кинетика железа
  - ускоренный оборот железа плазмы
  - ускоренный оборот железа эритроцитов
- г) биохимические данные увеличение содержания креатинина в эритроцитах
  - увеличение активности ферментов эритроцитов (уропорфирин-1-синтетазы, гексокиназы и аспартатаминотрансферазы)

Такие признаки внутрисосудистого гемолиза, как гемоглобинемия, гемоглобинурия [Нага, 1955], гемосидеринурия [Crosby, Dameshek, 1951], метгемальбуминемия [Fairley, 1941], снижение содержания в сыворотке гемопексина [Muller-Eberhard, 1970] и отсутствие гаптоглобина [Brus, Lewis, 1959], указывают на деструкцию эритроцитов, даже если нет других признаков последней. В табл. 21 перечислены состояния, с которыми необходимо дифференцировать гемолитическую анемию.

Гемолитическая анемия может быть приобретенной или наследственной (табл. 22). Большинство форм наследственной гемолитической анемии диагностируется в молодом возрасте, но иногда из-за недостаточной выраженности проявлений заболевание выявляют в более позднем периоде жизни (наследственный сфероцитоз, эллиптоцитоз, недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД). Гораздо чаще у лиц пожилого возраста встречаются приобретенные гемолитические анемии, которые обусловлены главным образом воздействием на эритроциты внешних факторов. Исключениями из этого правила являются пароксизмальная ночная гемоглобинурия и термические повреждения, для которых характерен внутренний приобретенный дефект эритроцитов. При наследственных формах дефект обычно имеет эндогенную природу, исключение составляет дефицит Г-6-ФД, при котором болезненное состояние развивается после воздействия внешнего фактора, обычно лекарственного препарата.

**Таблица 21. Состояния, которые следует отличать от гемолитических анемий**

Симптомы анемии и ретикулоцитоза
кровотечение
восстановление после состояния, вызванного дефицитом железа, фолиевой кислоты или витамина В <sub>12</sub>
Симптомы анемии и гипербилирубинемии (непрямой билирубин)
неэффективный эритропоэз
кровоизлияние в полость или ткань организма
Гипербилирубинемия (непрямой билирубин) без анемии
синдром Жильбера
нарушение связывания билирубина (например, вызванное стероидами)
тяжелое голодание
тяжелая физическая работа
Поражение костного мозга
миелофиброз
миелофтиз (метастазы)
Миоглобинурия

**Таблица 22. Классификация гемолитических анемий, встречающихся у пожилых лиц**

*Приобретенная гемолитическая анемия*

1. Иммунная гемолитическая анемия
  - переливание несовместимой крови
  - аутоиммунная гемолитическая анемия с тепловыми антителами
  - аутоиммунная гемолитическая анемия с холодowymi антителами
  - медикаментозная аутоиммунная гемолитическая анемия
2. Синдромы фрагментации эритроцитов
  - травматическая гемолитическая анемия
  - микроангиопатическая гемолитическая анемия
3. Инфекционные агенты
4. Химические вещества, лекарства и яды
5. Физические агенты
6. Гипофосфатемия
7. Шпороклеточная анемия при болезнях печени
8. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия

*Наследственные гемолитические заболевания (обычно диагностируются в раннем периоде жизни)*

1. Дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы
2. Наследственный эллиптоцитоз
3. Наследственный сфероцитоз
4. Гемоглобинопатии, талассемии

Гемолитическая анемия может протекать и как острое, и как хроническое заболевание. В случае острой анемии, например у больных с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы после приема оксидативных препаратов или у лиц, которым была перелита несовместимая кровь, симптомы напоминают острое лихорадочное заболевание [Wallerstein, Aggeler, 1964]. Больной ощущает боли в пояснице, конечностях или животе, которым сопутствует головная боль, рвота, озноб и лихорадка. Может развиваться шок с последующей олигурией или анурией. Ярко представлены симптомы тяжелой анемии.

Для хронической формы, например аутоиммунной гемолитической анемии, характерно медленное, в течение нескольких

недель или месяцев, развитие симптомов. Могут отмечаться бледность, иктеричность склер, желтушность лица. У гериатрических пациентов зачастую первыми появляются симптомы поражения сердечно-сосудистой системы – стенокардия или застойная сердечная недостаточность. К числу обычных для пожилых лиц признаков относятся также слабость, утомляемость, спутанность сознания и депрессия. В некоторых случаях на первый план могут выступать проявления основного заболевания, по отношению к которому гемолитическая анемия вторична. Важно также помнить, что при всех формах гемолитической анемии повышена потребность организма в фолиевой кислоте; эту потребность необходимо удовлетворять. При хроническом внутрисосудистом гемолизе необходимо также назначить препараты железа для возмещения его потери с мочой [Sears et al., 1966].

## **ПРИОБРЕТЕННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ**

### **Приобретенные гемолитические анемии, обусловленные действием инфекционных, химических или физических факторов**

Гемолиз может быть результатом воздействия многих инфекционных, химических и физических факторов. В большинстве таких случаев обнаруживаются аутоантитела к эритроцитам; подобные ситуации будут рассмотрены ниже. Лекарственные препараты и химические вещества, обладающие окислительным действием, могут усилить гемолиз у лиц с дефицитом Г-6-ФД (или с нестабильными гемоглобинами). В данном разделе будут рассмотрены только те факторы, которые чаще всего вызывают гемолитическую анемию в отсутствие внутреннего дефекта эритроцитов или повреждения, обусловленного антителами. Такие факторы перечислены в табл. 23.

**Таблица 23. Инфекционные, химические и физические факторы, вызывающие гемолитическую анемию**

[Wintrobe et al., 1981]

Лекарства и химические вещества окислительного действия

нафталин (средство от моли)  
фурадонин  
салкцилазосульфидин  
сульфаметоксипиридин  
парааминосалицилат натрия  
сульфон натрия  
сульфаниламиды  
феназопиридин  
фенацетин  
диафенилсульфон и другие сульфоны  
фенилгидразин и его производные  
анилин  
фенилсемикарбозид  
резорцин  
гидроксиламин  
нитробензол  
производные фенола  
хлораты калия и натрия  
стибин  
свинец  
средние ангидриды  
отдельные сообщения о пропилтиоурациле, аниоле, метане, гликоле для внутривенного введения, цинкэтилене, бисидитиокарбамате  
неорганические соединения меди (болезнь Вильсона)



дистиллированная вода  
гемодиализ  
Яды укусы змей укусы пауков укусы пчел (редко)  
Физические факторы  
    термическое поражение  
Гипофосфатемия  
Инфекционные факторы  
    малярия  
    другие протозоозы (кала-азар, трипаносомоз)  
    бартоinelлез  
    сепсис, вызванный клостридиями  
    изредка другие бактериальные инфекции

Большое число лекарств и химических веществ может вызывать окислительное повреждение эритроцитов с последующей денатурацией гемоглобина и образованием метгемоглобина, сульфгемоглобина и телец Гейнца. Вероятно, в некоторых случаях само химическое вещество действует как окислитель, но обычно оно взаимодействует с кислородом, в результате чего образуются свободные радикалы или перекиси. Если эти соединения вырабатываются в слишком больших количествах, чтобы быть обезвреженными глутатионзависимой восстановительной системой, возникают поражения эритроцитов, гемоглобина и других структур.

Люди с дефицитом Г-6-ФД или других компонентов глутатионзависимой восстановительной системы обладают повышенной чувствительностью к действию таких лекарств. Однако гемолиз иногда возникает и у лиц с обычной чувствительностью, если лекарство принято в больших дозах или снижена функция почек.

Химические вещества могут вызывать гемолиз, действуя непосредственно, а не через механизмы окисления. Многие из таких веществ воздействуют в производственных условиях; в подобных ситуациях наблюдается картина внутрисосудистого гемолиза [Fowler, Weissberg, 1974].

Случаи гемоглобинурии и даже смерти от почечной недостаточности наблюдались после трансуретральной резекции предстательной железы, вероятно, вследствие поступления в кровяное русло используемой для промывания дистиллированной воды. Осмотический гемолиз возникает при попадании в кровяное русло более 0,6 л воды [Landsteiner, Finch, 1947]. Такая же картина может наблюдаться у лиц, едва не погибших в результате утопления [Rath, 1953].

Гемолитическая анемия развивалась также при проведении гемодиализа в результате действия хлораминов (химические окислители), используемых как бактерицидные средства для обеззараживания воды [Eaton et al., 1973], присутствия формальдегида в системе для фильтрации воды [Orringer, Mattern, 1976], перегрева диализата [Lynn et al., 1979], а также вследствие наличия в системе других контаминантов — меди [Oski, 1970] или нитратов [Carlson, Shapiro, 1970].

Яды некоторых видов змей [Cohdrea et al., 1964] и пауков [Nance, 1961] могут вызывать гемолитическую анемию у лиц любого возраста. Внутрисосудистый гемолиз может возникнуть и после обширных ожогов [Shen et al., 1943].

Гемолитическая анемия может также быть результатом тяжелой гипофосфатемии (менее 2 мг/л). Такое состояние развивается иногда при длительном лечении антацидными препаратами у лиц, получающих усиленное питание без добавления фосфатов, а также у очень ослабленных и голодающих. В клинической картине доминируют такие симптомы, как головокружение, слабость, потеря аппетита, недомогание, парестезии, наблюдаются электроэнцефалографические и электромиографические изменения [Jacob, Amsden, 1971; Klock et al., 1974].

Непосредственной причиной гемолиза у лиц любого возраста могут быть инфекционные агенты. К их числу отно-

сятся возбудители малярии [Woodruff et al., 1979], барто-неллезэ [Reynafarje, Ramos, 1961] и клостридиозов [Ikezawa, Murata, 1964]. У некоторых больных гемолиз вызывали и дру-гие микроорганизмы, в том числе многие грамположительные и грамотрицательные бактерии и даже возбудители туберкулеза. Гемолитические нарушения могут вызывать вирусы и микоплаз-мы, но, по-видимому, опосредованно через иммунологические механизмы.

## Иммунная гемолитическая анемия

*Иммунная гемолитическая анемия, вызванная тепловыми антителами*

Тепловые антитела, вызывающие гемолитическую анемию, могут возникать первично (идиопатически) или как вторичный феномен при различных заболеваниях (табл. 24). Такая анемия чаще встречается у женщин, а частота вторичных форм увеличивается с возрастом [Dacie, Worlledge, 1969]. Аутоиммунная гемолитическая анемия, по-видимому, возникает при наличии генетической предрасположенности и расстройстве иммунологи-ческой регуляции [Waldmann et al., 1978]. При поиске причин аутоиммунной гемолитической анемии у лиц пожилого возраста следует в первую очередь думать о вторичной форме или о лекарственной этиологии.

### Таблица 24. Иммунная гемолитическая анемия

Связанная с тепловыми антителами

- а) идиопатическая аутоиммунная гемолитическая анемия
- б) вторичная при:
  - системной красной волчанке и других коллагенозах
  - хроническом лимфолейкозе и других злокачественных лимфоретикулярных заболеваниях, включая множествен-ную миелому
  - других опухолях и злокачественных новообразованиях
  - вирусных инфекциях
  - синдромах иммунодефицита

Связанная с холодowymi антителами

- а) первичная — идиопатическая «болезнь холодowych агглютининов»
- б) вторичная при:
  - инфекциях, особенно микоплазменной пневмонии
  - хроническом лимфолейкозе, лимфомах
- в) пароксизмальная холодовая гемоглобинурия
  - идиопатическая
  - вторичная при сифилисе и вирусных инфекциях

Медикаментозная иммунная гемолитическая анемия

- а) пенициллинового типа
- б) стибофенового типа (типа «невинного свидетеля»)
- в) типа обусловленной  $\alpha$ -метилдофа
- г) стрептомицинового типа

Аутоиммунная гемолитическая анемия, обусловленная тепловыми антителами, вызывается разными причинами и проте-кает по-разному. Формы анемии, вторичные по отношению к злокачественным новообразованиям, обычно развиваются посте-пенно, а их течение соответствует течению основного заболе-вания. Первичные формы анемии весьма вариабельны в своих проявлениях — от легких, почти бессимптомных до молниеносных и заканчивающихся летальным исходом. Симптомы обычно харак-терны для анемии и включают слабость и головокружение. К

типичным признакам относятся гепатомегалия, лимфаденопатия и особенно спленомегалия, однако желтуха обычно не наблюдается [Dacie, 1962; Pirofsky, 1976].

Диагностика аутоиммунной гемолитической анемии строится преимущественно на лабораторных данных. Обычно обнаруживается нормоцитарная нормохромная анемия, но иногда она бывает макроцитарной в зависимости от степени ретикулоцитоза. Число ретикулоцитов обычно повышено, но сопутствующие нарушения — анемия, сопутствующая хроническим заболеваниям, дефицитное состояние или миелофтиз могут существенно снижать выраженность ретикулоцитоза [Pirofsky, 1976].

Примерно в 25 % случаев наблюдается ретикулоцитопения, обусловленная, по-видимому, антителами к ретикулоцитам [Hedge et al., 1977]. В мазке периферической крови в классических случаях обнаруживается микросфероцитоз, пойкилоцитоз, полихроматофилия, анизоцитоз и полихроматофильные макроциты. Часто встречаются ядросодержащие эритроциты. Число лейкоцитов может быть низким, нормальным или увеличенным (при остром развитии анемии); число тромбоцитов обычно находится в пределах нормы [Pirofsky, 1976]. Одновременное наличие аутоиммунной гемолитической анемии и аутоиммунной тромбоцитопении характерно для синдрома Эванса, который может сопровождать лимфому [Jones, 1973; Kaden et al., 1979]. Уровень сывороточного билирубина обычно повышен незначительно, а гемолиз, как правило, является внесосудистый за исключением молниеносных случаев, при которых происходит также и внутрисосудистый гемолиз [Pirofsky, 1976].

Решающим признаком аутоиммунной природы анемии является положительный результат антиглобулинового теста или пробы Кумбса [Coombs et al., 1945]. Положительные результаты прямого антиглобулинового теста свидетельствуют о присутствии антител на поверхности эритроцитов, что характерно почти для всех больных аутоиммунной гемолитической анемией. Этот тест можно модифицировать для получения информации о классе и подклассе иммуноглобулина, а также о присутствии компонентов комплемента [Dacie, Worlledge, 1969; Chaplin, 1973; Lalezari, 1976]. Для обнаружения антител в сыворотке можно использовать непрямой антиглобулиновый тест [Dacie, Worlledge, 1969]. Теоретически, единственным недостатком пробы Кумбса является ее сравнительно низкая чувствительность. Коммерческие реагенты, обычно используемые в лабораториях банков крови, дают положительные реакции, если на поверхности каждого эритроцита находится 100–500 молекул антител [Lalezari, 1976]. Следует помнить, что поскольку 10 молекул антител к Rh-фактору достаточно, чтобы уменьшить период полужизни эритроцитов до 3 дней, тяжелая гемолитическая анемия может иметь место у больных с отрицательной антиглобулиновой пробой [Mallison, Hugh-Jones, 1967], однако такая ситуация встречается редко. В настоящее время используются новые приемы для увеличения чувствительности этой пробы, включающие добавление белков, поливинилпирролидона или полибрена в суспензию эритроцитов с целью уменьшить расстояние между ними [Lalezari, 1976]. В частности, применение полибрена в автоматических анализаторах с проточными системами значительно увеличило чувствительность метода [Lalezari, 1976]. Гораздо более чувствительны и широко используются методы с обработкой эритроцитов протеолитическими ферментами [Dacie, 1962; Lalezari, 1976].

При аутоиммунной гемолитической анемии, обусловленной тепловыми антителами, у 30–40 % больных на эритроцитах обнаруживаются только IgG-антитела, у 40–50 % — IgG и комплемент и у 10% — только комплемент (обычно у больных системной красной волчанкой) [Dacie, Worlledge, 1969; Chaplin, 1973; Morgan et al., 1967]. Многие антитела направлены против антигенных детерминант Rh, что затрудняет определение групповой принадлежности и совместимости крови [Vos et al., 1971; Issit et al., 1976]. Антитела класса IgG обычно поликлональны [Lalezari, 1979].

Терапия аутоиммунной гемолитической анемии, обусловленной тепловыми антителами, должна обязательно включать

лечение основного заболевания. Если основным заболеванием является лимфома и особенно — хронический лимфолейкоз или опухоль, лечение его во многих случаях приводит к ремиссии гемолитической анемии [Jones, 1973]. В неотложных ситуациях при молниеносном развитии гемолиза может возникнуть необходимость в переливании крови. При этом, однако, надо помнить о проблемах, связанных с определением групповой принадлежности и совместимости крови. В этих случаях для переливания используют «наиболее совместимые» эритроциты [Rosenfield, Jagathambal, 1976]. Переливание недостаточно совместимой крови необходимо осуществлять медленно, постоянно наблюдая за состоянием больного. Одновременно следует вводить адрено-кортикостероиды.

Эти гормоны являются препаратами выбора в начале лечения. Обычно начинают с преднизолона в дозе 40 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в сутки, но могут потребоваться и более высокие дозы. Улучшение гематологических показателей обычно наступает на 3–7-е сутки и в последующие недели уровень гемоглобина увеличивается на 20–30 г/л в неделю. После того как уровень гемоглобина достигает 100 г/л, дозу препарата можно постепенно снижать. Как правило, следует снизить дозу вдвое в течение 4–6 нед, а затем медленно отменить преднизолон в последующие 3–4 мес [Murphy, LoBuglio, 1976]. Примерно у 15–20 % больных кортикостероиды не дают эффекта, из-за чего приходится прибегать к спленэктомии или назначению цитотоксических препаратов. Примерно в четверти случаев кортикостероид удаётся полностью отменить, а в остальных случаях приходится применять поддерживающие дозы стероидов, несмотря на риск связанных с этим осложнений у лиц пожилого возраста.

Спленэктомия показана в тех случаях, когда анемия не поддается лечению стероидами, при необходимости длительного приема высоких доз стероидов, а также при возникновении серьезных осложнений стероидной терапии [Dacie, Worlledge, 1969]. Эффективность спленэктомии возрастает при отборе для операции тех больных, в селезенке которых интенсивно задерживаются меченные <sup>51</sup>Cr эритроциты [Goldberg et al., 1966; Christensen, 1973]. Вопрос о целесообразности спленэктомии у данного пожилого больного всегда следует решать с учетом всех имеющихся у него болезней [Dacie, 1962]. Перед операцией больному следует ввести пневмококковую вакцину для уменьшения риска возникновения послеоперационного пневмококкового сепсиса.

Цитотоксические препараты пожилым лицам назначают только в тех случаях, когда отсутствует эффект от лечения кортикостероидами или спленэктомии, а также в случаях рецидива гемолитической анемии после спленэктомии или при наличии противопоказаний к этой операции. Чаще всего используют циклофосфан и азатиоприн (оба препарата в комбинации с преднизолоном) [Murphy, LoBuglio, 1976].

#### **Иммунные гемолитические анемии, вызванные холодными антителами**

Аутоантитела, реагирующие с эритроцитами при температуре ниже 32 °С, называются холодowymi. Они обуславливают развитие двух клинических синдромов: синдрома «холодовых агглютининов» и пароксизмальной холодной гемоглобинурии (табл. 24). Последнее состояние встречается очень редко, обычно при сифилисе.

Холодовые агглютинины, как правило, относятся к классу IgM [Pruzanski, Shumak, 1977]. Эти антитела могут быть как поликлональными, так и моноклональными (табл. 25), и почти все они связывают комплемент [Dacie, 1950]. Большинство антител специфично по отношению к одному из эритроцитарных антигенов Ii. Ii-антигены присутствуют и на других клетках, поэтому холодowe анти-Ii-агглютинины могут сни-

зить содержание любых форменных элементов крови [Pruzanski, Shumak, 1977].

Таблица 25. Болезни, приводящие к возникновению холодовых агглютининов

Поликлональные холодовые агглютинины	Моноклональные холодовые агглютинины
Пневмония, вызванная микоплазмами	Хроническая болезнь «Холодовых агглютининов»
Изредка:	Макроглобулинемия Вальденстрема
Ангиоиммунобластная лимфаденопатия	Лимфомы
Коллагенозы и иммунокомплексные болезни	Хронический лимфолейкоз
Подострый бактериальный эндокардит	Саркома Капоши
Другие инфекции	Множественная миелома
	Микоплазменная пневмония (редко)

Поликлональный вариант болезни «холодовых агглютининов» чаще всего обусловлен инфекцией *Mycoplasma pneumoniae* и наблюдается в основном у молодых больных [Pruzanski, Shumak, 1977], но может возникать и у пожилых. Другие болезни, при которых вырабатываются поликлональные холодовые агглютинины встречаются редко. Вместе с тем гемолитическая анемия, обусловленная моноклональными Холодовыми агглютининами, наблюдается главным образом у пожилых, причем частота ее достигает максимума в возрастной группе 60–80 лет [Dacie, 1962; Schuboth, 1966]. Холодовые агглютинины, связанные со злокачественными лимфоретикулярными новообразованиями, также встречаются почти исключительно у пожилых лиц [Dacie, 1962].

Клинические проявления обусловлены внутрисосудистой агглютинацией клеток или гемолизом [Schuboth, 1966]. При прохождении крови через капилляры кожи и подкожных тканей ее температура может падать до 28°C или даже ниже. Если холодовые антитела активны при этой температуре, они агглютинируют клетки и связывают комплемент. Агглютинация приводит к закупорке сосудов, а активация комплемента может вызвать внутрисосудистый гемолиз и секвестрацию клеток в печени [Pruzanski, Shumak, 1977].

Акроцианоз или выраженное изменение окраски кожи — от бледной до синюшной — обусловлены внутрикапиллярной агглютинацией эритроцитов в тех участках тела, которые охлаждаются до температуры, обеспечивающей активность антител. Эти изменения цвета кожи нередко сопровождаются онемением или болью и чаще всего наблюдаются в дистальных отделах конечностей, кончике носа и ушных раковинах [Nelson, Marshall, 1953]. Акроцианоз можно вызвать, положив кубик льда на ладонь [Schuboth, 1966].

Хроническая гемолитическая анемия при идиопатической болезни «холодовых агглютининов» обычно бывает умеренно выраженной и характеризуется внесосудистый гемолизом [Evans et al., 1965]. Концентрация гемоглобина обычно поддерживается на уровне выше 70 г/л. Во многих случаях состояние больных ухудшается в холодную погоду. Система инактиватора C<sub>3b</sub> может оказаться функционально недостаточной при холодом стрессе, высоком титре антител или высокой терморективности. Развитие острого внутрисосудистого гемолиза, обусловленного охлаждением, может сопровождаться гемоглобинурией, ознобами и даже острой почечной недостаточностью. Для выявления гемолиза при охлаждении можно использовать пальцевую пробу Эрлиха. Палец перетягивают резиновой манжеткой так, чтобы перекрыть венозный отток, и погружают в холодную воду (20 °C) на 15 мин. Для контроля другой палец погружают в воду, имеющую температуру 37 °C. После центрифугирования пробы крови из пальца, находившегося в холодной воде, выяв-

ляется гемолиз; кровь, взятая из пальца, находившегося в теплой воде, не гемолизируется.

У больного обычно обнаруживают акроцианоз, бледность и иногда легкую желтуху. Изредка с трудом пальпируется селезенка, может быть несколько увеличена и печень.

Исследование крови позволяет выявить признаки анемии, умеренный ретикулоцитоз и иногда легкую гипербилирубинемию, а также специфические проявления внутрисосудистого гемолиза. Клетки крови могут агглютинироваться при комнатной температуре, и первое предположение о возможном диагнозе возникает в связи с трудностями при подсчете числа эритроцитов или при приготовлении мазка периферической крови. Подтверждением диагноза служит обнаружение повышенных титров Холодовых агглютининов. Антиглобулиновый тест положителен, но специфичен только в отношении компонентов компонента, тогда как реакция с антигаммаглобулиновой сывороткой отрицательна. При выраженном гемолизе уровни компонента снижены [Przanski, Shumak, 1977].

Лечение данного состояния заключается главным образом в том, чтобы дать больному совет, как поддерживать температуру тела выше той, при которой антитела проявляют свою активность. Необходимости в переливаниях крови обычно не возникает, они могут быть даже опасными из-за возможного усиления гемолиза [Evans et al., 1967]. Если все же необходимо перелить кровь, то пробу на совместимость следует проводить при 37 °С, а донорскую кровь перед переливанием необходимо подогреть [Rosenfield, Jagathambal, 1976]. Полезно применить плазмаферез для удаления внутрисосудистых IgM-антител (эта процедура не удаляет тепловые IgG-антитела, находящиеся вне сосудов) [Murphy, LoBuglio, 1976]. Эффективность кортикостероидов и спленэктомии не доказана. Опыт применения цитотоксических препаратов ограничен; пользу может принести хлорбутин в низких дозах (2–4 мг в сутки). В настоящее время лучший метод лечения – избегать охлаждения организма.

#### **Лекарственная иммунная гемолитическая анемия**

Число сообщений о случаях лекарственной иммунной гемолитической анемии невелико. Между тем большинство специалистов считают, что это заболевание встречается гораздо чаще, чем диагностируется. В частности, у пожилого пациента страдающего тем или иным хроническим заболеванием, обычные признаки гемолиза могут остаться незамеченными, и диагноз не будет поставлен. Кроме того, следует отметить, что выяснение типа гемолиза, индуцированного лекарственными препаратами, позволяет глубже понять механизмы развития аутоиммунного процесса в целом. Типы гемолиза, индуцируемого лекарственными препаратами перечислены в табл. 26.

При гемолизе пенициллинового типа лекарство действует как гаптен и прочно связывается с мембраной эритроцитов [Petz, Fudenberg, 1966]. Вырабатываемые антитела реагируют с самим лекарственным веществом, а не с каким-либо компонентом эритроцитарной мембраны. Реакция этого типа встречается редко и возникает только при применении относительно высоких доз пенициллина – порядка 20 млн единиц или больше в течение продолжительного времени [Petz, 1980]. Антитела обычно относятся к классу IgG, они тепловые и не связывают комплемент, хотя есть отдельные сообщения об активации компонента [Ries et al., 1975]. Такая реакция наблюдалась также при терапии цефалоспоридами, но реже, чем при применении пенициллина [Gralnick et al., 1971; Jeannet et al., 1976].

Гемолиз, индуцированный пенициллином, обычно развивается вне сосудов, и большинство эритроцитов разрушается в селезенке. Прямой антиглобулиновый тест резко положителен, а элюированные антитела реагируют с производными пенициллина, а не с компонентами эритроцитарной мембраны. Лечение

закljučается в отмене пенициллина, после чего гемолиз обычно прекращается в течение нескольких дней или недель [Petz, 1980]. Иногда возникает необходимость в переливании крови или введении кортикостероидов.

Гемолиз стибофенового типа, когда эритроциты играют роль «невинного свидетеля», может быть индуцирован большим числом различных препаратов (табл. 27). В этом случае антигена вырабатываются против лекарственного вещества и реагируют с комплексом лекарственного вещества и растворимой макромолекулы, образуя крупный агрегат антиген-антитела. Такой комплекс затем оседает на клеточной поверхности. Здесь эритроцит является «невинным свидетелем», поскольку к его компонентам антитела не образуются, а сам он с лекарственным препаратом не взаимодействует [Petz, Garatty, 1975]. Антитела к лекарственному препарату относятся к классу IgG или IgM или к обоим классам и, как правило, способны связывать комплемент. Поэтому развивающаяся гемолитическая анемия обычно является внутрисосудистой [Worlledge, 1969].

Таблица 26. Типы лекарственных иммунных гемолитических анемий

Лекарство-прототип	Роль лекарства	Присоединение антител к эритроцитам	Антиглобулиновый тест	Место разрушения клеток
Пенициллин	Гаптен, связанный с эритроцитом	Присоединяется к лекарственному веществу, связанному с клеткой	IgG	Вне сосудов
Стибофен	Антиген в составе комплекса антиген – антитело	Иммунный комплекс	Комплемент	Внутри сосудов
α-Метилдофа	Подавляет супрессорные Т-клетки	Rh-рецепторы на эритроците	IgG	Вне сосудов
Стрептомицин	Гаптен, связанный с эритроцитом	Присоединяется к лекарственному веществу, связанному с клеткой	IgG и комплемент	Внутри сосудов
Цефалоспорины («псевдогемолиз»)	Сывороточные белки абсорбируются на эритроците; не иммунологическая	Отсутствует	IgG	Гемолиза нет

Доза лекарственного препарата, вызывающего иммуногемолитическую анемию этого типа, обычно невелика, и для развития гемолиза необходимо присутствие препарата в организме. Гемолитическая анемия может быть очень тяжелой, и поскольку гемолиз носит внутрисосудистый характер, ему сопутствуют гемоглобинемия и гемоглобинурия. Часто возникает почечная недостаточность. Могут иметь место лейкопения и тромбоцитопения, а также диффузный внутрисосудистый гемолиз. Прямой антиглобулиновый тест положителен, однако при его постановке следует использовать реагенты, содержащие комплемент. Реакция может оставаться положительной в течение двух месяцев после отмены препарата [Worlledge, 1973].

Лечение состоит в отмене лекарственного средства. Применение стероидов бессмысленно, поскольку гемолиз носит внутрисосудистый характер. Может возникнуть необходимость в переливании крови, однако введенные эритроциты разрушаются так же быстро, как и собственные клетки больного. Почечная недостаточность представляет реальную угрозу жизни больного и требует интенсивного лечения [Worlledge, 1969].

Таблица 27. Лекарства, способные вызывать иммунную гемолитическую анемию стибофенового типа или типа «невинного свидетеля»

Стибофен  
Хинидин

Хинин  
Парааминосалициловая кислота  
Фенацетин  
Сульфаниламиды  
Уросульфан  
Тиазиды  
Аминазин  
Изониазид (ГИНК)  
Инсектициды  
Анальгин  
Ангистин  
Антазолин  
Амидопирин  
Ибупрофен  
Триамтерен

Гемолитическая анемия, обусловленная приемом  $\alpha$ -метилдофа, наиболее распространенный тип медикаментозной иммуногемолитической анемии. Прямой антиглобулиновый тест положителен у 15% больных, принимающих этот препарат, однако гемолитическая анемия возникает менее чем у 1% [Worlledge, 1969; Petz, 1980]. Известно, что  $\alpha$ -метилдофа подавляет супрессорные Т-клетки как *in vivo*, так и *in vitro* [Kirtland et al, 1980]. Препарат, по-видимому, увеличивает в лимфоцитах содержание циклического АМФ, что в свою очередь приводит к нарушению Т-клеток. Предполагается, что у некоторых людей такое снижение активности Т-супрессоров приводит к нерегулируемой выработке аутоантител субпопуляцией В-клеток. Группу наибольшего риска составляют, вероятно, люди, имеющие HLA-B7. У тех больных, принимающих  $\alpha$ -метилдофа, у которых антиглобулиновый тест дает положительный результат, снижается общее содержание Т-клеток [Kirtland et al., 1980].

Положительный результат антиглобулинового теста, вероятно, не является следствием какой-либо реакции между лекарственным препаратом и мембраной эритроцита. Часть образующихся антител направлена против Rh-антигенов эритроцита [Worlledge, 1973]. Кроме того, у больных, принимающих  $\alpha$ -метилдофа, обнаруживаются другие аутоантитела – антинуклеарный фактор, ревматоидный фактор и антитела к клеткам слизистой оболочки желудка [Worlledge, 1969]. Этот препарат следует назначать с осторожностью людям пожилого возраста, у которых нередко развиваются сходные аутоиммунные феномены [Shenkman et al., 1980].

Вырабатываемые антитела являются IgG, относятся к тепловым и, по-видимому, идентичны тепловым антителам, описанным при аутоиммунной гемолитической анемии. Действительно, многие исследователи предполагают, что этот лекарственный препарат может быть прототипом большого числа других веществ, которые вызывают аутоиммунные феномены в результате повреждения иммунной системы, но не участвуют непосредственно в иммунном ответе [Petz, 1980]. Сейчас установлено, что гемолитическую анемию такого типа вызывают и другие препараты, а именно мефенамовая кислота [Scott et al., 1968] и леводопа [Bernstein, 1979].

Клинические проявления гемолитической анемии обычно возникают через 18 нед–4 года после начала лечения  $\alpha$ -метилдофа. Заболевание обычно бывает слабо или умеренно выраженным и сходно по течению с аутоиммунной гемолитической анемией, вызванной тепловыми антителами [Worlledge, 1969]. Большинство пациентов не нуждаются ни в какой иной терапии, кроме отмены препарата. Однако сердечно-легочная недостаточность представляет в ряде случаев реальную угрозу жизни больных и может потребовать переливания крови.

Сообщалось о случаях иммунной гемолитической анемии и почечной недостаточности у больных, леченных стрептомицином [Martinez et al., 1977]. Предполагается, что в этих случаях лекарство действует как гаптен, связываясь с мембраной эритроцита. Гемолиз вызывается комплементсвязывающими антителами класса IgG, специфичными по отношению к



стрептомицину. Внутрисосудистый гемолиз возникает в результате связывания комплемента. Вследствие этого клиническая картина весьма сходна с той, которая наблюдается при гемолитической анемии стибофенового типа (тип «невинного свидетеля»); сходно также и лечение, заключающееся в отмене препарата [Martinez et al., 1977].

Положительный прямой антиглобулиновый тест может быть результатом неспецифической и неиммунной абсорбции сывороточных белков на эритроцитах. Это явление часто наблюдается при лечении цефалотином и не приводит к гемолизу («псевдогемолиз»). Подобный тип реакции, по-видимому, возникает и при приеме других препаратов [Petz, 1980]. Кроме того, он наблюдается при тяжелой мегалобластной анемии.

#### **Травматические гемолитические анемии (синдромы фрагментации эритроцитов)**

Эритроциты, подвергающиеся интенсивному физическому воздействию в кровеносном русле, могут преждевременно фрагментироваться и гемолизироваться [Nevaril et al., 1968]. Это происходит тогда, когда усилие разрыва превышает эластические резервы мембраны [Grasse-Brickhoif, Gehrman, 1967]. В таких случаях гемолиз является внутрисосудистым, а его признаком служит появление шизоцитов. Шизоциты – это фрагменты эритроцитов, образовавшиеся в результате разрыва мембраны. Они быстро элиминируются из кровеносного русла ретикулоэндотелиальной системой. Шизоциты напоминают по форме колпачки, микросфероциты, треугольники и полумесяцы [Dameshek, 1964]. Классификация синдромов фрагментации эритроцитов приведена в табл. 28.

Внутрисосудистый гемолиз наблюдается при многих сердечно-сосудистых нарушениях (табл. 28). Ранняя гибель эритроцитов обусловлена главным образом турбулентностью, а также прямым травмированием эритроцитов в результате их столкновения с естественными или искусственными аномальными сосудистыми структурами [Grasse-Brockhoff, Gehrman, 1967]. Гемолиз усиливается при увеличении активности большого и возрастании у него сердечного выброса. Возникает порочный круг: увеличивается гемолиз, более тяжелой становится анемия, усиливается работа сердца, прогрессирует анемия.

**Таблица 28. Классификация синдромов фрагментации эритроцитов — травматической гемолитической анемии**

Болезни сердца и крупных сосудов	синтетические протезы клапанов
	гомотрансплантаты клапанов
	аутопластика клапанов
	разрыв сухожильных хорд
	ликвидация дефектов внутрисердечных перегородок
	дефекты клапанов (неоперированные)
	артериовенозные фистулы
	коарктация аорты
Микроангиопатическая гемолитическая анемия	
диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови	
микроангиопатия, обусловленная иммунными механизмами	
	гемангиомы
	диссеминированный рак
	злокачественная гипертензия
	легочная гипертензия
	другие (у пожилых наблюдается редко)
	а) тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
	б) гемолитико-уремический синдром
	в) беременность

Тяжесть анемии варьируема. В мазке периферической крови обнаруживаются фрагментация эритроцитов и ретикулоцитоз. Налицо признаки внутрисосудистого гемолиза, у больного может развиваться дефицит железа и фолиевой кислоты [Santinga et al., 1976]. Если анемия не беспокоит пациента и стабильна, то лечение можно ограничить приемом препаратов железа и фолиевой кислоты. Если же анемия прогрессирует и наблюдаются сердечно-сосудистые осложнения, необходимо прибегнуть к оперативному вмешательству.

Микроангиопатическая гемолитическая анемия обычно связана с отложением фибрина в мелких сосудах [Bill et al., 1968; Rubenberg et al., 1968], тяжелой системной гипертензией или сосудистым спазмом [Venkatachalam et al., 1968]. В этих условиях фрагментация эритроцитов происходит в процессе их прохождения под давлением сквозь сеть фибрина, а также при непосредственном поражении сосуда. При воспалении, нарушениях структуры и пролиферации эндотелия фрагментация эритроцитов происходит тогда, когда мощный поток артериальной крови проходит мимо эритроцитов, прилипших к поврежденному эндотелию [Brain, 1972]. В таком случае диагноз ставят также на основании обнаружения шизоцитов и признаков внутрисосудистого гемолиза. Однако анемия у таких больных обычно не является основной проблемой, и лечение состоит главным образом в воздействии на основное заболевание.

У людей пожилого возраста микроангиопатическая гемолитическая анемия, вероятно, чаще всего наблюдается при диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови. Последнее состояние может развиваться вторично при сепсисе [Rosner, Rubenberg, 1969], злокачественных новообразованиях [Antman et al., 1979], тепловом ударе [Stefanini, Spicer, 1971], вшивании тромбированных сосудистых трансплантатов [Myers, Hill, 1979], молниеносной пурпуре [Hollingsworth, Mohler, 1968], а также при иммунном повреждении мелких сосудов [Brain, 1970].

### **Шпороклеточная анемия при болезнях печени**

Шпоровидные клетки, или акантоциты, могут возникать при тяжелом поражении паренхимы печени. Шпоровидная клетка — это плотный сжавшийся эритроцит с несколькими неравномерно расположенными на его поверхности шпоровидными отростками. Число таких отростков меньше, чем у «шиловидных» клеток, наблюдаемых при уремии, и, кроме того, отростки варьируются по длине и ширине [Kayden, Bessis, 1970]. При заболевании печени появление шпоровидных клеток обусловлено увеличением содержания холестерина и соотношения холестерин/фосфолипиды в мембранах эритроцитов [Cooper et al., 1969]. Гемолиз, по видимому, является результатом захвата измененных клеток макрофагами.

### **Пароксизмальную ночную гемоглобинурию**

Пароксизмальную ночную гемоглобинурию (ПНГ) — редко встречающееся приобретенное заболевание, вызванное нарушением эритроцитарной мембраны и характеризующееся хронической гемолитической анемией, перемежающейся или постоянной гемоглобинурией и гемосидеринурией, явлениями тромбоза и гипоплазией костного мозга [Dacie, 1963, 1968]. Это заболевание обычно впервые диагностируется у лиц в возрастной группе 20–40 лет, но может встречаться и у пожилых [Dacie, 1967; Dacie, Lewis, 1972].

Предполагается, что ПНГ возникает вследствие пролиферации дефектного клона стволовых клеток костного мозга; такой клон дает начало по меньшей мере трем популяциям эритроцитов, различающихся по чувствительности к активированным компонентам комплемента [Rosse, 1972, 1973, 1980]. Повышенная чувствительность к комплементу в наибольшей сте-

пени присуща молодым циркулирующим эритроцитам [Hinz et al., 1956].

Клиническое течение очень variabelно — от мягкого доброкачественного до тяжелого агрессивного [Dacie, 1967; Dacie, Lewis, 1972]. При классической форме гемолиз происходит в то время, когда больной спит (ночная гемоглобинурия), что может быть обусловлено небольшим снижением ночью рН крови. Однако гемоглобинурия наблюдается только примерно у 25% больных, причем у многих не в ночное время. В большинстве случаев заболевание проявляется симптомами анемии. Гемолитические вспышки могут возникать после инфекции, тяжелой физической нагрузки, хирургического вмешательства, менструации, переливания крови и введения препаратов железа с терапевтической целью. Часто гемолиз сопровождается болями в костях и мышцах, недомоганием и лихорадкой [Dacie, Lewis, 1972]. Характерны такие признаки, как бледность, желтушность, бронзовая окраска кожи и умеренная спленомегалия. Многие пациенты жалуются на затрудненное или болезненное глотание [Rosse, 1980], часто возникают спонтанный внутрисосудистый гемолиз и инфекции [Peytermann et al., 1972].

ПНГ часто сопровождает апластическую анемию [Gardner, Blum, 1967], предлейкоз, миелопролиферативные заболевания и острый миелолейкоз. Обнаружение спленомегалии у больного апластической анемией должно служить основанием для обследования с целью выявления ПНГ [Rosse, 1980].

Анемия протекает зачастую тяжело, уровень гемоглобина составляет 60 г/л или ниже. Обычно встречаются лейкопения и тромбоцитопения [Rosse, 1980]. В мазке периферической крови, как правило, наблюдается картина нормоцитоза, однако при длительной гемосидеринурии наступает дефицит железа, проявляющийся признаками анизоцитоза и наличием микроцитарных гипохромных эритроцитов [Rosse, Gutterman, 1970]. Число ретикулоцитов повышено, за исключением тех случаев, когда имеет место недостаточность костного мозга. Костный мозг в начале заболевания обычно гиперплазирован, однако в дальнейшем может развиваться гипоплазия и даже аплазия.

Уровень щелочной фосфатазы в нейтрофилах снижен, иногда вплоть до полного ее отсутствия [Lewis, Dacie, 1965]. Могут обнаруживаться все признаки внутрисосудистого гемолиза, однако обычно наблюдается тяжелая гемосидеринурия, которая ведет к дефициту железа. Кроме того, хроническая гемосидеринурия вызывает отложение железа в почечных канальцах и нарушение функции их проксимальных отделов [Clark et al., 1981], Антиглобулиновый тест, как правило, отрицателен [Dacie, 1967].

ПНГ должен быть заподозрен у любого больного гемолитической анемией неясной этиологии при наличии дефицита железа, комбинированного дефицита железа и фолиевой кислоты, панцитопении, спленомегалии и эпизодического тромбообразования. С целью диагностики используют тест Хэма [Ham, 1939J] и сахарозный тест [Hartmann et al., 1970]. Эти тесты служат для определения резистентности эритроцитов к небольшим дозам комплемента.

Лечение симптоматическое, поскольку специфической терапии не существует. Если возникает необходимость в переливании крови, то следует использовать эритроциты, отмытые в изотоническом растворе хлорида натрия [Dacie, 1948], или еще лучше замороженные эритроциты, которые перед введением размораживают и отмывают от глицерина [Gockerman, Brouillard, 1977J; такие предосторожности необходимы потому, что свежая донорская плазма может усиливать гемолиз. Препараты железа обычно переносятся хорошо, однако иногда они могут ускорять гемолиз [Hartmann et al., 1966]. Препараты железа, назначаемые после переливания крови, подавляют эритропоэз [Hartmann, Kolhouse, 1972]. Сообщалось, что у некоторых больных хороший эффект дали кортикостероиды в высоких дозах [Firken et al., 1968]; полезным может оказаться применение андрогенов [Rosse, 1980]. Антикоагулянты показаны после

оперативного вмешательства, однако длительно их вводить не следует [Hartmann, Kolhouse, 1972]. Есть ряд сообщений о внезапном развитии гемолиза после введения гепарина [Crosby, 1953]. Эффективность спленэктомии не установлена, а сама операция плохо переносится больными.

## **НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Обычно, но не всегда, такие заболевания диагностируются у молодых лиц. Эти синдромы подробно описаны в учебниках гематологии.

Одно из состояний, о котором следует помнить при обследовании пожилых пациентов – дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД). Оно протекает бессимптомно до тех пор, пока не возникнет инфекция; толчком к возникновению симптомов может служить прием некоторых лекарств, а также конских бобов. Дефицит Г-6-ФД может проявиться при ацидозе, болезни почек, уремии и диабетической коме [Burka et al., 1966].

Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа – первый фермент гексомонофосфатного шунта, который вырабатывает НАДФ для поддержания нормального уровня глутатиона. Тем самым он препятствует окислительной денатурации внутриклеточных и мембранных компонентов эритроцита [Carson et al., 1956].

Дефицит Г-6-ФД обнаруживается при наследственной сцепленной с полом гемолитической анемии [Kirkman, Hendrickson, 1963], которая развивается в условиях окислительного стресса. Этот дефект обусловлен геном, находящимся в X-хромосоме, и полностью экспрессируется у мужчин-гомозигот, изредка наблюдается у женщин-гомозигот и иногда у женщин-гетерозигот. Дефицит Г-6-ФД наблюдается примерно у 10 % американских негров и у 8–20% западно-африканских негров [Burka et al., 1966].

Описано более сотни форм изоферментов Г-6-ФД, но лишь немногие имеют клиническое значение [Beutler, 1978]. Нормальный фермент ( $GdV^+$ ) обладает 100% стандартной активности.

Он присутствует более чем у 99% всех белых и примерно у 70% здоровых негров.  $GdA^+$  – другой нормальный вариант, выявляемый у 30% здоровых негров.  $GdA^-$  наиболее часто встречающаяся у негров клинически значимая аномальная форма фермента, активность которой составляет примерно 25% нормы.  $GdA$  – сравнительно нестабилен, и его активность уменьшается по мере старения клеток [Piomelli et al., 1968]. Поэтому внутриклеточная концентрация фермента составляет обычно только 5–15% нормальной, причем наибольшая активность фермента обнаруживается в ретикулоцитах, а в самых старых клетках она минимальна или вообще отсутствует.

У белых наиболее часто встречается средиземноморский аномальный вариант ( $Gd$  Mediterranean). Концентрация этого фермента составляет менее 1 % нормы, что вызывает у людей с таким нарушением слабовыраженный субклинический гемолиз. Выраженный гемолиз обычно возникает только в результате стресса [Beutler, 1978]. Наиболее частой формой стресса, по-видимому, является инфекция, а следующим по значению – воздействие лекарств [Gordon-Smith, 1980] (табл. 29). Обычно критическим фактором считают лекарства, однако гемолиз может развиваться и в результате стресса, обусловленного тем заболеванием, по поводу которого назначено данное лекарство. Некоторые лекарственные препараты, назначенные в терапевтических дозах, способны вызывать слабовыраженный и клинически непроявляющийся гемолиз.

Таблица 29. Вещества, вызывающие гемолитическую анемию при дефиците G-6-ФД

Анальгетики
парацетамол
Противобактериальные препараты
фурадонин
налидиксовая кислота
Противомаларийные препараты
примахин
памахин
пентахин
Сульфаниламиды
стрептоцид
сульфацил-натрий
сульфазин
сульфаметоксазол
Препараты сульфонового ряда
диафенилсульфон
норсульфазол
Другие вещества
метиленовый синий
нафталин
ниридазол
фенилгидразин
толуидиновый синий
тринитротолуол

Индивидуум с GdA<sup>-</sup> клинически здоров до воздействия стресса, который вызывает острый внутрисосудистый гемолиз, длящийся примерно одну неделю, даже если воздействие причинного фактора продолжается [Dern et al., 1954]. Это явление объясняется тем, что ретикулоциты и молодые эритроциты содержат достаточное количество фермента, чтобы противостоять гемолизу [Piomelli et al., 1968]. Затем картина крови нормализуется, и у больного устанавливается состояние компенсированного гемолиза.

При варианте Gd Mediterranean развивается более тяжелый гемолиз в силу уязвимости большего числа эритроцитов [Pannacciulli et al., 1969]. В результате массивного внутрисосудистого гемолиза может наступить смерть.

Диагноз ставят на основании обнаружения сниженной активности фермента. Исследование не следует проводить при большом количестве молодых клеток в крови, поскольку содержащегося в них фермента достаточно для имитации нормальной активности [Piomelli et al., 1969]. Эту проблему можно преодолеть, исследуя только старые клетки, выделенные путем дифференциального осаждения, или дождавшись конца гемолитического криза.

Лечение, разумеется, состоит в том, чтобы прекратить воздействие стресса или определенного агента и избегать его в дальнейшем. При слабо выраженном гемолизе можно продолжать прием препарата. В тяжелых случаях или при осложнениях со стороны сердечно-сосудистой системы необходимы переливания крови.

## ГЛАВА 9

# КРОВОТОЧИВОСТЬ И НАРУШЕНИЯ СВЕРТЫВАНИЯ

## ФИЗИОЛОГИЯ ГЕМОСТАЗА

Процесс гемостаза состоит в предупреждении кровотечений посредством поддержания целостности замкнутой системы кровеносных сосудов с различным давлением находящейся в них крови, и восстановления проходимости сосуда в случае его закупорки. Гемостатические реакции можно разделить на несколько совпадающих и последовательных событий: локальный сосудистый спазм в месте повреждения, адгезия тромбоцитов к оголенной субэндотелиальной базальной мембране и волокнам коллагена, образование агрегата тромбоцитов или тромба, активация каскада свертывания, приводящая к образованию фибрина, армирующего тромб, и, наконец, активация фибринолитической системы, которая переваривает гемостатический тромб и способствует росту новых клеток сосудистого эндотелия [Sixma, Wester, 1977]. Кроме этого, существует сложная система физиологических ингибиторов и механизмов обратной связи для контроля и ограничения любой активации системы гемостаза, если такая активация избыточна или не соответствует потребностям организма [Bennet, 1977].

Развивающийся вслед за повреждением сосудистый спазм длится меньше одной минуты и, видимо, мало влияет на скорость кровопотери. При этом просвет сосуда суживается не более чем на 1/3 его исходного диаметра. Механизм сосудистого спазма неясен. По всей вероятности, он связан с нейрогенным сокращением сосудистой стенки и выделением из активированных тромбоцитов различных веществ, таких как серотонин и тромбоксан  $A_2$ .

Интактный сосудистый эндотелий не вызывает сколько-нибудь значительной активации различных компонентов крови. На рис. 7 показаны взаимодействия, возникающие вслед за повреждением сосудистой стенки. При нарушении целостности сосудистой стенки обнажаются ее субэндотелиальные структуры, включая коллаген и микрофибриллы базальной мембраны. Циркулирующие тромбоциты взаимодействуют с обнажившимися коллагеновыми волокнами и прилипают к поврежденной поверхности, чему способствуют фибронектин и высокомолекулярные полимеры комплекса фактора VIII, покрывающие поверхность тромбоцитов. В состав комплекса фактора VIII входит фактор VIII Виллебранда (VINvWf, VIII von Willebrand factor), который участвует в начальной адгезии циркулирующих тромбоцитов к поврежденным субэндотелиальным структурам [Zimmerman, Ruggeri, 1983]. VIII vWf синтезируется в клетках сосудистого эндотелия и мегакариоцитах и присутствует в нормальных тромбоцитах. Белок VIII vWf состоит из субъединиц с молекулярной массой около 200 000–240 000, которые легко образуют димеры, а впоследствии и крупные полимеры с молекулярной массой, достигающей 20 млн. Именно находящиеся в плазме полимеры VIII vWf с молекулярной массой свыше 8 млн необходимы для адгезии тромбоцитов к поврежденной сосудистой стенке.

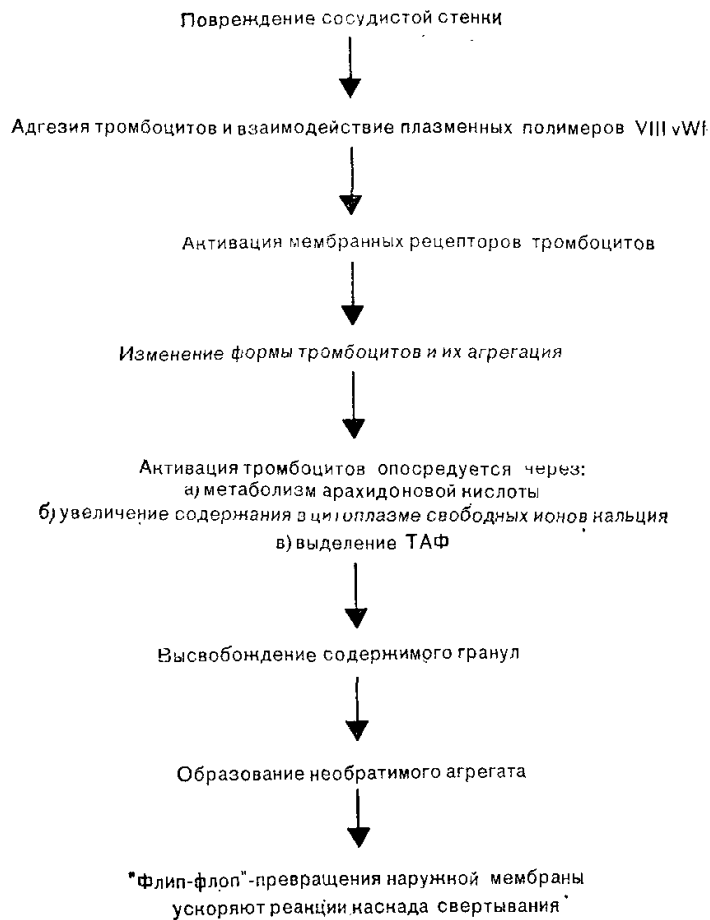


Рис. 7. Участие тромбоцитов в процессе гемостаза [Vermylen et al., 1983].

В местах нелинейного тока крови, например на поврежденном участке сосуда или в зоне атеросклеротической бляшки, из локально поврежденных эритроцитов выделяется аденозин-5-ди-фосфат (АДФ), который активирует тромбоциты и индуцирует адгезию [Born et al., 1976].

Циркулирующие тромбоциты представляют собой безъядерные диски, состоящие из трехслойной фосфолипидно-белковой мембраны, субмембранно расположенных кольцевых сократительных филаментов, гранул трех типов и сети канальцев, по которым содержимое гранул может выделяться на поверхность тромбоцита.

После адгезии к поврежденному сосудистому эндотелию одного слоя тромбоцитов эти клетки склеиваются между собой и образуют агрегаты. Определенные факторы, взаимодействуя со специфическими поверхностными рецепторами тромбоцитов, вызывают агрегацию, а затем активацию последних. К числу указанных факторов относятся обнаженные коллагеновые волокна, АДФ, высвободившийся из поврежденных эритроцитов и агрегировавших тромбоцитов, адреналин, серотонин, тромбин, а также некоторые метаболиты арахидоновой кислоты, включая тромбоксан  $A_2$  ( $TXA_2$ ). С началом агрегации тромбоциты изменяют свою форму, утрачивая очертания диска и превращаясь в микросферы с многочисленными выступающими псевдоподиями.

Агрегация тромбоцитов человека может быть активирована посредством по крайней мере двух, а возможно, и трех независимых, но взаимосвязанных механизмов. Первый механизм активации связан с метаболизмом арахидоновой кислоты [Smith, 1981]. Активация ферментов фосфолипаз приводит к выделению свободной арахидоновой кислоты из фосфолипидов мембраны. Примерно 50% свободной арахидоновой кислоты под действием фермента липоксигеназы вначале превращается в ряд

продуктов, включающих различные лейкотриены, которые, по-видимому, играют в регуляции гемостаза очень небольшую роль. Оставшаяся часть арахидоновой кислоты под воздействием фермента циклооксигеназы превращается в циклические эндопероксиды, простагландины  $G_2$  и  $H_2$  ( $PGG_2$  и  $PGH_2$ ), являющиеся очень лабильными веществами. Затем в результате действия ферментного комплекса тромбоксансинтетазы большинство эндопероксидов быстро превращается в тромбоксан  $A_2$  ( $TXA_2$ ).  $TXA_2$  обладает выраженной биологической активностью, вызывая выделение содержимого гранул тромбоцитов, локальный сосудистый спазм и местную агрегацию других тромбоцитов.

Гранулы тромбоцитов делятся на три группы: плотные гранулы, из которых выделяются АДФ, АТФ и серотонин; альфа-гранулы, выделяющие несколько компонентов, в том числе фактор стимуляции гладких мышц, тромбоцитарный фактор 4, обладающий способностью нейтрализовать гепарин,  $\beta$ -тромбоглобулин, фактор VIII RAg, фактор V и фибриноген и лизосомальные гранулы. Высвобождение содержимого разных гранул поддерживает дальнейшее образование агрегатов тромбоцитов.  $TXA_2$  очень лабильный продукт с периодом полужизни *in vivo* примерно 45 с, он распадается на неактивные вещества: тромбоксан  $B_2$  ( $TXB_2$ ) и малоновый диальдегид. Небольшая часть циклических эндопероксидов превращается в первичные простагландины,  $PGE_2$ ,  $PGD_2$ ,  $PGF_{2\alpha}$ . Метаболизм арахидоновой кислоты в тромбоцитах схематически представлен на рис. 8.

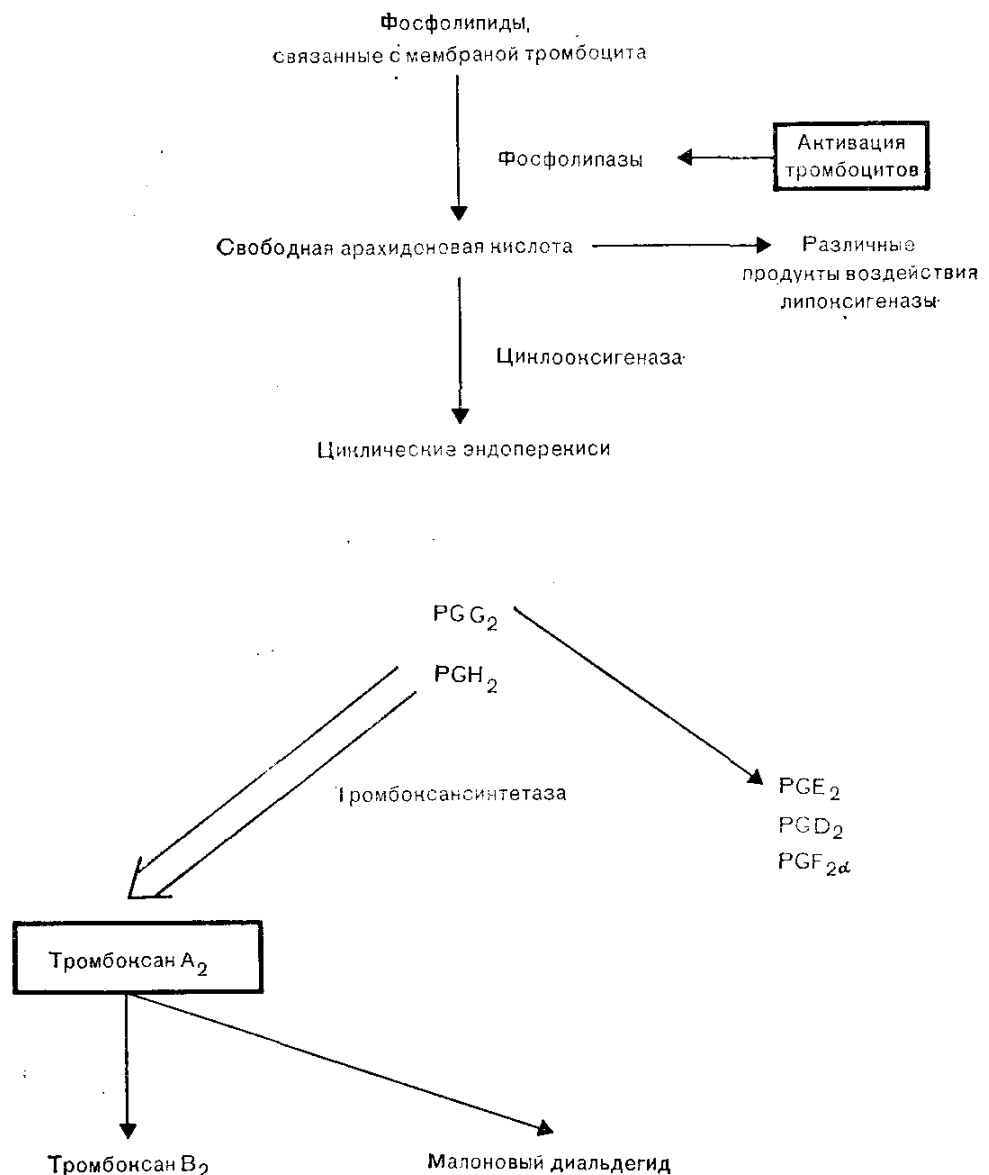




Рис. 8. Метаболизм арахидоновой кислоты тромбоцитов.

Второй механизм активации тромбоцитов совершенно независим от метаболизма арахидоновой кислоты и образования тромбоксана  $A_2$ . Различные активаторы тромбоцитов, включая тромбин и коллаген, вызывают внезапное увеличение в цитоплазме этих клеток содержания свободного кальция [White, 1980]. Кальций выделяется из системы плотных трубочек и образует комплекс с кальмодулином. Кальций-кальмодулиновый комплекс действует как кофермент в серии тромбоцитарных реакций. Он вызывает выделение содержимого гранул, высвобождает арахидоновую кислоту из фосфолипидов мембраны, так что она становится доступной для превращения в тромбоксан  $A_2$ , и активирует актомиозиновую сократительную систему филаментов, расположенных под мембраной тромбоцита.

Третий механизм состоит в высвобождении из фосфолипидов тромбоцитарной мембраны лизолецитинового соединения, названного ТАФ (тромбоцит-активирующий фактор), который, по-видимому, активирует тромбоциты независимо от образования тромбоксана  $A_2$  и выделения кальция [Chignard et al., 1980]. Действительное значение активации тромбоцитов человека посредством ТАФ изучено недостаточно полно.

Вначале тромбоциты образуют относительно рыхлый агрегат, однако вслед за высвобождением содержимого тромбоцитарных гранул формируется необратимый тромб больших размеров. При этом изменяется конфигурация мембраны, вследствие чего значительно ускоряются некоторые реакции свертывания, происходящие на поверхности тромбоцитов [Zwaal, Hemker, 1982].

Механизм свертывания, включающий многокомпонентную ферментную систему проферментов, кофакторов и ингибиторов, активируется при контакте с отрицательно заряженной поверхностью поврежденных эндотелиальных клеток (внутренний путь) и в результате локального выделения тканевого тромбопластина (внешний путь). Процесс свертывания схематически изображен на рис. 9. Сложное взаимодействие фактора XII и высокомолекулярного кининогена, абсорбированных на отрицательно заряженной поверхности эндотелиальных клеток, а также связывание прекалликреина и фактора XI с высокомолекулярным кининогеном ведет к активации фактора XI [Thompson et al., 1977]. Затем следует серия превращений инертных предшественников в активные сериновые протеазы, в результате чего образуется фибрин. Диффузия тканевой жидкости в кровяное русло активирует внешний путь, превращая фактор VII в фактор VIIa, который в свою очередь активирует фактор X.

Мицеллы фосфолипидов ускоряют две основные реакции свертывания, происходящие на поверхности тромбоцита: во-первых, взаимодействие активированного фактора IXa с фактором VIII, что приводит к активации фактора X, и, во-вторых, взаимодействие активированного фактора Xa с фактором V, обеспечивающее образование тромбина из протромбина. Факторы VIII и V не являются сериновыми протеазами, но они способствуют ориентации факторов свертывания на поверхности тромбоцита, усиливая тем самым протеолиз фактора X и протромбина соответственно. Тромбоциты могут также напрямую запускать процесс свертывания, непосредственно активируя фактор XI и фактор X.

После образования тромбина фибриноген распадается на мономеры фибрина. Эти мономеры полимеризуются, формируя непечный фибриновый сгусток, который стабилизируется благодаря действию фактора XIII. Тромбин дополнительно усиливает гемостатический механизм, увеличивая активность факторов VIII и V и вызывая активацию тромбоцитов. Наконец, стабилизированный фибриновый сгусток переплетается с агрегатом тромбоцитов, захватывая некоторое количество эритроцитов, и в месте начального повреждения сосудистой стенки образуется прочный тромб.

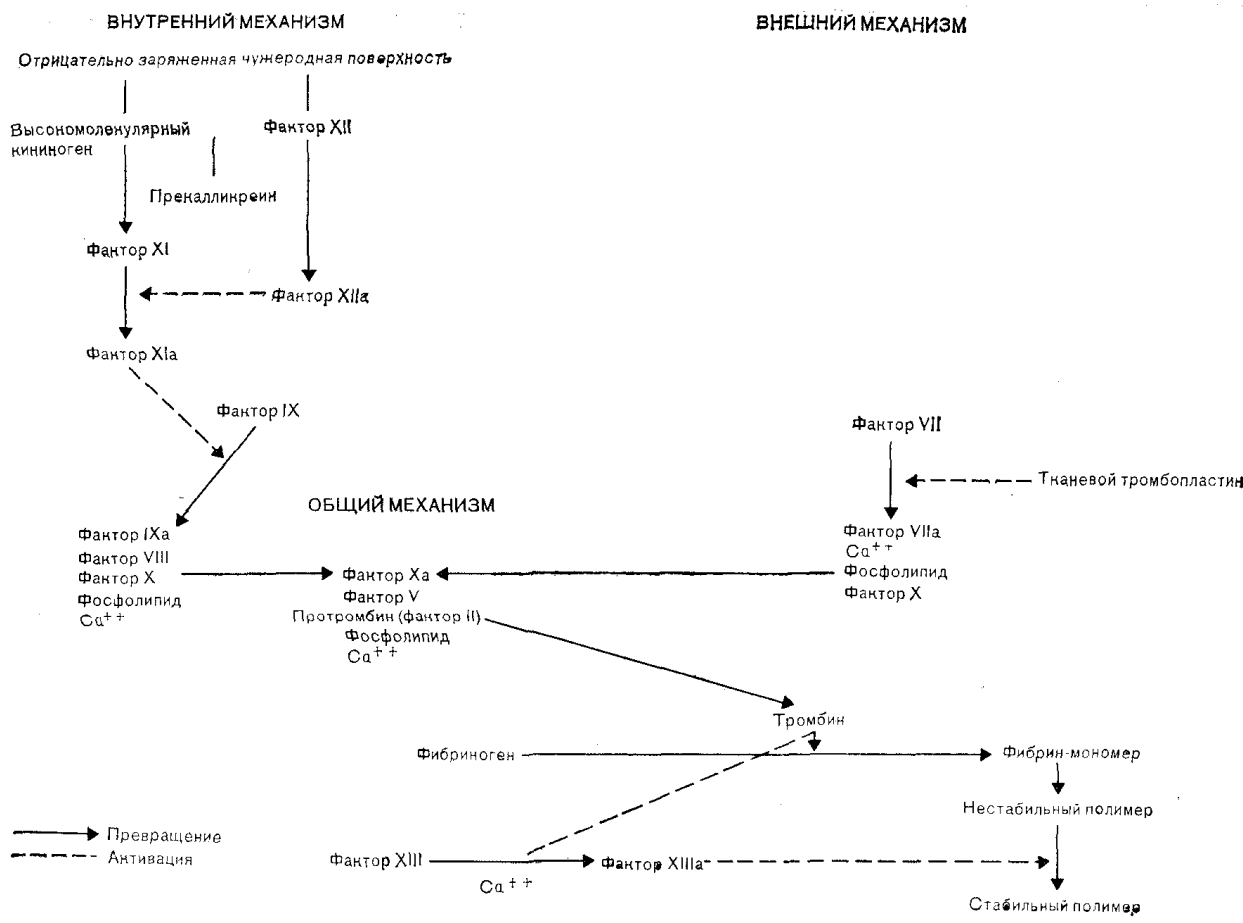


Рис. 9. Процесс свертывания крови.

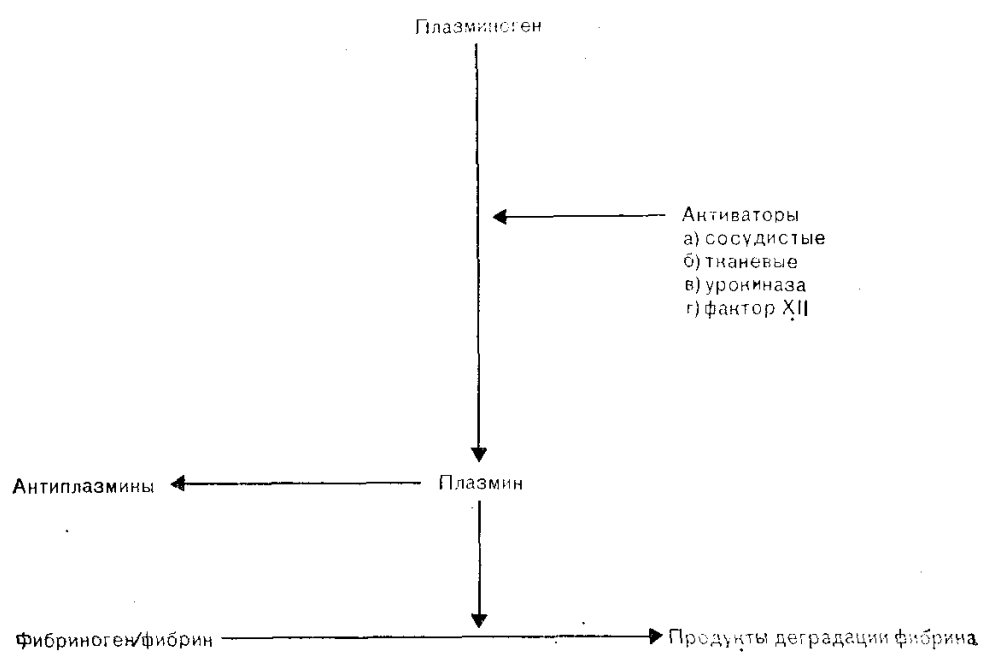


Рис. 10. Фибринолитическая система [Caffney, 1981].

Активация описанного выше механизма гемостаза должна ограничиваться зоной начального повреждения сосуда, после чего должно происходить заживление дефекта и восстановление целостности эндотелия. Лизис фибринового сгустка зависит от активации фибринолитической ферментной системы, которая схематически изображена на рис. 10.

Плазминоген циркулирует в крови в виде неактивного профермента и под действием различных активаторов превращается в активную сывороточную протеазу, плазмин. Существует несколько механизмов активации плазминогена.

Сосудистый активатор, который выделяется клетками сосудистого эндотелия в кровотоке, является основным физиологическим активатором; его выделение увеличивается под влиянием различных стимулов, в том числе закупорки венозных сосудов, действия вазоактивных веществ, физической нагрузки и гиперпирексии. Тканевый фактор, которым особенно богаты ткани матки и предстательной железы, в норме в кровоток не поступает, однако выделяется локально после обширной травмы и внесосудистого отложения фибрина. Клетки почечной паренхимы синтезируют и выделяют мочевой активатор, урокиназу, которая постоянно экскретируется с мочой и, вероятно, необходима для поддержания проходимости мочевыводящих путей. К числу других активирующих систем относится механизм, опосредованный фактором XII. Этот механизм включается вслед за активацией внутренней системы свертывания и взаимосвязан с одновременной активацией систем калликреин-кинин и комплемента [Stormorken, 1977].

Плазменные активаторы, содержание которых соответствует физиологическим уровням, быстро инактивируются антиактиваторами, а также распадаются в печени. Только в месте тромбообразования плазминоген превращается в плазмин в оптимальных количествах. Плазмин, попавший в общий кровоток, быстро инактивируется путем образования комплекса с антиплазминами [Collen, 1980]. Плазмин вызывает гидролиз фибрина до растворимых продуктов расщепления и приводит к постепенному растворению тромба.

Для предотвращения неконтролируемой активности в крови большого количества взаимосвязанных реакций, приводящих к образованию фибрина, существует мощная естественная система ингибиторов свертывания. Главным ингибитором тромбина является антитромбин III, который также ингибирует активированные факторы IXa, Xa, XIa, калликреин и плазмин [Seegers, 1978]. Гепарин присоединяется к антитромбину III и изменяет его молекулярную конфигурацию, благодаря чему резко усиливается ингибция тромбина и фактора Xa [Rosenberg, 1978]. Другими важнейшими ингибиторами тромбина являются  $\alpha_2$ -макроглобулин и  $\alpha_2$ -антитрипсин. Недавно описанный витамин K-зависимый белок, протеин C, инактивирует факторы V и VIII и таким образом, возможно, также предотвращает избыточное образование тромбина [Esmon, 1983]. По-видимому, активность обоих механизмов свертывания ограничивается не только этими ингибиторами, но и в определенной мере аутоконтролируется благодаря существованию систем обратной связи.

Тромбоциты не прилипают к неповрежденным эндотелиальным клеткам, а в последнее десятилетие показано, что эндотелиальные клетки играют важную роль в контроле процесса гемостаза [Thorpeirsson, Robertson, 1978]. Клетки сосудистого эндотелия синтезируют из арахидоновой кислоты простаглицлин, который при выделении в кровь вызывает местное расширение сосудов, а также является самым мощным ингибитором адгезии и агрегации тромбоцитов [Whittle, Moncada, 1983]. Простаглицлин, вероятно, не циркулирует в биологически активных количествах, а выделяется местно при напряжении сосудистой стенки или ее повреждении и служит средством контроля избыточной активации тромбоцитов. Связываясь со специфическими рецепторами на мембране тромбоцита, он активирует мембранную аденилатциклазу, благодаря чему возрастает количество цАМФ. Последний ингибирует агрегацию тромбоци-

тов, подавляя метаболизм арахидоновой кислоты и приток кальция в клетки. Эндотелиальные клетки также синтезируют активатор плазминогена, гепариноподобный антикоагулянт, и имеют индуцируемый тромбином рецептор для протеина С. Все эти механизмы контролируют взаимодействие между кровью и стенкой сосудов, способствуя сохранению целостности и проходимости сосудистого русла.

## **КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА**

Процесс гемостаза тщательно сбалансирован, благодаря чему быстро останавливается кровотечение, и не возникает несоответствующее физиологической потребности тромбообразование. Причины недостаточности гемостатических механизмов весьма многочисленны, поэтому полезно знать стандартизованные подходы к клинической и лабораторной диагностике любого нарушения гемостаза.

Начальная проблема состоит в том, чтобы определить, вызвано ли кровотечение местной причиной, например пептической язвой, или в его основе лежит нарушение системы гемостаза. Часто слабо выраженные нарушения проявляются только после травмы или местного повреждения. Любое нарушение свертывания крови может быть наследственным или приобретенным. Возможные механизмы его возникновения представлены в табл. 30.

**Таблица 30. Патогенез недостаточности гемостатических механизмов**

1. Тромбоцитопения
2. Нарушение функциональной активности тромбоцитов
3. Дефект кровеносных сосудов
4. Дефект фактора (ов) свертывания
5. Избыточный фибринолиз
6. Комбинированный дефект

Необходимо тщательно провести сбор клинического анамнеза и физикальное обследование, причем особое внимание следует уделять больным с полисистемным заболеванием, для того чтобы распознать любое проявление кровоточивости. В частности, признаками угрожающей недостаточности системы гемостаза нередко являются длительное просачивание крови после венепункции или постановки капельницы, выраженные петехии и внутрикожные кровоизлияния на участках тела, подвергающихся давлению, а также постоянная потеря крови через дренажные трубки. Часто предположение о причине кровотечения можно сделать на основании клинического обследования, однако для точной диагностики и определения тяжести любого нарушения необходимо провести лабораторные тесты.

Начать следует с простых скрининговых тестов, которые легко выполнимы и дают воспроизводимые результаты. Рекомендуемые скрининговые тесты перечислены в табл. 31. Перед интерпретацией полученных результатов следует ознакомиться со шкалой нормальных значений, принятой в данной лаборатории для результатов каждого теста. Если скрининговые тесты свидетельствуют о нарушении, то для точной идентификации и определения степени тяжести последнего необходимо провести специальные исследования, такие как определение факторов свертывания и иммунологических показателей или изучение агрегации тромбоцитов. Технические детали этих

тестов подробно описаны [Austen, Rhymes, 1975; Thompson, 1980].

**Таблица 31. Скрининговые тесты для выявления склонности к кровотечениям**

Для выявления нарушений тромбоцитов	<ul style="list-style-type: none"><li>• время кровотечения</li><li>• число тромбоцитов</li><li>• исследование свежеприготовленного мазка крови</li></ul>
Для выявления сосудистых нарушений	<ul style="list-style-type: none"><li>• время кровотечения проба со жгутом (проба Гесса)</li><li>• протромбиновое время</li></ul>
Для выявления коагуляционных нарушений	<ul style="list-style-type: none"><li>• активированное частичное тромбопластиновое время</li><li>• тромбиновое время</li><li>• определение содержания фибриногена</li></ul>

У большинства больных наследственные нарушения проявляются в детстве, при этом в семейном анамнезе имеются сведения о склонности к кровотечениям и избыточных кровопотерях после небольших операций, экстракции зубов или травмы. Однако слабо выраженные дефекты иногда проявляются только у взрослых, а изредка и у пожилых лиц, после незначительной травмы или оперативного вмешательства. При подозрении на наследственное нарушение гемостаза необходимо постараться обследовать других членов семьи, которые могут также оказаться носителями дефекта.

## **ТРОМБОЦИТАРНЫЕ НАРУШЕНИЯ**

Избыточное кровотечение, вызванное снижением количества циркулирующих тромбоцитов или нарушением их функций, обычно можно остановить путем длительного локального сдавливания. Как правило, кровотечение, обусловленное тромбоцитарными нарушениями, начинается сразу после повреждающего воздействия и будучи остановлено не возобновляется. Наоборот, при дефиците фактора свертывания кровотечение не удается остановить путем длительного сдавливания, и медленная, но постоянная потеря несвернувшейся крови и крупных рыхлых неполноценных сгустков фибрина продолжается. Кровотечение такого типа в классических случаях возникает через несколько часов после вызвавшей его травмы и без соответствующего лечения в тяжелых случаях продолжается, не ослабевая в течение долгого времени. Кровотечение, связанное с хирургическими вмешательствами (при нормальном состоянии гемостатической системы), обычно более выражено, характеризуется гораздо большей начальной скоростью кровопотери и никогда не бывает генерализованным.

Определение числа тромбоцитов в периферической крови и времени кровотечения – первоочередные лабораторные тесты для оценки участия тромбоцитов в гемостатическом процессе. Если результаты этих двух тестов находятся в пределах нормы, то почти наверняка наблюдаемое кровотечение не обусловлено тромбоцитарным нарушением. Границы нормальных значений количества тромбоцитов в периферической крови у взрослых лиц всех возрастов составляет  $150-400 \cdot 10^9/\text{л}$ . Раньше число тромбоцитов обычно подсчитывали с помощью фазово-контрастной микроскопии после соответствующего разведения цельной крови с добавленным антикоагулянтом. Однако разброс результатов этой довольно трудоемкой методики составляет  $\pm 15\%$ . Недавно появились автоматизированные приборы, которые подсчитывают тромбоциты с большей воспроизводимостью и го-

раздо быстрее, а также позволяют определять средний объем тромбоцита и общий тромбоцитокрит [Corash, 1983]. Однако при получении очень низких величин, меньше примерно  $20 \cdot 10^9/\text{л}$ , всегда необходимо проводить повторные подсчеты ручным методом, результаты которых следует подтверждать посредством изучения свежескрасшенного мазка периферической крови.

Хотя  $150 \cdot 10^9/\text{л}$  является нижним пределом нормального количества тромбоцитов, спонтанное кровотечение вследствие одной только тромбоцитопении вряд ли может возникнуть до тех пор, пока количество тромбоцитов не станет ниже  $50 \cdot 10^9/\text{л}$ , и обычно не происходит до падения этого показателя ниже уровня  $20 \cdot 10^9/\text{л}$ . Однако при наличии местной или генерализованной инфекции серьезное кровотечение может возникнуть и при более высоком содержании тромбоцитов. Спонтанные кровотечения при тромбоцитопении обычно начинаются со слизистых оболочек, особенно полости рта и десен; такие кровотечения усугубляются при несоблюдении гигиены полости рта. Первым проявлением могут быть также внутрикожные кровоизлияния вокруг зон местного избыточного давления, например на лодыжках при ношении носков с тугой резинкой или в месте наложения манжеты сфигмоманометра.

Существует несколько методов определения времени кровотечения. Все они состоят в измерении времени от момента нанесения стандартного повреждения кожи до остановки вызванного им кровотечения из мелких подкожных сосудов. При представлении результатов определения необходимо также приводить шкалу нормальных для данной лаборатории значений. Время кровотечения удлиняется при падении числа тромбоцитов ниже приблизительно  $100 \cdot 10^9/\text{л}$ ; удлинение времени кровотечения при нормальном или увеличенном содержании тромбоцитов может свидетельствовать об их функциональном дефекте. При уменьшении числа тромбоцитов ниже  $100 \cdot 10^9/\text{л}$  время кровотечения прогрессивно возрастает, причем значения времени кровотечения очень тесно коррелируют со степенью клинически определяемой кровоточивости [Harker, Slichter, 1972].

Тромбоцитопения может быть результатом сниженной выработки тромбоцитов в костном мозге, избыточной их утилизации или деструкции на периферии или массивной задержки в увеличенной селезенке. Аспирация или трепанобиопсия костного мозга позволяют оценить число и охарактеризовать форму мегакариоцитов. Снижение образования тромбоцитов вследствие уменьшения массы мегакариоцитов характерно для апластической анемии и злокачественной инфильтрации костного мозга при лейкозе или метастазах рака. В случае тяжелой мегалобластной анемии продукция тромбоцитов снижается не из-за уменьшения числа мегакариоцитов, а вследствие нарушения их способности образовывать тромбоциты, а также в результате повреждения механизма поступления тромбоцитов в кровоток. Увеличенной периферической утилизации или деструкции тромбоцитов сопутствует повышение продукции тромбоцитов из мегакариоцитов в костном мозге.

Избыточная утилизация наблюдается при диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови (ДВС-синдром). В этом случае постоянное тромбообразование с участием тромбоцитов вызывает тромбоцитопению вследствие неспособности костного мозга полностью компенсировать большой расход этих клеток. У пожилых лиц тромбоцитопения может развиваться после длительной гипотермии в результате секвестрации тромбоцитов в печени и высвобождения содержимого  $\alpha$ -гранул.

Увеличенная периферическая деструкция обусловлена иммунологическими механизмами. В таких ситуациях тромбоцитарная мембрана покрывается аутоантителами IgG, и происходит преждевременное разрушение тромбоцитов в результате их фагоцитоза макрофагами, главным образом в селезенке и печени. В настоящее время существует возможность выявлять такие антитела непосредственно на мембране тромбоцитов или в свободном виде в крови [McMillan, 1983]. Уровень сывороточных антител не является надежным индикатором тяжести и прогресс-

сирования заболевания. Более информативны сведения об уровнях антител, связанных с поверхностью тромбоцитов. Определение времени жизни тромбоцитов *in vivo* путем мечения их  $^{61}\text{Сг}$  или окисью  $^{111}\text{In}$  обнаруживает снижение кривых выживаемости. В норме время жизни тромбоцита в периферической крови составляет примерно 10 дней, но при тяжелой иммунной тромбоцитопении оно может уменьшаться до периода, составляющего лишь несколько часов.

Клинически различают три важнейшие формы иммунной деструкции тромбоцитов. Острая тромбоцитопения встречается у детей и обычно завершается в определенные сроки без лечения. Хроническая иммунная тромбоцитопения часто бывает первичной идиопатической и может встречаться в любом возрасте. Однако диагноз идиопатического варианта устанавливается методом исключения таких заболеваний, как системная красная волчанка и хронический лимфолейкоз, при которых также могут образовываться аутоантитела к тромбоцитам, реагирующие с каким-то, до сих пор неопознанным важным компонентом тромбоцитарной мембраны.

Третьей формой является лекарственная тромбоцитопения, при которой лекарственный препарат или один из его метаболитов соединяется с белком плазмы, образуя антиген. Диагностика этой формы основывается на трех критериях: исключение других причин, возможность провокации рецидива тромбоцитопении путем приема лекарства и демонстрация специфического эффекта данного лекарства на тромбоциты *in vitro* [Hackett et al., 1982]. Антитела, реагируя с указанным антигеном, образуют иммунный комплекс, который абсорбируется на поверхности тромбоцита, что приводит к преждевременному разрушению последнего. Отметим, что после прекращения приема вызвавшего тромбоцитопению препарата время жизни и количество тромбоцитов в последующие 10 суток постепенно возвращаются к норме.

Тромбоцитопения часто наблюдается у больных с бактериальными и вирусными инфекциями. Селективная деструкция тромбоцитов иногда происходит и в отсутствие явного ДВС-синдрома. Известно, что изолированная тромбоцитопения может быть обусловлена иммунными комплексами, состоящими из антител и бактериального или вирусного антигена, которые связываются с тромбоцитами, усиливая их деструкцию [Kelton et al., 1980]. Сходная деструктивная тромбоцитопения встречается при малярии.

Селезенка нормальных размеров, имеющая у взрослого человека массу 150–200 г, а у пожилого—около 50 г (вследствие атрофии), содержит около 30% всей массы тромбоцитов, которые свободно обмениваются с циркулирующим пулом. При патологическом увеличении селезенки пул находящихся в ней тромбоцитов значительно возрастает; в случае нарушения способности костного мозга выработать дополнительное количество тромбоцитов это приводит к развитию тяжелой тромбоцитопении.

О функциональном дефекте тромбоцитов следует думать в тех случаях, когда у больного с патологической кровоточивостью (кожа, слизистые оболочки) время кровотечения удлинено, несмотря на нормальное число тромбоцитов. При подозрении на наличие функционального дефекта для характеристики последнего необходимо провести более детальное обследование, включающее изучение агрегационной функции тромбоцитов с использованием в качестве стимуляторов агрегации АДФ, коллагена, ристоцетина и тромбина, электронно-микроскопическое исследование тромбоцитов, а также количественное определение в плазме продуктов метаболизма арахидоновой кислоты и белков плотных гранул [Thompson, 1980].

Такие нарушения могут быть первичными, обусловленными наследственной аномалией тромбоцитарной функции [Hardisty, 1983], однако у лиц пожилого возраста гораздо более вероятны вторичные нарушения, связанные с наличием другого патологического процесса или проводимой лекарственной тера-

пией [Rao, Walsh, 1983]. Заболевания, протекающие у пожилых с нарушением функции тромбоцитов, перечислены в табл. 32.

**Таблица 32. Болезни, протекающие у пожилых с нарушением функции тромбоцитов**

Миелопролиферативные заболевания  
Острый лейкоз  
Миелодиспластические синдромы  
Диспротеинемии  
Хроническая почечная недостаточность  
Хронические болезни печени  
Острая алкогольная интоксикация  
Цинга  
ДВС-синдром, связанный с продуктами деградации фибрина (фибриногена) (ПДФ)

Миелопролиферативные заболевания, включая истинную полицитемию, миелофиброз и эссенциальный тромбоцитоз, часто сопровождаются как кровотечениями, так и тромботическими нарушениями. Качественные дефекты тромбоцитов, наблюдаемые при этих заболеваниях, весьма гетерогенны [Waddell et al., 1981]. К ним относятся нарушения агрегации в ответ на стимуляцию АДФ, коллагеном, адреналином, ристоцетином и тромбином, нарушения метаболизма арахидоновой кислоты, резистентность к ингибиторам агрегации  $PGD_2$  и  $PGI_2$ , а также аномалии тромбоцитарной мембраны, включая дефицит в ней гликопротеинов. Многие исследователи пытались обнаружить связь между тромботическими осложнениями. Однако корреляции между нарушением той или иной функции тромбоцитов и выраженностью заболевания установить не удалось. Обычно лечение миелодепрессивными препаратами, иногда в комбинации с кровопусканием, частично устраняет клинические проблемы, связанные с кровотечениями и тромбозом, что может быть обусловлено коррекцией функциональных дефектов тромбоцитов.

Чрезмерная кровоточивость у больных острым лейкозом и предлейкозными состояниями, включая миелодиспластические синдромы, обычно сочетается с глубокой тромбоцитопенией, однако сообщалось и об изолированных нарушениях агрегации и дегрануляции тромбоцитов, которым сопутствовали тяжелые кровотечения [Russel et al., 1979].

Ряд гемостатических нарушений описан у больных с диспротеинемиями и IgA-миеломой. Эти аномалии включают удлинение времени кровотечения, нарушения тромбоцитарной адгезии и агрегации. По-видимому, между концентрацией парапротеина и тромбоцитарными аномалиями существует выраженная корреляция, возможно также, что эти аномалии обусловлены обволакиванием тромбоцитарной мембраны парапротеином. Плазмаферез, снижая уровень парапротеина, обычно устраняет нарушения функций тромбоцитов [Furie, 1982].

Уремия часто сопровождается кровотечениями, обусловленными нарушением функций тромбоцитов. Эти нарушения, по-видимому, многофакторны, их частично удается устранить посредством диализа. Высказывалось предположение, что накопление некоторых метаболитов, возможно фенолокислот и гуанидильантарной кислоты, приводит к тому, что эти метаболиты, покрывая мембрану тромбоцита, нарушают его функции. Однако диализ не всегда сокращает время кровотечения; кроме того, есть данные, что какой-то плазменный фактор может стимулировать избыточный синтез и выделение простаглицина сосудистой стенкой [Remuzzi et al., 1978]. Показано, что вливание криопреципитата приводит к устранению кровоточивости, однако механизм этого эффекта не установлен [Janson et al., 1980].



Нарушения агрегации тромбоцитов и удлинение времени кровотечения встречаются у больных с хроническими заболеваниями печени. Такие нарушения очень часто наблюдаются у алкоголиков, у которых однократный прием большого количества этанола может вызвать тромбоцитопению, связанную с токсическим повреждением мегакарицитов, а также нарушения метаболизма арахидоновой кислоты и повреждение стабильности тромбоцитарной мембраны [Cowan, 1980]. У больных с ДВС-синдромом и тромбоцитопенией также имеются функциональные изменения тромбоцитов, обусловленные, вероятно, блокадой продуктами протеолитического расщепления фибриногена/фибрина (фрагменты X, Y, D и E) участков связывания фибрина на тромбоцитарной мембране [Orloff, Michaeli, 1976].

Список фармакологических препаратов, способных вызывать нарушения функции тромбоцитов, весьма обширен [Packham, Mustard, 1977]; лекарства, по-видимому, являются наиболее частой причиной тромбоцитарных дисфункций у людей пожилого возраста. Многие из лекарств в высоких дозах или при передозировке могут вызывать тяжелые кровотечения, а в обычных дозах усиливают другие нарушения системы гемостаза. Наиболее важные в клиническом отношении лекарства перечислены в табл. 33.

Аспирин (ацетилсалициловая кислота) необратимо ацетилирует тромбоцитарную циклооксигеназу, блокируя тем самым синтез тромбоксана  $A_2$ . Даже сравнительно небольшая доза (300 мг) значительно удлиняет время кровотечения, причем этот эффект сохраняется в течение последующих 3–4 суток, пока в кровь не поступит достаточное количество вновь образованных из мегакарицитов костного мозга тромбоцитов с неингибированным ферментом. Аспирин блокирует также циклооксигеназную активность сосудистой ткани, уменьшая синтез и выделение простаглицина. Однако такой эффект вызывают большие дозы аспирина, а длится он короче – от 12 до 24 ч. Поскольку у пожилых лиц способность сосудистой ткани синтезировать простаглицин и без того снижена, больные, принимающие даже небольшие дозы аспирина, подвержены желудочно-кишечным кровотечениям и весьма предрасположены к развитию других осложнений, проявляющихся кровопотерей. Другие нестероидные противовоспалительные препараты, такие как индометацин и бутадион, ингибируют циклооксигеназную активность обратимо, обычно этот эффект менее выражен и исчезает примерно через 4 ч после элиминации препарата из крови.

**Таблица 33. Лекарственные средства, нарушающие функции тромбоцитов**

Вещества, стабилизирующие мембрану

- α-антагонисты
- β-блокаторы
- местные анестетики (новокаин)
- антигистаминные средства
- трициклические антидепрессанты

Вещества, нарушающие синтез простаноидов

- ацетилсалициловая кислота
- нестероидные противовоспалительные препараты
- кортикостероиды

Антибиотики

- пенициллин
- цефалоспорины

Вещества, увеличивающие содержание цАМФ

- дипиридамол
- эуфиллин
- простаноиды

Прочие вещества

- гепарин
- декстраны
- этанол
- фенотиазин
- клофибрат

Пенициллин и цефалоспорины при введении в больших дозах, а также в случае наличия у больного почечной недостаточности могут вызывать повышенную кровоточивость. Эти антибиотики и близкие к ним препараты (карбоциллин, ампициллин, тикарциллин, пиперциллин, мезлоциллин и латамофекс) покрывают мембрану тромбоцита и препятствуют связыванию тромбоцитарных активаторов, таких как АДФ и адреналин, со специфическими мембранными рецепторами, подавляя тем самым стимуляцию тромбоцитов [Smith, Lipsky, 1983].

Лечение больных с тромбоцитопенией или приобретенным функциональным нарушением тромбоцитов определяется выраженностью клинических проявлений кровоточивости. В процессе лечения необходимо преследовать две главные цели. Первая – устранение или коррекция первопричины дефекта. Понятно, что в ряде случаев коррекция основного заболевания приведет к исчезновению кровоточивости. Примерами могут служить гемодиализ при хронической почечной недостаточности и плазмаферез при диспротеинемиях. Вторая цель – введение продуктов крови, в частности тромбоцитарного концентрата, для безотлагательного устранения кровотечения, с тем чтобы выиграть время для лечения основного заболевания.

Для устранения кровоточивости у больных с тромбоцитопенией достаточно довести содержание тромбоцитов до  $40\text{--}60\cdot 10^9/\text{л}$ . Такой эффект достигается при введении одной дозы тромбоцитарного концентрата на 10 кг массы тела пациента [Menitove, Aster, 1983]. Больным с массивной спленомегалией, септицемией или ДВС-синдромом могут потребоваться большие дозы. Эффективность каждого вливания можно оценить при подсчете числа тромбоцитов спустя 1 и 24 ч после вливания, а также в ходе клинического наблюдения за каждым случаем кровотечения. Один из спорных вопросов состоит в том, стоит ли вводить поддерживающую дозу тромбоцитов с профилактической целью больным с тромбоцитопенией, у которых уровень тромбоцитов ниже  $20\cdot 10^9/\text{л}$ , но кровотечений нет. Я бы рекомендовал вводить тромбоциты, если ожидаемый период тромбоцитопении составляет всего несколько дней или если он совпадает с инвазивной или хирургической манипуляцией. Вместе с тем пожилым больным я бы советовал вводить тромбоциты только при тяжелых кровотечениях. Точно также больным с функциональными нарушениями тромбоцитов тромбоцитарные концентраты следует вливать при серьезных кровотечениях, и за эффективностью таких вливаний можно следить по укорочению времени кровотечения.

У больных с иммунной тромбоцитопенией введение тромбоцитов обычно неэффективно. Вместе с тем по жизненным показаниям такое введение может быть полезным в сочетании с иммунодепрессивными препаратами, внутривенным введением человеческого гамма-глобулина, обменным переливанием плазмы и спленэктомией [Rosse, 1983]. Стероидная терапия снижает скорость разрушения покрытых антителами тромбоцитов ретикулэндотелиальной системой. При некоторых неиммунных вариантах тромбоцитопении стероиды могут также снижать зависящую от тромбоцитов кровоточивость, возможно, посредством укрепления сосудистой стенки.

## **НАРУШЕНИЯ СВЕРТЫВАНИЯ**

Результаты трех основных лабораторных скрининговых тестов, используемых для изучения системы коагуляционного гемостаза, обычно позволяют предположительно определить природу любого нарушения. Значение каждого теста приведено в табл. 34. Такой показатель, как активированное частичное тромбопластиновое время, позволяет с большей чувствительностью выявлять аномалии факторов XII, XI, IX и VIII, чем аномалии других факторов общего механизма свертывания; как

и протромбиновое время, этот показатель менее всего годится для выявления дефицита фибриногена (фактора I). Если удлинение частичного тромбoplastинового времени регистрируется при повторной постановке теста со смесью 1:1 плазмы больного и нормальной плазмы, то полученные результаты позволяют установить, обусловлена ли эта аномалия дефицитом того или иного фактора или наличием его ингибитора, обычно IgG-антител, инактивирующего один из белков системы свертывания. Дефицит фактора в значительной мере устраняется при добавлении нормальной плазмы, тогда как в случае присутствия ингибитора удлинение времени свертывания мало поддается коррекции. Природу и степень выраженности дефицита необходимо уточнить с помощью специфических методов, основанных на биологических и иммунологических свойствах соответствующих факторов.

Дефекты фактора свертывания могут быть обусловлены несколькими причинами. Возможны снижение или полное отсутствие синтеза белка свертывающей системы, или выработка качественно измененных молекул, у которых дефектна только биологически активная часть. Причинами дефицита могут быть избыточная периферическая утилизация или потеря; кроме того, циркулирующие антитела и ингибиторы могут инактивировать факторы свертывания. Все факторы свертывания, за исключением фактора VIII, синтезируются в печени. Антиген, связанный с фактором VIII (VIII: Rag, factor VIII related antigen), синтезируется в клетках сосудистого эндотелия и мегакариоцитах и присутствует в  $\alpha$ -гранулах циркулирующих тромбоцитов. В кровяном русле крупные полимеры белка VIII: Rag проявляют активность фактора Виллебранда (VIII: vWf). Прокоагулянтная часть молекулы фактора VIII (VIII: C) является отдельным белком, обладающим особыми иммунологическими свойствами (VIII: Cag), который соединяется с VIII: vWf в кровяном русле. Место синтеза VIII: C неизвестно.

**Т а б л и ц а 34. Чувствительность скрининговых тестов оценки системы коагуляционного гемостаза в выявлении дефицита факторов свертывания**

Тест	Выявляемые нарушения
Протромбиновое время	VIII, X, V, II, I
Частичное тромбoplastиновое время	XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I
Тромбиновое время	I, увеличение ПДФ, циркулирующий гепарин

**ВРОЖДЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ**

В большинстве случаев врожденные дефициты факторов свертывания диагностируются у детей или молодых взрослых лиц. Диагностика и лечение таких состояний детально описаны [Bloom, 1981]. Благодаря накоплению опыта лечения этих состояний и созданию новых препаратов крови среднюю продолжительность предстоящей жизни больных с врожденными нарушениями свертываемости удалось приблизить к нормальной, причем некоторые больные с тяжелыми дефицитами, особенно фактора VIII: C (гемофилия А) и фактора IX (болезнь Кристмаса), уже перешагнули шестидесятилетний рубеж [Rizza, Spooner, 1983].

## ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА К

Жирорастворимый витамин К необходим для синтеза в печени факторов II (протромбин), VII, IX и X. Природный витамин К синтезируется кишечными бактериями, а также присутствует в зеленых растениях. Поскольку он жирорастворим, то для его всасывания необходима желчь, а сам он в организме не накапливается.

Витамин К действует на пострибосомном уровне и обуславливает карбоксилирование глютаминовых остатков на N-конце молекулы белка [Brozovic, 1976]. Это позволяет факторам свертывания в присутствии ионов кальция связываться с фосфолипидной поверхностью и активировать следующий этап коагуляционного каскада. При дефиците витамина К в печени синтезируется аномальный белок, который не способен связываться с фосфолипидной поверхностью, хотя обладает теми же иммунологическими свойствами и аминокислотным составом, что и нормальный белок. Эти иммунологически выявляемые белки известны под названием PIVKA (protein induced by vitamin K absence or antagonism) – белок, индуцированный отсутствием витамина К или присутствием его антагониста, и могут сами по себе ингибировать свертывание крови.

Однако при заболеваниях печени, когда уменьшается синтез всех белков, PIVKA не образуются. При возникновении дефицита витамина К активность зависимых от него факторов свертывания снижается в соответствии с их периодом полужизни в кровяном русле (2–4 ч для фактора VII, 25 ч для фактора IX, 40 ч для фактора X и 60 ч для фактора II).

Нарушение всасывания витамина К наблюдается при obstructивной желтухе из-за того, что желчь не поступает в кишечник. Различные синдромы нарушения всасывания (спру, длительная диарея, муковисцидоз) и лечение большими дозами минерального масла также могут вызывать дефицит витамина К. Стерилизация содержимого кишечника приводит к падению выработки витамина К бактериями. Такое явление наблюдается у больных, получающих антибиотики для стерилизации толстой кишки перед операцией, а также при длительном парентеральном питании, сочетающимся с введением антибиотиков для стерилизации кишечника. В этих ситуациях вероятность развития тяжелого дефицита витамина К особенно велика у больных, которые ранее не получали полноценной пищи. В таких обстоятельствах дефицит легко устраняется внутривенным введением 10 мг витамина K<sub>1</sub> с недельными интервалами.

Пероральные антикоагулянты – производные кумарина и инандиона, вероятно, ингибируют участие витамина К в карбоксилировании на пострибосомном уровне глютаминовых остатков факторов II, VII, IX и X [Suttie, 1977]. Многие больные, принимающие пероральные антикоагулянты длительного действия, одновременно получают другие препараты, которые могут усиливать эффект антикоагулянтов или выступать в роли их антагонистов. В результате может возникать неустойчивое состояние, а при резком удлинении протромбинового времени неожиданно развиваются тяжелые кровотечения. От момента внутривенного введения витамина K<sub>1</sub> до начала синтеза биологически активных факторов проходит 6 ч. Поэтому для немедленной остановки острого кровотечения необходимо вливание свежезамороженной плазмы или концентрата протромбинового комплекса.

Некоторые психически неуравновешенные пациенты тайком принимают антикоагулянты. В анамнезе таких лиц, часто связанных с одной из околomedicalных профессий, есть сведения о перенесенных тромбозах. Несмотря на необъяснимое удлинение протромбинового времени и периодически возникающие кровотечения, эти люди категорически отрицают употребление каких-либо лекарств и идут на всяческие ухищрения для того, чтобы скрыть свой запас таблеток и продолжить их прием. В случае необходимости для подтверждения приема лекар-

ства можно определить его концентрацию в крови [Gover et al., 1976].

## **БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ**

Кровотечения – частые осложнения болезней печени. Поскольку время жизни факторов свертывания в крови гораздо короче времени жизни других белков, синтезируемых в печени, результаты лабораторных тестов, определяющих свертываемость крови и активность специфических факторов свертывания, дают наиболее точное представление о синтетической активности клеток печени. Первым снижается синтез витамина К-зависимых факторов, а при более тяжелом поражении печени падает уровень фактора V. Поскольку фактор V не зависит от витамина К, снижение его активности свидетельствует именно о недостаточности синтетической функции печени, а не о нарушении всасывания витамина К. Более тяжелые заболевания печени сопровождаются снижением уровня фибриногена, а в некоторых случаях наблюдается синтез аномальных молекул фибриногена, не способных полимеризоваться в фибрин. При острой печеночной недостаточности уровень фактора VII служит надежным прогностическим показателем. На небольших группах больных установлено, что все лица, у которых уровень фактора VII был ниже 8% нормы, умерли, а имевшие активность выше 8% – выжили.

В печени происходит также разрушение активированных факторов свертывания и фибринолитических ферментов. Недостаточное разрушение активированных факторов свертывания при болезнях печени может стать причиной диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром). Нарушение распада фибринолитических ферментов иногда приводит к избыточному фибринолизу. Удивительно, что при недостаточности печени часто растет уровень фактора VIII. Это обусловлено тем, что фактор VIII синтезируется вне печени, а вследствие повреждения печеночных клеток может нарушаться клиренс молекул активированного фактора VIII.

Тромбоцитопения нередко бывает обусловлена вторичным гиперспленизмом при циррозе и портальной гипертензии. Избыточное потребление алкоголя может подавлять продукцию тромбоцитов и вызывать их функциональные нарушения.

Массивная кровопотеря обычно бывает обусловлена желудочно-кишечными кровотечениями, связанными с портальной гипертензией. Устранение причины нарушения свертываемости, обеспечивающее временную коррекцию той или иной аномалии, может повысить шансы на восстановление функций печеночных клеток.

Вливания свежзамороженной плазмы и концентрата тромбоцитов устраняют на короткое время кровотечение, обусловленное первичными нарушениями свертывания крови. Введение концентратов протромбинового комплекса вместо свежзамороженной плазмы иногда вызывает тромбоэмболические осложнения из-за присутствия в препарате активированных факторов свертывания, поэтому его широкое применение нецелесообразно [Kasper, 1973].

## **ДИССЕМИНИРОВАННОЕ ВНУТРИСОСУДИСТОЕ СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ**

Развитие ДВС-синдрома является результатом внутрисосудистой активации системы свертывания крови с последующим генерализованным отложением измененного фибриногена и тром-

боцитов главным образом в микроциркуляторном русле. У большинства больных диффузное ДВС протекает бессимптомно, однако избыточный расход факторов свертывания и тромбоцитов можно выявить с помощью лабораторных тестов. Но иногда заболевание протекает достаточно тяжело, сопровождаясь генерализованным геморрагическим статусом и (или) недостаточностью того или иного органа вследствие тромбоза микрососудов. Почки наиболее чувствительны к ишемическому повреждению, тяжелые изменения вследствие ишемии могут возникать также в головном мозге, сердце и надпочечниках. ДВС-синдром может запускаться тремя основными механизмами [Cash, 1977]:

1. Стимуляция свертывания крови в результате выделения тканевых факторов в кровотоки. Это происходит после хирургической травмы, во время внутрисосудистого гемолиза или в процессе диссеминации злокачественной опухоли.

2. Индукция агрегации тромбоцитов, которая встречается при септицемии, вирусемии и иммунокомплексных болезнях, а также возникает под действием тромбина, образующегося в любом участке организма в результате активации свертывания.

3. Тяжелое повреждение эндотелия сосудистой стенки при обширных ожогах, распространенных васкулитах, инфекциях, длительной гипотензии, ацидозе и гипоксии, которое приводит к активации как внутреннего, так и внешнего механизмов свертывания крови.

По-видимому, более 60% клинических случаев ДВС-синдрома четко связаны с инфекцией, протекающей с септицемией, наиболее частыми возбудителями которой являются грамотрицательные бактерии, а также вирусы, микроскопические грибы, микобактерии туберкулеза и риккетсии. Частичная блокада фибрином микроциркуляторного русла, особенно в почках, может приводить к повреждению эритроцитов во время их прохождения через закупоренные сосуды. Нити фибрина образуют мелкоячеистое сито, проходя через которое эритроциты травмируются, что приводит к образованию измененных микроцитарных эритроцитов, их внутрисосудистому гемолизу и к развитию микроангиопатической гемолитической анемии.

При остром развитии ДВС-синдрома необходимо быстро получить точные данные лабораторных исследований. В идеале результаты скрининговых тестов должны быть готовы через 30 мин после поступления материала в лабораторию. Вся информация, необходимая для обнаружения истощения или расходования факторов свертывания и тромбоцитов, а также выраженности процесса, может быть получена путем определения тромбинового времени, протромбинового времени, содержания фибриногена, числа тромбоцитов и уровня гемоглобина. О нарушениях свидетельствуют удлинение тромбинового времени, гипофибриногенемия и тромбоцитопения. На основании полученных данных может быть начато лечение, а регулярное повторное проведение этих простых скрининговых тестов позволит контролировать динамику коагулопатии потребления. У больных снижается также уровень протромбина, факторов V и VIII, но определение активности факторов свертывания, за исключением уровня фибриногена, не имеет существенного значения при остром ДВС-синдроме. При уровне фибриногена ниже 1 г/л и числе тромбоцитов меньше  $100 \cdot 10^9$ /л можно с достаточной уверенностью говорить о коагулопатии потребления.

Вслед за активацией свертывающей системы и внутрисосудистым тромбозом обычно происходит локальное вторичное увеличение фибринолитической активности, приводящее к образованию плазмина, который постепенно расщепляет фибрин и фибриноген. Вторичный фибринолиз вызывает увеличение уровня циркулирующих комплексов фибрина и продуктов его деградации. Благодаря применению коммерческих тест-наборов определение продуктов деградации фибриногена/фибрина (ПДФ) превратилось в быструю скрининговую методику. При остром ДВС-синдроме содержание ПДФ обычно превышает 100 мкг/мл. Однако у некоторых больных с тяжелым ДВС-синдромом уровень ПДФ не увеличивается из-за ингибции процесса фибринолиза. Прогноз у таких больных неблагоприятен вследствие необратимого по-

ражения органов. Тромбиновое время удлинено по причине дефицита способного к свертыванию фибриногена, увеличения уровня действующих как антикоагулянты ПДФ или наличия циркулирующего гепарина. На практике тромбиновое время отражает клиническое значение увеличенного содержания ПДФ и низкого уровня фибриногена. Удлинение тромбинового времени более чем вдвое по сравнению с контрольным указывает на угрозу возникновения кровотечения.

Подходы к лечению острого ДВС-синдрома крайне противоречивы. В последнее время разные авторы отстаивают несколько существенно различающихся концепций. Прежде всего необходимо устранить, если это вообще возможно, факторы, способствующие развитию ДВС. В частности, все антибиотики следует вводить внутривенно, необходимо энергично бороться с шоком для предотвращения сосудистого стаза. Если кровотечения настолько серьезны, что делают обоснованной заместительную терапию, необходимо вводить концентрат тромбоцитов, свежзамороженную плазму и криопреципитат, содержащий также и фибриноген. Из-за опасности усиления кровотечения не следует применять препараты, увеличивающие объем циркулирующей крови, например декстраны, однако белковые фракции человеческой плазмы, содержащие 5% альбумина, можно вводить без опасения. Не следует также применять из-за потенциальной опасности развития тромбозов различные концентраты фактора IX и препараты фибриногена. Избыточное введение фибриногена и тромбоцитов может приводить к быстрому их потреблению и дальнейшему усилению тромбоза микрососудов. Необходимо регулярно повторять основные лабораторные скрининговые тесты и на основании динамики тромбинового времени, содержания фибриногена и сывороточного уровня ПДФ решать вопрос о необходимости заместительной терапии. Особенно противоречивы мнения об использовании при ДВС-синдроме гепарина. В литературе много сообщений как об улучшении, так и о значительном ухудшении состояния больных после применения этого вещества. Я рекомендую использовать гепарин только в случае, если заместительная терапия не привела к улучшению состояния больных с тяжелым кровотечением и (или) тромбозом. У себя в клинике мы начинаем с длительного внутривенного вливания небольшой дозы препарата – 500 ЕД/ч, увеличивая дозу каждый час на 500 ЕД в случае, если состояние больного или лабораторные показатели не улучшаются.

Острый ДВС-синдром сопровождается снижением уровня антитромбина III, что может сделать лечение гепарином сравнительно неэффективным. Вливание антитромбина III или комплекса антитромбин III-гепарин вполне может оказаться эффективным методом лечения тяжелого ДВС-синдрома.

## **ПРОБЛЕМЫ, СВЯЗАННЫЕ С ПЕРЕЛИВАНИЕМ КРОВИ**

Геморрагические явления могут развиваться вслед за быстрым переливанием с заместительной целью большого количества консервированной крови [Collins, 1976].

В консервированной крови, хранившейся свыше 24 ч, отсутствуют функционирующие тромбоциты, концентрация факторов V и VIII снижается примерно до 10%, а фактора XI – до 20%. Если объем перелитой крови примерно равен объему крови пациента, то у него вследствие разведения может развиваться выраженная тромбоцитопения и дефицит факторов свертывания. Для коррекции этих изменений необходимо вливать тромбоцитарную массу и свежзамороженную плазму или концентраты факторов свертывания.

Консервированная кровь может также усилить ДВС-синдром вследствие частичной активации факторов свертывания во время хранения крови и выделения в нее тромбопластинов из разрушенных тромбоцитов, лейкоцитов и эритроцитов. Есть

сведения, что массивные переливания крови могут нарушать функциональную активность собственных тромбоцитов реципиента.

Изредка тяжелая посттрансфузионная тромбоцитопения возникает примерно через неделю после переливания крови. Это проходящее без лечения состояние обусловлено образованием антител к антигенам перелитых тромбоцитов и вторичной деструкцией собственных тромбоцитов больного вследствие прикрепления к ним комплексов антиген-антитело.

Введение после тяжелой кровопотери декстранов или оксиэтилкрахмала в качестве препаратов, увеличивающих объем циркулирующей крови, может быть причиной нарушения механизмов гемостаза. Вливание любых коллоидных плазмозаменителей вызывает гемодилюцию, а даже небольшие дозы низкомолекулярных декстранов ингибируют функциональную активность тромбоцитов, причем этот эффект достигает максимума примерно через 4 ч после вливания. Более высокие дозы блокируют фактор VIII, вызывая развитие приобретенного синдрома Виллебранда, а также подавляют фибринолитическую систему, что проявляется в замедлении фибринолиза. Факторы свертывания повреждаются также и при введении декстранов с большей молекулярной массой, в результате чего удлиняется время свертывания крови. Вместе с тем различные растворы желатина, даже при применении в очень больших дозах, не оказывают никакого влияния на процесс свертывания крови.

## **ПРИОБРЕТЕННЫЕ ИНГИБИТОРЫ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ**

У пожилых лиц встречаются две основные группы ингибиторов факторов свертывания. К первой группе относятся ингибиторы, специфически направленные против одного фактора свертывания. Чаще всего встречается ингибитор фактора VIII: C, однако сообщалось также об ингибиторах факторов VIII: vWf, IX, V, XI, XII и XIII. Ко второй группе относится антикоагулянт волчаночного типа с плохо охарактеризованной специфичностью, который ингибирует реакции свертывания, протекающие на фосфолипидных поверхностях.

Специфические ингибиторы фактора VIII: C встречаются у людей пожилого возраста и могут быть идиопатическими или связанными с аутоиммунными заболеваниями, в частности ревматоидным артритом. Эти ингибиторы являются IgG-иммуноглобулинами, а их свойства совпадают со свойствами ингибиторов, которые обнаруживаются у 5–10% больных гемофилией. У больного, не страдающего гемофилией, заболевание начинается с выраженной кровоточивости, проявляющейся в виде синяков и желудочно-кишечных кровотечений. Подтверждением диагноза служит обнаружение удлинения активированного частичного тромбопластинового времени, которое не удается скорректировать добавлением нормальной плазмы или фактора VIII. Специфический тест позволяет определить количество ингибитора фактора VIII, а его результаты отражают эффективность проводимого лечения. Некоторые ингибиторы исчезают спонтанно, но у большинства больных возникают серьезные кровотечения, требующие медицинской помощи. Для остановки острого кровотечения прибегают к вливанию через 8-часовые интервалы больших доз концентрата фактора VIII. В случае неудачи проводят обменное переливание плазмы и вливание концентрата активированного фактора IX. У пожилых больных более успешной бывает иммунодепрессивная терапия с применением стероидов, азатиоприна и циклофосфана, которая приводит к постепенному снижению концентрации ингибитора и прекращению кровотечения.

Приобретенная повышенная кровоточивость, сходная с наследственной формой болезни Виллебранда, иногда сопровождается парапротеинемией, аутоиммунные и лимфопролиферативные



заболевания. У таких больных, имеющих антитела к фактору VIII: vWf, возникающие кровотечения следует купировать вливаниями криопреципитата. Приобретенные ингибиторы других факторов свертывания встречаются очень редко [Brozovic, 1981].

Неспецифический антикоагулянт волчаночного типа обнаруживается примерно у 10% больных системной красной волчанкой и сходными аутоиммунными заболеваниями. О присутствии этого ингибитора говорит удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, не корригируемое нормальной плазмой, и незначительное удлинение протромбинового времени, которое возрастает непропорционально степени разведения тромбопластина [Shapiro, Thiagarajan, 1982]. Как ни странно, у этих больных практически никогда не бывает сильных кровотечений, но наблюдается склонность к тромбообразованию [Carreaset al., 1981].

## **СОСУДИСТЫЕ БОЛЕЗНИ**

О сосудистом дефекте обычно следует думать в тех случаях, когда кровотечение ограничено кожей и слизистыми оболочками, а стандартные лабораторные скрининговые тесты дают нормальные результаты. Проба Гесса со жгутом обычно положительна, а время кровотечения иногда увеличено. Кровоточивость, как правило, минимальна и характеризуется тенденцией к образованию синяков и спонтанным кровотечениям из мелких сосудов. У пожилых такое состояние наблюдается часто. Причиной его является дефект сосудистой стенки вследствие ее структурной неполноценности или повреждения, обусловленного воспалительным или иммунным процессом. Может нарушаться и окружающая сосуд соединительная ткань.

Наследственная геморрагическая телеангиэктазия передается по аутосомно-доминантному типу. Это единственное наследственное заболевание, проявляющееся повышенной частотой и выраженностью кровотечений в пожилом возрасте. У этих больных имеются множественные телеангиэктазии, представляющие собой аномальные расширения капилляров и артериол и обычно обнаруживаемые на слизистых оболочках и коже вокруг носа и рта. При надавливании ангиэктазии бледнеют. С возрастом их количество увеличивается, и они легко кровоточат из-за истончения сосудистой стенки и ее слабой сократительной способности, вследствие чего возникает склонность к длительным кровотечениям. Для остановки кровотечения прибегают к локальному сдавливанию, но если при носовом кровотечении это не помогает, то для его остановки можно назначить эстрогены или прибегнуть к прижиганию слизистой оболочки. Постоянные кровотечения из слизистой оболочки усиливают хронический дефицит железа, а упорные желудочно-кишечные кровотечения контролировать бывает очень трудно.

Наиболее частой причиной повышенной кровоточивости у пожилых бывает сенильная пурпура, которая в той или иной степени выражена у 30–40% госпитализируемых пациентов старше 70 лет. Это доброкачественное состояние, которое характеризуется спонтанным появлением на разгибательной поверхности предплечий и кистей рук, а также на лице и шее пятен кровоизлияний [Forbes, Prentice, 1981]. Эти пятна имеют тенденцию к слиянию, придавая коже красновато-фиолетовую окраску, которая сохраняется несколько недель, зачастую оставляя после себя коричневую пигментацию. Эти кровоизлияния возникают вследствие того, что мелкие капилляры кожи лишаются поддерживающего каркаса субэндотелиальных коллагеновых волокон, которые атрофируются в процессе старения. Кроме того, утрачиваются обладающие поддерживающей функцией подкожный жир и эластические волокна, из-за чего сосуды становятся очень хрупкими и через их стенку после самых осторожных прикосновений начинает легко просачиваться кровь. Сходные кровоизлияния наблюдаются при синдроме Кушинга и после

приема больших доз стероидов; стероиды вызывают также атрофию соединительной ткани кожи. При генерализованной пурпуре важно исключить любые иные дефекты гемостатической системы и избегать назначения стероидов, которые могут усилить склонность к кровоизлияниям. Специфического лечения нет. Больные должны избегать травм и полноценно питаться. У больных с тяжелой недостаточностью питания и у лиц, злоупотребляющих алкоголем, заболевание может проявляться кровоточивостью десен, кожными перифолликулярными кровоизлияниями, а также генерализованной пурпурой, обусловленными дефицитом витамина С. Такой дефицит вызывает нарушение образования коллагена, из-за чего кожные капилляры становятся более хрупкими, а также приводит к изменениям функциональных свойств тромбоцитов, что тоже способствует возникновению кровотечений. Описанные состояния легко корригируются заместительной терапией витамином С.

Повреждения сосудистого эндотелия могут быть связаны с инфекциями, реакциями на лекарственные препараты и анафилактикоидной пурпурой (болезнь Шенлейна–Геноха). На стадии септицемии или виремии различные инфекционные агенты могут вызывать пурпуру в результате прямого поражения эндотелия аутоиммунным процессом или токсинами. У людей пожилого возраста возбудителями инфекций чаще всего бывают менингококки, стрептококки и сальмонеллы. Самые разные лекарства могут вызывать васкулит, при котором пурпура возникает вследствие повышения сосудистой проницаемости. Доказательством этиологической роли того или иного лекарства в развитии васкулита служит положительный кожный тест. Изредка у пожилых пациентов встречается анафилактикоидная пурпура, обусловленная развитием реакции гиперчувствительности, которая сопровождается воспалительными изменениями мелких сосудов. Сосудистая пурпура может быть проявлением диспротеинемий, включая макроглобулинемию, криоглобулинемию, множественную миелому и амилоидоз. При этих заболеваниях аномальные белки пропитывают эндотелий и периваскулярные ткани, что приводит к повышению сосудистой проницаемости.

Изредка у пожилых лиц подкожные кровоизлияния возникают без видимой причины. В таких случаях следует всегда помнить о том, что пожилые лица с нарушениями психики могут наносить себе повреждения и о том, что родственники или другие люди из близкого окружения могут дурно обращаться с такими больными.

## **ИЗБЫТОЧНЫЙ ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ФИБРИНОЛИЗ**

В определенных условиях в кровь выделяются избыточные количества активатора плазминогена, в результате чего развивается повышенная кровоточивость. Вначале такое состояние проявляется в виде нарастающего кровотечения из травмированных участков, послеоперационных ран и пунктированных вен. В тяжелых случаях и при отсутствии необходимого лечения развивается генерализованная недостаточность системы гемостаза. Вследствие избытка активатора, плазминоген превращается в плазмин, который до инактивации его антиплазминами расщепляет факторы свертывания. Большие количества тканевого активатора могут выделяться при обширных повреждениях тканей вследствие ожогов, операций (особенно операций на предстательной железе) и у больных с диссеминированными злокачественными опухолями. Активаторы плазминогена инактивируются в печени, однако при ее хроническом заболевании нарушение инактивации также может быть причиной повышенной кровоточивости. Тромболитическая терапия с применением вливания стрептокиназы или урокиназы при острых тромбозах может вызывать кровотечения (обычно в местах кожных разрезов и венепункций). Такое осложнение возникает примерно у 25% больных, и в случае тяжелых кровотечений

приходится прерывать лечение. Оба препарата превращают пламиноген в пламин. Избыточный фибринолиз распознают по удлинению тромбинового времени вследствие снижения уровня фибриногена и повышения содержания ПДФ. Время лизиса эуглобулиновых ступтков, которое является мерой фибринолитического потенциала плазмы больного, падает значительно ниже нормы.

Локальное выделение избыточного количества активатора может происходить в почках или мочеполовом тракте и быть причиной хронической кровопотери. Антифибринолитические препараты, такие как  $\epsilon$ -аминокапроновая кислота, являются ингибиторами активации пламиногена. Показана эффективность этих препаратов при лечении кровотечений, обусловленных избыточным фибринолизом, особенно у больных с кровотечениями из мочеполового тракта или перенесших операцию на предстательной железе.

*Дж. Р. Леклерк, Р. Халл, Дж. Хирш. (J. R. LeClerk, E. Hull, J. Hirsh)*

## **ГЛАВА 10**

# **КЛИНИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗАХ**

### **ВВЕДЕНИЕ**

Венозные тромбозы являются очень важной проблемой в гериатрической практике из-за их широкой распространенности, а также вследствие особенностей течения, диагностики, профилактики и лечения этих состояний у пожилых пациентов.

Высокая частота венозных тромбозов у пожилых объясняется тем, что возраст сам по себе [Hksh et al., 1918b; Coon, Collier, 1959] – важный фактор риска. Кроме того, самостоятельными факторами риска развития венозных тромбозов являются такие заболевания, как застойная сердечная недостаточность, злокачественные новообразования и переломы бедренной кости, частота которых среди пожилых людей довольно высока,

Прямые последствия венозных тромбозов у пожилых лиц могут быть более серьезными из-за снижения функциональных возможностей сердечно-сосудистой и дыхательной систем, вследствие чего пациенты преклонного возраста тяжелее переносят даже небольшие эмболии легочной артерии.

Клинический диагноз венозного тромбоза может оказаться особенно сложным у пожилых пациентов со спутанным сознанием или такими сопутствующими болезнями, как хроническое обструктивное заболевание легких, застойная сердечная недостаточность, паралитический инсульт с отеком ног или перелом бедренной кости, так как они способны маскировать некоторые проявления тромбоза. Помимо этого, возможны затруднения при проведении неинвазивного обследования неконтактных пациентов, а инвазивные процедуры (например, ангиография легких) могут оказаться невыполнимыми у очень ослабленных больных.

Профилактика венозных тромбозов особенно сложна у пожилых пациентов с переломом бедренной кости [Hirsh, Salzman, 1982].

Наконец, существуют данные об увеличении риска кровотечения у пожилых больных, длительно принимающих антикоагулянты, а также у женщин пожилого возраста, получающих внутривенные вливания гепарина [Vieweg et al., 1970].

Несмотря на эти трудности, последнее десятилетие отмечено заметными успехами в лечении венозных тромбозов как у молодых, так и у пожилых лиц. Важные достижения в создании диагностической техники и методов клинического обследования [Hull, 1981] дали клиницистам возможность получать надежную информацию, которая служит основой рационального подхода к диагностике, предупреждению и лечению венозных тромбозов.

В этой главе мы рассмотрим вопросы диагностики, профилактики и лечения тромбоза и его последствий, включая острый тромбоз глубоких вен, острый рецидив тромбоза глубоких вен, посттромбофлебитический синдром, тромбоневроз и эмболию легочной артерии.

## **ДИАГНОСТИКА ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН**

### **Клиническая диагностика**

Теперь общепризнано, что клиническая диагностика тромбоза глубоких вен неточна [Hirsh et al., 1981c, Hirsh, 1982]. По многочисленным данным, почти у 50% пациентов с клиническими признаками тромбоза глубоких вен не подтверждается наличие этого состояния при обследовании с помощью точных объективных методов [Hirsh et al., 1981c]. Неспецифичность клинической диагностики обусловлена тем, что ни один из симптомов венозного тромбоза (табл. 35) не является уникальным для данного состояния и все они могут быть обусловлены нетромботическими нарушениями (например, паникулитом, разрывом кисты Бейкера). Чувствительность методов клинической диагностики невелика, поскольку многие потенциально опасные венозные тромбы не закупоривают сосуд и не сопровождаются воспалением сосудистой стенки или окружающих периваскулярных тканей, вследствие чего клинические проявления таких тромбов слабо выражены или отсутствуют вовсе. Таким образом, у пациентов со сравнительно незначительной симптоматикой могут иметь место крупные обширные тромбы.

**Таблица 35. Клинические проявления венозного тромбоза**

Клинический признак	Механизм
Боль и повышенная чувствительность	Воспаление сосудов и периваскулярных тканей, растяжение вены
Отек	Закупорка вены и воспаление
Расширение вены	Увеличение венозного давления
Изменение цвета	
бледность	Артериальный спазм
цианоз	Застойная аноксия вследствие нарушенного венозного оттока
краснота	Воспаление сосудов и периваскулярных тканей
Пальпируемый тяж	Тромбоз вены или утолщение венозной стенки

По этим причинам более нельзя основывать тактику ведения больных с тромбозом глубоких вен только на клинической диагностике.

## Диагностика с помощью объективных методов

В последние годы объективные методы заняли место клинического обследования в качестве стандартной диагностики тромбоза глубоких вен [Hirsh, 1982]. К имеющимся в распоряжении врача объективным методам диагностики, получившим адекватную оценку, относятся восходящая флебография [Hull et al., 1977; 1981a], импедансная плетизмография (ИПГ) [Hull et al., 1976, 1977; Taylor et al., 1980], ультразвуковая диагностика [Evans, 1971; Holmes, 1973; Sigel et al., 1972; Strandness, Summer, 1972; Barnes et al., 1972] и тест с меченым фибриногеном (сканирование нижних конечностей после введения фибриногена, меченного  $^{125}\text{I}$ ) [Hull et al., 1977, 1981a]. Выбор объективного метода зависит от того, требуется ли выявить субклинический тромбоз у индивидуума, относящегося к группе высокого риска, или подтвердить диагноз тромбоза глубоких вен, заподозренный клинически.

### Флебография

Восходящая флебография — общепризнанный эталонный метод диагностики тромбоза глубоких вен [Hull et al., 1977, 1981a]. Принцип флебографии состоит в выявлении очертаний системы глубоких вен ноги после введения рентгеноконтрастного вещества в дорсальную вену стопы [Hirsh, Hull, 1978]. Наиболее достоверным диагностическим критерием острого тромбоза глубоких вен служит постоянный дефект наполнения сосуда, видимый в двух или нескольких проекциях [Hull et al., 1977, 1981a]. Другие критерии, например невозможность заполнить сегмент глубокой вены, менее надежны и могут быть обусловлены техническими погрешностями. В опытных руках этот метод дает очень точные результаты. Необходимо принимать соответствующие меры, чтобы получить адекватное изображение всей системы глубоких вен ноги (рис. 11), включая наружную и общую подвздошные вены, а также свести к минимуму артефакты, например частичное заполнение венозных сегментов, которые могут имитировать тромбоз глубоких вен. В настоящее время признано, что полученная при флебографии нормальная картина системы глубоких вен несомненно исключает тромбоз этих сосудов как причину наблюдаемых у больного симптомов [Hull et al., 1981a].

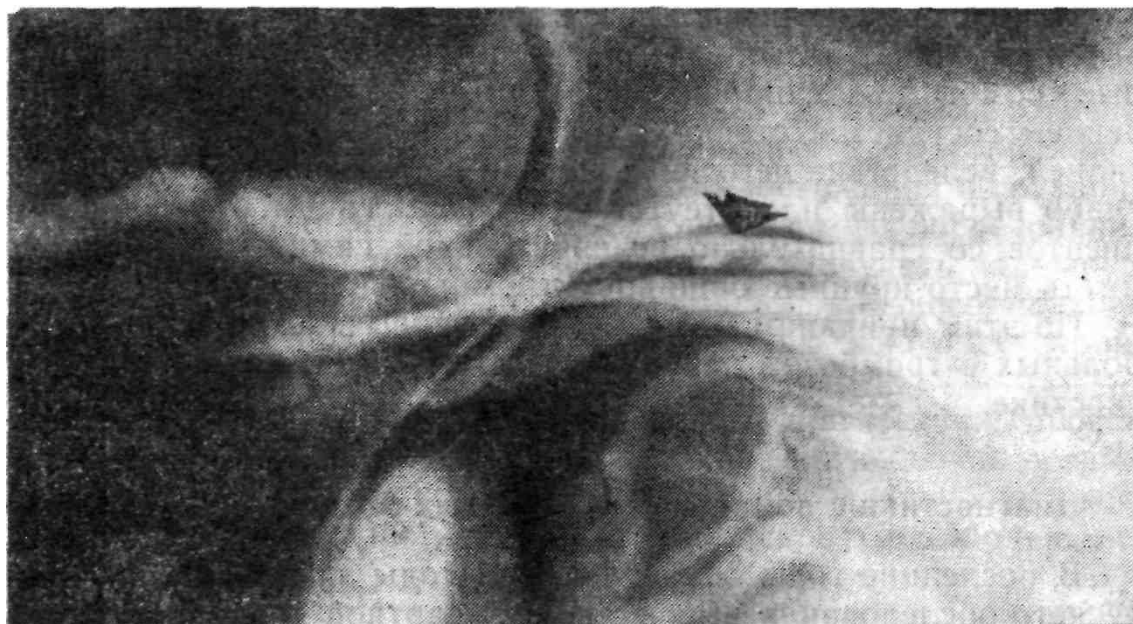


Рис. 11. Острый тромбоз наружной подвздошной вены. Виден большой внутрисосудистый дефект наполнения в дистальной части наружной подвздошной вены. Эта флебограмма демонстрирует важность получения адекватного изображения всей системы глубоких вен.

Недостатками флебографии являются ее инвазивность и большое число побочных эффектов. Контрастное вещество действует раздражающе на венозный эндотелий и может вызывать боль в стопе во время инъекции или временную болезненность в икрах спустя 1–2 суток [Hirsh, Hull, 1978]. В небольшом числе случаев (менее 5%) сама флебография вызывает клинически выраженный тромбоз глубоких вен [Hull, Hirsh, 1981].

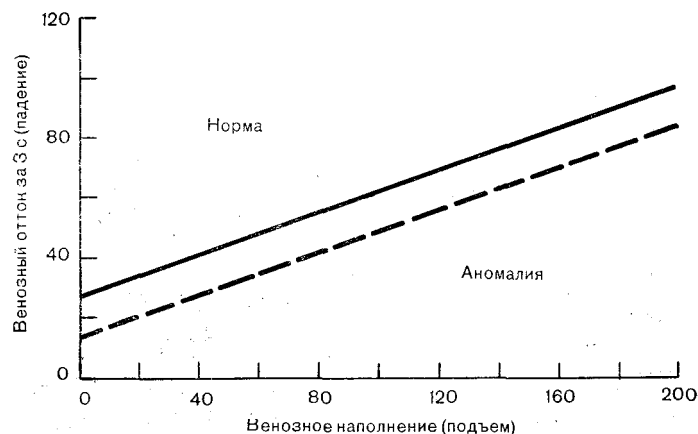
Введение большого объема контрастного вещества, необходимого для получения адекватного изображения проксимальных вен, может вызвать у пожилых пациентов с нарушениями сердечной функции переполнение сосудистой системы. Выход за пределы сосуда контрастного материала в месте его инъекции приводит к локальному некрозу кожи и подлежащих тканей [Hirsh, Hull, 1978], который может иметь серьезные последствия для пожилых больных, страдающих недостаточностью периферических артерий.

Наконец, флебография не годится для скрининга в группах высокого риска и для обычного наблюдения за состоянием больного в динамике. По этим причинам для замены восходящей флебографии как метода выявления тромбоза глубоких вен были разработаны неинвазивные диагностические методы [Hirsh, 1982].

#### *Импедансная плетизмография*

Окклюзионная манжеточная импедансная плетизмография (ИПГ)—неинвазивный метод диагностики венозного тромбоза—основывается на следующем принципе. При раздувании и сдувании пневматической манжеты, наложенной на бедро, изменяется объем крови в голени, что приводит к изменению электрического сопротивления (импеданса), регистрируемого электродами, расположенными на коже голени [Hirsh, 1982; Hull et al., 1976, 1977; Taylor et al., 1980]. Изменения импеданса регистрируются на ленте электрокардиографической бумаги, а затем величину общего подъема во время раздувания манжеты и величину снижения, происходящего в первые 3 с при сдувании манжеты, откладывают на двухмерном графике (рис. 12). На графике располагается также разграничительная линия, разделяющая области нормальных и аномальных результатов. Метод дает возможность в 95% случаев обнаружить тромбоз подколенной, бедренных или подвздошных вен [Hull et al., 1975, 1977], однако с его помощью далеко не всегда удается обнаружить тромбоз вен голени.

Импедансная плетизмография не позволяет отличить тромбоз от других причин нарушения венозного оттока. Ложноположительные результаты встречаются в следующих случаях [Hirsh, 1982]: а) если пациент находится в неправильной позе или недостаточно расслаблен (вена сдавливается сократившимися мышцами); б) если вена сжата внешней массой (например, тазовой опухолью); в) если венозный отток нарушен из-за повышения центрального венозного давления (застойная сердечная недостаточность, констриктивный перикардит, тампонада сердца). Сниженный приток артериальной крови к конечности вследствие обструктивного поражения периферических артерий также может привести к снижению венозного оттока и в итоге— к ложноположительному результату. Наконец, этот метод неприменим у неконтактных пациентов, при тракции ноги и наложении гипсовой повязки.

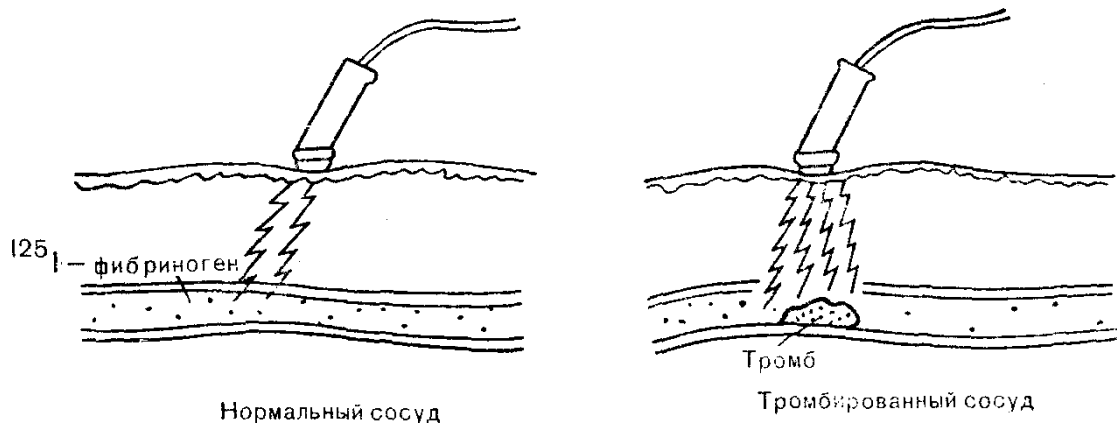


12. При импедансной плетизмографии на двухмерном ИПГ-графике откладывают величины увеличения объема крови во время раздувания манжеты, наложенной на бедро, и падение объема за 3 с после спадения манжеты. На ИПГ-графике находится также линия раздела (нижняя), отделяющая нормальные результаты от аномальных, и линии остановки (верхняя) [Taylor et al., 1980].

#### Тест с меченым фибриногеном

Диагностика венозного тромбоза методом сканирования нижних конечностей после введения фибриногена, меченного радиоактивным йодом, основывается на накоплении циркулирующего меченого фибриногена в образующейся тромбе, благодаря чему последний выявляется при измерении нарастающей избыточной радиоактивности с помощью внешнего радионуклидного детектора (рис.13) [Hirsh, 1982; Kakkar, 1972; Kakkar et al., 1972]. При выполнении этого теста пациенту вводят внутривенно 100 мкКи меченого фибриногена, а для предотвращения захвата радиоактивного йода щитовидной железой внутрь назначают по 100 мг йодистого калия ежедневно. Больным, не способным принимать пищу, каждые 72 ч вводят внутривенно по 100 мг йодистого натрия.

Радиоактивность в точке замера выражают в процентах от радиоактивности, измеренной над областью сердца. Регистрируют данные измерений на обеих ногах. Диагноз венозного тромбоза ставят: а) при увеличении радиоактивности более чем на 20% в любой точке по сравнению с уровнями радиоактивности на соседних участках этой же ноги или в соответствующей точке другой ноги и б) если радиоактивность остается повышенной при повторном измерении спустя 24 ч. Чувствительность этого метода очень высока (95%) при выявлении тромбоза вен голени в тех случаях, когда симптомы нарушения возникли менее чем за 8 дней до исследования [Hull et al., 1977]. Чувствительность ниже при тромбозе глубоких вен проксимальной части ноги, а при поражении верхней части бедра получаемые результаты ненадежны вследствие близости содержащего радиоактивную мочу мочевого пузыря, а также крупных вен и артерий, из-за чего увеличивается фоновый уровень радиоактивности. Метод нечувствителен при тромбозе тазовых вен, поскольку эти вены расположены позади тазовых органов, и относительно слабое гамма-излучение  $^{125}\text{I}$ -фибриногена не улавливается детектором на передней поверхности брюшной стенки [Hirsh, 1982].



13. Принцип теста с меченым фибриногеном: 3,7 МБк  $^{125}\text{I}$ -фибриногена вводят внутривенно. Сканирование проводят в специальных точках на поверхности голени и бедра. При накоплении меченого фибриногена в располагающейся над тромбом области регистрируется увеличение радиоактивности.

При признаках тромбоза глубоких вен для его диагностики никогда не следует использовать только тест с меченым фибриногеном, поскольку он не позволяет обнаружить высоко расположенные тромбы бедренных и подвздошных вен, а также потому, что накопление достаточного количества радиоактивного материала в тромбе происходит на протяжении 24–48 ч [Hirsh, . 1982]. Ложноположительные результаты получаются при сканировании участка над гематомой или целлюлитом. Ложноположительные результаты могут быть получены также при обследовании больных с варикозно-расширенными поверхностными венами; в этом случае исследование необходимо повторить, наложив предварительно давящую повязку на ногу и придав ей возвышенное положение с целью уменьшить венозное наполнение. У пожилых лиц с недержанием мочи ложноположительные результаты могут быть обусловлены загрязнением ноги радиоактивной мочой. В таких случаях необходимо тщательно вымыть ногу и повторить исследование. Из-за ограниченной специфичности теста с меченым фибриногеном положительный результат этого исследования обязательно должен быть подтвержден с помощью флебографии.

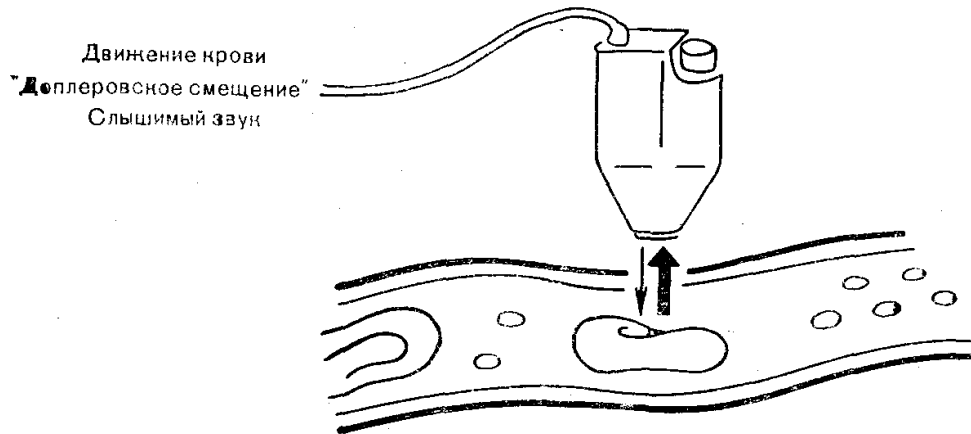
Главными областями применения описанного метода являются скрининг в группах высокого риска и диагностика острого рецидива тромбоза глубоких вен. Эти вопросы будут рассмотрены позже в данной главе.

#### Ультразвуковая диагностика

Ультразвуковая диагностика является неинвазивным методом измерения движения венозной крови [Evans, 1971; Holmes, 1973; Sigel et al., 1972; Standness, Summer, 1972; Barnes et al., 1972]. Ультразвуковой потокометр регистрирует изменения скорости потока венозной крови) обусловленные нормальными дыхательными движениями легких, а также временным пережатием исследуемой вены. Ультразвуковой детектор, помещенный над веной, излучает сигнал частотой 5 МГц, который проникает под кожу и отражается от клеток крови в подлежащей вене (рис. 14). Если клетки крови неподвижны, частота отраженного сигнала идентична частоте излучаемого сигнала, при этом никаких слышимых звуковых сигналов прибор не издает. Если же клетки крови движутся, то частота отраженного сигнала изменяется (доплеровское смещение), причем это изменение пропорционально скорости тока крови. Различие в частотах излученного и отраженного сигналов трансформируется в слышимый звуковой сигнал. Для венозного кровотока характерен низкий звук, который изменяется по интенсивности в зависимости от фазы дыхания, воспроизводя характерный



«эффект завывания ветра». При пережатии вены звук исчезает, а после прекращения давления возникает нарастающий звук, обусловленный внезапным усилением тока крови в вене. Нарастающий звук возникает также при пережатии вены дистальнее места измерения.



14. Принцип устройства доплеровского ультразвукового потокометра: прибор состоит из щупа, содержащего два пьезоэлектрических кристалла, один из которых испускает, а другой принимает ультразвуковой сигнал. Если клетки крови в сосуде движутся, то отраженный сигнал отличается по частоте от излученного. Это различие в частоте (известное как доплеровское смещение) пропорционально скорости потока. Различие в частотах излучаемого и отраженного сигналов трансформируется в слышимый звук.

В ходе ультразвуковой потокометрии отдельно исследуют общую бедренную, подколенную и заднюю большеберцовую вены. При тромбозе глубоких вен исчезает дыхательная фаза сигнала, если измерение проводится проксимальнее тромба, характерно также отсутствие усиления звукового сигнала при сдавлении вены дистальнее тромбированного участка.

Чувствительность этого метода выше при тромбозе проксимальных вен и ниже при локализации тромба в венах голени [Hirsh et al., 1981c]. Главные недостатки данного метода заключаются в том, что его должен выполнять опытный исследователь, и в субъективной интерпретации получаемых данных. Использовать метод целесообразно при невозможности провести ИПГ, а также для выявления венозной недостаточности у больных с посттромбофлебитическим синдромом.

## Практический подход к диагностике тромбоза глубоких вен

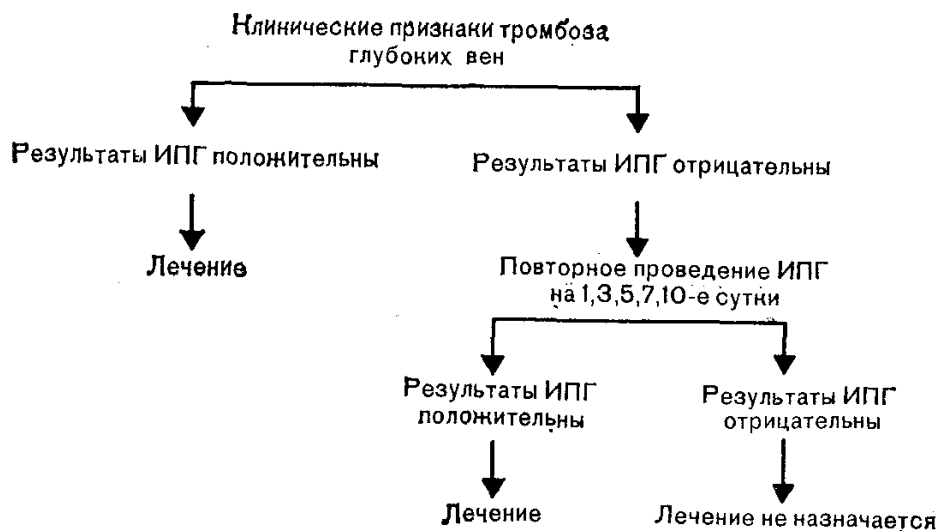
В последнее десятилетие мы провели ряд исследований для оценки неинвазивных методов диагностики венозного тромбоза. В первом из них оценивали комбинированное использование импедансной плетизмографии и теста с меченым фибриногеном [Hull et al., 1977]. С этой целью больных с подозрением на тромбоз глубоких вен обследовали в день поступления и затем ежедневно на протяжении еще 3 дней методами ИПГ, а также сканирования ноги после введения  $^{125}\text{I}$ -фибриногена. Всем пациентам проводили билатеральную флебографию — на 3-й день или раньше, если неинвазивные методы давали положительные результаты. Такой комбинированный подход был высокочувствителен и специфичен при диагностике тромбоза глубоких вен. В последующей работе мы показали, что ведение больных с отрицательными результатами ИПГ и сканирования

без назначения антикоагулянтов не представляло для них никакой опасности [Hull et al.) 1981c].

На основе вышеизложенного предлагается следующий подход к диагностике впервые заподозренного на основании клинических симптомов тромбоза глубоких вен (рис. 15). В день поступления следует провести импедансную плетизмографию. Положительный результат в отсутствие причин, способных обусловить получение ложноположительных результатов, позволяет поставить диагноз тромбоза глубоких вен. Если же у данного пациента по тем или иным причинам при ИПГ могут быть получены ложноположительные результаты, то для подтверждения диагноза тромбоза глубоких вен следует провести восходящую флебографию.

При отрицательном результате исходной ИПГ врач может повторить это обследование через некоторое время для выявления распространенного тромбоза вен голени или же ввести больному  $^{125}\text{I}$ -фибриноген и выполнить сканирование. Первый вариант, а именно повторное обследование методом ИПГ, вполне безопасен, о чем говорят данные многих клинических центров. Серийную ИПГ необходимо проводить на следующие сутки после первого обследования, а затем на 3-й и 5-е сутки. Если у пациента сохраняются симптомы, которые нельзя объяснить альтернативной причиной, ИПГ следует повторить на 7-е и 10-е сутки. Второй вариант – проведение дополнительно к импедансной плетизмографии сканирования ноги после введения  $^{125}\text{I}$ -фибриногена – в настоящее время является наиболее изученным диагностическим подходом.

Больных с тромбозом глубоких вен необходимо повторно обследовать методом ИПГ при выписке, а затем каждые 3 мес до полной нормализации результатов ИПГ. Результаты этих исследований служат ценным ориентиром при диагностике острого рецидива тромбоза глубоких вен. По нашим наблюдениям, после перенесенного тромбоза глубоких вен показатели ИПГ нормализовались спустя 3 нед у 30% пациентов, спустя 3 мес – у 50% и через 6 мес – у 70%.



15. Практический подход к неинвазивной диагностике впервые заподозренного тромбоза глубоких вен с использованием метода импедансной плетизмографии. Выявление патологии с помощью импедансной плетизмографии при отсутствии состояний, вызывающих ложноположительные результаты, является показанием к проведению соответствующего лечения.

При невозможности провести импедансную плетизмографию всех больных с подозрением на венозный тромбоз необходимо обследовать методом флебографии или ультразвуковой потоко-

метрии. В руках опытного специалиста ультразвуковая диагностика, очевидно, может быть использована наравне с импедансной плетизмографией. При этом рекомендуется следовать диагностическому алгоритму, описанному для импедансной плетизмографии.

Экономическая эффективность такого диагностического подхода весьма высока, поскольку нет нужды госпитализировать больных и назначать им антикоагулянты во время повторных обследований методом ИПГ или при постановке тестов с меченым фибриногеном. Отрицательные результаты ИПГ и сканирования практически исключают диагноз тромбоза глубоких вен у пациентов с симптомами тромбоза и делают ненужными дальнейшее обследование или лечение.

## **РЕЦИДИВЫ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН**

Краткосрочный прогноз у больных с тромбозом глубоких проксимальных вен весьма благоприятен при условии, что такие больные в течение 3 мес получали адекватные дозы гепарина и пероральных антикоагулянтов [Hull et al., 1979a]. Менее ясен долгосрочный прогноз, хотя длительные наблюдения за такими больными показали, что у некоторых из них по истечении нескольких месяцев или лет развиваются симптомы рецидива [Hirsh et al., 1981a; Hull et al., 1983a]. Такие симптомы бывают постоянными или перемежающимися, а их причиной может быть острый рецидив тромбоза глубоких вен, посттромбофлебитический синдром [LeClerc et al., 1985], а также другие состояния, не связанные с тромбообразованием. Важно различать эти три группы заболеваний, поскольку тактика ведения больных при них различна; у многих больных поставить дифференциальный диагноз по одним только клиническим признакам весьма сложно или вообще невозможно.

Клинические проявления можно разделить на следующие три группы:

1. Боль и отечность никогда не исчезают полностью после первого острого тромбоза глубоких вен, а персистируют в течение месяцев или лет с периодами обострения и ремиссий. Такие проявления могут наблюдаться при посттромбофлебитическом синдроме, однако в том случае, если рецидив возникает остро и протекает тяжело, трудно бывает клинически отличить острый тромбоз глубоких вен от посттромбофлебитического синдрома.

2. Симптомы острого венозного тромбоза полностью исчезают, а через несколько месяцев или лет постепенно возникают новые симптомы — боль и отек. Такие явления характерны для посттромбофлебитического синдрома (см. ниже), диагноз которого обычно можно довольно легко поставить на основании клинических данных, однако его необходимо подтверждать с помощью неинвазивных методов.

3. Симптомы острого тромбоза глубоких вен полностью исчезают, но затем спустя недели, месяцы или годы возникают вновь остро или подостро. У таких пациентов дифференциальный диагноз острого рецидива венозного тромбоза, посттромбофлебитического синдрома или нетромботической причины таких явлений, как боль в ноге и ее отек, трудно осуществить без использования разнообразных диагностических методов.

## **Подход к диагностике**

Если у больного наблюдаются симптомы, характерные для острого рецидива венозного тромбоза [будь то вновь возникшие боли в ноге и ее отек или остро (подостро) развившееся усиление этих явлений], важно в первую очередь исклю-

читать именно острый рецидив тромбоза, поскольку он представляет потенциальную угрозу жизни больного [Hull et al., 1983a] и требует неотложного лечения. Исключив острый рецидив, следует подумать о посттромбофлебитическом синдроме [LeClerc et al., 1985] или нетромботической причине имеющихся у пациента симптомов.

## **Диагностика острого рецидива венозного тромбоза**

Можно считать установленным (на основании результатов описываемого ниже исследования), что клинические признаки острого рецидива венозного тромбоза, так же как и первого приступа тромбоза глубоких вен, чрезвычайно неспецифичны и что диагноз рецидивирующего тромбоза более нельзя ставить только на основании клинических данных. Восходящая флебография—общепринятый стандартный метод обследования больных с подозрением на впервые возникший тромбоз глубоких вен — не столь информативна при диагностике рецидива венозного тромбоза. Причина заключается в том, что постоянный внутрисосудистый дефект наполнения — диагностический признак острого тромбоза — трудно обнаружить в сосуде, облитерированном вследствие предыдущего заболевания, а повторное проведение флебографии затруднено из-за инвазивного характера этого метода диагностики.

Недавно мы провели оценку использования комбинации импедансной плетизмографии и теста с меченым фибриногеном для обследования больных с клиническими признаками рецидива тромбоза глубоких вен [Hull et al., 1983a]. В ходе этого проспективного исследования 270 пациентов, у которых, по мнению их лечащих врачей, наблюдались симптомы острого рецидива тромбоза глубоких вен, были обследованы с помощью импедансной плетизмографии и сканирования после введения меченого фибриногена (рис. 16).

Сначала пациенту проводили импедансную плетизмографию, а при отрицательном результате вводили  $^{125}\text{I}$ -фибриноген. Сканирование и импедансную плетизмографию повторяли спустя 24 и 72 ч.

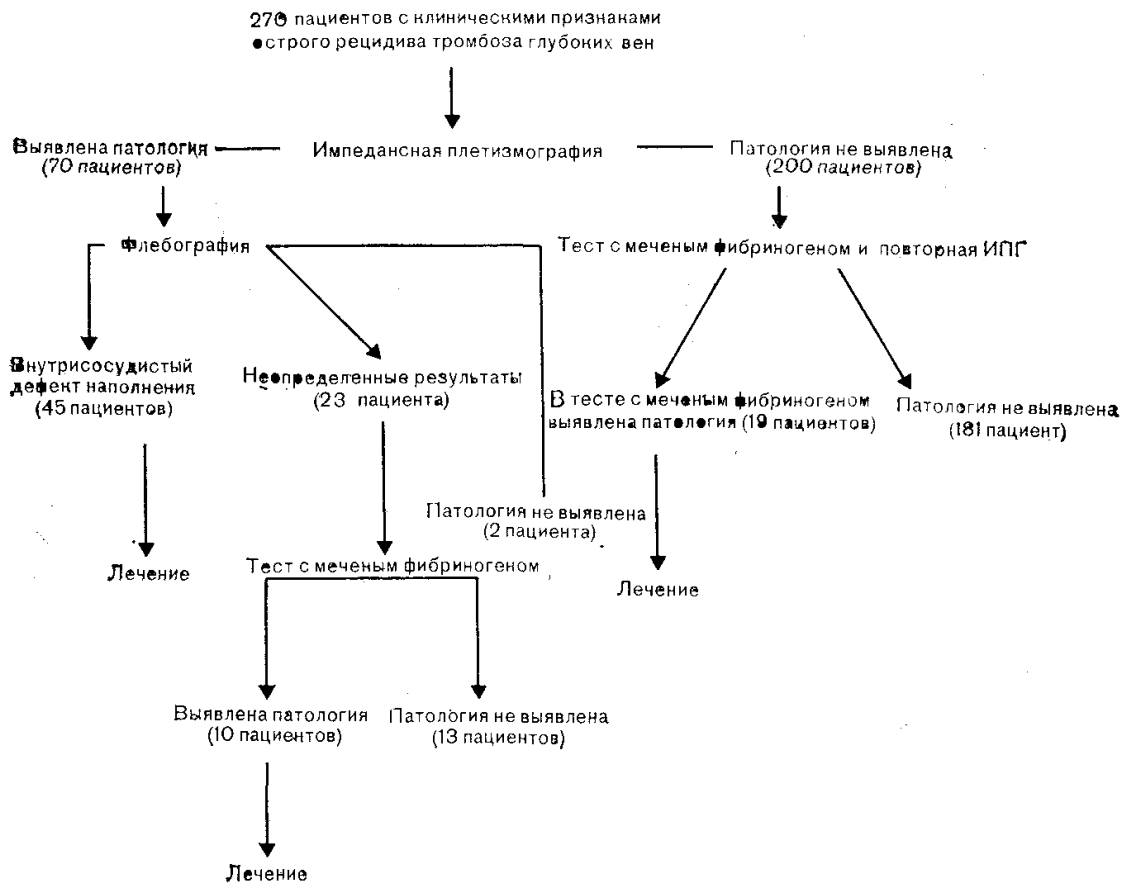
Если импедансная плетизмография с первого раза давала положительный результат, то прибегали к флебографии. В тех случаях, когда не выявлялся новый постоянный внутрисосудистый дефект наполнения, пациенту вводили  $^{125}\text{I}$ -фибриноген и через 24 и 72 ч выполняли сканирование.

*Результаты обоих методов отрицательны.* Оба неинвазивных метода дали отрицательные результаты у 181 больного (67%). Было сделано заключение, что у этих больных клинические симптомы не имеют отношения к рецидивирующему тромбозу глубоких вен и антикоагулянты им не назначали.

*Результаты исходной ИПГ отрицательны, результаты теста с меченым фибриногеном положительны.* У 19 больных с отрицательными результатами исходной ИПГ спустя 24 или 72 ч были получены положительные данные при проведении теста с меченым фибриногеном. На основании таких данных был сделан вывод о наличии у этих больных рецидива венозного тромбоза и им назначены антикоагулянты.

*Результаты исходной ИПГ положительны.* У больных с положительными результатами исходной импедансной плетизмографии данные флебографии можно разделить на три группы. Внутрисосудистый дефект наполнения, считавшийся подтверждением острого рецидива, выявлен у 45 больных (64,6%). У 23 больных (32,8%) флебографическая картина соответствовала ранее перенесенному заболеванию (облитерированные и rekanализированные сосуды) и внутрисосудистый дефект наполнения не выявлялся. Впоследствии у 10 из этих пациентов тест с меченым фибриногеном дал положительные результаты, что свидетельствовало о наличии острого рецидива венозного тромбоза. У 2 больных (3%) с положительными результатами первичной импедансной плетизмографии флебографическая кар-

тина была нормальной, вследствие чего рецидив венозного тромбоза был исключен.



16. Последовательность применения диагностических методов у 270 пациентов с клиническими признаками острого рецидива тромбоза глубоких вен.

*Исходы заболевания.* Клиническая ценность такого диагностического подхода проверялась в ходе длительного (1 год) наблюдения за состоянием здоровья всех пациентов, включенных в исследование. Пациентов осматривали через фиксированные промежутки времени, а также по мере необходимости при возникновении неотложного состояния с целью выявления признаков рецидива венозного тромбоза. Применяли объективные методы для подтверждения диагноза рецидива венозного тромбоза (ИПГ, тест с меченым фибриногеном, флебография) и эмболии легочной артерии (легочная ангиография).

У пациентов с отрицательными результатами об/бих неинвазивных методов и у больных с положительными результатами, получавших в этой связи антикоагулянты, исход заболевания был разным.

Только 3 из 181 (1,7%) больных с отрицательными результатами комбинированного обследования, включавшего импедансную плетизмографию и тест с меченым фибриногеном, повторно обратились в клинику с симптомами венозного тромбоза, которые, как подтверждено объективными методами, были проявлениями новой атаки тромбоза. В противоположность этому новые атаки объективно подтвержденного тромбоза возникли у 18 (20,8%) из 89 больных с положительными результатами комбинированного обследования, причем 4 из них умерли от тромбоэмболии легочной артерии (различие статистически высоко достоверно). У всех 18 больных рецидив возник остро и протекал очень тяжело; у каждого из них при первичной фле-

бографии был выявлен внутрисосудистый дефект наполнения. У большинства этих больных рецидив тромбоза возник после прекращения по небрежности лечения или после окончания трехмесячной терапии.

## **Практический подход к диагностике острого рецидива венозного тромбоза**

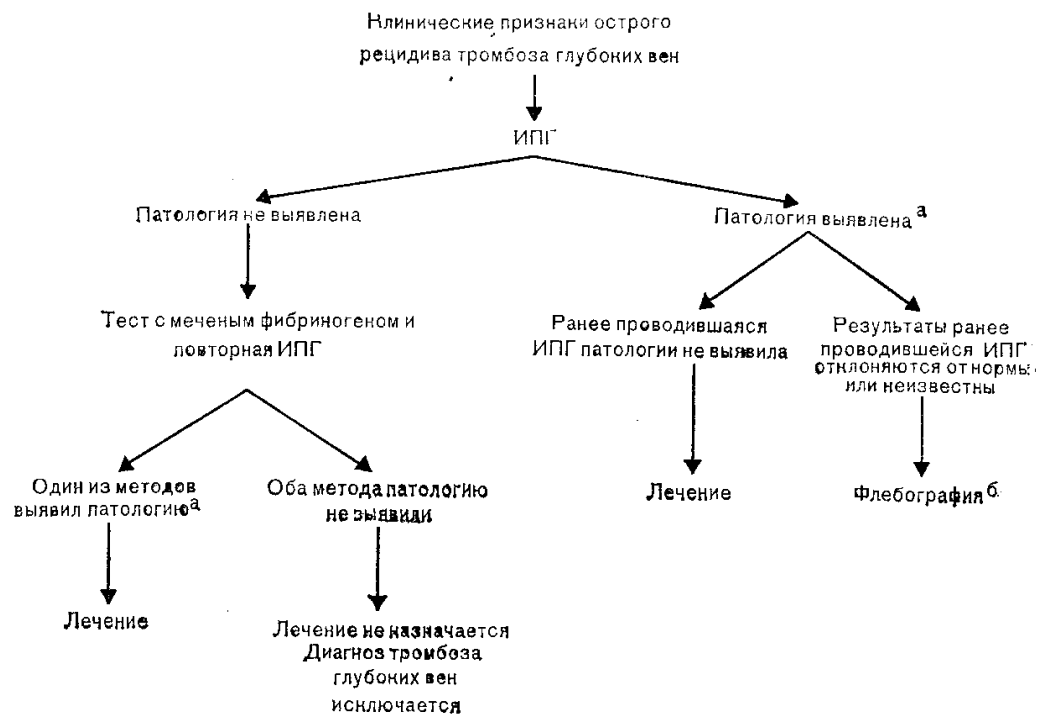
Диагноз острого рецидива венозного тромбоза можно поставить с помощью импедансной плетизмографии, если удастся показать, что до появления симптомов этот метод давал отрицательные результаты, а после появления симптомов стал давать положительные результаты. Наличие полученных ранее нормальных результатов ИПГ значительно упрощает диагностику в случае возникновения состояния, напоминающего острый рецидив.

При адекватной антикоагулянтной терапии рецидив венозного тромбоза возникает редко (менее чем в 2% случаев). Обычно рецидив возникает при прерывании трехмесячного лечения антикоагулянтами. По нашим данным, у 60% больных, впервые перенесших распространенный тромбоз глубоких проксимальных вен, ко времени прекращения трехмесячного лечения антикоагулянтами показатели импедансной плетизмографии нормализуются. Учитывая все перечисленные выше факторы, у всех больных с тромбозом глубоких вен мы проводим контрольную импедансную плетизмографию в момент завершения длительного лечения антикоагулянтами.

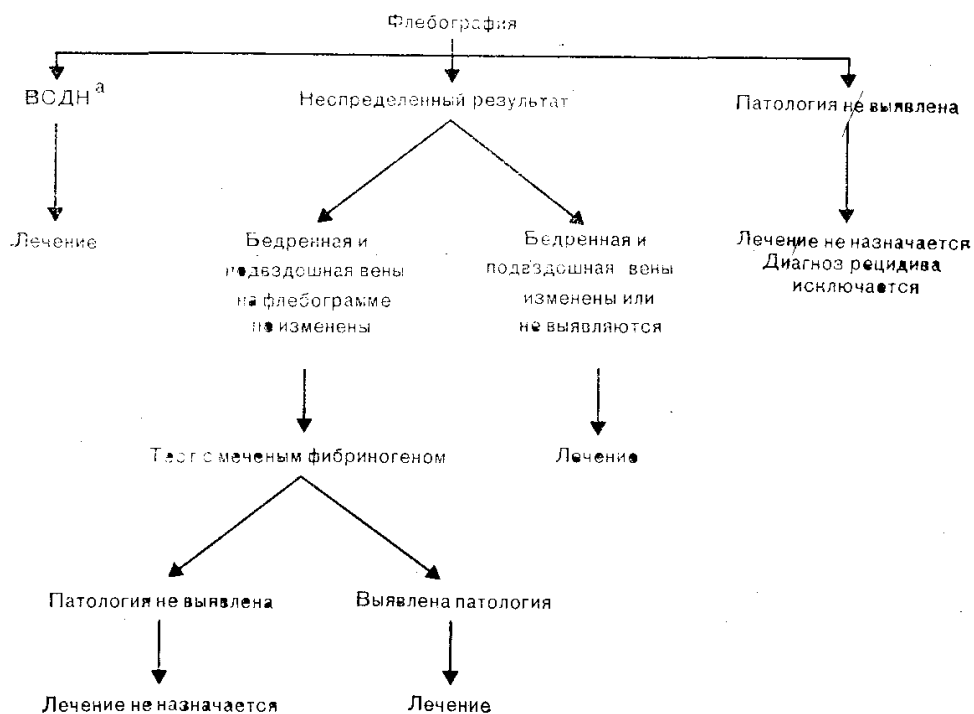
## **Диагностическая тактика в отношении больных с ранее нормальным результатом импедансной плетизмографии**

На рис. 17 приведен диагностический алгоритм при клинических признаках рецидива тромбоза глубоких вен у больных, имевших ранее нормальные результаты ИПГ. При первом же осмотре больного мы проводим импедансную плетизмографию и в случае получения отрицательного результата воздерживаемся от назначения антикоагулянтов. Затем ежедневно в течение 3 дней проводим сканирование после введения меченого фибриногена и повторную импедансную плетизмографию. При отрицательных результатах обоих методов диагноз острого рецидива исключается и необходимость в антикоагулянтной терапии отпадает.

В случае получения положительных данных ИПГ или сканирования и при отсутствии причин, способных обусловить ложноположительные результаты, ставим диагноз острого рецидива тромбоза и назначаем больному соответствующее лечение. Положительный результат сканирования при наличии нарушений, которые могут быть причиной диагностической ошибки (например, гематома), должен быть подтвержден с помощью флебографии. Флебографию следует выполнить также при одновременном наличии у пациента заболевания, дающего ложноположительные результаты (например, застойной сердечной недостаточности).



17. Последовательность обследования пациентов с клиническими признаками острого рецидива тромбоза глубоких вен. а В отсутствие состояний, вызывающих ложноположительные результаты. б Тактика флебографической диагностики показана на рис. 18.



18. Тактика флебографической диагностики у пациентов с клиническими признаками острого рецидива тромбоза глубоких вен. а ВСДН – внутрисосудистый дефект наполнения.

## Диагностическая тактика в отношении больных

## **с аномальным или неизвестным результатом ранее проводившейся импедансной плетизмографии**

На рис. 18 приведен диагностический алгоритм при подозрении на наличие рецидива венозного тромбоза у больных с отклоняющимся от нормы или неизвестным результатом ранее проводившейся ИПГ. При первом обследовании результат ИПГ может оказаться положительным у больного с отклонявшимся от нормы или неизвестным результатом ранее проводившейся ИПГ. В таких случаях следует выполнить флебографию, так как отклоняющиеся от нормы данные ИПГ не позволяют отличить острый рецидив тромбоза глубоких вен от хронического нарушения венозного оттока. Диагноз острого рецидива тромбоза глубоких вен ставят тогда, когда на флебограмме виден новый постоянный внутрисосудистый дефект наполнения в участке, который, по данным предыдущей флебограммы, не был вовлечен в патологический процесс. Если флебографическая картина нормальна или неясна, а общая бедренная и подвздошная вены хорошо выявляются и не изменены, то пациенту следует ввести <sup>125</sup>I-фибриноген и провести сканирование ноги в течение последующих 72 ч. При отрицательных результатах сканирования следует исключить диагноз острого рецидива тромбоза и воздержаться от назначения антикоагулянтов.

Диагностическая дилемма возникает при получении положительных результатов ИПГ, неясной флебографической картине общей бедренной или подвздошной вен (но без новых внутрисосудистых дефектов наполнения) и отрицательных результатах сканирования. Исключить острый рецидив у таких больных с уверенностью нельзя, и при столь редкой комбинации результатов исследования мы предпочитаем ошибиться, назначив лечение, чем рисковать потерять пациента из-за массивной тромбоземболии легочной артерии.

Тактика в отношении тех больных, у которых объективные методы дали отрицательные результаты, а результат ранее проведенной ИПГ аномален или неизвестен, та же, что и в отношении больных с отрицательными результатами предшествующей ИПГ.

## **Диагностика посттромбофлебитического синдрома**

Посттромбофлебитический синдромом называют заболевание, обусловленное недостаточностью глубоких вен и (или) постоянным нарушением венозного оттока вследствие закупорки, вызванной тромбозом глубоких вен [LeClerc et al., 1985; Bauer, 1950; Negus, 1970; Johnson, 1980]. Посттромбофлебитический синдром является следствием патологического подъема давления в глубоких венах нижних конечностей [DeCamp et al., 1951; Hojemsgard, Strup, 1950]. Хроническая венозная гипертензия вторична по отношению к недостаточности клапанов глубоких вен и протекает с обструктивным нарушением венозного оттока или без такового. Недостаточность венозных клапанов может быть обусловлена их непосредственным вовлечением в процесс тромбообразования или же дилатацией дистальных участков вен вследствие закупорки проксимальных. Предполагается, что функция клапанов подколенных вен является важным фактором в регуляции венозного давления в тромбированных конечностях при ходьбе [Shull et al., 1979]. В далеко зашедших случаях вследствие недостаточности клапанов прободающих вен гипертензия распространяется на поверхностные вены и кожные сосуды [Burnard et al., 1977, 1979]. Предполагается, что недостаточность прободающих вен является важной причиной развития варикозных язв [Shull et al., 1979].

В классических случаях посттромбофлебитический синдром возникает спустя несколько лет после первоначального



тромбоза и развивается постепенно. Клинические проявления посттромбофлебитического синдрома обусловлены хронической венозной гипертензией, недостаточностью прободающих и поверхностных вен. Начальные симптомы посттромбофлебитического синдрома вызваны венозной гипертензией и включают отечность лодыжки и голени. Эти симптомы наиболее выражены после стояния или ходьбы [Negus, 1968]. Припухлость обычно спадает после отдыха или при возвышенном положении ноги. После тромбоза проксимальных вен может возникать выраженная припухлость бедра. Типична сильная тупая боль в голени и бедре, которая усиливается при вставании и уменьшается во время отдыха и придания ноге возвышенного положения. После тромбоза подвздошных и бедренных вен может возникать венозная хромота [Tripolitis et al., 1980]. Больные с таким нарушением жалуются на жгучие боли в бедре или голени при ходьбе и особенно при подъеме по лестнице. Это состояние может имитировать артериальную (перемежающуюся) хромоту. Со временем по мере развития недостаточности прободающих вен вокруг лодыжек и в нижней трети голени возникают пигментация, индурация, появляются выступающие венулы. Кожная пигментация обусловлена повторными кровотечениями из капилляров дермы, что ведет к отложению гемосидерина. Наблюдается также утолщение кожи и подкожной ткани, названное липодерматосклерозом. Наиболее серьезным проявлением посттромбофлебитического синдрома являются варикозные язвы, вызывающие тяжелую инвалидизацию [Browse, 1982] и возникающие на поздней стадии этого синдрома. Обычно язвы развиваются в области медиальных лодыжек. Варикозные язвы поддаются консервативному лечению, однако имеют склонность к рецидивированию. Поверхностные варикозные изменения появляются в результате вторичной деструкции клапанов поверхностных вен.

У некоторых больных с посттромбофлебитическим синдромом могут наблюдаться перемежающиеся приступы острых болей и опухания ног. Такие явления возникают на фоне хронических болей и отеков и реже – у пациентов со слабо выраженными симптомами посттромбофлебитического синдрома, а также у лиц, вообще не имеющих таких симптомов. Описанное состояние можно отличить от острого рецидива тромбоза глубоких вен только с помощью объективных методов обследования. Предполагается, что эти симптомы обусловлены внезапным повышением венозного давления вследствие прогрессирующей недостаточности клапанов.

В типичном случае клинический диагноз посттромбофлебитического синдрома достаточно очевиден, подтверждением его служит выявление венозного рефлюкса и (или) нарушения оттока. В настоящее время самым простым и быстрым методом диагностики недостаточности клапанов является обнаружение венозного рефлюкса с помощью ультразвуковой потокометрии [Barues, 1982]. Для обнаружения рефлюкса пережимают, участок ноги, расположенный проксимальнее исследуемых клапанов, а ультразвуковой детектор помещают дистальнее клапанов. Для выявления нарушенного оттока обычно применяют метод импедансной плетизмографии.

У больных с острыми или подострыми болями в ноге, имитирующими острый рецидив венозного тромбоза, диагноз посттромбофлебитического синдрома может быть поставлен после исключения острого рецидива тромбоза [LeClerc et al., 1985].

## **Другие причины болей в нижних конечностях**

О других причинах болей обычно следует подумать после того, как острый рецидив венозного тромбоза и посттромбофлебитический синдром исключены с помощью объективных методов обследования. К нетромботическим нарушениям у пожилых лиц обычно относятся рецидивирующее растяжение мышц, изменения коленного сустава, рецидивирующий целлюлит, разрыв

кисты Бейкера и сдавление вены тазовой опухолью. Однако у многих больных с рецидивирующими болями в ноге, не обусловленными ни рецидивом тромбоза глубоких вен, ни посттромбофлебитическим синдромом, альтернативную причину обнаружить не удается, и указанные симптомы объясняют тромбоневрозом.

Тромбоневроз является распространенным, но не всеми признанным клиническим синдромом, который может симулировать как острый, так и рецидивирующий венозный тромбоз. Обычно он наблюдается у лиц с болезненным страхом возникновения венозных тромбозов и может встречаться у людей как молодого, так и пожилого возраста. Как правило, больные жалуются на боль, а при более тяжелой форме они даже теряют трудоспособность из-за боязни рецидива, опасения потерять ногу или страха смерти. Это состояние может встречаться как у больных, перенесших достоверно документированный тромбоз, так и у лиц, которым когда-то был неправильно поставлен диагноз тромбоза. Многие такие больные ранее неоднократно госпитализировались с целью лечения «рецидивирующего венозного тромбоза». Многие длительно принимают антикоагулянты, иногда вместе с антитромбоцитарными препаратами. Следует подчеркнуть, что тромбоневроз – это самостоятельное заболевание, зачастую ятрогенное по происхождению, при котором страх возможного рецидива усиливается вновь при госпитализации и лечении на основании клинических признаков. Тромбоневроз необходимо лечить; следует помнить, однако, что его можно предупредить, убедив больного в том, что в тех случаях, когда действительно имеется острый венозный тромбоз (как первичная атака, так и рецидив), клинические симптомы обязательно подтверждаются соответствующими объективными методами.

## **СУБКЛИНИЧЕСКИЙ ТРОМБОЗ У БОЛЬНЫХ, ОТНОСЯЩИХСЯ К ГРУППАМ ВЫСОКОГО РИСКА**

В большинстве случаев венозные тромбы, приводящие к смертельной эмболии легочной артерии, не вызывают каких-либо симптомов [Bell, Simon, 1982]. Поэтому тромбоэмболию легочной артерии можно предупредить только путем обнаружения и устранения субклинических тромбов еще до того, как они станут опасными, или же посредством осуществления первичной профилактики [Claggett, Salzman, 1975; Kakkar et al., 1979; Gallus et al., 1976; Lancet, 1975; Circulation, 1977]. Из этих двух методов гораздо предпочтительнее первичная профилактика вследствие ее высокой экономической эффективности [Hull et al., 1979b], которая является методом выбора в большинстве клинических ситуаций. Смертельная эмболия легочной артерии является важным осложнением у лиц пожилого возраста, поскольку они часто страдают болезнями, которые предрасполагают к венозному тромбозу. К таким болезням относятся застойная сердечная недостаточность, перелом бедренной кости, злокачественные новообразования, инсульт.

**Таблица 36. Профилактические меры, рекомендуемые для различных групп высокого риска**

	Угрожающие тромбозы и тромбоэмболии	%	Рекомендуемая профилактическая мера
Плановые абдоминальные и торакальные операции	Тромбоз вен голени	10–40	Гепарин в малых дозах пневмокомпрессия
	Тромбоз проксимальных вен	2–8	
Лица старше 40 лет; общий наркоз длительностью не менее 30 мин	Смертельная тромбоэмболия легочной артерии	0,1–0,7	
Лица старше 40 лет; ранее перене-	Тромбоз вен голени Тромбоз про-	30–60	Гепарин в малых дозах

сенный венозный тромбоз или обширные операции по поводу злокачественных опухолей	ксимальных вен Смертельная тромбоземболия легочной артерии	12 1-2	операционное сканирование (тест с меченым фибриногеном)
<i>Операции на мочеполовой системе</i>			
трансуретральные	Тромбоз вен голени	7-10	Внешняя пневмокомпрессия
абдоминальные	Тромбоз вен голени	25-50	Внешняя пневмокомпрессия
<i>Нейрохирургические операции</i>	Тромбоз вен голени	20-25	Внешняя пневмокомпрессия
<i>Ортопедические операции</i>			
операции на бедре	Тромбоз вен голени	50	Внешняя пневмокомпрессия предотвращает тромбоз вен не проксимальных вен
	Тромбоз проксимальных вен	20	
	Смертельная тромбоземболия легочной артерии	1-5	Скрининг путем проведения меченым фибриногеном послеоперационном периоде
операции на бедре			Пациентам, ранее перенесшим тромбоз дистальных вен операции назначают профилактику антикоагулянтами
обширные операции на коленном суставе	Тромбоз вен голени	60-70	Внешняя пневмокомпрессия
	Тромбоз проксимальных вен	20	
<i>Внутренние болезни</i>			
инфаркт миокарда	Тромбоз вен голени	20-40	Гепарин в малых дозах
инсульт	Тромбоз вен голени	60	Гепарин в малых дозах и пневмокомпрессия

## **ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЗА**

Для предупреждения венозного тромбоза и тромбоземболии легочной артерии с успехом применяют многие профилактические методы (табл. 36). Наиболее разностороннюю проверку прошли такие методы, как введение гепарина в малых дозах [Kakkar et al., 1979; Gallus et al., 1976; Lancet, 1975; Circulation, 1977], периодическая пневматическая компрессия ноги [Hull et al., 1979b; Salzman et al., 1980; Skillman et al., 1978; Turpie et al., 1977], использование декстрана [Gruber et al., 1980] и пероральных антикоагулянтов [Coventry et al., 1973]. Гепарин обычно вводят в дозе 5000 ЕД за 2 ч до и затем через каждые 12 или 8 ч после операции [Circulation, 1977]. Эта форма профилактики эффективно предупреждает тромбообразование в венах голени и проксимальных венах ноги [Gallus et al., 1946; Circulation, 1977], а также смертельную эмболию легочной артерии [Lancet, 1975] и наиболее всего подходит для групп больных высокого риска. Внешняя пневмокомпрессия — высокоэффективный метод профилактики, который может быть использован взамен введения малых доз гепарина у тех больных, которым гепарин противопоказан или не помогает. Хороший эффект у больных с переломом бедренной кости дает декстран [Gruber et al., 1980], однако у больных с сердечной недостаточностью он может вызвать гипертонию.

## **ВЫБОР ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕР ДЛЯ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП ВЫСОКОГО РИСКА**

### **Плановые абдоминальные и торакальные операции**

Риск возникновения венозных тромбозов у больных, перенесших операцию на органах брюшной или грудной полости,

определяется возрастом оперированного, характером и объемом оперативного вмешательства, он зависит также от того, были ли у больного тромбозы в прошлом. У пациентов старше 60 лет, перенесших абдоминальную или торакальную операцию под общим наркозом длительностью не менее 30 мин, частота развития тромбоза вен голени в случае отсутствия профилактики составляет 20–40%, проксимальных вен – 4–8% и смертельной эмболии легочной артерии – 0,2–0,7% [Gallus et al., 1976; Lancet, 1975; Rosenberg, 1975]. С целью профилактики таким больным следует вводить гепарин в малых дозах или выполнять внешнюю пневмокомпрессию. Еще большему риску подвержены больные, недавно перенесшие тромбоз, те, у кого операция на органах брюшной полости или таза была обширной, а также больные с далеко зашедшей злокачественной опухолью [Roberts, Cotton, 1974]. В отсутствие профилактики вероятность возникновения у таких больных тромбоза вен голени, обнаруживаемого при помощи теста с меченым фибриногеном, составляет 30–60%, тромбоза проксимальных вен – 6–12% и смертельной тромбоземболии легочной артерии – 1–2%.

Оптимальная форма профилактики для этой категории больных очень высокого риска еще не разработана, однако есть смысл полагать, что один из эффективных методов первичной профилактики, например, введение гепарина в малых дозах или внешнюю пневмокомпрессию, необходимо сочетать с выполнением теста с меченым фибриногеном для выявления тех пациентов, которым первичная профилактика не помогла.

## **Операции на бедре**

Без профилактики венозный тромбоз возникает более чем у 50% больных после операции на бедре или перелома бедренной кости [Hirsch, Salzman, 1982; Hull et al., 1979c], у 20% больных возникает тромбоз проксимальных вен [Hampson et al., 1974] и у 1–5% – смертельная эмболия легочной артерии [Eskeland et al., 1966]. В предупреждении венозных тромбозов у таких больных эффективны две формы профилактики: прием пероральных антикоагулянтов и введение декстрана [Gruber et al., 1980]. Пероральные антикоагулянты наиболее эффективны в случае их приема до операции; однако большинство хирургов-ортопедов считают это неприемлемым из-за риска кровотечения. Частота возникновения кровотечений снижается, если пероральные антикоагулянты начинают принимать спустя 48 ч после завершения операции в дозе, обеспечивающей удлинение протромбинового времени в 1,2–1,5 раза по сравнению с контролем к 4–5-му дню после операции. Такой подход нуждается в дальнейшей оценке в ходе соответствующим образом спланированных исследований, но мы используем указанный метод у больных с переломом бедренной кости, ранее перенесших тромбоз глубоких вен. Эффективно введение декстрана, начатое перед операцией, однако из-за риска развития гиперволемии его не рекомендуется назначать пожилым больным. До тех пор пока не разработан безопасный и эффективный метод профилактики, наиболее подходящей, хотя и весьма дорогостоящей предупредительной мерой у таких больных в настоящее время является комбинация скрининговых методов (ИПГ и тест с меченым фибриногеном) [Hull et al., 1979c].

## **Обширные операции на коленном суставе**

В отсутствие профилактических мер у 60–70% больных, перенесших обширную операцию на коленном суставе, возникает тромбоз вен голени, а у 20% – тромбоз проксимальных вен [Hull et al., 1979b]. У таких пациентов высокоэффективной внешней пневмокомпрессией, являющаяся профилактическим методом выбора. После операции пневмокомпрессию применяют до того момента, когда больной начнет ходить. Для больных с гипсовой повязкой профилактический метод выбора состоит в приеме после операции пероральных антикоагулянтов или подкожных инъекциях гепарина вплоть до снятия гипса.

## **Операции на органах мочеполовой системы**

Трансуретральная резекция простаты сопровождается в 7–10 % случаев развитием тромбоза вен голени, определяемым при помощи теста с меченым фибриногеном [Salzman et al., 1980; Сое et al., 1978]. Риск указанного осложнения после позадилобковой простатэктомии или эквивалентной операции составляет 20–25%. Результаты применения низких доз гепарина у больных этой группы противоречивы. Таким больным хорошо помогает внешняя пневмокомпрессия, являющаяся методом выбора для предупреждения тромбоза вен голени.

## **ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА НЕХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ**

### **Инфаркт миокарда**

У 20–40% лиц, перенесших острый инфаркт миокарда, возникает тромбоз вен голени, причем вероятность последнего выше у больных с застойной сердечной недостаточностью [Nabersberger et al., 1973]. Частота венозного тромбоза у таких больных эффективно снижается в результате применения гепарина в низких дозах [Handley et al., 1972].

### **Цереброваскулярные катастрофы**

Венозный тромбоз, выявляемый с помощью теста с меченым фибриногеном, возникает примерно у 60% больных, перенесших инсульт [McCarthy et al., 1977]. По-видимому, как внешняя пневмокомпрессия, так и гепарин в низких дозах могут эффективно предотвращать тяжелые венозные тромбозы у больных этой группы. Профилактическим методом выбора для больных с кровоизлияниями в мозг является внешняя пневмокомпрессия.

## **ДИАГНОСТИКА ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ**

Клиническая диагностика тромбоэмболии легочной артерии ненадежна из-за неспецифичности ее симптомов [McNeil, Bettman, 1982; Hull et al., 1983b]. Диспноэ, тахипноэ и плевральные боли встречаются у большинства больных с ангиографически подтвержденным эмболом, однако указанные клинические признаки неспецифичны и не позволяют надежно отличить тромбоэмболию легочной артерии от других сердечно-легочных нарушений. Сказанное особенно справедливо в отношении тех больных пожилого возраста, которые страдают одним из заболеваний (например, хроническим обструктивным заболеванием легких, застойной сердечной недостаточностью), способных маскировать картину тромбоэмболии легочной артерии.

Ранее для скрининга или постановки окончательного диагноза у больных с клиническими признаками тромбоэмболии легочной артерии применяли целый ряд лабораторных методов [Hirsh et al., 1981 с]. Было установлено, что все эти методы, включая определение сывороточных ферментов и билирубина, уровня продуктов деградации фибрина, анализ газового состава артериальной крови, рентгенологическое исследование грудной клетки и электрокардиографию, недостаточно чувствительны и специфичны и вследствие этого не могут служить для подтверждения или исключения диагноза тромбоэмболии легочной артерии. Важные данные, позволяющие исключить другие заболевания, клинически напоминающие тромбоэмболию легочной артерии, можно получить с помощью рентгенологического исследования грудной клетки и ЭКГ, однако эти методы не позволяют поставить диагноз самой тромбоэмболии.

Диагностическая тактика при тромбоэмболии легочной артерии не столь отчетлива, как при венозном тромбозе, поскольку стандартный метод диагностики – ангиография легких – может быть выполнена далеко не в каждом медицинском учреждении. Кроме того, в отличие от неинвазивных методов диагностики венозного тромбоза неинвазивные методы выявления тромбоэмболии легочной артерии, в частности сцинтиграфия легких, применяемые вместо ангиографии легких, еще не получили скрупулезной оценки [Hirsh, 1982].

## Сцинтиграфия (сканирование) легких

Перфузионная сцинтиграфия с технецием-99 широко используется в качестве скринингового метода обследования больных с клиническими признаками тромбоэмболии легочной артерий [McNeil, Bettman, 1982]. Этот метод выявляет закупорку сосудов, диаметр которых превышает 3 мм. Чувствительность метода, оцениваемая по его способности выявлять клинически выраженную тромбоэмболию, фактически равняется 100%– Высока также диагностическая ценность отрицательных результатов, поскольку нормальные данные перфузионной сцинтиграфии исключают диагноз эмболии легочной артерии [Hull et al., 1983b]. Этот метод, впервые внедренный в практику в конце 60-х годов, быстро получил широкое признание. Сложилась уверенность, что при клинических признаках тромбоэмболии легочной артерии она действительно имеется у большинства больных с аномальными результатами перфузионной сцинтиграфии легких и нормальной рентгенологической картиной. Однако вскоре стало ясно, что метод перфузионной сцинтиграфии неспецифичен, поскольку он не позволяет отличить тромбоэмболию легочной артерии от целого ряда неэмболических патологических процессов, также изменяющих легочный кровоток [McNeil, Bettman, 1982].

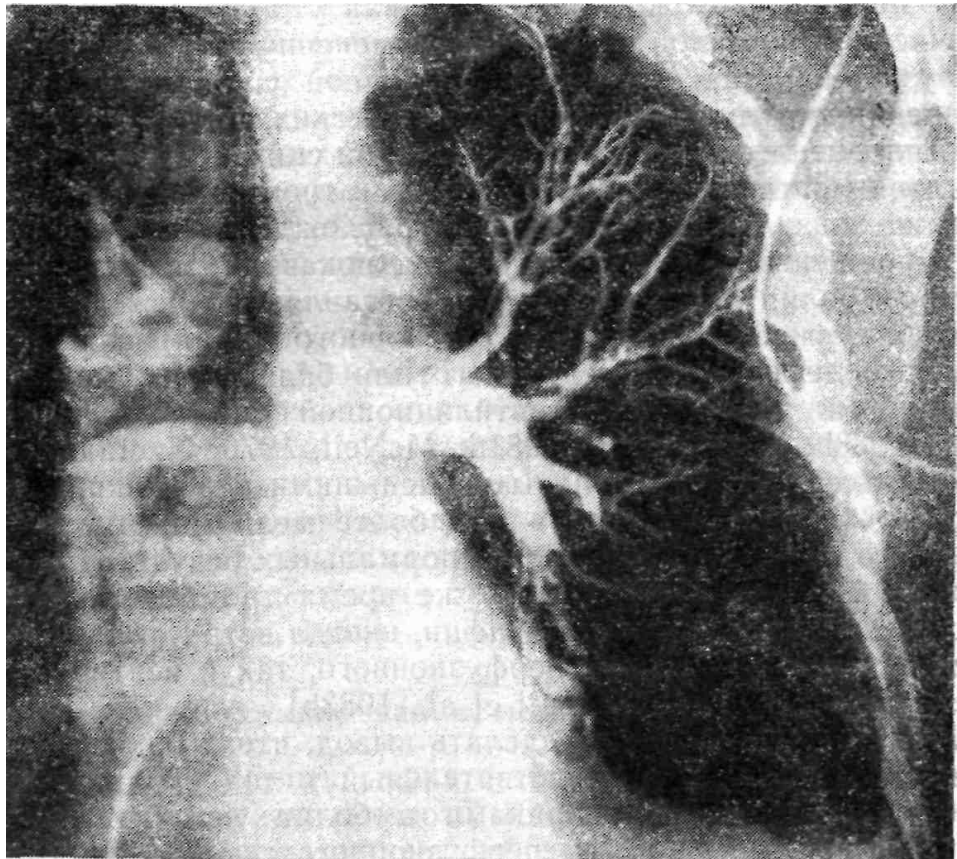
С появлением в конце 70-х годов метода вентиляционной сцинтиграфии была разработана новая диагностическая концепция с целью повысить специфичность перфузионного сканирования. Эта концепция базировалась на предположении, что у больных с легочным эмболом обнаруживаются отклонения результатов перфузионной сцинтиграфии при нормальных результатах вентиляционной сцинтиграфии (так называемое вентиляционно-перфузионное расхождение), тогда как у больных с перечным нарушением легочной вентиляции изменения выявляются как на перфузионной, так и на вентиляционной сцинтиграммах. При сравнении результатов ангиографии легких, с одной стороны, и данных вентиляционной и перфузионной сцинтиграфии, с другой, у больных с клиническими признаками тромбоэмболии легочной артерии оказалось, что концепция расхождения является слишком упрощенной. Эти исследования показали, что вероятность тромбоэмболии легочной артерии составляет 80% и даже выше при обнаружении в ходе перфузионного сканирования очень большого дефекта (сегментарного или больших размеров) при нормальных результатах вентиляционной сцинтиграфии [Hull et al., 1983b; Hirsh et al., 1981(1; McNeil, 1976; Neumann et al., 1980]. Вместе с тем у больных с меньшими перфузионными дефектами (субсегментарными или более мелкими) тромбоэмболия часто отсутствует даже при нормальных результатах вентиляционной сцинтиграфии. В то же время тромбоэмболия, подтвержденная методом ангиографии, иногда встречается при аномальных результатах как перфузионного, так и вентиляционного сканирования легких [Hull et al., 1983b].

Таким образом, можно сделать вывод, что: а) перфузионная сцинтиграфия – весьма чувствительный метод скрининга больных с клиническими признаками эмболии легочной артерии; б) нормальные результаты перфузионного сканирования легких исключают диагноз тромбоэмболии легочной артерии; в) вентиляционная сцинтиграфия является весьма полезным дополнительным методом диагностики у больных с обширными (сегментарными или больших размеров) перфузионными дефектами, поскольку при нормальных результатах вентиляционной сцинти-

графии у 80% и даже большего числа таких больных тромбоэмболия легочной артерии подтверждается при ангиографии; г) вентиляционная сцинтиграфия не дает полезной информации для выбора тактики ведения больных с небольшими дефектами (субсегментарными или меньших размеров) и больных с большими содружественными дефектами на сцинтиграммах обоих видов, поскольку при таком сочетании результатов перфузионно-вентиляционной сцинтиграфии подтвердить или отвергнуть диагноз тромбоэмболии легочной артерии невозможно.

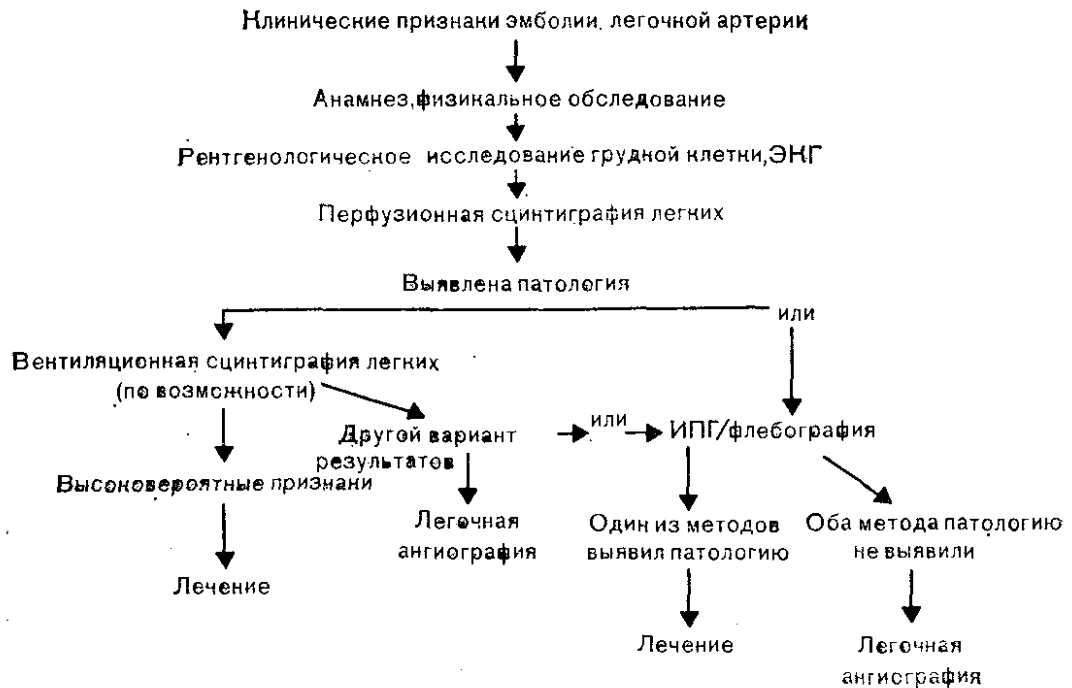
## Ангиография легких

Ангиография легких – самый точный, эталонный метод диагностики эмболии легочной артерии [Hull et al., 1983b]. Технические усовершенствования последних лет повысили точность и безопасность этого метода [Mills et al., 1980], что позволяет использовать его даже для обследования пожилых больных. При выполнении ангиографии катетер проводят через правое сердце и краситель избирательно инъецируют в каждую из главных ветвей легочной артерии. Благодаря селективному заполнению артерии значительно повышается точность результатов и уменьшается объем вводимого красителя. Самым надежным диагностическим критерием тромбоэмболии легочной артерии является внутрисудистый дефект наполнения (рис. 19). Резкий обрыв сосуда – непрямой признак, который не имеет диагностического значения при тромбоэмболии легочной артерии. Если имеются показания, ангиографию следует проводить как можно быстрее после постановки предварительного диагноза тромбоэмболии легочной артерии с помощью сцинтиграфии, поскольку спустя несколько дней тромб фрагментируется, из-за чего могут быть получены ложноотрицательные результаты [McNeil, Bettrnan, 1982].



19. Селективная легочная ангиограмма: постоянный внутрисудистый дефект наполнения на уровне первой бифуркации главной ле-

вой нижнедолевой артерии служит основанием для постановки окончательного диагноза эмболии легочной артерии.



20. Диагностический алгоритм для пациентов с клиническими признаками эмболии легочной артерии и нарушениями, выявленными при сцинтиграфии легких.

## Рекомендуемый подход к диагностике тромбоэмболии легочной артерии

На основе наших исследований и научных публикаций других авторов мы разработали систему диагностики тромбоэмболии легочной артерии, которая схематически представлена на рис. 20. Ключевую роль в этой системе играют три исследования: вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких, ангиография легких и объективные методы диагностики тромбоза глубоких вен. Предлагаемый алгоритм многокомпонентен. Всех больных необходимо обследовать рентгенологически и электрокардиографически для исключения состояний, способных имитировать тромбоэмболию легочной артерии (пневмоторакс, инфаркт миокарда, пневмония и т. д.). Следует провести перфузионную сцинтиграфию легких, и при нормальных результатах диагноз клинически значимой тромбоэмболии легочной артерии можно отвергнуть без дальнейшего обследования. В случае обнаружения при перфузионной сцинтиграфии сегментарного или больших размеров дефекта следует провести вентиляционную сцинтиграфию. Если характер данных перфузионно-вентиляционного сканирования указывает на наличие сегментарного или больших размеров дефекта (дефектов) при нормальной вентиляции этих участков, то можно поставить диагноз тромбоэмболии легочной артерии.

Ангиография легких является наиболее точным средством диагностики эмболии легочной артерии в тех случаях, когда вариант отклонения от нормы результатов перфузионной сцинтиграфии не позволяет с высокой вероятностью отнести их к категории признаков эмболии (см. выше). Особую ценность представляют объективные методы диагностики венозного тромбоза. Это связано с тем, что положительные данные ИПГ или



флебографии увеличивают вероятность эмболии легочной артерии [Hull et al., 1983b], и у больных с нарушениями, выявленными при перфузионном сканировании, решение о применении антикоагулянтов может быть принято без проведения ангиографии легких. Ангиографию легких следует выполнять у больных с клиническими признаками тромбоэмболии и таким вариантом выявленных при сцинтиграфии легких нарушений, который не относится к числу высоковероятных признаков тромбоэмболии. Этот метод обследования показан при нормальных данных флебографии, а также тем пациентам, у которых следует уточнить природу основного заболевания легких, например исследовать легочный инфильтрат или выпот в полость плевры. Кроме того, рекомендуется проводить ангиографию легких также перед началом тромболитической терапии у больных с массивной тромбоэмболией легочной артерии.

## **ЛЕЧЕНИЕ ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЗА И ТРОМБОЭМБОЛИИ**

### **Тромбоз глубоких проксимальных вен и тромбоэмболия легочной артерии**

Лечение венозного тромбоза направлено на достижение следующих основных целей: а) предотвратить смерть от эмболии легочной артерии; б) уменьшить неблагоприятные последствия острого периода и в) решить эти задачи при минимуме побочных эффектов. У большинства больных перечисленных целей можно достичь с помощью антикоагулянтов, однако, поскольку эти препараты не свободны от побочного действия, перед началом лечения важно убедиться, что диагноз венозного тромбоза подтвержден объективными методами исследования [Hirsh, 1982].

Методом выбора при лечении больных с тромбозом проксимальных вен или (и) тромбоэмболией легочной артерии является введение гепарина, поскольку этот препарат эффективно предотвращает распространение венозного тромбоза и предупреждает развитие тромбоэмболии легочной артерии [Hirsh et al., 1981e]. Стандартный прием состоит во введении начальной дозы гепарина с последующим длительным постоянным вливанием или многократными инъекциями каждые 4 ч. Для большинства пациентов начальная эффективная доза составляет 5000 ЕД. При распространенном тромбозе проксимальных вен или тромбоэмболии легочной артерии обычно требуется более высокая доза (7000–10 000 ЕД), тогда как очень старым и ослабленным больным можно вводить меньшую дозу (около 3000 ЕД). При постоянном вливании гепарин вводят со скоростью 24 ЕД/ч, корректируя дозу в соответствии с результатами контрольных тестов.

В странах Северной Америки для контроля противосвертывающего эффекта гепарина чаще всего используют метод определения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) [Hirsh et al., 1981e]. При длительном влиании гепарина необходимо добиваться того, чтобы значение АЧТВ примерно в 1,5 раза превышало контрольный показатель. В случае многократного введения препарата следует стремиться к тому, чтобы перед очередной инъекцией АЧТВ превышало контрольный уровень также в 1,5 раза. Если после введения, казалось бы, достаточных доз гепарина не наступает адекватное удлинение АЧТВ, то у таких больных полезно бывает определить уровень гепарина в крови. Неудачные попытки удлинить АЧТВ могут быть связаны с низкими уровнями циркулирующего гепарина, а также иметь место при «терапевтических» уровнях циркулирующего гепарина (0,3–0,5 ЕД/мл) [Chiu et al., 1977]. При низком уровне гепарина дозу препарата следует

увеличить. Если, однако, уровень гепарина находится в терапевтическом диапазоне (0,3–0,5 ЕД/мл), то мы не рекомендуем вводить большую дозу. Причина, по которой АЧТВ остается относительно коротким при адекватном уровне гепарина, не всегда ясна. Однако во многих случаях этот феномен обусловлен очень высоким содержанием факторов свертывания (в частности, фактора VIII).

Многokратное внутривенное введение гепарина может быть использовано как альтернатива длительному вливанию всей дозы. Сообщалось, что такой прием может повышать частоту кровотечений у больных с высоким риском этого осложнения [Hirsh et al., 198H]. Следует, однако, отметить, что в упомянутом исследовании более высокие дозы гепарина вводили внутривенно, поэтому учащение кровотечений могло зависеть от дозы, а не от метода введения. Многokратные инъекции гепарина в разовой дозе 4000–7000 ЕД следует делать каждые 4 ч. Рекомендуется подбирать дозировку таким образом, чтобы перед очередной инъекцией АЧТВ в 1,5 раза превышало контрольное время, однако на практике весьма сложно осуществлять лабораторный мониторинг результатов терапии при многokратном введении гепарина. Сообщалось, что другим эффективным методом применения гепарина является его подкожное введение в полных терапевтических дозах. По предварительным данным, при таком методе кровотечения возникают реже, однако он еще недостаточно изучен.

Больным с тромбозом глубоких проксимальных вен или тромбоэмболией легочной артерии вслед за внутривенными введениями гепарина назначают 12-недельный курс пероральных антикоагулянтов [Hirsh et al., 1981 q]. Пероральные антикоагулянты применяют с целью предотвратить поздний рецидив венозного тромбоза. Тем больным, у которых есть дополнительный фактор риска, например перелом нижней конечности или инсульт, разумно продолжить лечение вплоть до устранения фактора риска. Курс пероральных антикоагулянтов следует начинать за 4–5 дней до окончания инъекций гепарина, поскольку эффект этих препаратов наступает не сразу.

Введение антагонистов витамина К под контролем обычных методов оценки свертывающей системы крови связано с ощутимым риском кровотечений (массивные острые кровотечения у 5% больных). Недавно мы провели несколько клинических исследований, направленных на решение вопроса о том, возможна ли профилактика позднего рецидива венозного тромбоза без значительного риска возникновения кровотечений. В этих исследованиях с успехом были испытаны три схемы длительной антикоагулянтной терапии больных с тромбозом глубоких проксимальных вен:

1. Подкожное введение гепарина в подобранной умеренной дозе [Hull et al., 1982a].

2. Традиционная пероральная антикоагулянтная терапия варфарином натрия, при которой протромбиновое время (использовали реагент Simplastin) поддерживалось на уровне, превышающем контрольный показатель в 1,5–2 раза [Hull et al., 1979a].

3. Менее интенсивная антикоагулянтная терапия варфарином натрия, при которой протромбиновое время (Simplastin) поддерживалось на уровне, в 1,25 раза превышающем контрольный [Hull et al., 1982b].

В первом из этих исследований общепринятую терапию варфарином натрия сравнивали с подкожным введением подобранной дозы гепарина. Такой метод, по нашим расчетам, должен уменьшать риск кровотечений без снижения эффективности профилактики венозного тромбоза. Доза гепарина при его подкожном введении была подобрана таким образом, чтобы между двумя инъекциями препарата среднее значение активированного частичного тромбопластинового времени (определяемого спустя 6 ч после инъекции гепарина) поддерживалась на уровне, в 1,5 раза превышающем контрольную величину. После первых 3 суток введения дозу гепарина фиксировали, и в течение по-

следующих 3 мес длительную антикоагулянтную терапию более не контролировали. Подкожное введение подобранной дозы гепарина оказалось эффективным методом профилактики рецидивов венозного тромбоза, а его использование было связано со значительно меньшей частотой кровотечений (менее 2%), чем при общепринятой терапии варфарином натрия.

Третье исследование основывалось на предпосылке, что менее интенсивная схема антикоагулянтной терапии с использованием варфарина натрия также должна эффективно предотвращать рецидив венозного тромбоза и сопровождаться меньшей частотой кровотечений. Поэтому общепринятое лечение пероральными антикоагулянтами сравнивали с менее интенсивной терапией варфарином натрия. Пациенты, включенные методом случайного отбора в группу менее интенсивной антикоагулянтной терапии, получали варфарин натрия в дозировке, обеспечивающей поддержание протромбинового времени, которое определяли с помощью тромбопластина из мозга человека (Manchester Comparative Reagent), на уровне, в 2 раза превышающем контрольный. Это исследование показало, что лечение варфарином натрия по схеме, обеспечивающей менее интенсивное противосвертывающее действие, сохраняет свою эффективность как средство профилактики рецидива венозного тромбоза (частота рецидивов менее 2%) и в то же время сопровождается значительно меньшей частотой кровотечений (менее 5% против 20% в группе больных, получавших варфарин натрия по общепринятой схеме).

Результаты этих рандомизированных исследований показывают, что риск кровотечений при длительной терапии венозного тромбоза можно существенно снизить посредством подкожного введения гепарина в подобранной дозе или перорального приема варфарина натрия по менее интенсивной схеме: подкожно вводить гепарин в подобранной дозе можно тем больным, которые не в состоянии принимать лекарства внутрь. Следует, однако, помнить о риске развития остеопороза при длительном введении гепарина пожилым пациентам. Эффективность менее интенсивной схемы введения пероральных антикоагулянтов можно контролировать путем определения протромбинового времени (с использованием реагента Simplastin), поддерживая его на уровне, превышающем на 25% контрольное время. При использовании более чувствительного реагента (тромбопластина из мозга человека) для определения протромбинового времени величину последнего поддерживают в интервале 24–28 с (контрольное время составляет 12–13 с).

## **Тромбоз глубоких вен голени**

Больным с изолированным тромбозом вен голени в условиях стационара обычно вливают гепарин в течение 7 дней, а затем назначают пероральные антикоагулянты или подкожные инъекции гепарина в дозе 5000 ЕД каждые 12 ч на протяжении 6 нед [Hull et al., 1979a].

## **Тяжелая тромбоэмболия легочной артерии**

У некоторых больных клинические проявления тромбоэмболии легочной артерии сопровождаются гемодинамическими нарушениями в виде гипотензии и (или) острого легочного сердца. Такие находящиеся в очень тяжелом состоянии больные могут погибнуть в последующие 12–24 ч в результате непроходимости легочных сосудов, тяжелой гипоксии, аритмии, ацидемии или даже повторной менее выраженной тромбоэмболии. Описанная клиническая картина наблюдается у больных с массивной эмболией или с предсуществующим заболеванием сердца и легких. Первый шаг при ведении таких больных заключается в подтверждении диагноза тромбоэмболии легочной артерии объективными методами обследования. При дифференциальной диагностике необходимо исключить другие состояния, способные имитировать массивную тромбоэмболию легочной артерии: острый инфаркт миокарда, расслаивающую аневризму восходящей аорты, тампонаду сердца, напряженный пневмоторакс, кровоте-

чение и септический шок. Показания для тромболитической терапии больных с тромбоэмболией легочной артерии окончательно не определены, однако желательно как можно скорее лизировать эмболы у таких находящихся в критическом состоянии больных [Verstraete, 1978]. В такой ситуации диагноз эмболии необходимо подтвердить с помощью ангиографии легких, а тромболитическую терапию следует начать как можно раньше и продолжать 12–24 ч. После этого необходимо назначить гепарин и затем – пероральные антикоагулянты.

## **Рецидив венозного тромбоза**

Первый этап ведения больных с острым рецидивом тромбоза глубоких вен состоит в применении объективных методов обследования для подтверждения диагноза. Больным с подтвержденным диагнозом проводят постоянное капельное вливание гепарина в течение 7–10 суток, а затем назначают пероральные антикоагулянты на срок не менее 1 года ввиду высокой частоты рецидивов (20% в течение последующего года) у пациентов, которые принимали пероральные антикоагулянты только 3 мес [Hull et al., 1983a]. Кроме того, пожизненный прием антикоагулянтов показан: а) пациентам с более чем двумя случаями надежно подтвержденного тромбоза вен; б) после первого случая эмболии легочной артерии у пациентов с существующим тяжелым заболеванием сердца или легких, поскольку даже небольшая или средних размеров эмболия может для них оказаться смертельной; и в) пациентам с конституциональной аномалией, способствующей тромбозу вен (например, дефицит протеина С или антитромбина III).

## **ЛЕЧЕНИЕ ПОСТТРОМБОФЛЕБИТИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

Патологические изменения вен при посттромбофлебитическом синдроме необратимы, поэтому больных с таким заболеванием невозможно излечить ни хирургическими, ни консервативными методами [Browse, 1982; Owens, 1978]. Вместе с тем болезненные проявления у этих пациентов можно уменьшить путем усиления венозного оттока и предотвращения стаза. Лучшими способами достичь этих целей являются периодическое придание ноге возвышенного положения и использование эластичных чулок с градуированной компрессией [Jones et al., 1980]. Такие чулки помогают устранять венозный рефлюкс при стоянии и физической нагрузке, а также уменьшают отдаленные проявления венозной гипертензии. Большинство пациентов ощущают при ношении эластичных чулок субъективное облегчение. Кроме того, применение таких чулок при первых же посттромбофлебитических симптомах, по мнению клиницистов, предотвращает возникновение варикозных язв. Мы предписываем ношение эластичных чулок с градуированной компрессией всем больным с тромбозом проксимальных вен при первых симптомах хронического отека ноги или болях.

## **ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОНЕВРОЗА**

Лечение тромбоневроза связано с большими трудностями и занимает много времени, однако при настойчивости и вере в успех его удастся достичь у большинства пациентов. Лечение направлено на убеждение пациента в том, что имеющиеся у него симптомы не обусловлены потенциально неизлечимым заболеванием и что антикоагулянты можно без опасений отменить. Обычно необходимо продемонстрировать пациенту и врачу, направившему его на обследование, что флебограмма нормальна и что рецидивирующие субъективные симптомы не сопровождаются изменениями результатов объективных неинвазивных методов исследования. Иногда необходима повторная флебограмма, чтобы убедить и пациента, и его лечащего врача, что наблюдае-

мые симптомы не обусловлены тромбозом вен. Мы советуем пациенту постепенно возвратиться к нормальной физической активности, а затем разрабатываем программу упражнений, зависящую от его вкусов и включающую езду на велосипеде, бег трусцой или плавание. Такие упражнения укрепляют здоровье и помогают отвлечь внимание пациента от его ног.

Следует подчеркнуть, что наиболее эффективное лечение тромбоневроза заключается в его профилактике. Лучшей профилактической мерой является объективное обследование пациентов с подозрением на венозный тромбоз и однозначное исключение этого заболевания при отрицательных результатах объективных методов диагностики. Практика 7–10-дневного лечения, назначенного на основании клинического диагноза или сомнительных результатов объективных методов исследования, неприемлема, так как пациент будет рассматривать любые ощущения в ноге как проявления тромбоза, и в результате возникнет порочный круг «боль в ноге – лечение».

*Ф. Г. Дж. Хэйхоу, Дж. Рис (F. G. J. Hayhoe, J. Rees)*

## ГЛАВА 11

### ЛЕЙКОЗЫ

#### **ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ**

Общая концепция лейкоза как группы злокачественных опухолевых заболеваний, возникающих из миелоидных или лимфоидных клеток кроветворной системы и включающих как острые, так и хронические формы, относится к пациентам пожилого возраста в той же мере, что и к молодым. Обсуждения заслуживают некоторые различия в распределении вариантов заболевания; следует отметить, что у пожилых особенно часто встречаются пограничные состояния, такие как предлейкозы, малоцентные лейкозы и миелодиспластические нарушения. Когда речь идет о пожилых, область семантического совпадения понятий «первичные лимфолейкозы» и «вторичные лейкоэмические фазы неходжкинских лимфом (НХЛ)» весьма велика, поскольку НХЛ—это заболевание главным образом людей старших возрастных групп.

В табл. 37 перечислены состояния, которые обычно относят к лейкозам. Здесь же приведены используемые в тексте сокращения, а также краткий перечень основных диагностических и других отличительных признаков лейкозов. Небольшое число включенных в табл. 37 заболеваний, а именно ОПЛ и ОмИЛ с t (8; 21), чаще встречается у молодых лиц, однако что касается более широких групп заболеваний — ОмЛ, ОЛЛ, ХМЛ и ХЛЛ, — то их число с возрастом увеличивается. Это положение иллюстрирует табл. 38, в которой приведены данные, убедительно подтвержденные при обследовании лиц обоего пола, принадлежащих к самым разным популяциям (исключение составляет фактическое отсутствие ХЛЛ у японцев). Из этой таблицы явствует, что частота хронических лейкозов увеличивается среди лиц старше 60 лет и что острые лейкозы остаются преимущественно миелоидными во всех возрастных группах старше 20 лет.

Статистические данные о частоте лейкоза в Великобритании и большинстве других западных стран указывают на увеличение заболеваемости примерно в 3–5 раз в период с 1920 по 1970 г.

### Таблица 37. Классификация и главные цитологические характеристики лейкозов

#### 1. Острые лейкозы

Преимущественно незрелые клетки – от стволовой до ранних дифференцированных бластных и промежуточных форм. В основном соответствуют клеткам –ранней стадии нормальной дифференцировки миелоидного (костномозгового происхождения) или лимфоидного направления. Смешанные миелоидно-лимфоидные варианты, по-видимому, встречаются редко,

#### а) острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ)

Характерно наличие в умеренном, а часто в большом количестве клеток, дающих выраженную PAS-реакцию в виде грубых гранул или блоков на неокрашенном фоне. Реакции с Суданом черным (СЧ) и на пероксидазу отрицательны. Реакция на терминальную трансферазу (Tdt) в большинстве случаев положительна.

Нуль-клеточный (стволовоклеточный, ни Т- ни В-клеточный) – примерно в трети случаев выявляется Ph' (филадельфийская) хромосома, транслокация t (9, 22).

Обычный ОЛЛ – по-видимому, во всех случаях лейкозные клетки представлены В-лимфоцитам ранних этапов дифференцировки; несут поверхностный маркер cALL, выявляемый с помощью моноклональных антител; некоторые содержат в цитоплазме иммуноглобулин (Ig).

В-ОЛЛ – редкие формы; клетки несут поверхностный мембранный Ig (SmIg).

Т-ОЛЛ – клетки реагируют с моноклональными антителами (МАТ) различной специфичности к Т-лимфоцитам. Положительная реакция на кислую фосфатазу зачастую четко локализована.

Смешанные формы ОЛЛ встречаются редко, если только существуют вообще. Специфические связи между субвариантами ОЛЛ и хромосомными аномалиями типа t (4; 11), t (8; 14), 8q-, 14q+ и 6q-, а также гипердиплоидностью или псевдодиплоидностью не обнаруживаются,

#### б) Острый миелолейкоз (ОМЛ)

Миелобластный; миелобластный/миелоцитарный (ОМиЛ) – положительные реакции с СЧ и на пероксидазу (локализованные), хлорацетатэстеразу (ХЭ)+, PAS-реакция слабая, реакция со специфическими МАТ к миелоидным клеткам положительна. При одной из разновидностей обнаруживается t (8; 21).

Промиелоцитарный (ОПЛ) – часто обнаруживаются тельца Ауэра, двудольчатые ядра, может выявляться крупная зернистость. Резкоположительные реакции с СЧ и на пероксидазу. ХЭ++. PAS-реакция +. Часто встречается t (15; 17).

Миеломоноцитарный (ОММЛ) – обнаруживаются ядра изогнутой формы. Положительные реакции с СЧ (смешанная диффузная и локализованная активность), на ХЭ (смешанная активность) и бутиратэстеразу (БЭ) (смешанная активность) в соответствующих клетках гранулоцитарного и моноцитарного рядов. Может встречаться 11q-.

Монобластный (ОМонА) – обычно доминирует реакция на БЭ. Рассеянные гранулы, окрашивающиеся СЧ. Реакция на кислую фосфатазу может быть резко выраженной. PAS-реакция по

выраженности варьируется от отрицательной до ярко положительной в виде крупных гранул. Может встречаться 11q<sup>-</sup>.

Эритромиелоз (ОЭМ) – реакции с СЧ и на пероксидазу отрицательны. PAS-реакция обычно резко положительна, локализованная активность кислой фосфатазы; умеренно выраженные реакции на БЭ или ХЭ или на оба фермента. Обычно наблюдаются выраженная анеуплоидия и значительные аномалии кариоти-па. Клетки реагируют с антителами к гликофору.

Мегакариоцитарный (ОМегЛ) – реакция с СЧ отрицатель-на. Характерная для тромбоцитов реакция на пероксидазу по-ложительна на электронномикроскопическом уровне. PAS-реакция обычно резко положительна, реакция на ХЭ и БЭ отри-цательна, а на ацетилхолинэстеразу – положительна. Реакция на 5'-нуклеотидазу положительна. Клетки реагируют с антите-лами к тромбоцитам.

Смешанные формы миелолейкоза встречаются часто. Об-наружение положительной PAS-реакции в эритроблестах, по-видимому, указывает на вовлечение в процесс эритроидного ростка и сопровождается ухудшением прогноза. К обычным хро-мосомным аномалиям, не связанным с конкретными формами ОМЛ, относятся трисомия 8, моносомия 7 или 7q<sup>-</sup>. Очень часто встречающиеся при ОМЛ хромосомные аномалии (7 и 5q<sup>-</sup>) разви-ваются вторично после радио- или химиотерапии. Примерно в 20% случаев выявляется положительная реакция на Tdt.

в) Бластный криз хронического миелолейкоза (ХМЛ-Бл) – проявления могут соответствовать любому из описанных выше вариантов, за исключением ОПЛ, а также t (8; 21). Часто на-блюдается Ph', t (9; 22).

## 2. Предлейкозы

Эти состояния, как правило, рано или поздно транс-формируются в острый миелолейкоз. Для них обычно характерна панцитопения в периферической крови, а при исследовании ко-стного мозга обнаруживается клеточная дисплазия, захватывающая различные клеточные линии миелоидного ростка. Может доминировать эритроидная дисплазия, как при сидеробластной анемии или синдроме Ди Гульельмо, однако гораздо чаще на-блюдается определенный сдвиг формулы влево для клеток гра-нулоцитарного и мегакариоцитарного рядов с увеличением со-держания бластных клеток до 5–25%. В бластах иногда выявля-ются тельца Ауэра. Один из вариантов предлейкоза, иногда называемый хроническим миеломоноцитарным лейкозом, характе-ризуется относительным или абсолютным моноцитозом в крови и костном мозге и повышением продукции лизоцима. Хромосомные аномалии при всех вариантах миелодиспластических состояний обычно сходны с аномалиями, наблюдаемыми при ОМЛ, за исклю-чением t (8; 21), t (15; 17) и t (9; 22), которые при пред-лейкозах не встречаются. У пациентов пожилого возраста сле-дует особо выделить 5q<sup>-</sup>-рефрактерную анемию с небольшим из-бытком бластов, но часто сопровождающуюся мегакариоцитарны-ми аномалиями (соотношение мужчин и женщин среди заболевших составляет 1:5), а также рефрактерную анемию с избытком бластов (РАИБ) и малопроцентный лейкоз.

## 3. Хронические лейкозы

Преобладание более зрелых клеток миелоидного или лимфоидного ростка.

а) Хронический миелолейкоз (ХМЛ) – Ph' хромосома t (9; 22) обнаруживается в 85% случаев.

б) Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ)

В-клеточный вариант – наиболее распространен. На клетках выявляются моноклональные SmIg, а также рецепторы для Fc и C3. Т-клеточный вариант – встречается редко. Клет-ки реагируют с моноклональными антителами к Т-лимфоцитам. Обычно относятся к супрессорным субпопуляциям.

в) Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ) – редкое заболевание, при котором обнаруживаются типичные «волосатые» моноклеарные клетки неясного происхождения; для этих элементов, имеющих, возможно, В-клеточное происхождение, характерна реакция на кислую фосфатазу, не подавляемая тратратом натрия.

г) Пролимфоцитарный лейкоз (ПЛЛ) – вариант ХЛЛ с более крупными и менее дифференцированными клетками.

В-клеточный вариант – наиболее распространен.

Т-клеточный вариант – встречается редко; субпопуляции хелперов обнаруживаются, возможно, чаще, чем супрессорные субпопуляции.

д) Синдром Сезари (СС); лейкемическая фаза грибовидного микоза (ГМ); имеет Т-клеточное происхождение.

е) Т-клеточный лейкоз взрослых (ТЛВ) – эндемическое заболевание, встречающееся в юго-западной части Японии; доказана вирусная этиология. Сообщалось о сходном заболевании у лиц африканского происхождения.

**Таблица 38. Смертность от лейкозов (годовой показатель на 1 млн населения) среди мужчин Англии и Уэльса в 1974—1978 гг.**

Возрастная группа	ОЛЛ	ХЛЛ	ОМЛ	ХМЛ
0–4	18,6	0	5,4	1,4
5–14	20,6	0	4,8	0,4
15–24	9,6	0	8,6	1,6
25–34	4,2	0	9,8	4,6
35–44	2,6	0,8	13,8	6,0
45–54	3,0	7,2	23,6	13,0
55–64	5,8	29,4	44,8	18,4
65–74	11,4	81,0	82,4	42,2
75–84	23,0	158,2	136,8	79,4
85 и старше	27,4	297,8	165,2	134,2

Следует отметить, однако, что этот прирост скорее кажущийся, чем реальный, и обусловлен улучшением медицинского обслуживания и совершенствованием диагностики. Тем не менее частота ОМЛ, ХМЛ и ХЛЛ среди лиц среднего и пожилого возраста действительно возросла. Соответствующие данные приводит и обсуждает Doll (1965, 1972).

## **БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЕЙКОЗОВ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ**

При лейкозах происходит неопластическая пролиферация кроветворных клеток, относящихся к тем клеточным популяциям, которые и в норме находятся в состоянии активного митотического размножения, продолжающегося в течение всей жизни организма. Нельзя считать общепризнанным, что с годами, даже в самом позднем возрасте, митотическая активность, необходимая для продукции клеток крови, становится неадекватной. Вместе с тем, по-видимому, происходит постепенное истощение – количественное и функциональное – стволовых клеток [Andrew, 1971]. Исследования на культивируемых фибробластах человека, полученных от доноров разного возраста, показали, что продолжительность репликативной жизни культур обратно пропорциональна возрасту донора клеток [Goldstein et al.,



1983]. Не исключено, что подобная зависимость характерна и для нормальных предшественников клеток крови. Следствием этого может быть то, что в результате действия цитотоксических препаратов, назначенных с целью уничтожения лейкозных клеток, остаточная регенеративная способность уцелевших нормальных стволовых клеток костного мозга и лимфоидной ткани окажется недостаточной. Такой эффект может быть следствием обычно применяемых при ОМЛ коротких интенсивных курсов химиопрепаратов или комбинированной терапии, особенно при их повторном проведении. Постепенное истощение запасов стволовых клеток может происходить и в результате длительного применения алкилирующих препаратов для лечения ХМЛ или ХЛЛ. Показано, что при краткосрочном культивировании нет существенных различий в ростовых характеристиках лейкозных клеток от молодых и старых больных; исключение, по-видимому, составляет только более быстрое истощение популяции клеток, полученных от пожилых больных [Moore et al., 1974].

К другим проявлениям процесса старения, которые отражаются на течении всех форм лейкозов, относятся снижение иммунного ответа и повышение восприимчивости к инфекциям. Кроме того, вторичные эффекты хронических дегенеративных заболеваний — сердечно-сосудистые, почечные, респираторные и неврологические — могут обострять системные проявления лейкемической инфильтрации внутренних органов или ограничивать применение цитотоксических препаратов. Как мы убедились, ОМЛ в пожилом возрасте встречается гораздо чаще других форм острого лейкоза; по данным нескольких широкоэпидемиологических обследований среди больных преобладают лица старше 60 лет. В ходе недавно проведенного под эгидой Совета медицинских исследований 8-го исследования по проблеме ОМЛ среди подвергнутых предварительному изучению 637 препаратов костного мозга 168 (26,4%) были получены от больных старше 60 лет. Эти препараты анализировали с целью выяснения частоты разновидностей ОМЛ. Что касается таких основных разновидностей, как ОМиЛ, ОММЛ и ОМонЛ, то среди лиц старше 60 лет они встречались с такой же частотой, как и в возрастных группах 15–39 и 40–59 лет. Вместе с тем у больных старше 60 лет ОПЛ обнаруживался реже, а ОЭМ чаще, чем у более молодых лиц. У пожилых больных ОМЛ несколько чаще встречались хромосомные аномалии. При недавнем обследовании 82 больных [Li et al., 1983] аномальный кариотип обнаружен у 49% из 38 лиц старше 60 лет и лишь у 41% из 44 лиц моложе 60 лет.

Особенно характерны для лиц пожилого возраста предлейкоз и малопроцентный лейкоз. Частота и типы хромосомных аномалий при этих состояниях и выраженном ОМЛ в целом сходны, за исключением специфических транслокаций, которые, по-видимому, при предлейкозе и малопроцентном лейкозе не возникают. Вторичные лейкозы, возникающие вследствие применения ионизирующей радиации или алкилирующих препаратов для лечения, например, лимфогранулематоза, наблюдаются как у молодых, так и у пожилых пациентов, а распределение соответствующих этим заболеваниям хромосомных аномалий, судя по всему, не зависит от возраста. Вполне возможно, что увеличение в пожилом возрасте частоты хромосомных аномалий отражает больший процент «вторичных» заболеваний, которые не обязательно распознаются как таковые на основании анамнеза; их возникновение может быть обусловлено длительным воздействием какого-то неустановленного фактора окружающей среды.

Другая биологическая особенность ОМЛ в пожилом возрасте, в определенной степени характерная и для малопроцентного лейкоза, заключается в том, что в пунктате костного мозга сравнительно часто лейкозные бластные клетки составляют гораздо меньше 90%. Содержание миелобластов и промиелоцитов может составлять только 50% или даже меньше, что на самом деле характерно для так называемого олиголейкоза. У больных старше 60 лет такая картина наблюдается по крайней мере в 2 раза чаще, чем у более молодых пациентов [Rai et al., 1983; Keating et al., 1981]. Вместе с тем лейкозные

клетки пожилых больных не обладают такими ростовыми характеристиками, которые объясняли бы эту тенденцию к вялому течению лейкоза. Такие методы, как мечение клеток <sup>3</sup>Н-тимидином, позволяющие определить процент лейкозных клеток, которые активно синтезируют ДНК в S-фазе клеточного цикла, не выявили корреляции между индексом мечения и возрастом [Hart et al., 1977]; эти данные подтверждены методом точной цитометрии [Dosik et al., 1980].

## **ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ В МОМЕНТ УСТАНОВЛЕНИЯ ДИАГНОЗА**

### **Острые лейкозы**

Давно замечено, что у пожилых пациентов гораздо чаще, чем у молодых, лейкозы, по крайней мере ОМЛ, клинически проявляются вяло. Отчасти это объясняется нередким предсуществованием упоминавшихся ранее гематологических нарушений, названных собирательным термином «предлейкозы», которые встречаются не менее чем у трети всех пожилых больных [Keating et al., 1981]. Анамнестические данные о существовании даже минимальных симптомов анемии, инфекции или кровоточивости на протяжении недель или месяцев, предшествующих постановке диагноза ОМЛ, указывают на возможное наличие предлейкоза, даже несмотря на отсутствие лабораторных доказательств этого в то время. Такие предшествующие симптомы у пожилых пациентов возникают несомненно чаще, чем у молодых, однако на стадии сформировавшегося лейкоза возрастные различия в выраженности анемии, тромбоцитопении или лейкоцитоза исчезают. Несмотря на определенную противоречивость опубликованных результатов [Bloomfield, Theologides, 1973; Rai et al., 1981], можно считать, что к моменту постановки диагноза лихорадка, инфекции и кровотечения у пожилых больных встречаются не намного чаще, чем у молодых, хотя справиться с возникшей инфекцией у стариков бывает гораздо сложнее. То же самое можно сказать о спленомегалии, гепатомегалии и лимфаденопатии: значимых различий в частоте поражения разных органов у молодых и пожилых пациентов не выявлено.

Предпринимались попытки оценить в более общем виде способность пациента противостоять самому заболеванию и побочному действию используемых для лечения цитотоксических препаратов. Для такой оценки использовали различные подходы к определению работоспособности, т. е. способности пациента поддерживать повседневную нормальную физическую активность. В одном из таких обследований 54 больных ОМЛ [Kansal et al., 1976] было установлено, что сниженная работоспособность к моменту постановки диагноза отмечалась у 42% больных старше 50 лет и лишь у 14% больных моложе 50 лет. По данным этого сравнительно небольшого обследования работоспособность коррелировала с эффективностью лечения и продолжительностью жизни больных гораздо теснее, чем другие показатели, включая возраст. Это наблюдение очень хорошо подтверждает наше собственное клиническое впечатление; то, что следовало бы называть биологическим возрастом — т. е. возраст, определяемый по состоянию здоровья и активности индивидуума — имеет гораздо большее прогностическое значение, чем истинный календарный возраст. Вероятность добиться ремиссии и, возможно, даже обеспечить длительную выживаемость гораздо выше при лечении 70-летнего пациента с хорошими показателями здоровья, чем 60-летнего — но с ослабленными основными физиологическими функциями и наличием сопутствующих хронических заболеваний.

## Хронические лейкозы

Это, по существу, болезни позднего возраста, поэтому не следует сравнивать их характеристики у молодых и старых пациентов, как это было сделано в отношении острых лейкозов. Ниже дан краткий обзор тех особенностей проявления хронических лейкозов, которые не были приведены в табл. 37.

### ХМЛ

Мужчины и женщины страдают ХМЛ одинаково часто. К числу обычных симптомов относятся потеря массы тела, недомогание, ощущения, связанные с увеличенной селезенкой, и изредка анемия. Постоянным признаком является спленомегалия, порой весьма выраженная. Диагностическое значение имеет картина крови с высоким лейкоцитозом и присутствием предшественников гранулоцитов, метамиелоцитов, миелоцитов, промиелоцитов и единичных бластов. К моменту установления диагноза уровень гемоглобина снижается лишь незначительно.

### ХЛЛ

Мужчины болеют в два раза чаще. ХЛЛ – самая частая форма лейкоза у пожилых. Развивается постепенно, к первым проявлениям относятся анемия и лимфаденопатия, часто болезнь обнаруживается при анализе крови, осуществляемом с совсем иными целями. Примерно у трети больных имеется выраженная спленомегалия. Международная система классификации стадий хронического лимфолейкоза [International Workshop on CLL, 1981] позволяет определить прогноз.

*Стадия А:* анемия и тромбоцитопения отсутствуют. Процесс захватывает менее трех из пяти зон: печень, селезенка, шея, подмышечные впадины, пах. Одностороннее или двустороннее увеличение лимфатических узлов в любой из трех последних зон засчитывается как распространение процесса в пределах одной зоны.

*Стадия В:* анемия и тромбоцитопения отсутствуют, однако процесс распространяется на три или более зон.

*Стадия С:* анемия ( $Hb < 100$  г/л) и (или) тромбоцитопения ( $< 100 \cdot 10^9$ /л) независимо от распространения процесса по зонам.

Картина крови обычно позволяет поставить диагноз: число лимфоцитов, принадлежащих обычно к субпопуляции В-клеток, превышает  $10-10^9$ /л, а зачастую –  $50-10^9$ /л. Обычно выражена инфильтрация костного мозга лейкозными клетками. В 10–20% случаев обнаруживается выраженная в большей или меньшей степени аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА), в 5% случаев она протекает тяжело. У трети больных выявляется иммунологический паралич различной выраженности, который, однако, обычно не развивается к моменту постановки диагноза. Редкие Т-клеточные варианты лейкоза (менее 5% всех случаев), как правило, представлены супрессорными клетками, содержащими гранулы в цитоплазме. Могут встречаться высокий лейкоцитоз, выраженная спленомегалия и инфильтрация кожи лейкозными клетками.

### ВКЛ

Это редкое заболевание – один случай его приходится, по-видимому, на десять случаев ХЛЛ; мужчины болеют им в 4 раза чаще. Необычные свойства волосатоклеточных опухолевых лимфоцитов вызвали большой интерес [Cawley et al., 1980]. Пик заболеваемости приходится на возраст между 40 и 60 годами, однако среди больных есть и лица старше 80 лет. Симптомы включают слабость, потерю массы тела, одышку, которые сопровождаются инфекциями и пурпурой или реже – носовыми кровотечениями. Более чем у 80% больных пальпируется увеличенная селезенка, гепатомегалия встречается в два раза ре-

же, а увеличенные лимфоузлы пальпаторно определяются еще реже; однако при компьютерной томографии часто обнаруживаются измененные лимфатические узлы брюшной полости.

Характерными признаками являются анемия, лейкопения и тромбоцитопения. Пунктат костного мозга удаётся получить с трудом. В препаратах, полученных в результате трепанобиопсии, обнаруживается распространенная диффузная или очаговая инфильтрация волосатоклеточными лейкозными лимфоцитами, а также фиброз с разрастанием ретикулиновых волокон.

#### *ПЛЛ*

Это редкая форма ХЛЛ, для которой характерны крупные лимфоидные клетки со средней величиной ядерно-цитоплазматического отношения, обычно содержащие отчетливое ядрышко; грубая конденсация хроматина в ядре выражена умеренно, что позволяет отличить ядро таких клеток от лептохромного ядра лимфобластов. В большинстве случаев клетки относятся к В-лимфоцитам, несут большое количество SmIg, но иногда реагируют с моноклональными антителами к J5 или к cALL [Vege-bi et al., 1983]. Иногда встречаются Т-клеточные варианты, причем клетки гораздо чаще, чем при ХЛЛ, относятся к субпопуляции хелперов.

Симптомы типичны для ХЛЛ, однако число лимфоцитов в крови часто резко увеличено ( $>50 \cdot 10^9/\text{л}$ ), характерны массивная спленомегалия и незначительная лимфаденопатия.

#### *Синдром Сезари (СС)*

Это заболевание, также как и грибовидный микоз, имеет Т-клеточное происхождение. Клетки чаще всего относятся к хелперной субпопуляции, несут рецепторы к Fc-фрагменту IgM и дают локализованную реакцию на кислую фосфатазу, а также на ацетатэстеразу или бутиратэстеразу. СС поражает лиц среднего и пожилого возраста, причем соотношение мужчин и женщин среди заболевших составляет 1,5:1. Характерны генерализованная эритродермия с шелушением и лимфаденопатия, в крови — картина лейкоза. Типичны крупные мононуклеарные клетки с «мозговидным» складчатым ядром (лучше всего различимым при электронной микроскопии). Такие «клетки Сезари» патогномичны для СС. Помимо них, в биоптатах кожи также обнаруживаются характерные инфильтраты с узелковыми скоплениями опухолевых Т-клеток — псевдоабсцессы Потрие. С другой стороны, инфильтрация костного мозга выражена слабо или отсутствует вовсе.

#### *Т-клеточный лейкоз взрослых (ТЛВ)*

Это недавно описанное эндемическое заболевание, распространенное в юго-западной части Японии, вызывается ретровирусом (ATLV) и обладает уникальными характеристиками, подробно описанными в недавно вышедшей монографии [Nanaoka et al., 1982]. Заболевание имеет ряд общих черт с СС, однако при ТЛВ в процесс чаще вовлекается субпопуляция супрессорных Т-клеток, поражения кожи имеют более выраженный папулезный характер и менее генерализованы, начало заболевания более острое, часто обнаруживаются клональные цитогенетические аномалии, особенно часто — трисомия 7-й пары хромосом. У всех больных ТЛВ и у 25% здоровых взрослых лиц, проживающих в эндемичной зоне, обнаруживаются противовирусные антитела; такие антитела отсутствуют у больных СС. Болеют люди разного возраста, однако пик заболеваемости приходится на возрастную группу 40–60 лет.

Основные клинические признаки — лимфаденопатия, гепатомегалия и спленомегалия, которые выявляются более чем у 50% больных, а также поражения кожи, присутствующие почти у половины всех больных. Анемия обычно умеренно выражена, лейкоцитоз варьируется от незначительного до весьма сильного (вплоть до  $500 \cdot 10^9/\text{л}$ ). Ядра лейкозных клеток имеют дольчатую форму, изрезанные края, относительно грубую структуру

хроматина. Цитоплазма скудная. Лейкозные лимфоциты при ТЛВ напоминают клетки Сезари, но, как правило, несколько мельче. Лейкемическая инфильтрация костного мозга выражена в меньшей степени, чем при большинстве лейкозов. Примерно у 25–40% больных отмечается гиперкальциемия.

Сходный клинический синдром, возможно, также вирусной этиологии, однако с менее определенным эндемическим распространением обнаружен у негров Вест-Индии [Catovsky et al., 1982]. Сейчас высказываются предположения, что эта болезнь может поражать негров африканского происхождения, независимо от того, проживают они в Африке, США или где-либо еще [Flemming et al., 1983; V,unn et al., 1983]. Пока не установлено, идентичны ли японский и африканский вирусы.

## **ЛЕЧЕНИЕ**

### **Острые лейкозы**

Принципы лечения острого лейкоза у больных пожилого возраста всегда были связаны с философским вопросом о том, стоит ли в высших интересах пациента подвергать его воздействию весьма токсичной химиотерапии, которая в большинстве случаев порождает больший дискомфорт и недомогание, чем те, от которых больной страдает в начале заболевания. Проблемы биологии и лечения острых лейкозов у лиц пожилого возраста недавно всесторонне и на очень высоком уровне проанализировал Peterson (1982). В конце 70-х годов большинство врачей, оказывающих помощь больным пожилого возраста, полагали, что цена терапии острого лейкоза слишком высока; вследствие этого широкое распространение получила практика паллиативного, поддерживающего ведения таких больных. Появление сообщений, свидетельствующих об обнадеживающих результатах терапии ОМЛ [Rees et al., 1977; Gale, Cline, 1977; Foon et al., 1981], привело к изменению позиций в сторону активного лечения таких заболеваний.

Вместе с тем имеется более чем достаточно данных о том, что процесс старения изменяет фармакокинетику ряда лекарств; поэтому при назначении антибиотиков, анальгетиков, снотворных, дигоксина и  $\beta$ -блокаторов, так же как и цитотоксических препаратов, следует соблюдать большую осторожность, чтобы избежать клинических осложнений, внутренне не связанных с тем заболеванием, которое мы лечим.

При лечении больного лейкозом следует принимать во внимание следующие важные фармакокинетические факторы (по Richey, Bender, 1977, с изменениями; см. также Vestal, 1978; Lancet Editorial, 1983):

1. Различия во всасывании цитотоксических препаратов встречаются в любом возрасте [Zimm et al., 1983], однако у некоторых пожилых больных нарушение эвакуаторной функции желудка и изменение кровоснабжения кишечника могут быть причиной того, что при пероральном приеме препарата предсказать уровень его содержания в плазме крови бывает сложно.

2. Метаболизм лекарственного препарата часто зависит от адекватности функций печени, которые могут быть нарушены у пожилых людей.

3. Почечная недостаточность также может вносить свой вклад в нежелательное повышение и поддержание в плазме уровня цитотоксических препаратов.

4. Сниженная способность плазмы связывать лекарства приводит к увеличению концентрации «свободного» препарата и повышению его токсичности.

Сведения о метаболизме некоторых цитотоксических препаратов представлены в табл. 39.

Важнейшим принципом, лежащим в основе ведения больных острым лейкозом любого возраста, но особенно пожилых, является необходимость уделять большое внимание деталям. Самой трудной проблемой из всех, которые приходится преодолевать остается побочное действие лекарственных препаратов. Более точное знание специфических потребностей пожилых будет способствовать уменьшению побочных эффектов лекарственных средств и повышению их эффективности.

Перед началом интенсивной химиотерапии врач должен принять во внимание пожелания пациента, а также позаботиться о поддерживающей терапии в начальный трудный период.

*Цитотоксические препараты для лечения острого лейкоза*

У пожилых лиц ОЛЛ встречается сравнительно редко и плохо поддается лечению. Эту форму острого лейкоза лучше всего лечить по схемам, аналогичным тем, которые применяются при лечении ОМЛ. Пример такой схемы приводится ниже. Для индукции ремиссии больным ОЛЛ назначают винкристин или преднизолон, или оба эти препарата. Можно ожидать, что по мере совершенствования наших знаний комбинации цитотоксических препаратов будут меняться, в последние же годы подтверждена особая эффективность комбинации антрациклинов (рубомидин или адриамицин) с цитарабином и 6-тиогуанином.

**Таблица 39. Метаболизм и выведение некоторых цитотоксических препаратов**

Цитотоксический препарат	Метаболизм	Выведение			
<i>Рубомицина гидрохлорид</i>	Печень	Желчь (без повторного всасывания в кишечнике) Почки (14—23 % через 5—7 дней)			
<i>Адриамицин</i>	Печень	Желчь (40 % дозы в течение 7 дней) Почки (5 % через 5 дней)			
<p>Если уровень билирубина 20—50 мкмоль/л, снизить исходную дозу на 50 %.</p> <p>Если уровень билирубина выше 50 мкмоль/л, снизить исходную дозу на 75 %.</p> <p>Если уровень билирубина в пределах нормы, контролировать уровень aminотрансфераз.</p> <p>Если уровень сывороточной аланинаминотрансферазы (ААТФ) в 2—3 раза выше нормы, снизить исходную дозу на 25 %.</p>					
<i>Цитарабин</i>	Печень	Почки (90 % за 24 ч) Желчь (5 %)			
<p>Период полувыведения из спинномозговой жидкости удлинен из-за отсутствия в ней цитидиндезаминазы.</p>					
<i>6-тиогуанин</i>	Печень	Почки (85 % препарата и его метаболитов за 24 ч)			
<p>Аллопуринол не влияет на метаболизм,</p>					
<i>Меркаптопурин</i>	Печень	Почки (в виде метаболитов)			
<p>Аллопуринол блокирует распад меркаптопурина до 6-тиомочевой кислоты.</p>					
<i>Винкристин</i>	Печень	Желчь (65 % за 72 ч) Почки (12 % за 72 ч)			
<p>Больным с механической желтухой дозу следует подбирать индивидуально.</p>					
	Активно связывается белками плазмы. Конъюгирует с глутатионом в печени	Желчь Почки (умеренно выраженные почечные нарушения не приводят к увеличению периода полувыведения)			
<p>Период полувыведения значительно удлиняется при нарушении функций печени.</p>					
<i>5-азациитидин</i>	Печень	Почки (70—90 % за 24 ч)			
<p>Препарат обладает весьма выраженной гепатотоксичностью.</p>					
<i>Аспарагиназа</i>	Усиленный клиренс из плазмы при реакции гиперчувствительности	<table border="0"> <tr> <td>Печеночная экскреция</td> <td rowspan="2">} очень малы</td> </tr> <tr> <td>Почечная экскреция</td> </tr> </table> <p>По-видимому, основной способ выведения — секвестрация клетками ретикулоэндотелиальной системы печени</p>	Печеночная экскреция	} очень малы	Почечная экскреция
Печеночная экскреция	} очень малы				
Почечная экскреция					
<p>Корреляция между распределением препарата в организме и возрастом, массой тела, функциями почек или печени, по-видимому, отсутствует.</p>					

<i>Эпиподофилло-токсин (VP-16)</i>	Активно связывается с альбумином	Почки (44 % за 4 суток; до 70 % в неизмененном виде) Желчь (до 50 %; 5 % в неизмененном виде, остальное — в виде метаболитов)
<i>Миелосан</i>	Интенсивно метаболизируется; короткий период полувыведения из плазмы	Почки (95 % в виде неактивных метаболитов)
<i>Хлорбутин</i>	Интенсивно метаболизируется в печени. Активно связывается гамма-глобулинами. Некоторое количество препарата может депонироваться в жировой ткани	Почки (60 % за 24 ч в виде метаболитов)
<i>Циклофосфан</i>	Всасывание переменное. Метаболизируется микросомальными ферментами печени до активных метаболитов	Только почки (15 % в неизмененном виде; остальное — в виде метаболитов)
При почечной недостаточности значительно удлиняется циркуляция активных метаболитов.		
<i>Метотрексат</i>	Печень; значительная рециркуляция между кишечником и печенью	В основном почки (90 % в неизмененном виде) Желчь — минимально
Метотрексат и его метаболит 7-оксиметотрексат оказывают токсическое действие на почки (при введении больших доз препарата).		

После проведения ориентировочных исследований [Rees et al., 1977] одна из комбинаций этих препаратов (DAT) была недавно испытана на более чем 1100 пациентах.

Схема:	Рубомицин (даунорубин)	50 мг/м <sup>2</sup> внутривенно в 1-й день
	Цитарабин	100 мг/м <sup>2</sup> каждые 12 ч внутривенно в течение 5 дней
	6-тиогуанин	100 мг/м <sup>2</sup> каждые 12 ч перорально в течение 5 дней

При проведении первого курса терапии пациентам старше 65 лет каждый препарат назначали в половинной дозе. Дозы, используемые для повторных курсов, меняли в зависимости от эффективности первого курса. Часто после 2–3 курсов, разделенных интервалами в 10–14 дней, приходилось назначать препараты в полных дозах. Такой подход, состоящий в изменении дозы в зависимости от состояния пациента, весьма привлекателен. Вместе с тем данные этого обширного обследования свидетельствуют, что при такой схеме лечения средний срок, необходимый для достижения ремиссии, удлиняется. Кроме того, если частота ремиссии у пациентов моложе 60 лет превышала 70 %, то у пациентов старше 60 лет добиться ремиссии удавалось только в 47% случаев. Соответствующие данные, касающиеся пациентов старше 60 лет, разделенных на 5-летние возрастные группы, приведены в табл. 40.

Таблица 40. Результаты лечения 240 больных старше 60 лет (по данным нескольких клинических центров)

Возрастная группа (годы)	61–65	66–70	71–75	76–80	>80
Число больных	92	93	44	10	2
Частота ремиссии (в %)	53	47	32	27	0

Результаты некоторых предварительных исследований свидетельствуют в пользу более активного лечения даже пожилых больных. При лечении 107 пациентов от 15 до 82 лет Fooo и соавт. (1981) использовали комбинацию TAD (цитарабин и 6-



тиогуанин каждые 12 ч в течение 7 дней и рубомицин на 5, 6 и 7-й день), первоначально разработанную в Лос-Анджелесе Gale, Cline (1977). Пожилые больные получали те же дозы препарата, что и молодые. Частота ремиссии среди 33 пациентов старше 60 лет составила 76% и не отличалась от соответствующего показателя для 74 пациентов моложе 60 лет. В старшей возрастной группе средняя длительность ремиссии составила 14 мес, а продолжительность жизни – 22 мес.

#### *Значение вспомогательной терапии*

*Общие замечания.* Состояние пациентов пожилого возраста в значительно большей степени, чем молодых, зависит от их психического статуса и отношения к сложившейся ситуации, хотя определенное значение имеют физическая активность и способность заниматься повседневной деятельностью.

Потенциальные проблемы, связанные с терапией острого лейкоза, существенно осложняются при одновременном наличии у пациента других заболеваний, например хронической инфекции дыхательной системы, сердечно-сосудистой или почечной патологии, сахарного диабета. Токсичность, выраженное миело-супрессорное действие и целый комплекс других побочных эффектов химиопрепаратов бросают серьезный вызов клинической проницательности и терапевтическому мастерству врача.

Чтобы избежать удручающих результатов, попытаемся разобраться, почему у некоторых пациентов не удается достичь ремиссии. Необходимо решить, что тому виной – неэффективная цитотоксическая терапия или неадекватные вспомогательные мероприятия, поскольку время от времени возникает мнение о необходимости изменить схемы применения препаратов, используемых для индукции ремиссии, и тем самым повысить ее частоту.

Priesler (1978) попытался определить причины неэффективности цитотоксической терапии острого лейкоза. Он пришел к заключению, что в большинстве случаев достичь ремиссии не удалось из-за неадекватности вспомогательных мер. Аналогичный подход был использован в обследовании, проведенном Советом медицинских исследований Великобритании.

Каждый пациент, у которого не удалось добиться полной ремиссии, был отнесен к одной из категорий неудачных результатов, перечисленных в табл. 41. Общая частота случаев ремиссии в этом обследовании составляла 65%. Поэтому в анализ были включены 35% больных, у которых не наступила ремиссия и которые были включены в обследование в течение 5-летнего периода. В двух возрастных группах (моложе и старше 60 лет) причины отсутствия ремиссии оказались весьма сходными. Хотя частота ремиссий у пациентов старше 60 лет составляла только 47%, создалось ясное впечатление, что в обеих возрастных группах основная причина неудач состояла в неэффективности вспомогательных мероприятий. У пожилых пациентов такие результаты могут быть объяснены плохим состоянием здоровья уже к моменту постановки диагноза. Однако несомненно, что результаты лечения и пожилых больных можно улучшить посредством совершенствования вспомогательных мероприятий.

**Таблица 41. Причины неудачных попыток достичь ремиссии у 254 пациентов, 112 старше 60 лет, 142 моложе 60 лет**

		Возраст (годы)	
		<60 (%)	>60 (%)
А	Неудачный подбор больных. Пациент умирает во время проведения курса химиотерапии или в течение 7 дней после его завершения	29	30
Б	Достигнуто уменьшение клеточности костного мозга, однако регенерируют преимущественно	3,5	10,5

	бластные клетки		
В .	Клеточность костного мозга снижена, бласты в периферической крови отсутствуют, однако пациент умирает в фазе гипоплазии от кровотечения или инфекции	21	20,5
Г .	Частичная ремиссия. Популяция бластных клеток в костном мозге падает до 10–15%	9	8,5
Д .	Лечение не оказывает никакого эффекта на популяцию бластных клеток костного мозга или влияет на нее незначительно	34	30
Е .	Другие причины (например, отказ пациента от дальнейшего лечения, смерть в результате несчастного случая и т. п.)	3,5	1,5

Необходимыми условиями эффективности вспомогательных; мероприятий являются:

1. Наличие хорошо информированной, полной энтузиазма, и оптимистически настроенной группы старшего и младшего медицинского персонала – причем роль последнего, по-видимому,, особенно велика.

2. Тесное взаимодействие с микробиологической лабораторией; желательно, чтобы микробиолог принимал участие в обходе больных.

3. Широкий выбор препаратов крови. Как правило, сейчас применяют концентраты тромбоцитов вместо обогащенной тромбоцитами плазмы. Свежие донорские тромбоциты – роскошь,, которую могут позволить себе лишь немногие медицинские учреждения. В переливании лейкоцитов нуждаются менее 5% всех больных во время индукции ремиссии, и многие хорошие больницы обходятся без этого.

4. Наличие группы вспомогательного персонала, которая знает важные пункты плана ведения пациента и разделяет энтузиазм медицинского персонала.

*Лечение лихорадочных состояний.* Иногда бывает трудно решить, свидетельствует ли приступ лихорадки об угрожающей жизни инфекции. Если у пациента с нейтропенией дважды в течение 2 ч отмечается температура выше 38 °С, то нелишне заподозрить развитие молниеносной инфекции. Если подобная ситуация возникает в ходе переливания крови, необходимо с должным вниманием отнестись к имеющимся в истории болезни описаниям имевших место ранее трансфузионных реакций. Однако заключение о связи лихорадки с переливанием крови может быть сделано только после того, как при тщательном клиническом обследовании не удастся обнаружить очаг инфекции, у пациентов необходимо также взять кровь для выделения гемокультуры. Прекращение переливания крови или тромбоцитов по дозированной серии наряду с назначением хлорфенирами-на или аналогичного антигистаминного препарата может прояснить ситуацию в течение 1–2 ч.

Важное значение имеет способ взятия крови для выделения гемокультуры. Hall и соавт. (1976) показали, что частота положительных результатов возрастает при взятии 45 мл крови с последующим распределением ее поровну в три флакона (два аэробных, один анаэробный). Рекомендуется следовать именно такой процедуре. В ожидании результатов микробиологического исследования необходимо начать курс комбинированной антибиотикотерапии (например, гентамицин и цефотаксим), а в случаях широкой распространенности инфекций, вызванных синегнойной палочкой, назначить гентамицин и пиперациллин. Выделение возбудителя и определение его чувствительности к антибиотикам позволяют своевременно корректировать терапию. При персистирующей лихорадке, не поддающейся лечению антибиотиками в течение более чем 5 суток, следует подумать о назначении противогрибкового препарата типа амфотерицина В.

*Переливание тромбоцитов.* Принципы, которыми следует руководствоваться при назначении переливания тромбоцитов пациентам, получавшим лечение с целью индукции ремиссии, трактуются слишком широко. Недавнее исследование показало, что в этом отношении мнения клиницистов разделялись примерно поровну. Одни полагают, что тромбоциты следует переливать при падении уровня собственных тромбоцитов у пациента ниже  $10-20 \cdot 10^9/\text{л}$ . Другие предпочитают выжидать до появления первых признаков кровоточивости. Сторонники последнего подхода делают исключение для лихорадящих больных с тромбоцитопенией, считая, что в такой ситуации вероятность кровотечений значительно возрастает.

Невозможно дать однозначные рекомендации по поводу графика проведения тромбоцитотерапии у пожилых больных. С одной стороны, у таких больных следует тщательно поддерживать жидкостный баланс, так как они не всегда могут переносить ежедневное переполнение кровеносного русла. С другой стороны, пожилые больные гораздо хуже переносят кровопотерю, вероятность возникновения которой увеличивается при сопутствующем умеренно выраженном сердечно-сосудистом заболевании. В таких обстоятельствах индивидуальный подход предпочтительнее соблюдения жестких правил.

*Другие аспекты вспомогательной терапии.* Переливания препаратов крови и лечение инфекционных осложнений—только часть вспомогательной терапии у таких больных. У них необходимо особенно тщательно поддерживать водно-электролитный баланс. Длительная тошнота и рвота могут приводить к дегидратации и резкому падению уровней кальция, натрия и калия. Уровень калия может еще больше снижаться вследствие его потери с мочой на фоне антибиотикотерапии и назначения диуретиков. В настоящее время существуют разнообразные противорвотные препараты, однако применять их следует осторожно из-за возможного возникновения множества побочных эффектов — от угнетения дыхания до психических расстройств, которые могут быстро усугубить и без того тяжелое состояние больного. Сразу после постановки диагноза лейкоза больному следует назначить аллопуринол. С клинической точки зрения весьма целесообразно добиться стабилизации состояния пациента за несколько дней до начала химиотерапии.

#### *Лечение после достижения ремиссии*

Если относительно выбора цитотоксических препаратов для терапии в период индукции ремиссии существует определенное единодушие, то тактика, которой следует придерживаться после достижения ремиссии, гораздо менее согласована. Maуer и соавт. (1982), рассмотрев недавно вопрос о терапии в фазе консолидации, смогли убедительно показать, что раннее интенсивное лечение после достижения ремиссии удлиняет продолжительность последней, а также срок жизни пациента. Вместе с тем продолжается семантический спор о том, что представляет собой консолидационная терапия, т. е. является ли она ранней интенсивной терапией после достижения ремиссии, отличаясь таким образом от менее интенсивной поддерживающей терапии.

Особое внимание следует уделить оценке состояния пожилого пациента по мере того как суммарная доза назначенного ему антрациклина приближается к рекомендуемому  $550 \text{ мг}/\text{м}^2$ . Необходимо тщательно продумать вопрос о включении препаратов этого ряда в курс поддерживающей терапии. Оценке роли поддерживающей терапии в период ремиссии было посвящено лишь несколько небольших по объему контролируемых исследований. Недавние исследования [Elliason, Glidewell, 1979; Colt-man et al., 1979] показали, что продолжение поддерживающей терапии цитарабином и антрациклиновыми антибиотиками

после достижения ремиссии значительно удлиняет как ее продолжительность, так и срок жизни больного.

Главным критерием оценки терапевтической программы является ее способность обеспечивать увеличение продолжительности жизни пациентов. Результаты, полученные в недавно выполненных исследованиях, приведены в табл. 42.

Альтернативный выбор, состоящий в пересадке костного мозга в период ремиссии, не приемлем для врача, занятого лечением пожилых пациентов, даже при наличии гистосовместимого донора. В большинстве центров трансплантации считают, что возраст реципиента не должен превышать 40 лет; это связано с тяжелым течением в более старшем возрасте болезни «трансплантат против хозяина» и пневмонита.

Таблица 42. Продолжительность жизни больных ОМЛ старше 60 лет

	Число больных	Процент выживших в течение				Средняя продолжительность жизни (месяцы)
		1 года	2 лет	3 лет	4 лет	
<i>Все случаи</i>						
Исследование СМИ	240	41	21	15	15	13
Peterson и соавт. (1977)	27	—	—	—	—	2
Reiffers и соавт. (1980)	29	32	21	—	—	6
<i>Только больные, у которых была достигнута ремиссия</i>						
Исследование СМИ	113	76	50	33	33	22
Fooп и соавт. (1981)	25	70	48	38	18	22
Reiffers и соавт. (1980)	18	53	35	—	—	22
Rai (1981)	28	—	—	—	—	19
Peterson и соавт. (1977) (возраст 61—70 лет)	8	100	34	0	0	>14

О попытке альтернативного подхода к индукции ремиссии путем назначения очень низких доз цитарабина (10 мг/м<sup>2</sup> каждые 12 ч подкожно) сообщили Housset и соавт. (1982). Предпосылкой такого лечения служит тот факт, что некоторые вещества, включая цитарабин, способны индуцировать дифференцировку миелолейкозных клеток [Lotem, Sachs, 1974]. Housset описал умеренно дифференцированный миелобластный лейкоз у мужчины 74 лет. Спустя 20 дней после начала лечения картина костного мозга у этого больного нормализовалась. Представляется весьма сомнительным, что цитарабин в малых дозах может индуцировать ремиссию не в результате цитотоксического действия, а благодаря какой-то другой активности.

#### Лечение рецидива

Подход к лечению рецидива ОМЛ после ремиссии зависит от того, развился ли он на фоне терапии или без нее. В последнем случае эффективным может оказаться возврат к схеме лечения, обеспечившей индукцию ремиссии. Качество жизни пациента и в этом случае является очень важным фактором при выборе схемы лечения. Значение этого фактора на всех стадиях лечения особенно велико для пожилых пациентов и оно возрастает еще больше, когда врачу приходится принимать ответственное решение о том, как лечить больного, у которого возник рецидив. Универсального решения не существует; аль-

тернативные эффективные курсы химиотерапии разработаны даже для тех больных, у которых рецидив возник на фоне лечения. Такие курсы обычно включают применение нескольких препаратов (m-amsa, эпиподофиллотоксин или цитарабин в высоких дозах) [Arlin et al., 1981; Willemze et al., 1982].

## Лечение малопроцентного лейкоза и предлейкозов

Одна из трудностей при принятии решения о начале химиотерапии у больных с подострым течением лейкоза состоит в том, что невозможно определить, как долго продлится хроническая фаза. Никакого лечения – пожалуй, лучший подход в начале заболевания, при условии, что его течение тщательно контролируется. Однако такая тактика должна быть пересмотрена при появлении признаков прогрессирования болезни. Можно попробовать применить терапию, которая обычно обеспечивает индукцию ремиссии. По данным Housset (1982), эффективным может оказаться цитарабин в малых дозах.

Keating и соавт. (1978) удалось добиться ремиссии у 25% больных, которые получали интенсивную терапию сразу после постановки диагноза. В параллельной группе больных, не получавших такого лечения, средняя продолжительность жизни составила 9 мес, а средняя длительность болезни до начала фазы прогрессирования – 6 мес.

## ХМЛ

В своем развитии ХМЛ проходит две фазы. Хроническая фаза, на которой обычно выявляется это заболевание, сменяется либо усиленной клеточной пролиферацией, резистентной к химиотерапии, либо так называемой бластной трансформацией, чаще всего напоминающей ОМЛ, но примерно в 30% случаев – ОЛЛ.

Хроническая фаза длится немногим более 3 лет. На протяжении 30 лет стандартным средством химиотерапии ХМЛ остается миелосан. Метаболиты миелосана медленно выводятся из организма, поэтому миелодепрессивные эффекты препарата проявляются после прекращения его приема в течение 2 нед. Вместе с тем в начале курса химиотерапии миелосаном число лейкоцитов периферической крови снижается с некоторым запозданием. У врача, не знающего об этих особенностях миелосана, может возникнуть искушение преждевременно увеличить дозу, что может привести к тяжелому угнетению костного мозга. Подходящей начальной дозой является 4 мг/сут в сочетании со 100 мг аллопуринола дважды в день. В исследовании, проведенном Советом медицинских исследований, сравнивалась эффективность 4 мг миелосана с эффективностью 2 мг миелосана в комбинации с 80 мг 6-тиогуанина, принимаемого внутрь. Дозы варьировали, изменяя число дней приема препаратов в течение недели. При этом старались поддерживать число лейкоцитов на уровне  $5-10 \cdot 10^9/\text{л}$ . Смысл комбинации с 6-тиогуанином заключается в попытке добиться более устойчивого контроля уровня лейкоцитов при меньшей дозе миелосана. К сожалению, эффективность миелосана как средства, продлевающего хроническую фазу, далеко не безусловна. Самый частый побочный эффект препарата – кожная пигментация, которая появляется примерно у 1/3 больных через 2 года после начала лечения. К более серьезным осложнениям относится пневмофиброз. К счастью, это осложнение развивается не так часто, однако перед началом предположительно длительной терапии миелосаном рекомендуется провести функциональное исследование легких. У пациентов, нуждающихся в увеличении дозы миелосана для кон-

троля лейкоцитоза, эффективной может оказаться оксимочевина в дозе 500–1000 мг/сут.

Тактика ведения больного в острой фазе резко отличается от сравнительно простой терапии хронической фазы. Имеющиеся в настоящее время средства малоэффективны при острой лейкозной трансформации клеток миелоидного ряда даже у молодых пациентов, а рекомендовать методы более интенсивной терапии пока не представляется возможным. Вместе с тем важно установить природу трансформированных клеток, поскольку при лимфобластной трансформации на какое-то время эффективной может оказаться комбинация винкристина с преднизолоном.

В некоторых случаях ХМЛ очень эффективной оказалась аутотрансплантация (на стадии перехода хронической фазы в острую) консервированных лейкоцитов, полученных у данного пациента в хронической фазе заболевания, однако этот метод пока применяется для лечения только молодых больных.

## ХЛЛ

Многие больные ХЛЛ на стадии А к моменту постановки диагноза не нуждаются в лечении. Показания к лечению включают:

1. Признаки недостаточности костного мозга – анемия, нейтропения или тромбоцитопения.
2. Развитие аутоиммунной гемолитической анемии или идиопатической тромбоцитопенической пурпуры.
3. Наличие спленомегалии, вызывающей соответствующую симптоматику или сопровождающейся гиперспленизмом.
4. Симптомы поражения лимфатических узлов, кожи или других тканей.

Обычно применяют хлорбутин в дозе 0,1–0,2 мг/кг массы тела. Он весьма эффективно понижает лейкоцитоз у 70–75% больных, и с его помощью удается надежно контролировать заболевание в течение многих лет, несмотря на изменение дозы или полную отмену препарата. Присоединение стероидов целесообразно в случае развития аутоиммунной гемолитической анемии или тромбоцитопении или появления признаков недостаточности костного мозга. Хотя стероиды отнюдь не всегда эффективно восстанавливают функции костного мозга, стоит попробовать применять их в течение 3–4 нед.

При агрессивном течении заболевания иногда приходится прибегать к более интенсивной терапии. В ходе недавно проведенного СМИ обследования по проблеме ХЛЛ сравнивалась эффективность при прогрессировании заболевания курса pentacOP (циклофосфан по 125 мг/м<sup>2</sup> перорально в течение 5 дней, винкристин по 1,4 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день, преднизолон по 40 мг/м<sup>2</sup> перорально ежедневно в течение 5 дней) и хлорбутин в высоких дозах (1,5 мг/кг), назначаемого на срок свыше 3 суток.

Основные клинические проблемы при лечении больных ХЛЛ вызваны иммунодепрессией. В далеко зашедших случаях вследствие выраженной нейтропении и гипогаммаглобулинемии возрастает частота бактериальных инфекций верхних и нижних дыхательных путей. В такой ситуации полезной может оказаться заместительная терапия, заключающаяся в инъекциях человеческого гамма-глобулина, но иногда, особенно в зимние месяцы, оправдано назначение с профилактической целью антибиотиков. Иммунизация против респираторных вирусов вряд ли эффективна. По мере усиления иммунодепрессии возрастает частота опоясывающего лишая; эта инфекция, как правило, остается локализованной, но обычно сопровождается сильными болями. Раннее лечение ацикловиром позволяет прервать или ослабить герпетическую инфекцию.

По мере развития ХЛЛ происходит снижение чувствительности к терапии и нарастание диссеминации процесса. Скорость развития заболевания весьма переменчива.

Бластные кризы при ХЛЛ возникают редко; тем не менее описаны промежуточные формы этой болезни, при которых находят смесь зрелых и незрелых лимфоидных клеток. В такой стадии «пролимфоцитоидной» трансформации эффективной может оказаться комбинация циклофосфана, оксиданурубицина, винкристина и преднизона – курс СНОР. Улучшение, однако, бывает кратковременным, а прогноз при такой гематологической картине очень плохой.

Частота вторичных опухолей среди больных ХЛЛ выше, чем среди здоровых людей того же возраста. Обычно поражаются кожа и нижние отделы желудочно-кишечного тракта.

## **ПЛЛ**

У больных ПЛЛ прогноз гораздо хуже, чем у больных ХЛЛ, отчасти из-за того, что диагноз нередко ставится на стадии выраженного заболевания. Было апробировано несколько комбинаций цитотоксических препаратов, однако ни одна из них не оказалась эффективной. Лучшие результаты дает комбинация СНОР. Иногда ремиссия наступает в результате изолированного облучения селезенки (10 Гр). Этот метод рекомендуется применять для начального лечения больных старше 60 лет.

## **ВКЛ**

Это заболевание не очень хорошо поддается лечению, а прогноз при нем в значительной мере зависит от выраженности панцитопении. Улучшение состояния больных с увеличенной селезенкой и выраженной цитопенией иногда наступает после спленэктомии, которая является методом выбора для большинства больных, нуждающихся в лечении. Однако в последнее время захватывающие результаты были получены при использовании  $\alpha$ -интерферона [Quesada et al., 1984]. В первоначальном исследовании возраст пациентов не превышал 60 лет, но в последующие совместные исследования были включены и лица более старшего возраста. У пациентов, которые были включены в исследование, проведенное в Великобритании, отсутствовал эффект от спленэктомии или же селезенка не была увеличена. Альфа-интерферон вводят подкожно в дозе 3 млн ЕД ежедневно в течение 4 мес. Необходим длительный курс лечения, поскольку у некоторых больных эффект развивается медленно. Чтобы уменьшить тяжесть возникающего у многих гриппоподобного состояния, препарат вводят в вечерние часы. Побочные эффекты удается снять парацетамолом, а инъекции препарата в конце дня делают лечение для многих пациентов более приемлемым [Abrams et al., 1985].

## **ТЛВ**

Клиническую ремиссию часто удается индуцировать с помощью интенсивного курса химиотерапии (например, при использовании комбинации типа СНОР). Однако ремиссии непродолжительны, а сопутствующие инфекции, вызываемые условно-патогенными возбудителями, и метаболические нарушения с трудом поддаются лечению [Hanaoka et al., 1982; Bunn et al., 1983].

## ГЛАВА 12

### ПАТОЛОГИЯ ПЛАЗМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК

Первое описание заболевания, являющегося, по-видимому, множественной миеломой, принадлежит Генри Бенс-Джонсу и Уильяму Макинтайру. Эти два лондонских врача сообщили об истории болезни Томаса Макбина, который умер в 1846 г. от болезни, проявляющейся болями в костях и отеками. Бенс-Джонс и Макинтайр отметили присутствие в моче особого белка, который при нагревании сначала выпадал в осадок, а затем растворялся. Поражение костного мозга зарегистрировал Джон Далримпл – хирург, проводивший вскрытие умершего. Термин «множественная миелома» был предложен в 1873 г. Рустиким и только в 1900 г. Райт обратил внимание на связь этой болезни с поражением плазматических клеток.

Использование после 1940 г. электрофоретических методов позволило обнаружить взаимосвязь между сывороточным моноклональным белком и злокачественной опухолью, состоящей из плазматических клеток. Изучение моноклонального миеломного иммуноглобулина сыграло важную роль в развитии общих представлений о молекулярной структуре и функциях иммуноглобулинов. Эти работы и связанные с ними исследования с использованием тканевых культур и методов мечения клеток *in vivo* способствовали лучшему пониманию происхождения и кинетики клеток миеломы.

Хотя химио- и радиотерапия способствуют увеличению продолжительности и повышению качества жизни больных миеломой, успехи в лечении этого заболевания отстают от уровня, достигнутого в отношении других злокачественных опухолей кроветворной системы. Лечение множественной миеломы и многочисленных ее осложнений по-прежнему является трудной задачей для врача.

Эта болезнь поражает в основном пожилых лиц. Возможности членов семьи по обслуживанию больного на дому часто ограничены, поэтому очень важна помощь общества. В таких условиях трудно переоценить роль квалифицированного гериатра в обеспечении длительного ухода за пациентом.

### ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ

Множественная миелома – болезнь пожилого возраста. Из всех опухолей, не считая хронического лимфолейкоза, миеломная болезнь наиболее отчетливо связана с возрастом. Средний возраст больных в момент установления диагноза составляет 62 года, причем частота заболевания устойчиво возрастает в более старших возрастных группах [Blattner, 1980]. На долю лиц моложе 40 лет приходится только 2 % всех случаев, а 80-летние болеют в 10 раз чаще 50-летних. Среди населения в целом заболеваемость составляет 3 на 100 000, а среди 80-летних – 37 на 100 000. Отмечено незначительное преобладание мужчин (61 %) среди больных. Среди негров США болезнь встречается в 2 раза чаще, чем среди белых [McPhedran et al., 1972]. У негров множественная миелома является самым распространенным злокачественным поражением кроветворной системы (33%), а у белых она стоит на третьем

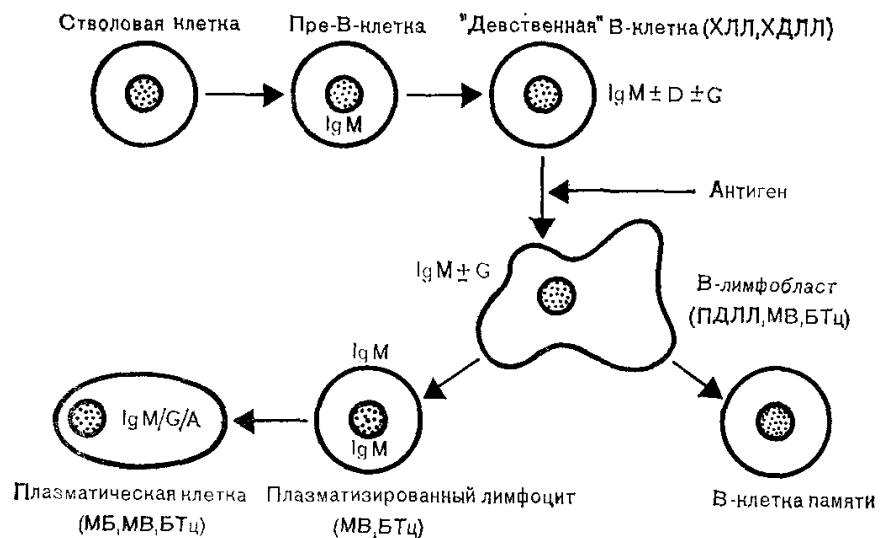


месте (14%). Предполагается, что в последние годы частота этой болезни действительно возросла [Osserman, 1982].

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Миеломная болезнь возникает в результате злокачественной пролиферации плазматических клеток, происходящей главным образом в костном мозге, но иногда и в экстрамедуллярных очагах. На моделях с использованием экспериментальных животных было показано, что в развитии злокачественных плазмоцитов участвуют как генетические, так и средовые факторы. Вместе с тем у человека роль ни одного из этих факторов до сих пор не доказана. У мышей чувствительных линий BALB/c и NZB плазмоцитомы удается индуцировать путем воздействия определенных химических веществ [Potter, 1973]. У мышей других линий такое воздействие не вызывает развития плазмоцитомы.

Есть отдельные сообщения о семейных случаях миеломной (болезни, однако надежных свидетельств генетической предрасположенности у человека нет. Гипотеза «двух ударов» [Salmon, Seligmann, 1974] постулирует роль двух средовых факторов в этиологии миеломы. Доброкачественная моноклональная гаммапатия довольно широко распространена среди лиц пожилого возраста. Она возникает в результате моноклональной пролиферации плазматических клеток, которые секретируют иммуноглобулин одного и того же идиотипа. Число клеток (по-видимому, меньше  $10^{11}$ ) довольно стабильно, и только в небольшом числе случаев возникает злокачественная опухоль. У некоторых больных миеломной болезнью парапротеин обладает специфичностью к определенным антигенам (например, к стрептолизину или  $\gamma$ -глобулину). Salmon, Seligmann (1974), исходя из результатов экспериментов на мышах, предположили, что миелома начинается с образования, в ответ на антигенный стимул, клона доброкачественных В-клеток (доброкачественная гаммапатия). Позднее, в ответ на онкогенный стимул, возможно, вирусной природы, этот клон может подвергнуться злокачественной трансформации, и когда число клеток достигнет  $10^{11}$ – $10^{12}$  (миелома), возникает клиническая картина заболевания.



21. Схема созревания В-лимфоцитов и предполагаемые клетки-мишени при развитии лимфопролиферативных заболеваний В-клеточной природы. ХЛЛ – хронический лимфолейкоз; ХДЛЛ – хорошо дифференцированная лимфоцитарная лимфома; ПДЛЛ – плохо дифференцированная

лимфоцитарная лимфома; БТц – болезнь тяжелых цепей; МВ – макроглобулинемия Вальденстрема; МБ – миеломная болезнь.

Причина возникновения миеломы во многом неясна, однако сейчас уже довольно много известно о клеточном субстрате и кинетике роста этой опухоли. Созревание нормальных В-лимфоцитов и их эволюцию вплоть до антителообразующих плазмочитов удается теперь проследить с помощью антител к легким или тяжелым цепям молекул иммуноглобулинов (рис. 21). Использование иммунофлуоресцентных или иммунопероксидазных методик позволяет идентифицировать ранние пре-В-клетки, в цитоплазме которых содержится IgM. По мере созревания эти клетки утрачивают цитоплазматический иммуноглобулин, но зато иммуноглобулин (IgM и IgD) появляется на их поверхностной мембране. Такие «девственные» В-клетки способны отвечать на специфические антигены. Контакт с антигенами приводит к созреванию до стадии лимфобласта, что сопровождается усилением синтеза поверхностных иммуноглобулинов, а затем и до стадии плазматизированного лимфоцита, способного синтезировать цитоплазматические иммуноглобулины. В конечном счете эти клетки превращаются в полностью зрелые плазмочиты, которые окончательно теряют поверхностные иммуноглобулины, однако способны секретировать иммуноглобулины соответствующего подкласса в межклеточную среду.

Используя названные методы идентификации клеточных маркеров, можно полагать, что многие разновидности злокачественных опухолей лимфоидной ткани имеют В-клеточное происхождение. Так, хронический лимфолейкоз (В-ХЛЛ) обусловлен пролиферацией клеток на стадии «девственных» В-лимфоцитов, тогда как большинство неходжкинских лимфом происходят из клеток той же стадии дифференцировки, что и В-ХЛЛ (хорошо дифференцированная лимфома, ХДЛЛ), или из лимфобластов (плохо дифференцированные лимфомы, ПДЛЛ). При макроглобулинемии доминируют плазматизированные лимфоциты (наряду с плазмочитами), и клональная экспансия клеток этой стадии дифференцировки приводит к секреции IgM, который можно легко идентифицировать в сыворотке. При миеломной болезни в процесс вовлекаются только плазматические клетки, а клональный характер их пролиферации приводит к тому, что и сывороточный парапротеин, и цитоплазматический иммуноглобулин имеют одни и те же тяжелые ( $\gamma$  или  $\alpha$ ) и легкие ( $\kappa$  или  $\lambda$ ) цепи.

Возможность идентификации клеточного фенотипа имеет важное диагностическое значение. Клетки в тканевых срезах можно окрасить с помощью антител, конъюгированных пероксидазой. Такие иммунопероксидазные красители со специфичностью к тяжелым или легким цепям помогают определить, является ли плазмклеточный инфильтрат реактивным (поликлональным) или злокачественным (моноклональным).

## Кинетика миеломных клеток

Большинство миеломных плазматических клеток в костном мозге находится вне клеточного цикла. Возможность изучать клоногенные стволовые клетки (МКОЕ-к), образующие в культурах вне организма плазмочитарные колонии, позволила детально проследить клеточную кинетику при миеломной болезни. Этот метод может быть также использован для исследования синтеза парапротеина и чувствительности миеломных клеток к химиотерапевтическим препаратам [Durie, 1982; Salmon, 1982].

Применение методов мечения или самоубийства клеток после их краткосрочной инкубации с  $^3\text{H}$ -тимидином привело к пересмотру взглядов на опухолевый рост при миеломной болезни. На стадии клинических проявлений болезни доля плазматических клеток, находящихся в клеточном цикле (S-фаза), со-

ставляет менее 3%. Однако на ранних стадиях заболевания рост опухоли, вероятно, имеет экспоненциальный характер с 2–3-дневным периодом удвоения, что аналогично скорости роста клоногенных клеток в культуре. Как только опухоль достигает размеров, при которых она может быть распознана клинически, фракция растущих клеток снижается, переходя в плато.

Невозможность добиться излечения при миеломной болезни обусловлена двумя свойствами опухолевых клеток. Во-первых, с самого начала могут присутствовать клетки, резистентные к химиотерапевтическим средствам. Во-вторых, даже при быстрой регрессии опухоли часто происходит ее переход в фазу плато. Хотя после начала терапии с целью индукции ремиссии ростовая фракция опухолевых клеток резко возрастает (этому сопутствует увеличение их чувствительности к циклоспецифическим препаратам), примерно у половины всех больных спустя 6 мес наблюдается переход в плато, и доля клеток в S-фазе снижается до уровня, установившегося до начала лечения. Несмотря на то что это сопровождается клинически стабильной ремиссией, у всех больных в конце концов возникает рецидив, обычно с появлением резистентных к химиотерапии опухолевых клеток. У других больных стабильная фаза покоя не устанавливается, ростовая фракция остается высокой, поэтому продолжительность ремиссии и срок жизни таких пациентов невелики [Dune et al., 1980].

## **КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ**

Многочисленные проявления миеломной болезни ставят перед клиницистами трудные задачи. Тактика при острых, угрожающих жизни осложнениях, которые могут возникать в начале болезни или позднее, отличается от постоянной борьбы с болью – ее облегчение часто приобретает первоочередное значение на поздней стадии, резистентной к химиотерапии.

Клинические проявления можно разделить на две группы: те, которые обусловлены местным распространением опухоли (в костном мозге или экстрамедуллярно), и те, которые связаны с воздействием продуктов плазматических клеток. К ним относятся как метаболиты этих клеток, так и специфически синтезируемые вещества, а именно моноклональные иммуноглобулины.

Среди первых симптомов заболевания, по данным обследования 869 пациентов клиники Майо [Kyle, 1975], боли в костях отмечены в 70 % случаев. Боль может быть локальной и начинаться остро, ее возникновение пациент часто связывает с незначительной травмой без переломов костей.

Обычно боль имеет мигрирующий характер, она не обязательно беспокоит пациента по ночам, возникая только при перемене положения тела. Чаще всего боль локализуется в грудной клетке и спине, хотя поражения костей таза и длинных трубчатых костей тоже нередки. Боль в суставах, как правило, свидетельствует об амилоидозе.

На определенной стадии болезни почти обязательно возникает анемия. Ее появление в начале заболевания вызывает жалобы на слабость и быструю утомляемость. Другие общие проявления, такие, как потеря веса, лихорадка, при миеломе в отличие от лимфом, встречаются не часто. Вместе с тем при далеко зашедшей миеломе может наблюдаться потеря массы тела, а в случае возникновения инфекции появляется лихорадка. По данным Kyle, кровотечения возникают только у 7 % больных. Вместе с тем это осложнение часто встречается в далеко зашедших случаях. В начале заболевания нередко наблюдается гиперкальциемия, обуславливающая рвоту, запоры, жажду и полиурию, к которым присоединяются спутанность сознания и даже кома. Болезнь может начинаться с почечной недостаточно-

сти, быстро нарастающей вплоть до олигурии и требующей неотложного гемодиализа.

## Физикальные изменения

В начале заболевания физикальные изменения могут быть минимальными. Недостаточность костного мозга, вызывая анемию, может проявляться в виде бледности и сердечной недостаточности. Над участками остеолиза выявляется локальная болезненность, которой иногда сопутствует видимая на глаз или определяемая пальпаторно бугристость кости. Местное сдавление нервных корешков или спинного мозга в результате разрушения или переломов позвоночника, а также внекостных отложений может быть причиной ишиаса, нарушений моторики, утраты контроля сфинктеров и даже внезапной параплегии. Гепатоспленомегалия встречается редко. Умеренное увеличение печени обнаружено у 26 % больных миеломной болезнью, наблюдавшихся в клинике Майо; более выраженная гепатомегалия свидетельствует о присоединении амилоидоза или о более редком IgD-варианте миеломы.

## Костные поражения и рентгенологические изменения

Костные поражения к моменту появления клинических симптомов обнаруживаются очень часто. По данным рентгенологических исследований, костная ткань поражается в 80 % случаев [Kyle, 1975; Bataille et al., 1982]. Изменения костей проявляется в виде генерализованного остеопороза, единичных или множественных очагов остеолиза, патологических переломов, нередко повреждения захватывают окружающие мягкие ткани. Переломы могут быть следствием самой незначительной травмы. Особенно часты патологические компрессионные переломы и сдавления тел позвонков. В большинстве случаев реакция остеобластов отсутствует, с чем связано появление ограниченных перфорационных зон деминерализации без маргинального склероза. Чаще всего поражаются (и поэтому должны быть предметом самого тщательного исследования) кости черепа, таза, а также ребра и позвонки. Иногда бывает трудно отличить изменения костей черепа от венозных синусов. Считается, что отростки позвонков при миеломе, в отличие от других метастатических процессов в костях, повреждаются редко. Поражение нижней челюсти может быть причиной ее перелома во время еды.

В ряде работ сравнивали относительную ценность для диагностики рентгенологических методов и скинтиграфии костей скелета (с использованием  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфата или  $^{99m}\text{Tc}$ -метилendifосфата) [Kyle, 1975; Bataille et al., 1982; Ludwig et al., 1982]. В большинстве случаев более информативными были рентгенологические методы, при этом в 44 % случаев результаты обоих методов совпадали, в 38 % положительные данные были получены только при рентгенографии и в 18% только при скинтиграфии [Bataille et al., 1982]. При достижении ремиссии скинтиграфические изменения подвергались обратному развитию у 90 % больных, тогда как обратное развитие рентгенологических изменений в результате лечения произошло редко. Таким образом, при постановке диагноза большую ценность имеет рентгенологическое обследование, однако и скинтиграфия должна найти свое место как средство наблюдения за обратным развитием костных поражений.

## Поражения почек: «миеломная почка»

Нарушение функций почек – опасное осложнение миеломной болезни. Оно обнаруживается у половины всех больных к моменту постановки диагноза и стоит на втором после инфекций месте среди причин смерти [DeFronzo et al., 1978; Kyle, 1975]. По данным исследования, проведенного Советом медицинских исследований, функция почек является важнейшим единичным фактором, определяющим прогноз при этом заболевании; показано, что смертность среди больных с уровнем мочевины крови более 12 ммоль/л была в 5 раз выше, чем среди больных с нормальной величиной этого показателя в момент постановки диагноза [Galton et al., 1973]. В основе нарушений функций почек при миеломе может лежать множество различных механизмов, приводящих к острой или хронической почечной недостаточности, нефротическому синдрому (обычно в сочетании с амилоидозом) или изредка – к синдрому Фанкони. Особое значение в патогенезе поражений почек придается легко устранимым нарушениям, таким как гиперкальциемия, гиперурикемия и повышенная вязкость крови [Cohen, Rundles, 1975]. Увеличение в сыворотке уровня кальция или мочевой кислоты, несомненно, может быть связано с острой почечной недостаточностью, а рвота и полиурия, сопутствующие гиперкальциемии, усиливают потерю воды, обусловленную непосредственным нарушением ее канальцевой реабсорбции. Из-за дегидратации и связанной с ней гипертоничности крови введение таким больным контрастного вещества для внутривенной урографии противопоказано [Cohen, Rundles, 1975].

Причина прогрессирующей хронической почечной недостаточности, столь часто наблюдаемой при миеломной болезни, остается спорной. Сообщалось о четкой связи между нарушениями функций почек и экскрецией с мочой легких цепей парапротеина [DeFronzo et al., 1978], однако это наблюдение подтверждается не всеми исследователями [Kyle, Elveback, 1976]. Из 35 обследованных пациентов у всех 9 без протеинурии Бенс-Джонса клиренс креатинина (Ккр) был выше 50 мл/мин. Более чем у половины больных с бенс-джонсовской протеинурией Ккр оказался ниже 50 мл/мин. Выраженность экскреции легких цепей коррелировала со степенью почечной недостаточности [DeFronzo et al., 1978]. У большинства больных с суточной экскрецией белка Бенс-Джонса выше 1 г наблюдалась тяжелая почечная недостаточность (среднее значение Ккр составляло 8 мл/мин). Аналогичная взаимосвязь была обнаружена в ходе Первого исследования, проведенного Советом медицинских исследований [Galton et al., 1973].

Предположение о блокаде канальцев в результате отложений парапротеина Бенс-Джонса в настоящее время выглядит сомнительным, поскольку у некоторых больных с очень высокими уровнями экскреции легких цепей функции почек остаются нормальными. Кроме того, гистологические исследования почечных биоптатов показали, что в случае наличия цилиндров последние состоят из альбумина, иммуноглобулина и смеси легких цепей  $\kappa$  и  $\lambda$  и что выраженные нарушения функций почек могут встречаться и при отсутствии канальцевых цилиндров [Kyle, Bayrd, 1976]. Выраженная атрофия канальцев – патоморфологический признак, в наибольшей степени коррелирующий с клиническими проявлениями «миеломной почки». Легкие цепи метаболизируются в клетках канальцев, оказывая на них прямое токсическое действие [DeFronzo et al., 1978].

Показатель pH мочи может сдвигаться в щелочную сторону, может быть также нарушена концентрационная способность почек. Изредка при миеломной болезни возникает синдром Фанкони [Maldonado et al., 1975]. Во всех этих случаях у больного обнаруживалась протеинурия Бенс-Джонса, а диагнозу миеломной болезни в течение ряда лет иногда предшествовала дисфункция проксимальных канальцев.

В одном из обследований [Kyle, 1975] в 7 % случаев обнаружен амилоидоз почек, который вполне мог быть причиной нефротического синдрома или почечной недостаточности. Ин-

фекция мочевыводящих путей редко является первичной причиной почечной недостаточности, но утяжеляет уже существующее поражение почки.

## Неврологические осложнения

Поражения нервной системы при миеломной болезни могут быть результатом непосредственного распространения процесса на спинной мозг или нервные корешки либо вторичным следствием гиперкальциемии или повышенной вязкости крови. Иногда наблюдается полиневропатия (связанная или не связанная с амилоидозом). До 30% случаев протекают с явлениями компрессии спинного мозга (КСМ) или поражения конского хвоста, причем частота КСМ, по данным различных наблюдений, составляет 6–16 % [Brenner et al., 1982; Silverstein, Dorniger, 1973; Cohn, Rundles, 1975].

Сдавления нервных корешков (радикулопатия) или спинного мозга обычно являются следствием распространения поражения с тел позвонков на экстрадуральные пространства. Вместе с тем причиной компрессии могут также быть переломы позвонков или очаг экстрамедуллярной плазмоцитомы.

Два важнейших принципа ведения больных с КСМ состоят в распознавании предвестников этого осложнения и неотложной терапии возникшего пареза. В 80 % случаев параплегиам предшествуют боли в спине, и более чем в половине случаев наблюдаются корешковые боли [Brenner et al., 1982; Dahlstrom et al., 1979]. Любые явления мышечной слабости, потери чувствительности, нарушения мочеиспускания должны рассматриваться как предвестники надвигающегося пареза и служить сигналом для проведения неотложного обследования с целью определения уровня компрессии спинного мозга. По данным многих наблюдений, наиболее часто поражения локализуются в грудном отделе, однако причина такой избирательности неясна [Dahlstrom et al., 1979; Benson et al., 1979; Brenner et al., 1982]. Локализацию поражения вполне можно установить на основании данных обзорной рентгенографии и томографии. Однако перед проведением ламинэктомии полученные результаты обычно следует подтвердить с помощью контрольной миелографии.

Мнение о необходимости хирургического устранения компрессии с последующим проведением радиотерапии разделяет большинство специалистов. Если ламинэктомию выполняют в течение 24 ч после возникновения явлений компрессии, полное восстановление функций достигается у 50 %, а частичное – у 30 % оперированных [Brenner et al., 1982]. Однако и при более позднем хирургическом вмешательстве удается добиться определенного восстановления функций, поэтому и в таких случаях показана активная тактика.

Связь между КСМ и другими характеристиками миеломной болезни (например, подклассом продуцируемого иммуноглобулина) отсутствует, а общая продолжительность жизни больных с полным восстановлением функций после КСМ такая же, как у тех больных, у которых это осложнение не развивалось. Радиотерапия без хирургического вмешательства может быть показана только в случаях далеко зашедшего заболевания или при наличии других противопоказаний к операции.

Периферические невропатии при миеломной болезни встречаются нечасто. Присоединившийся амилоидоз может в результате инфильтрации удерживателя мышц-сгибателей вызвать развитие синдрома запястного канала. Кроме того, встречается периферическая сенсомоторная невропатия типа «чулки-перчатки». Невропатия может возникать и в отсутствие амилоидных отложений; она возникает также при солитарных или множественных очагах плазмоцитомы [DeLauche et al., 1981]. Отмечалась связь невропатии с остеосклеротическими поражениями и полицитемией, кожной пигментацией и утолщением кон-

цевых фаланг пальцев. В таких случаях в спинномозговой жидкости нарастало содержание белка.

В результате поражения опухолью костей черепа может возникать паралич черепно-мозговых нервов. Поражения костей орбиты вызывают нарушения со стороны зрительного и глазодвигательного нервов и последующую офтальмоплегию. Внутричерепные плазмоцитомы обычно вторичны по отношению к поражениям костей черепа, однако сообщалось и о редких опухолях, не связанных с поражением костей.

## **Синдром повышенной вязкости**

Повышенный уровень сывороточных иммуноглобулинов, обусловленный продукцией моноклонального белка, приводит к увеличению вязкости крови, которая при достижении определенной величины становится причиной разнообразных клинических проявлений. Пентамерная структура IgM является причиной того, что синдром повышенной вязкости (СПВ) наиболее часто наблюдается при макроглобулинемии (см. ниже); именно при макроглобулинемии СПВ был впервые описан Вальденстремом. Этот синдром наблюдается примерно у 10 % больных миеломной болезнью, особенно при парапротеинемиях IgA (25 %) или IgG<sub>3</sub> [Preston et al., 1978], что обусловлено склонностью IgA к полимеризации, а IgG<sub>3</sub>—к образованию молекулярных агрегатов.

Уровень вязкости (относительно воды), при котором появляются признаки СПВ, непостоянен и зависит от таких индивидуальных факторов, как наличие первичного заболевания микрососудов, общий объем эритроцитов (ООЭ) и состояние сердца. Так, при уровнях вязкости ниже 4 признаки СПВ возникают редко, от 5 до 8 — наблюдаются в большинстве случаев, а выше 8 — встречаются практически всегда [Bloch, Maki, 1973].

Наиболее частые проявления СПВ—носовые кровотечения и кровоточивость десен. Может наблюдаться потеря зрения, а ретинопатия относится к числу практически постоянных признаков. Для ретинопатии характерны пламенеющие кровоизлияния, расширенные извитые вены в виде «связки сосисок», могут развиваться отек сосочка зрительного нерва и тромбоз вены сетчатки. Спектр неврологических симптомов широк — от сонливости, головной боли или головокружения до потери сознания и даже комы.

Кроме того, СПВ отягощает почечную недостаточность, а если парапротеин обладает свойствами криоглобулина, он может способствовать развитию синдрома Рейно. У таких больных объем плазмы увеличен в соответствии со степенью ее вязкости [Russell, Powles, 1978].

## **Гиперкальциемия**

Повышение содержания кальция в сыворотке крови наблюдается у 10–20 % больных миеломной болезнью [Kyle, 1975]. Это обусловлено усиленной резорбцией костей остеокластами и наиболее выражено у больных с тяжелым остеолитом [Durie et al., 1981]. Установлено, что остеолитические поражения костей при миеломной болезни связаны с повышенной активностью остеокластов, которая индуцируется фактором, секретлируемым плазматическими клетками — остеокластактивирующим фактором (ОАФ) [Mundy et al., 1974]. Это патологическое состояние отличается от других костных метастатических поражений, для которых характерно участие в патологическом процессе паратиреоидного гормона или простагландинов, а также увеличение уровня щелочной фосфатазы, происходящей из активированных остеобластов. При миеломной болезни гипер-

кальциемии не сопутствует повышение уровня этого фермента; исключение составляют периоды заживления костных переломов.

Уровни ОАФ, как это ни странно, не коррелируют с выраженностью гиперкальциемии, однако соответствуют тяжести остеолитических поражений [Durie et al., 1981]. Для развития симптомов заболевания имеет значение уровень ионов кальция. Поскольку 55 % кальция связывается с альбумином, а содержание последнего может быть снижено, то это необходимо учитывать при определении уровня кальция.

В очень редких случаях наблюдалось связывание кальция парапротеином. У таких больных имела место бессимптомная гиперкальциемия при нормальных условиях ионизированного кальция.

К самым ранним симптомам гиперкальциемии относятся потеря аппетита, тошнота, рвота и запоры. Позже развивается спутанность сознания, сонливость и даже кома. Полиурия и полидипсия обуславливают дегидратацию, а комбинация таких явлений, как отложение кальция в почках, повышенная вязкость крови и обезвоживание, может приводить к острой почечной недостаточности.

## Нарушение гемостаза

Кровоточивость встречается у 15 % пациентов с миеломной болезнью. Частота этого осложнения еще выше при IgA-миеломе [Lackner, 1973]. Определенную роль может играть обусловленная недостаточностью костного мозга тромбоцитопения, однако в начале заболевания она выражена не настолько, чтобы быть причиной кровотечений. В возникновении капиллярных кровотечений определенную роль могут играть повышенная вязкость крови и связанная с ней гиперволемиа, но обычно при миеломе эти факторы имеют меньшее значение, чем при макроглобулинемии.

Гораздо важнее разнообразные влияния парапротеина на функции тромбоцитов и механизмы свертывания крови. Время кровотечения часто удлинено, что свидетельствует о нарушении функций тромбоцитов. Выявлены нарушения агрегации тромбоцитов *in vitro* в ответ на АДФ, снижение выделения фактора I<sub>1</sub>, а также изменения адгезивных свойств, причем все эти отклонения могут быть воспроизведены на нормальных тромбоцитах при воздействии на них белков миеломы [Lackner, 1973]. Эти факты дают основание считать, что дефекты тромбоцитов обусловлены воздействием на их поверхность парапротеина.

Описано большое число дефектов каскада свертывания, причем чаще других наблюдается удлинение тромбинового и рептилазного времени. Парапротеин ведет себя как ингибитор полимеризации мономеров фибрина. Описаны также ингибиторы фактора VIII и неспецифические ингибиторы образования тромбопластина. Удлинение времени образования сгустка вследствие снижения уровня факторов II, V, VII и VIII приписывают связыванию этих факторов *in vivo* с парапротеином. Не коррегируемый вливанием свежей плазмы дефицит фактора X, который наблюдается у больных миеломной болезнью, осложненной амилоидозом, скорее всего также обусловлен связыванием этого фактора *in vivo* с иммуноглобулином.

Важно помнить, что действительно опасные кровотечения в большей степени коррелируют с изменениями времени кровотечения, агрегации или адгезии тромбоцитов, чем с упомянутыми нарушениями факторов свертывания.

## Инфекции



В силу ряда причин у больных миеломной болезнью может быть снижена способность противостоять инфекции. У таких больных не только подавлен синтез нормальных иммуноглобулинов, но и увеличен катаболизм IgG, и зачастую снижен ответ на антигенный стимул (например, пневмококковую вакцину). Нарушен также клеточный иммунитет, кроме того, в опытах *in vitro* продемонстрировано снижение синтеза иммуноглобулинов миеломными лимфоцитами [Paglieroni, MacKenzie, 1977]. Установлено, что мононуклеарные клетки больных миеломой подавляют ответ нормальных клеток на антиген, однако природа супрессорных клеток не установлена. Источником веществ, непосредственно ингибирующих синтез антител плазматическими клетками, могут быть макрофаги [Ullrich, Zolla-Pazner, 1982].

Недавно проведенный анализ субпопуляций лимфоцитов у больных миеломной болезнью с использованием панелей моноклональных антител выявил относительное преобладание супрессорных Т-лимфоцитов (ОКТ8+) над хелперными (ОКТ4+) клетками [Mills, Cawley, 1983]. Таким образом, при миеломе могут действовать по крайней мере два механизма иммунологической супрессии.

Примерно у половины пациентов на той или иной стадии болезни возникает тяжелое инфекционное осложнение, которое очень часто становится одной из причин летального исхода [Cohen, Rundles, 1975]. Наиболее распространены инфекции дыхательной системы и мочевыводящих путей. Возбудителями этих инфекций часто являются полисахаридсодержащий капсулообразующий пневмококк, *H. influenzae* и менингококк, а также грамотрицательные кишечные бактерии. Нередко наблюдается инфекция, вызванная *St. aureus* [Norden, 1980]. При миеломной болезни, так же как и при других В-клеточных злокачественных новообразованиях, часто встречаются инфекции, обусловленные вирусами герпеса.

## **ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Анализ крови**

При миеломной болезни очень часто обнаруживаются признаки нормохромной нормоцитарной анемии, изредка встречается картина макроцитоза, который характерен для больных, получавших курс лечения. Анемия может усугубляться гемодилюцией, обусловленной увеличением объема плазмы. О наличии парапротеина свидетельствует высокая СОЭ, слипание эритроцитов в виде монетных столбиков и голубоватый фон окрашенного мазка крови. Могут встречаться лейкопения и тромбоцитопения, лейкоэритробластические изменения не характерны. Иногда встречается небольшое число циркулирующих плазматических клеток, и гораздо реже у больных развивается истинный периферический плазмоцитоз (свыше  $2 \cdot 10^9$ /л).

### **Костный мозг**

Степень инфильтрации костного мозга плазматическими клетками при миеломной болезни весьма переменна. Очень часто в пунктате обнаруживают практически полное замещение плазматитами нормальной кроветворной ткани. В других случаях увеличение количества плазмоцитов менее выражено, хотя обычно на их долю приходится свыше 10 % ядросодержащих клеток. Часто поражение носит гнездовый характер, из-за чего в единичном пунктате изменения могут не выявляться. Для обнаружения неравномерной инфильтрации костного мозга полезно

провести повторную аспирационную или предпочтительнее трепанационную биопсию в других участках скелета. Идентификация плазмноклеточной инфильтрации может иметь особое значение для отличия миеломной болезни от доброкачественной парапротеинемии в отсутствие других клинических признаков заболевания.

Реактивное увеличение числа плазматических клеток в костном мозге может наблюдаться при злокачественных опухолях, коллагенозах, болезнях печени и хронических инфекциях. При разграничении этих состояний и миеломной болезни основной упор делается на морфологический атипизм, но, к сожалению, в морфологии плазмочитов при миеломе отсутствует какой-либо единичный признак, имеющий диагностическое значение. Нарушение ядерно-цитоплазматического отношения, крупное ядрышко, полиплоидия, цитоплазматические включения (тельца Русселя), «пламенеющие» клетки с обильной эозинофильной цитоплазмой – все эти признаки часто встречаются при миеломе, но могут наблюдаться и при реактивных состояниях.

Для цитологической дифференциации реактивного состояния и миеломной болезни, по-видимому, более других подходит иммунопероксидазный метод (см. выше). Обнаружение одного типа тяжелой или легкой цепи в цитоплазме плазматических клеток подтверждает клональную (следовательно, злокачественную) природу этих клеток, даже если их количество падает ниже диагностического уровня (т. е. ниже 30 %).

## Парапротеин

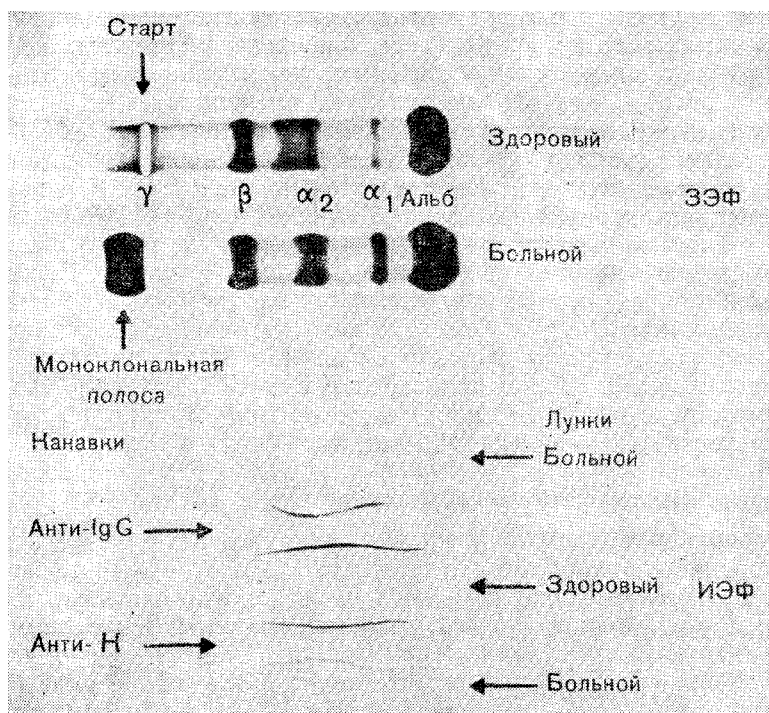
За крайне редким исключением (менее 1 % случаев) парапротеин обнаруживается в сыворотке и (или) в моче всех больных миеломной болезнью. Одновременно выявляется снижение уровней нормальных иммуноглобулинов.

У 80 % больных определяется сывороточный моноклональный белок (М-белок), причем у 60 % он является IgG и у 20 % – IgA. В 2/3 случаев М-белок имеет легкие цепи типа  $\kappa$ , в остальных – типа  $\lambda$ . Изредка (у 1 % больных) выявлялся IgD М-белок, но из-за его низкого содержания в сыворотке таким больным ставят ошибочный диагноз миеломы Бенс-Джонса. У 50–70 % больных IgG- и IgA-миеломой свободные легкие цепи экскретируются с мочой. Примерно у 20 % больных парапротеин в сыворотке не определяется, несмотря на присутствие свободных легких цепей в моче.

Зачастую подозрение на миеломную болезнь возникает вследствие обнаружения повышенного уровня сывороточного глобулина, однако для подтверждения диагноза и идентификации М-белка необходимо провести количественное определение уровня Ig, зональный электрофорез и иммуноэлектрофорез сыворотки и мочи.

## Зональный электрофорез

Этот метод обычно позволяет идентифицировать моноклональный иммуноглобулин в виде плотной полосы, расположенной в  $\gamma$ - или пре- $\beta$ -зоне (рис. 22). Отсутствие обычной диффузной  $\gamma$ -полосы указывает на сопутствующий иммунологический паралич. Иногда наблюдается двойная полоса, обусловленная образованием комплекса молекул М-белка между собой (полимеры IgA) или с IgG (ревматоидный фактор). Изредка такая полоса связана с истинной биклональной гаммапатией. В такой ситуации для идентификации дискретных полос полезно использовать метод иммунологической фиксации.



22. Результаты зонального электрофореза (ЗЭФ) и иммуноэлектрофореза (ИЭФ) у больного с множественной миеломой типа IgG $\kappa$ . Парарпротеин выявляется в виде плотной катодной полосы (вверху), а также как утолщение дуг преципитации с антителами к IgG и  $\kappa$ -цепям (внизу).

## Количественное определение иммуноглобулинов

Количество иммуноглобулинов можно определить путем денситометрии электрофореграммы, методами радиальной иммунодиффузии (по Манчини) или лазерной нефелометрии. Последний метод приобретает все большую популярность благодаря своей скорости.

## Имуноэлектрофорез (ИЭФ)

Это самый эффективный метод подтверждения наличия в сыворотке или моче парарпротеина и идентификации типа легких и тяжелых цепей. Сыворотку или мочу вносят в лунки, расположенные в агаровом геле, и проводят электрофорез (рис. 22).

После завершения этой процедуры в горизонтальные канавки вносят антисыворотки к общему Ig человека, а также к IgG, IgM, IgA и легким цепям  $\kappa$  и  $\lambda$ . По мере диффузии этих компонентов в агар в геле образуются дуги преципитатов. Диагностическое значение для обнаружения моноклонального белка имеет толщина и форма этих дуг. Для обнаружения легких цепей в моче необходимо сконцентрировать пробу в 50–100 раз. (если общая экскреция белка не достигает 1 г/сут). ИЭФ позволяет обнаружить моноклональный белок даже при отрицательном результате зонального электрофореза. Поскольку может происходить неспецифическая фильтрация Ig в мочу, для подтверждения протеинурии Бенс-Джонса рекомендуется использовать сыворотки против свободных  $\kappa$ - и  $\lambda$ -цепей.

Другие способы обнаружения белка Бенс-Джонса (тепловая преципитация и проба Брэдшоу) значительно уступают по чувствительности описанным выше методам.

## Другие лабораторные исследования

В дополнение к анализу крови, пункции костного мозга и исследованию парапротеина в сыворотке и моче важно проводить и другие исследования – как при постановке диагноза, так и в ходе последующего наблюдения за больным. Необходимо определить вязкость плазмы (при 37 °С) и присутствие в ней криоглобулина и холодовых агглютининов. Содержание мочевой кислоты может быть увеличено, хотя клинические проявления подагры встречаются редко. Следует измерить уровни кальция, щелочной фосфатазы и альбумина. Для определения стадии развития опухоли имеет значение уровень  $\beta_2$ -микроглобулина (см. ниже). Нужно также оценить функцию почек, исследовав скорость клубочковой фильтрации и количество белка в суточной моче. Значение нарушений времени свертывания и времени кровотечения обсуждалось выше.

## КЛИНИЧЕСКИЕ СТАДИИ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

При миеломной болезни, так же как и при других злокачественных новообразованиях, важно установить степень распространения опухоли и выявить факторы риска. Как определение прогноза, так и точная оценка различных схем лечения зависят от возможности установить стадию заболевания у данного пациента, хотя в отношении миеломы до сих пор нет единого мнения о том, как это лучше всего сделать.

Давно установлено, что для определения срока жизни больных миеломой имеет значение ряд клинических признаков. Так, указывалось, что важнейшей единичной прогностической характеристикой является функция почек, определенное значение имеют и другие факторы, в том числе распространенность остеолитических изменений, выраженность гиперкальциемии и анемии, степень физической активности больного, концентрация и класс парапротеина, а также количество секретируемых с мочой легких цепей иммуноглобулина.

Данные исследований, посвященных оценке влияния класса иммуноглобулина на прогноз [ALGB, 1975; Shustik et al., 1976], позволяют предполагать, что больные IgA-миеломой живут гораздо меньше больных IgG-миеломой. Срок жизни пациентов с миеломной болезнью короче при наличии у них миеломы Бенс-Джонса, причем этот срок в случае парапротеина с легкими цепями  $\lambda$ -типа составляет только 10 мес против 30 мес при парапротеине  $\kappa$ -типа [Shustik et al., 1976]. Такая же взаимосвязь между типами легких цепей и продолжительностью жизни больных характерна для миеломы с парапротеинами IgG и IgA.

Была сделана попытка реально определить тяжесть опухолевого процесса при миеломной болезни на основании градиентной системы, разработанной Durie и Salmon (1975). Они подсчитывали число плазматических клеток у пациентов на основании результатов измерения продукции парапротеина миеломными клетками *in vitro*, а также уровня его синтеза *in vivo*. Больные были разделены на три группы в соответствии с теми клиническими признаками, которые, по мнению этих исследователей, в наибольшей степени коррелировали с массой опухоли, рассчитанной указанным выше способом. Клинические

признаки включали уровень гемоглобина, концентрацию сывороточного кальция, уровень продукции парапротеина (в том числе экскрецию легких цепей), а также степень поражения костной системы (табл. 43). Важное значение функции почек в определении прогноза заболевания нашло свое отражение в разделении каждой из трех групп на подгруппы А или Б в зависимости от уровня креатинина сыворотки (выше или ниже 177 мкмоль/л). Использование этой градационной системы при обследовании 237 пациентов больницы Св. Варфоломея показало, что среднее время жизни больных с миеломой I, II и III групп составляло соответственно 62, 32 и 6 мес [Woodruff et al., 1979].

Другие авторы создали градационные системы, основываясь только на эмпирических наблюдениях. Merlini и соавт. (1980) на основании наблюдения 173 пациентов от момента постановки диагноза до смерти пришли к выводу, что при IgG-миеломе продолжительность жизни можно прогнозировать исходя из содержания креатинина и кальция сыворотки, а также процентного содержания плазматических клеток в костном мозге. При IgA-миеломе прогностическое значение имеют уровни гемоглобина, кальция и парапротеина сыворотки.

Результаты третьего обследования по проблеме миеломной болезни [MRC, 1980с] свидетельствуют, что продолжительность жизни больных определяют три важнейших фактора: уровни гемоглобина и мочевины крови, а также клиническое состояние пациента. Вероятность прожить еще 2 года для больных наилучшей в прогностическом отношении группы (22 % всех больных) составила 76 %, а для промежуточной (56 % всех больных) и прогностически неблагоприятной (22 % всех больных) — соответственно 50 и 9 %.

**Таблица 43. Стадии множественной миеломы Durie и I стадия: Низкая масса клеток миеломы (меньше  $0,6 \cdot 10^{12}$  клеток/ $m^2$ )**

Критерии: совокупность следующих признаков:

- гемоглобин выше 100 г/л
- кальций сыворотки (скорректированное значение) меньше 3 ммоль/л
- рентгенологические данные: нормальная структура костей или только солитарный очаг
- уровень продукции М-компонента:
  - а) IgG менее 50 г/л
  - б) IgA менее 30 г/л
  - в) экскреция легких цепей с мочой менее 4 г/сут

**II стадия: Средняя масса клеток миеломы ( $0,6—1,2 \cdot 10^{12}$  клеток/ $m^2$ )**

Критерии: промежуточное значение показателей между величинами I и III стадий

**III стадия: Высокая масса клеток миеломы (больше  $1,2 \cdot 10^{12}$  клеток/ $m^2$ )**

Критерии: любой из следующих признаков:

- гемоглобин ниже 85 г/л
- кальций сыворотки (скорректированное значение) больше 3 ммоль/л
- выраженный остеолит
- уровень продукции М-компонента:
  - а) IgG более 70 г/л
  - б) IgA более 50 г/л
  - в) экскреция легких цепей с мочой более 4 г/сут

**Подстадии: А или Б в зависимости от отсутствия или наличия почечной недостаточности**

Было высказано предположение, что уровень  $\beta_2$ -макроглобулина в сыворотке (SB2M) является ценным маркером для определения стадии миеломной болезни [Bataille et al., 1983]. Обнаружена тесная корреляция между массой клеток миеломы и SB2M, а также между уровнем SB2M и выживаемостью. Так, средняя продолжительность жизни больных с уровнем SB2M ниже 6 мкг/мл составила с момента постановки диагноза 52 мес, а при уровне SB2M выше 6 мкг/мл — только 26 мес. Необ-

ходимо подтвердить прогностическую ценность этого простого теста.

Различные методы определения стадии миеломной болезни придают неодинаковое значение различным клиническим и лабораторным признакам, тем не менее ясно, что прогноз наиболее неблагоприятен у больных с почечной недостаточностью и анемией. Прогностически неблагоприятную подгруппу составляют больные с миеломой Бенс-Джонса, по-видимому, вследствие того, что эта опухоль состоит из менее дифференцированных клеток с коротким периодом удвоения. Неблагоприятным признаком считается гипоальбуминемия, по всей вероятности из-за того, что она отражает компенсаторную реакцию на повышенное онкотическое давление и связана с уровнем парапротеина в сыворотке [Merlini et al., 1980].

## **ЛЕЧЕНИЕ**

Применение мельфалана (сарколизина), а затем и других химиотерапевтических средств несомненно привело к удлинению сроков жизни больных множественной миеломой. Средний срок жизни, составлявший в домельфалановую эру только 7 мес с момента постановки диагноза, увеличился до 24 мес [McIntyre, 1979]. Однако, несмотря на интенсивные исследования по апробации различных схем терапии, дальнейший прогресс в увеличении выживаемости оказался весьма скромным. В частности, использование препаратов, действующих на пролиферирующие клетки и способных, как предполагалось, значительно ограничить распространение опухоли в период проведения курса терапии для индукции ремиссии, оказало, к сожалению, небольшое влияние на продолжительность жизни больных. До сих пор нерешенной остается и проблема поддерживающей терапии во время ремиссии.

В лечении миеломной болезни мельфалан по-прежнему является самым эффективным препаратом первого ряда. К нему чувствительны примерно 50 % больных, а его комбинация с преднизолоном эффективна в 75 % случаев [Woodruff, 1981]. Преднизон непосредственно не уменьшает число плазматических клеток, его действие, по-видимому, заключается в усилении катаболизма иммуноглобулинов и, как следствие, снижении уровня парапротеина, а также, в ингибировании активности ОАФ. Мельфалан можно принимать внутрь длительно в небольших дозах или в виде курсов прерывистой терапии. Второй подход, по-видимому, несколько более эффективен. Чаще всего мельфалан назначают по 10 мг/сут в течение 7 сут одновременно с преднизолоном (40 мг/сут). Сравнение этой комбинированной схемы, повторяемой через 6 нед, с лечением только одним мельфаланом не выявило различий в продолжительности жизни пациентов [MRC, 1980a]. Столь же эффективен циклофосфан, назначаемый внутрь или парентерально. В том же исследовании [MRC, 1980a] при применении циклофосфана в дозе 150 мг/сут получены показатели выживаемости, сходные с показателями при использовании двух схем лечения мельфаланом. Было испытано также и внутривенное введение циклофосфана (600 мг через каждые 3 нед), которое оказалось не более эффективным, чем пероральный прием этого препарата [MRC, 1980b]. Нет данных, что циклофосфан эффективен у больных, не отвечающих на мельфалан, однако он может занять свое место как препарат, показанный при непереносимости мельфалана и обладающий меньшим миелодепрессивным действием.

## **Комбинированная химиотерапия**

Обобщенные сведения представлены в табл. 44. Исследовательская группа SWOG (South-West Oncology Group) из

США попыталась повысить эффективность терапии и сроки выживаемости, комбинируя мельфалан и преднизон с такими препаратами, как винкристин, адриаамицин, циклофосфан или BCNU [Alexanian et al., 1977]. Применение комбинированных схем с 3-недельными интервалами позволило добиться эффекта у 67 % больных и довести средний срок выживаемости до 32 мес.

Группа исследователей CALGB (Cancer and Leukaemia Group B) сравнила схему перорального приема мельфалана и преднизона и многокомпонентную схему внутривенного введения мельфалана, BCNU циклофосфана совместно с преднизоном (BCMP). Авторы пришли к заключению, что у пациентов с более благоприятным прогнозом выживаемость была сходной при применении обеих схем терапии, однако в группе больных с плохим прогнозом выживаемость удалось увеличить при применении схемы BCMP [Harley et al., 1979]. Case и соавт. (1977) из института Sloan-Kettering, используя терапевтическую схему M-2, добились эффекта у 83 % больных, средний срок жизни которых составил 50 мес. Наряду с этими отличными результатами удалось добиться эффекта у 60 % резистентных к мельфалану больных, средний срок жизни которых составил 20 мес.

McElwain, Powles (1983) использовали для лечения высокие дозы мельфалана (HDM). У 3 пациентов им удалось достичь полной ремиссии с исчезновением парапротеина и освобождением костного мозга от плазматических клеток. Возможно, что химиотерапия с применением высоких доз (и сопутствующей тяжелой миелодепрессией) может быть показана для пациентов более молодого возраста при условии, что такое лечение будет способствовать удлинению срока выживаемости.

## Поддерживающая терапия

Поскольку эффективная терапия, обеспечивающая индукцию ремиссии, не приводит к ликвидации самого заболевания, обычно принято продолжать лечение даже в период ремиссии. Логика такого подхода была недавно поставлена под сомнение в связи с данными о том, что в фазе плато опухолевые клетки находятся в состоянии «покоя» [Durie et al., 1980]. Существует мнение, что если перед началом курса терапии масса опухоли невелика, а сама терапия приводит к исчезновению парапротеина из сыворотки, то продолжение лечения свыше одного года не приведет к улучшению состояния больных [Alexanian et al., 1978]. Вполне вероятно, что если поддерживающее лечение не проводится, то при возникновении рецидива эффективность вновь начатой основной терапии будет выше.

Таблица 44. Комбинированная химиотерапия ранее нелеченых больных множественной миеломой

Авторы	Схема	Отвечае- мость на терапию (%)	Средний срок жи- зни после начала лечения (мес)
Alexanian et al. (1977) SWOG	МСПV (через каждые 3 нед) Мельфалан 5 мг/м <sup>2</sup> /сут·4 сут, перо- ралью Циклофосфан 100 мг/м <sup>2</sup> /сут·4 сут, перорально Преднизон 60 мг/м <sup>2</sup> /сут·4 сут Винкристин 1 мг в 1-й день внутри- венно	60	32
	САРV (через каждые 3 нед) Циклофосфан 100 мг/м <sup>2</sup> /сут·4 сут, перорально Адриамицин 25 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день внут- ривенно Преднизон 60 мг/м <sup>2</sup> /сут·4 сут Винкристин 1 мг в 1-й день внутри- венно	67	32
	ВВАР (через каждые 3 нед) Винкристин 1 мг в 1-й день, внутри- венно ВСNU 25 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, внутри- венно Адриамицин 25 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день внут- ривенно Преднизон 60 мг/м <sup>2</sup> /сут·4 сут	65	32
Harley et al. (1979) CALGB	ВСМР (через каждые 6 нед) ВСNU 100 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, внутри- венно Циклофосфан 300 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, внутривенно Мельфалан 8 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, внут- ривенно Преднизон 1—2 мг/кг/сут·7 сут	68	25
Case et al. (1977)	М-2 (через каждые 5 нед) Мельфалан 0,01—0,25 мг/кг/сут·4—7 сут, перорально Циклофосфан 10 мг/кг в 1-й день, внутривенно ВСNU 0,5—1,0 мг/кг в 1-й день, внут- ривенно Винкристин 0,03 мг/кг в 1-й день, внутривенно Преднизон 0,5—1,0 мг/кг·14 сут	83	50

## Лечение рефрактерного заболевания

Обобщенные сведения представлены в табл. 45. Пациен-  
ты, резистентные к действию мельфалана, а также те, у кото-  
рых на фоне лечения этим препаратом возник рецидив, могут  
оказаться чувствительными к адриамицину и ВСNU [Alberts et  
al., 1976], чувствительными оказались 50 % всех пациентов,  
однако только у 2 из 13 ремиссия длилась более 12 мес. Не-  
сколько групп исследователей показали, что в случаях воз-  
никновения рецидива оказывает эффект введение в схему тера-  
пии адриамицина. Kyle и соавт. (1982) получили положитель-  
ный эффект у 20 % больных, резистентных к мельфалану, при  
назначении ВСNU, адриамицина и преднизона (ВАР), а Bonnet и  
соавт. (1982) — у 30% таких больных в результате применения  
сходной схемы с добавлением винкристина (ВВАР). По данным  
Alexanian и соавт. (1983), у 47% рефрактерных пациентов  
получен эффект при совместном введении преднизона, винкри-



стина и адриамицина (средний срок выживаемости— 16 мес). К сожалению, вероятность ответа на альтернативные схемы терапии гораздо меньше у больных, первично резистентных к мельфалану, чем у больных с рецидивом, которые прежде были чувствительны к этому препарату.

Таблица 45. Лечение больных, не отвечающих на мельфалан, а также больных в стадии рецидива

Авторы	Схема	Отвечаемость на терапию (%)	Средний срок жизни после начала лечения (мес)
Alberts et al. (1976)	AB (через каждые 4 нед) Адриамицин 30 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, внутривенно BCNU 30 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, внутривенно	54	—
Case et al. (1977)	M2 (см. выше)	50	22
Kyle et al. (1982)	ВАР (через каждые 6 нед) BCNU 75 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, внутривенно Адриамицин 30 мг/м <sup>2</sup> в 1-й и 22-й день, внутривенно Преднизон 0,6 мг/м <sup>2</sup> в 1—7-й и 21—28-й дни	22	8
Bonnet et al. (1982)	ВВАР (через каждые 3 нед) Винкристин 1 мг в 1-й день, внутривенно BCNU 30 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, внутривенно Адриамицин 30 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, внутривенно Преднизон 100 мг·сут	25	8
Alexanian et al. (1983)	Винкристин 1,5 мг в 1-й день, внутривенно Адриамицин 35 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, внутривенно Преднизон 45 мг/м <sup>2</sup> /сут в 1—5-й, 9—13-й, 17—21-й дни (через каждые 25 дней)	47	—

## Острый лейкоз

При миеломной болезни повышен риск развития острого лейкоза. По расчетам, его частота составляет 6 % спустя 2 года после возникновения миеломы и достигает 17 % к 50-месячному сроку [Woodruff, 1981]. Неясно, в какой мере это может быть связано с проводимым лечением; кроме того, сообщалось об одновременном возникновении обоих заболеваний. Возможная связь развития лейкоза с лечением алкилирующими препаратами служит дополнительным аргументом в пользу отмены химиотерапии тогда, когда это возможно.

## Тактика при осложнениях миеломной болезни

Успешное лечение миеломной болезни в такой же мере зависит от эффективной борьбы с многочисленными осложнениями, как и от подбора соответствующей химиотерапии. Этот вопрос подробно обсуждался Cohen, Rundles (1975), Early и соавт. (1981) и Woodruff (1981).

### *Почечная недостаточность*

Коррекция дегидратации, гиперкальциемии и гиперурикемии (с помощью аллопуринола) необходима для предупреждения острой олигурической почечной недостаточности. Подщелачивание мочи позволяет повысить растворимость уратов и парапротеина Бенс-Джонса. В тяжелых случаях может быть показан гемодиализ, а при повышенной вязкости крови (свыше 4,0) – плазмаферез в качестве вспомогательной меры.

У многих больных с нарушением функции почек, обнаруженным при постановке диагноза основного заболевания, значительного функционального улучшения удается добиться после ликвидации острых симптомов и начала химиотерапии. Прогрессирование хронической почечной недостаточности может быть также приостановлено или замедлено под влиянием эффективной химиотерапии, однако полная нормализация функции почек представляется маловероятной. Амилоидоз почек не поддается существующим методам терапии.

### *Гиперкальциемия*

Основной подход к коррекции этого состояния заключается в обеспечении адекватной регидратации пациентов, которые могут быть обезвожены в результате прямого эффекта гиперкальциемии. Необходимо добиться выделения 3–4 л мочи в сутки, для чего обычно приходится внутривенно вливать изотонический раствор хлорида натрия. Усилить экскрецию кальция можно с помощью фуросемида, который является кальцийуретическим диуретиком. Необходимо назначить стероиды (50–100 мг/сут преднизона), и поскольку длительный контроль за гиперкальциемией зависит от уменьшения массы опухоли, следует при возможности перейти к основному курсу химиотерапии.

В некоторых случаях эти меры могут оказаться неэффективными или слишком медленными для предупреждения потенциально опасной комы или почечной недостаточности. Быстрого устранения гиперкальциемии можно добиться с помощью митрамицина (15 мкг/кг/сут в течение 4 сут), который непосредственно действует на остеокласты [Stamp et al., 1975]. Этот препарат обладает миелодепрессивным действием, однако указанная доза обычно не вызывает тяжелую или длительную цитопению. Вместо митрамицина можно вводить кальцитонин в дозе 4–8 ЕД/кг/сут, однако его действие может быть кратковременным [Delamore, 1982].

Внутривенное введение фосфатов потенциально опасно. Вспомогательной мерой может быть пероральный прием фосфатов, однако они часто вызывают нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.

Для длительного контроля гиперкальциемии недавно были использованы дифосфонаты (EHDP или Cl<sub>2</sub> MDP). Поскольку их действие связано, по-видимому, с прямым предотвращением резорбции кости, можно надеяться с их помощью сохранить костную ткань при различных злокачественных процессах [Siris et al, 1980].

### *Радиотерапия*

Радиотерапия при множественной миеломе – мера исключительно паллиативная. Эта опухоль высокорadioчувствительна, и облучение локальных болезненных участков в дозе 20 Гр обычно приводит к существенному облегчению. Гораздо большие дозы применяются при солитарных плазмоцитомах (40–50 Гр). Однако даже при такой терапии рентгенографические признаки восстановления костных повреждений наблюдаются редко. Паллиативную радиотерапию необходимо проводить таким образом, чтобы она (в силу дополнительного миелодепрессивного действия) не мешала основной химиотерапии.

### *Плазмаферез*

Поскольку проблемы, связанные с повышенной вязкостью крови, для миеломной болезни нетипичны, необходимость применения плазмафереза возникает сравнительно редко. Этот метод может иметь вспомогательное значение при лечении острой почечной недостаточности, обеспечивая улучшение перфузии почек. В связи с тем что половина секретируемых IgG или IgA находятся экстравазально, для снижения уровня парапротеина плазмаферез следует проводить через день, обязательно на фоне эффективной химиотерапии, необходимой для поддержания клинического улучшения.

#### *Инфекции*

Вследствие иммунодепрессии инфекции прогрессируют быстро даже при нормальном числе нейтрофилов. По жизненным показаниям необходимо как можно быстрее парентерально вводить антибиотики в полной дозе, причем, как обычно у пациентов с иммунологической недостаточностью, не следует дожидаться идентификации возбудителя инфекции. В таких ситуациях необходима активная тактика, а при выборе антибиотика следует руководствоваться предполагаемым источником инфекции, предпочитая препараты широкого спектра действия типа гентамицина или пиперациллина или один из новых цефалоспоринов (цефуроксим, цефотаксим). Применение иммуноглобулина обычно неэффективно.

## **МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ ГАММАПАТИИ НЕОПРЕДЕЛЕННОГО ГЕНЕЗА (МГНГ) И ВЯЛО ТЕКУЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Случайное обнаружение сывороточного парапротеина у лиц, не имеющих других признаков миеломы, прежде трактовалось как доброкачественная моноклональная гаммапатия. Однако предпочтительнее использовать термин МГНГ, поскольку у небольшого числа таких пациентов в конце концов возникает злокачественная плазмочитома. Kyle (1982) в течение 10 лет наблюдал 241 человека с такими нарушениями и обнаружил, что в течение 5 лет миелома возникла только у 11 % из них. Уровни парапротеина оставались неизменными в 57 % случаев, а в 9 % – были повышены. Автор пришел к заключению, что уровни парапротеина свыше 20 г/л (IgG, IgM) или 10 г/л (IgA) скорее всего свидетельствуют о существовании злокачественной опухоли, а уровень Ig свыше 30 г/л обусловлен такой опухолью. Общая частота МГНГ у лиц старше 70 лет составляла 3 %.

Дифференциация МГНГ и миеломной болезни имеет большое значение и зачастую весьма сложна. Kyle (1982) установил, что у пациентов с МГНГ иногда развиваются иммунологический паралич и даже протеинурия Бенс-Джонса, хотя последняя не превышает 1 г/сут. Отрицательные результаты пункционной биопсии костного мозга не исключают миелому, поскольку инфильтраты могут располагаться в виде отдельных очагов. Автор обнаружил, что ни уровень парапротеинемии, ни присутствие парапротеина Бенс-Джонса сами по себе не предопределяют развитие миеломы, и пришел к выводу, что единственным надежным признаком развивающейся миеломы служит увеличение уровня иммуноглобулина в последовательно взятых пробах сыворотки.

Не всегда просто определить тактику ведения тех пациентов, которые клинически здоровы, но у которых со всей очевидностью можно диагностировать миелому на основании высокого уровня парапротеина, присутствия парапротеина Бенс-Джонса и плазмочитоза костного мозга. При отсутствии анемии, а также признаков почечных и метаболических нарушений лечение начинать не следует. Переходить к химиотерапии не-

обходимо только тогда, когда в результате тщательного наблюдения у пациента обнаружится увеличение уровня Ig или другие признаки заболевания. Такой подход позволит уберечь пациентов с вяло текущей или «малопроцентной» миеломой от ненужной химиотерапии со всеми ее неудобствами и побочными эффектами. Для оценки значения клинических и лабораторных находок у таких пациентов целесообразно руководствоваться диагностическими критериями (табл. 46), разработанными South-West Oncology Group [Durie, Salmon, 1977].

#### Таблица 46. Диагностические критерии множественной миеломы

[Durie, Salmon, 1977]

##### **Главные критерии**

- Обнаружение плазмцитомы при биопсии.
- Содержание плазматических клеток в костном мозге превышает 30 %.
- При электрофорезе белков сыворотки обнаруживается моноклональный глобулин. Уровень IgG>35 г/л; IgA>20 г/л. Экскреция κ- или λ-цепей превышает 1 г/сут при отсутствии других разновидностей протеинурии (по данным электрофореза мочи).

##### **Второстепенные критерии**

- Содержание плазматических клеток в костном мозге составляет от 10 до 30 %.
- Присутствие моноклонального глобулина, однако в меньших количествах, чем указано выше.
- Остеолитические поражения костей.
- Снижение уровня одного или всех классов физиологических иммуноглобулинов: IgG менее 6 г/л; IgA менее 1 г/л; IgM менее 0,5 г/л.

Диагноз подтверждается при наличии у пациента следующих вариантов

1. I+б, I+в, I+г.
2. II+б, II+в, II+г.
3. III
4. а+б+в, а+б+г.

## **СОЛИТАРНАЯ ПЛАЗМОЦИТОМА**

Изолированные плазмклеточные опухоли составляют 10 % всех злокачественных плазмцитом. Они могут локализоваться как в кости, так и в мягких тканях, причем в последнем случае чаще всего располагаются в области головы и шеи [Bataille, 1982; Fudenberg, Virella, 1980]. Примерно в 1/4 случаев обнаруживается парапротеин, который может исчезать после хирургического удаления опухоли или радиотерапии. Персистенция парапротеина свидетельствует о диссеминации процесса. Прогрессирование болезни с переходом в множественную миелому (часто спустя многие годы) при костной локализации плазмцитомы происходит в 50 % случаев, однако адекватно леченные внекостные опухоли рецидивируют или переходят в множественную миелому лишь в 15 % случаев. Лечение

состоит в хирургическом удалении опухоли и (или) радиотерапии. Показанием к систематической химиотерапии служит персистирующая в течение нескольких месяцев после лечения парапротеинемия, обнаруженная еще в процессе диагностики. Из-за угрозы поздней диссеминации необходимо во всех случаях, несмотря на адекватное лечение, постоянно наблюдать за состоянием здоровья пациента.

## **МАКРОГЛОБУЛИНЕМИЯ ВАЛЬДЕНСТРЕМА**

Этот недуг, впервые описанный Вальденстромом в 1944 г., представляет собой медленно развивающееся злокачественное лимфопролиферативное заболевание, сопровождающееся наличием в сыворотке моноклонального парапротеина IgM. Средний возраст впервые заболевших составляет 60 лет, в возрастной группе до 40 лет заболевание встречается редко.

Ведущими симптомами в начале заболевания являются утомляемость и сонливость, примерно у 50 % больных отмечается синдром повышенной вязкости [MacKenzie, Fudenberg, 1972]. Часто встречаются проявления кровоточивости (40%), особенно повторные носовые кровотечения и пурпура, которые могут быть следствием сочетания различных причин, включая повышенную вязкость, гиперволемию и нарушения гемостаза. Неврологические нарушения обнаруживаются у 25 % больных и включают как спутанность сознания к даже кому, так и полиневропатии, аналогичные тем, которые наблюдаются при миеломной болезни. Обычны такие более легкие симптомы, как головная боль, шум в ушах, головокружение; нарушения зрения встречаются у 10 % больных. Часто имеют место спленомегалия, гепатомегалия и лимфаденопатия.

Нарушения зрения обусловлены характерной ретинопатией с извитыми, переполненными кровью венами, в тяжелых случаях отмечаются типичные измененные вены в виде «связок сосисок» и кровоизлияния в сетчатку. Если обнаруживаемый у больного парапротеин имеет свойства криоглобулина, то может развиваться синдром Рейно или холодовая крапивница.

При макроглобулинемии Вальденстрема, в отличие от миеломной болезни, остеолитические изменения костей встречаются редко. Почечная недостаточность возникает реже, протекает не столь тяжело, как при миеломе, и является результатом отложения IgM в базальной мембране клубочков; в ряде случаев, возникает нефротический синдром, обусловленный отложением амилоида.

В основе макроглобулинемии Вальденстрема лежит злокачественная экспансия клона предшественников плазматических клеток, секретирующих IgM. Эти клетки размножаются в печени, селезенке, лимфатических узлах и костном мозге, что отличает данную болезнь от миеломы. Клеточный инфильтрат имеет плеоморфный вид и состоит из смеси плазматизированных лимфоцитов и зрелых плазматических клеток, часто с примесью большого числа тучных клеток. Архитектоника лимфатических узлов сохранена, они также инфильтрованы плазматическими клетками и лимфоцитами, иногда содержащими PAS-позитивные ядерные включения. Избыток тучных клеток и моноклональный IgM, содержащийся в цитоплазме клеток инфильтрата, помогают отличить макроглобулинемию от других лимфопролиферативных заболеваний.

Макроглобулинемию у пациентов пожилого возраста трудно диагностировать по гепатоспленомегалии, лимфаденопатии и выраженной IgM-парапротеинемии (свыше 20 г/л). Однако во многих случаях диагноз приходится ставить, основываясь на более скудных сведениях; отличия доброкачественной IgM-парапротеинемии от ранних проявлений болезни Вальденстрема часто едва уловимы.

## Лабораторные исследования

Помимо сывороточного парапротеина иногда (25 % случаев) в моче обнаруживают свободные легкие цепи иммуноглобулина. В большинстве случаев (80 %) легкие цепи IgM-парапротеина относятся к  $\kappa$ -типу. В пунктате костного мозга обычно встречается вышеупомянутый плеоморфный клеточный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов, плазматизированных лимфоцитов и плазматических клеток в различных соотношениях.

Необходимо определить вязкость плазмы, поскольку при ее увеличении свыше 4 могут возникать соответствующие симптомы. Желательно определять криоглобулин, холодовые агглютинины, ингибиторы свертывания крови и оценивать агрегацию тромбоцитов. Часто выявляется анемия, обычно нормохромного и нормоцитарного типа. При определении массы эритроцитов и объема плазмы нередко отмечается увеличение последнего показателя и снижение ООЭ. Иногда встречается тромбоцитопения, которая, как правило, выражена умеренно и редко бывает причиной часто наблюдаемых при этом заболеваниях кровотечений.

## Лечение

Как и при IgG- или IgA-парапротеинемиях, при IgM-парапротеинемии в отсутствие клинических симптомов и инфильтрации костного мозга или других органов активное лечение не

требуется. Уровни IgM свыше 20 г/л редко наблюдаются при доброкачественном характере процесса, поэтому увеличение содержания IgM или нарастающая анемия служат показаниями для активного вмешательства. Безусловно, необходимо лечить больных, у которых наблюдаются клинические симптомы или явные признаки поражения органов.

Проблемы, связанные с повышенной вязкостью, удается эффективно устранять с помощью плазмафереза. Замену 2–3 л плазмы следует проводить ежедневно или через день, пока вязкость не снизится до 4. Одновременно следует начать химиотерапию. Препаратом выбора является хлорбутин в дозе 4–8 мг/сут, которую затем снижают до 2–4 мг/сут. Состояние крови, а также уровень IgM и вязкость крови следует регулярно контролировать (через каждые 2 нед). Вместо хлорбутина можно использовать циклофосфан (50–150 мг/сут), однако следует быть готовым к тому, что оба препарата окажутся эффективными лишь у 50 % больных. Сравнительно недавно опубликовано сообщение о 100 % эффекте при применении схемы M2 (см. выше) [Case, 1982].

## Прогноз

Результаты определения прогноза в группе пожилых больных весьма противоречивы. Приводились данные о 34-месячном (в среднем) сроке жизни больных от момента постановки диагноза, однако при очаговой, а не диффузной инфильтрации костного мозга срок жизни может достигать 75 мес [Chelazzi et al., 1979]. Следует подчеркнуть, что заболевание часто протекает вяло, и такие больные нуждаются лишь в ограниченных курсах химиотерапии или могут вовсе обходиться без нее.

## ГЛАВА 13

# ПОЛИЦИТЕМИЯ И МИЕЛОФИБРОЗ

## ПОЛИЦИТЕМИЯ

Полицитемия, впервые описанная в начале XIX столетия, характеризуется увеличением числа эритроцитов, уровня гемоглобина и общего объема эритроцитов (ООЭ). Существует две основные формы полицитемии – истинная и относительная (табл. 47). Масса эритроцитов увеличивается только при истинных полицитемиях. Это явление наблюдается в двух ситуациях: при первичной истинной полицитемии и при вторичной полицитемии. Последняя обычно возникает в результате повышения активности эритропоэтина, что может быть следствием как соответствующей физиологической реакции на сниженное насыщение крови кислородом, так и неадекватной продукции гормонов. При относительной полицитемии масса эритроцитов не превышает нормальный уровень, а увеличение ООЭ является следствием аномального снижения объема плазмы или же увеличения числа эритроцитов и снижения объема плазмы в пределах нормальных значений этих параметров.

Таблица 47. Классификация полицитемий

### Истинная полицитемия

#### первичная

#### вторичная

- хроническое заболевание легких
- заболевание почек – например, опухоли, кисты (единичные или множественные), гидронефроз
- опухоли – например, гемангиома мозжечка, фиброма матки
- другие причины – например, подъем на высоту, аномальные гемоглобины, курение

Относительная полицитемия (называется также ложной, стрессовой, псевдоцитемией, синдромом Гайсбека)

## Истинная полицитемия

Истинная полицитемия – хроническое прогрессирующее миелопролиферативное заболевание, которое характеризуется абсолютным увеличением массы эритроцитов; у 2/3 больных наблюдается также увеличение числа лейкоцитов и тромбоцитов.

### Этиология

Заболевание возникает в результате мутации полипотентной стволовой клетки. Исследования костного мозга *in vitro*, а также изучение вариантов глюкозо-6-

фосфатдегидрогеназы у женщин, больных истинной полицитемией, указывают на присутствие при этом заболевании двух популяций эритроидных клеток-предшественников. Клетки одной из популяций автономны и пролиферируют даже в отсутствие эритропоэтина, тогда как другая популяция ведет себя нормально, оставаясь эритропоэтинзависимой. Таким образом, первая популяция скорее всего представляет собой автономный мутантный клон [Adamson, 1970; Golde, 1977].

Уровни эритропоэтина в моче и плазме больных истинной полицитемией колеблются от нормальных величин до нуля, увеличиваясь соответствующим образом после кровопускания. Низкие уровни эритропоэтина обусловлены ингибцией его выработки по типу обратной связи вследствие увеличения эритроцитарной массы.

#### *Распространенность*

Истинная полицитемия – редкое заболевание. Американские исследователи показали, что ежегодно регистрируется 4–5 новых случаев на 1 млн населения [Modan, 1965]. Болезнь поражает людей среднего и пожилого возраста, пик заболеваемости приходится на возрастную группу 50–60 лет. Средний возраст впервые заболевших постепенно увеличился с 44 лет в 1912 г. до 60 лет в 1964 г. Мужчины болеют несколько чаще, чем женщины (1,5: 1). Влияние расовых факторов спорно. Modan (1965) обнаружил, что среди евреев заболеваемость выше ожидаемой, а среди негров ниже, однако эти наблюдения не были подтверждены.

#### *Клинические проявления*

Симптомы этой болезни обусловлены отчасти избыточной продукцией эритроцитов и тромбоцитов, что приводит к увеличению вязкости крови и сосудистым тромбозам, а отчасти увеличением объема циркулирующей крови, которое приводит к повышению кровенаполнения различных органов.

Болезнь развивается исподволь, причем настолько медленно, что диагноз может быть поставлен случайно при обследовании пациента по поводу совсем другой болезни. Симптомы часто неспецифичны, например головная боль, головокружения, шум в ушах, рассеянность, раздражительность, ухудшение зрения, их легко можно объяснить преклонным возрастом или другими, чаще встречающимися у пожилых заболеваниями. Однако полицитемия может быть заподозрена по внешнему виду пациента – красный цвет кожи и слизистых оболочек с цианотичным оттенком в холодную погоду, телеангиэктазии на лице, гиперемия склер и сетчатки. Селезенка в большинстве случаев умеренно увеличена, печень, как правило, увеличена незначительно. Иногда отмечается болезненность в области грудины.

Основные признаки болезни проявляются при возникновении тромбозов или, что бывает реже, кровотечений. Чаще всего поражаются сосуды центральной нервной системы, что приводит к возникновению транзиторных ишемических нарушений, цереброваскулярных катастроф и нарушений зрения в виде скотомы, диплопии и временной слепоты. В результате поражения сердечно-сосудистой системы могут возникать одышка при физической нагрузке, стенокардия и инфаркт миокарда. Поражения периферических сосудов проявляются эритромелалгией, артериальными и венозными тромбозами, феноменом Рейно и даже гангреной. При нарушении кровоснабжения желудочно-кишечного тракта возникают изменения пищеварения, метеоризм, а у 1 из 10 больных – пептические язвы. Тромбоз системы порталных вен приводит к портальной гипертензии и кровотечениям из варикозных вен пищевода.

Примерно у 1 из 10 больных, обычно мужчин, обнаруживаются клинические признаки подагры, тогда как гиперурикемия наблюдается у 1/3 всех больных и обусловлена усиленным



синтезом и разрушением нуклеопротеидов. Частота этих осложнений возрастает по мере увеличения длительности заболевания. В почках могут образовываться камни, а в суставах – подагрические отложения. В семейном анамнезе таких больных подагра отмечается редко.

Примерно 2/3 больных страдают генерализованным зудом, который возникает, по-видимому, в результате выделения гистамина из базофильных гранулоцитов. Особенно мучителен зуд кистей рук и стоп, он усиливается после мытья и в теплой постели.

#### Лабораторные данные

Число эритроцитов увеличено до  $6,5-7,5 \cdot 10^{12}/л$ . Уровень гемоглобина повышен до 180–240 г/л. ООЭ обычно выше 0,52. Поскольку на основании измерения гемоглобина, ООЭ и числа эритроцитов точно рассчитать массу эритроцитов невозможно, ее следует измерять прямым способом с применением радионуклидной метки. Масса эритроцитов, превышающая 36 мл/кг у мужчин и 32 мл/кг у женщин указывает на наличие полицитемии.

В мазке периферической крови эритроциты имеют нормальную морфологию, однако из-за часто встречающегося дефицита железа, обусловленного повторными кровопусканиями или кровоточивостью, может наблюдаться микроцитоз. Число лейкоцитов увеличено до  $12-30 \cdot 10^9/л$  примерно у 2/3 больных, более высокий лейкоцитоз встречается на поздних стадиях болезни.

Иногда наблюдается незначительный сдвиг лейкоцитарной формулы влево, изредка в периферической крови обнаруживаются метамиелоциты, миелоциты или даже клетки более ранних стадий.

Активность щелочной фосфатазы лейкоцитов (ЩФЛ) увеличена. У 70–90 % больных активность ЩФЛ достигает 100–350, однако в некоторых случаях, особенно на ранних стадиях болезни, она остается в пределах нормы.

Содержание тромбоцитов в момент постановки диагноза повышено у 65 % больных и достигает  $400-800 \cdot 10^9/л$ . Очень редко наблюдаются и гораздо более высокие величины. Иногда обнаруживаются морфологические и функциональные аномалии. Тромбоциты могут быть увеличены в размерах и иметь причудливую форму; иногда наблюдаются фрагменты мегакариоцитов. Функциональные нарушения тромбоцитов, вероятно, являются основной причиной геморрагических осложнений, встречающихся при этой болезни. Содержание витамина  $B_{12}$  в сыворотке и ее способность связывать этот витамин часто повышены.

Костный мозг гиперплазирован. Эритропоэз нормобластный. Края нормобластов могут быть зазубрены, а цитоплазма вакуолизирована, что особенно часто встречается у пациентов, леченных кровопусканиями, и свидетельствует о дефиците железа. Выявляемое методами окраски свободное железо может совершенно отсутствовать. Иногда обнаруживается гиперплазия и предшественников гранулоцитарного ряда, а также увеличение числа мегакариоцитов. Основные гематологические признаки истинной полицитемии суммированы в табл. 48.

Таблица 48. Гематологические изменения при истинной полицитемии

	Мужчины	Женщины
Гемоглобин	>180 г/л	>170 г/л
ооэ	>0,55	>0,52
Число эритроцитов	> $6,5 \cdot 10^{12}/л$	> $6,0 \cdot 10^{12}/л$
Число лейкоцитов	$12-30 \cdot 10^9/л$	$12-30 \cdot 10^9/л$
Число тромбоцитов	$400-800 \cdot 10^9/л$	$400-800 \cdot 10^9/л$

Масса эритроцитов	>36 мл/кг	>32 мл/кг
-------------------	-----------	-----------

У больных истинной полицитемией описаны хромосомные аномалии, которые, однако, встречаются нечасто. Кроме того, многие пациенты получают миелодепрессивную терапию, и поэтому трудно определить, в какой мере эти аномалии обусловлены лечением и в какой – самой болезнью.

#### *Течение и прогноз*

В течении заболевания различают три фазы. В начальной фазе, длящейся несколько лет, симптомы отсутствуют или выражены слабо. В следующей эритремической фазе развиваются классические симптомы и основные осложнения. Именно в этой фазе, которая также может продолжаться несколько лет, умирает большая часть больных. Затем наступает третья фаза, характеризующаяся возникновением миелосклероза или реже – лейкоза. Частота лейкозов выше среди больных, получавших алкилирующие препараты, и, возможно, также у леченных радиоактивным фосфором.

Срок выживаемости при адекватном лечении значительно удлинился, особенно это касается молодых пациентов. Средняя продолжительность жизни от момента постановки диагноза составляет 13 лет. Основной причиной смерти остаются сосудистые осложнения. Независимо от вида терапии прогноз наиболее неблагоприятен у больных пожилого возраста, а также в случаях возникновения тяжелых осложнений.

#### *Лечение*

Целью лечения является уменьшение вероятности возникновения сосудистых осложнений путем снижения ООЭ и поддержания его на оптимальном уровне, а также борьбы с сопутствующим тромбоцитозом. Существующие способы достижения этой цели противоречивы и будут оставаться таковыми до тех пор, пока не удастся решить вопрос о том, что в картине заболевания обусловлено самим его течением, а что является следствием ранее проводившегося лечения.

Быстрое симптоматическое улучшение достигается в результате кровопускания. Эту процедуру у больных пожилого возраста следует проводить с большой осторожностью, помня о том, что такие больные часто страдают цереброваскулярными и сердечно-сосудистыми болезнями. Рекомендуется дважды в неделю удалять по 200–300 мл крови до тех пор, пока ООЭ не снизится до желаемого уровня. Поскольку риск возникновения сосудистых поражений сохраняется и при незначительном увеличении ООЭ, следует добиваться снижения этого показателя до 0,45. В тех случаях, когда уменьшение объема крови представляется опасным, вместо удаленной крови можно ввести равный объем высокомолекулярного декстрана. Проведя начальный курс лечения, необходимо наблюдать за скоростью роста ООЭ. Если она невелика, и больной лишь изредка нуждается в кровопусканиях, то вплоть до возникновения проблем, связанных с тромбоцитемией, никакого иного лечения не требуется. Следует иметь в виду, что кровопускания приводят к развитию железодефицитной анемии, которая сама по себе сопровождается соответствующими симптомами и увеличением содержания тромбоцитов.

Поддерживать на необходимом уровне количество эритроцитов с помощью кровопусканий удается не всегда, поскольку они не подавляют продукцию этих клеток в костном мозге. В таких случаях приходится прибегать к миелодепрессивной терапии. К сожалению, проведение лекарственной терапии у пожилых может быть связано со значительными трудностями практического порядка, а также с проблемами, касающимися соблюдения больными назначенного лечения. В связи с этим

желательно начинать лечение с внутривенного введения  $^{32}\text{P}$  в дозе 185–259 МБк. Для достижения максимального эффекта такого лечения требуется от 2 до 3 мес, поэтому в этот промежуточный период необходимо бывает делать кровопускания. Иногда для достижения полной ремиссии спустя 3 мес приходится вводить вторую, меньшую, дозу  $^{32}\text{P}$ . Лечение с помощью  $^{32}\text{P}$  позволяет удовлетворительно контролировать состояние более чем 75 % больных, а ремиссия может продолжаться 2 года или даже дольше.

Применение радиоактивного фосфора является методом выбора при лечении пожилых пациентов, однако больных, длительно находящихся в лечебных учреждениях закрытого типа, можно лечить и алкилирующими препаратами; в этих условиях проще решать проблемы, связанные с соблюдением назначенного лечения и наблюдением за состоянием больного. Используют разные препараты, в том числе миелосан, хлорбутин и циклофосфан, причем препаратом выбора является хлорбутин, поскольку он вызывает меньше побочных эффектов. Миелосан способен снижать уровень тромбоцитов, благодаря чему его целесообразно применять у больных с выраженным тромбоцитозом. Его вводят в дозах 4–6 мг/сут до тех пор, пока содержание лейкоцитов и (или) тромбоцитов не снизится на 50 %. После этого дозу уменьшают вдвое, а затем, при падении числа тромбоцитов до  $250\text{--}10^9/\text{л}$  или лейкоцитов до  $10\cdot 10^9/\text{л}$ , миелосан вообще отменяют. ООЭ снижается медленнее, поэтому в начале курса химиотерапии необходимо проводить регулярные кровопускания. Миелосан может вызывать необратимые повреждения стволовых клеток и как следствие этого – стойкую тяжелую нейтропению и тромбоцитопению, поэтому его следует применять с большой осторожностью. Лечение миелосаном сопровождается большой смертностью. Достигнутая ремиссия может длиться несколько месяцев и даже лет. Курс миелосана не должен быть слишком длительным, иначе могут возникнуть необратимые панцитопения, кожная пигментация и пневмофиброз. Мельфалан в первые 5 дней назначают в дозе 4–8 мг, затем дозу снижают до 2 мг трижды в неделю в течение 4 нед. Если спустя 1 мес от начала лечения уровни лейкоцитов и тромбоцитов остаются высокими, месячный курс повторяют, и такую терапию продолжают до нормализации уровней тромбоцитов и лейкоцитов. При лечении мельфаланом рецидив часто возникает в течение 5–6 мес, т. е. гораздо быстрее, чем после лечения миелосаном. Хлорбутин используют в дозе 2–4 мг/сут, продолжая курс до нормализации содержания клеток крови.

Больным с симптомами гиперурикемии назначают аллопуринол в дозе 300 мг/сут. Его следует также назначить с профилактической целью после лечения  $^{32}\text{P}$  или химиотерапии. Острый приступ подагры следует лечить нестероидными противовоспалительными препаратами.

Особенно сложна борьба с зудом. Обычно он стихает, когда удастся взять под контроль полицитемию. Антигистаминные вещества не очень эффективны, а ответ на другие препараты, например холестирамин и циметидин, непостоянен и скорее неудовлетворителен. Однако при мучительном зуде имеет смысл прибегнуть к этим лекарствам. Больным с зудом рекомендуется избегать воздействий, усиливающих его, например высоких температур.

Как только удастся поставить полицитемию под контроль, транзиторные симптомы поражений периферических сосудов быстро стихают, что позволяет избежать хирургических вмешательств. Необходимость в операции возникает при стойком характере симптомов, даже если достигнут надежный контроль гематологических параметров.

## Вторичная полицитемия

Вторичные полицитемии обычно являются следствием повышения активности эритропоэтина, что в свою очередь обу-

словлено либо соответствующей реакцией на сниженное насыщение крови кислородом, либо неадекватно высокой продукцией этого гормона. Причины этих явлений довольно многочисленны (табл. 47), однако большинство из них очень редко встречается у пожилых.

Наиболее частой причиной возникновения вторичной полицитемии у лиц старших возрастных групп является хроническое заболевание легких. Однако полицитемия возникает не во всех случаях хронической гипоксии. У многих больных с заболеванием легких и снижением парциального давления кислорода в артериальной крови ООЭ находится в пределах нормы, причем у большинства из них повышен уровень эритропоэтина. Удовлетворительного объяснения этому факту нет. Высказывалось предположение, что эритропоэз может быть снижен вследствие хронической инфекции. Спленомегалия отсутствует. Показано, что кровопускание способствует улучшению состояния больных с хроническим легочным заболеванием, имеющих чрезвычайно высокий ООЭ (выше 0,70). Вместе с тем лечение должно определяться причиной, обусловившей развитие вторичной полицитемии. Отличительные признаки полицитемии, вторичной полицитемии, вызванной гипоксией, и относительной полицитемии представлены в табл. 49.

Семейная полицитемия встречается редко и обычно обусловлена присутствием аномального гемоглобина с высоким аффинитетом к кислороду. Нормальная величина  $P_{50}$  составляет 3,3–3,6 кПа. Для аномальных гемоглобинов этот показатель равняется примерно 1,6 кПа.

**Таблица 49. Типичные признаки истинной полицитемии, вторичной полицитемии при гипоксии и относительной полицитемии**

Признаки	Истинная полицитемия	Вторичная полицитемия при гипоксии	Относительная полицитемия
Гранулоцитоз	Есть	Отсутствует	Отсутствует
Тромбоцитемия	Есть	Отсутствует	Отсутствует
Спленомегалия	Есть	Отсутствует	Отсутствует
Активность ЩФЛ	Увеличена	Нормальна	Нормальна
Масса эритроцитов	Увеличена	Увеличена	Нормальна
Объем плазмы	Нормальный или снижен	Нормальный или снижен	Снижен
Насыщение артериальной крови кислородом	Нормальное	Сниженное или нормальное	Нормальное
Уровень эритропоэтина	Нормальный или сниженный	Повышенный	Нормальный

## Миелофиброз

Миелофиброз – миелопролиферативное заболевание, для которого характерны анемия различной выраженности – от умеренной до тяжелой, весьма разнообразные изменения в периферической крови, фиброз костного мозга и миелоидная метаплазия селезенки, печени и других органов. Болезнь возникает в результате пролиферации мутантного клона, происходящего из стволовой кроветворной клетки, способной дифференцироваться в направлении эритроцитов, гранулоцитов и тромбоцитов [Adamson, Fialkow, 1978]. Нередко наблюдается также пролиферация остеобластов и образование новой костной ткани. Неизвестно, является ли фиброз костного мозга реакцией на нарушения пролиферативной активности клеток кроветворной системы или же компонентом таких патологических пролифератив-

ных реакций. Миелоидная метаплазия селезенки, печени и других органов обычно рассматривается как компенсаторный процесс; возможно, однако, что она является результатом пролиферации стволовой клетки.

#### *Клинические проявления*

Миелофиброз может возникнуть на фоне истинной полицитемии или тромбоцитемии, однако обычно он развивается как первичный процесс. Следует еще раз подчеркнуть, что это болезнь людей среднего и пожилого возраста: максимальная заболеваемость отмечается в возрастной группе 50–70 лет. Лица обоего пола болеют одинаково часто.

Болезнь прогрессирует медленно, и из-за скрытого начала диагноз часто ставят при обследовании пациента по совершенно иному поводу. Часто наблюдаются симптомы, обусловленные анемией: сонливость, слабость и одышка при физической нагрузке. Иногда первыми проявлениями заболевания бывают симптомы, обусловленные увеличением селезенки, а именно вздутие живота, ощущение дискомфорта после приема пищи, изжога и даже отеки в области лодыжек. Спленомегалия – почти постоянный признак, селезенка в одних случаях слегка увеличена, в других же достигает огромных размеров, фактически занимая всю брюшную полость. Инфаркт селезенки сопровождается острой болью в левом подреберье и шумом трения брюшины. Часто выявляется гепатомегалия. Портальная гипертензия возникает в результате тромбоза селезеночной вены, образования экстрамедуллярных инфильтратов пролиферирующих клеток по ходу портального тракта или его увеличенного кровенаполнения. У больных с портальной гипертензией могут возникать кровотечения, варикозное расширение вен пищевода и асцит.

Нередко обнаруживаются признаки подагры. Больные также страдают от зуда, который становится особенно мучительным в тепле. Возникают судороги в икроножных мышцах, боли в костях, причем все эти симптомы очень легко можно отнести за счет возраста пациента.

Встречающиеся иногда функциональные нарушения тромбоцитов бывают причиной внутрикожных кровоизлияний и желудочно-кишечных кровотечений. Примерно у 1/3 больных миелофиброзом обнаруживается очаговый остеосклероз, обычно захватывающий кости осевого скелета и проксимальные эпифизы плечевых и бедренных костей. Изредка поражаются и другие участки скелета, например череп.

#### *Лабораторные данные*

Ко времени обращения за медицинской помощью анемия обнаруживается у 2/3 всех больных. Будучи слабо или умеренно выраженной на ранних стадиях заболевания, по мере его прогрессирования она становится более тяжелой. Отмечаются полихромазия, анизоцитоз, пойкилоцитоз, появляются клетки каплевидной формы. В периферической крови нередко встречаются ядросодержащие эритроциты и незрелые гранулоциты. Часто возникает дефицит фолиевой кислоты, вызванный недостаточным поступлением ее с пищей и повышенным оборотом клеток крови. В случае кровопотерь возникает дефицит железа. Число лейкоцитов часто увеличено, они представлены главным образом зрелыми лейкоцитами, обычно встречаются и незрелые формы.

Число тромбоцитов может быть снижено или увеличено в зависимости от стадии заболевания. На ранних фазах их число может достигать  $1000 \cdot 10^9/\text{л}$ . Морфология тромбоцитов изменена, в мазке периферической крови встречаются гигантские формы и фрагменты циркулирующих мегакариоцитов. По мере прогрессирования болезни и увеличения селезенки число тромбоцитов уменьшается.

Пункции костного мозга обычно безуспешны («сухой прокол»), однако из-за очагового характера поражений при миелофиброзе иногда удается получить пунктаты гиперплазированных участков. Для точной диагностики следует провести трепанобиопсию подвздошной кости. Активность кроветворных клеток и степень костномозгового фиброза переменны. С помощью метода серебрения увеличение количества ретикулиновых волокон удается обнаружить даже в гиперплазированных фрагментах.

Уровень мочевой кислоты в крови при миелофиброзе обычно высок.

#### *Течение и прогноз*

Состояние многих пациентов долгие годы остается стабильным при нормальном уровне гемоглобина и минимальной спленомегалии. У некоторых больных заболевание протекает менее доброкачественно, характеризуется постепенным ухудшением состояния здоровья, прогрессированием анемии и спленомегалии. Средний срок жизни от момента установления диагноза составляет 3 года, но многие больные живут дольше. Неблагоприятными прогностическими признаками являются тяжелая анемия, которую не удается устранить с помощью переливаний крови, выраженная лейкопения, спонтанные кровотечения и быстрая потеря массы тела. Все эти симптомы могут быть обусловлены дефицитом фолиевой кислоты. Причиной смерти чаще всего является прогрессирующая анемия, примерно 20 % больных умирают от острого миелобластного лейкоза.

#### *Лечение*

Специфического лечения нет. Больные с умеренно выраженными симптомами нуждаются только в периодическом обследовании. Анемия является главным поводом для начала терапии. Нередко возникающий дефицит фолатов хорошо поддается лечению фолиевой кислотой. Миелофиброз – одна из немногих болезней, при которых показан длительный профилактический прием фолиевой кислоты в дозе 5 мг/сут. Следует убедиться в том, что у больного не нарушено всасывание витамина В<sub>12</sub>. Многим больным назначают андрогены, однако последние не всегда эффективны, улучшение состояния если и наступает, то только спустя несколько недель.

Если анемия настолько тяжела, что вызывает сердечно-сосудистые нарушения, то необходимо переливать кровь, стараясь поддерживать гемоглобин на уровне 90–100 г/л. Однако прежде чем приступить к программе повторных гемотрансфузий, следует внимательно оценить общее состояние пациента. После переливания крови подъем уровня гемоглобина часто бывает меньше ожидаемого, и в конечном итоге его прирост становится все меньше по величине и короче по времени, а улучшение состояния длится только 1–2 нед. Это может быть обусловлено разрушением перелитых эритроцитов в селезенке.

Депонирование крови в селезенке является важной причиной развития анемии, степень депонирования необходимо определять с помощью <sup>51</sup>Cr. Очень эффективным средством уменьшения размеров селезенки является миелосан – короткий курс лечения этим препаратом приводит к длительному улучшению состояния больного.

Для уменьшения размеров селезенки используют также ее облучение, результаты которого неоднозначны. Прибегать к спленэктомии у больных пожилого возраста не рекомендуется из-за высокой летальности и многочисленных осложнений, а также из-за возможного реактивного увеличения содержания тромбоцитов. Более безопасен метод эмболизации через внутриартериальный катетер.

Лечение больных с гиперурикемией описано выше.

## **ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ПОЛИЦИТЕМИЯ**

Это состояние характеризуется увеличением ООЭ венозной крови при нормальной общей массе эритроцитов. Встречается у двух групп больных. У представителей первой группы относительная полицитемия развивается остро и обусловлена дегидратацией. Во второй группе, которую обычно составляют мужчины среднего и пожилого возраста, причина возникновения относительной полицитемии неясна. У этих больных увеличение ООЭ венозной крови связано с гипертонией, тромбозами, увеличением в сыворотке уровней холестерина и мочевой кислоты [Kaung, Peterson, 1962; Russell, Conley, 1964]. У таких больных часто наблюдается плевора и избыточная масса тела, они подвержены стрессовым реакциям, беспокойны, легко впадают в состояние нервного напряжения. Кроме того, они страдают головными болями, головокружениями, одышкой, потливостью и болями в животе. Не наблюдаются такие признаки истинной полицитемии, как спленомегалия, тромбоцитоз и повышенный уровень щелочной фосфатазы лейкоцитов.

Клиническое значение увеличенного уровня ООЭ венозной крови неясно, что затрудняет выработку тактики ведения таких больных.

Длительное наблюдение за пациентами, не получающими никакого лечения, показало, что уровень ООЭ у них не повышается и характерные признаки истинной полицитемии не возникают. Вместе с тем некоторые врачи лечат таких пациентов кровопусканием, несмотря на то, что этот метод не предотвращает развитие тромбозов и эмболий. Разумеется, те больные, которые имеют избыточную массу тела, страдают гипертонией или курят, должны получать соответствующие рекомендации или лечение.

Этому состоянию давались разные названия: псевдополицитемия, стрессовая полицитемия, болезнь Гайсбека, доброкачественный эритроцитоз. Не совсем ясно, означают ли эти названия различные заболевания или одну и ту же нозологическую единицу [Hall, 1965]. Существует мнение, что все симптомы относительной полицитемии по существу не связаны друг с другом [Fessel, 1965].

## **ЭССЕНЦИАЛЬНЫЙ ТРОМБОЦИТОЗ**

Эта болезнь характеризуется значительным увеличением содержания тромбоцитов, морфология и функции которых часто изменены, что является причиной таких клинических проявлений, как тромбозы и кровотечения. Чаще всего она поражает лиц среднего и пожилого возраста [Gunz, 1960]. Проявления болезни весьма вариабельны, иногда эссенциальный тромбоцитоз обнаруживают случайно у лиц, не имеющих клинических симптомов. Однако обычно первыми симптомами заболевания являются спонтанные кровотечения различной тяжести, часто возникающие в желудочно-кишечном тракте и нередко повторяющиеся в течение нескольких лет. Характерны спонтанные подкожные кровоизлияния. Тромбозы, поражающие обычно мелкие сосуды, сопровождаются образованием периферических язв и (или) гангрены, участков ознобления и эритромелалгии. У небольшого числа пациентов наблюдается спленомегалия — иногда весьма выраженная и сочетающаяся с гепатомегалией. Нередко возникают инфаркты селезенки. Проба Гесса обычно отрицательна.

Лабораторные исследования свидетельствуют об увеличении числа тромбоцитов до  $1000-3000 \cdot 10^9/\text{л}$ , а сами тромбоциты характеризуются морфологическими и функциональными нарушениями, которыми можно объяснить парадоксальное сочетание

кровоточивости и тромбозов. Уровень гемоглобина и морфология эритроцитов, как правило, находятся в пределах нормы, если только незадолго до исследования не было кровотечения. Числе лейкоцитов нормально. Активность щелочной фосфатазы лейкоцитов часто увеличена, однако филадельфийская хромосома отсутствует. Время кровотечения нередко удлинено, но время свертывания находится в пределах нормы. В костном мозге обнаруживается значительное увеличение числа и размеров мегакарицитов, а также гиперплазия эритроидного и миелоидного ростков.

Болезнь имеет тенденцию к хроническому течению с медленным увеличением числа тромбоцитов; у пациентов, не получающих лечения, может развиться миелофиброз. Смерть может быть обусловлена кровотечением, тромбоэмболией или другой,, не связанной с основным заболеванием причиной.

Цель лечения состоит в снижении до нормальных величин числа тромбоцитов, для чего используют  $^{32}\text{P}$  или мельфалан. Необходимо вводить большую дозу  $^{32}\text{P}$  (370–444 МБк). Для снижения риска кровотечений лечить следует и бессимптомных пациентов. При тромботических нарушениях неплохой эффект дает ацетилсалициловая кислота.

*Дж. С. Малпас (J. S. Malpas)*

## **ГЛАВА 14**

# **ЛИМФОМЫ**

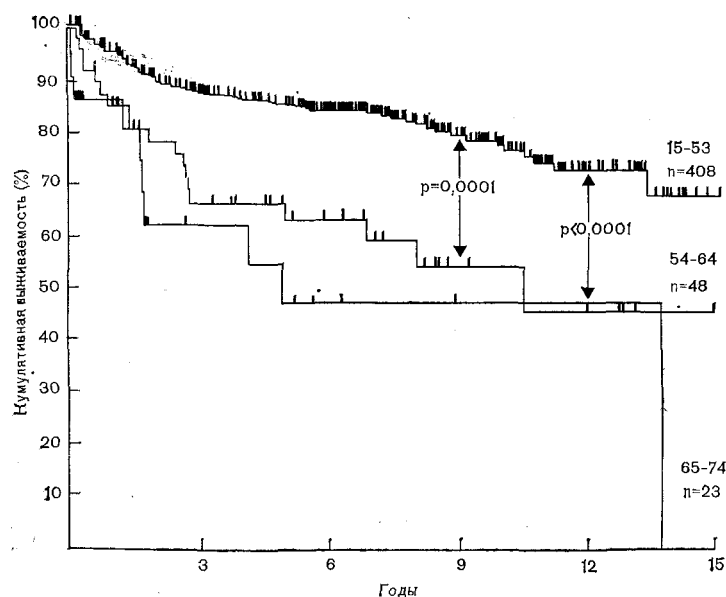
## **ВВЕДЕНИЕ**

Злокачественные лимфомы составляют небольшую, но важную группу злокачественных опухолей. Например, на долю лимфогранулематоза приходится только 1 % вновь возникающих случаев злокачественных новообразований в США, однако значение этой болезни гораздо больше, поскольку она поражает молодых людей и даже в своей диссеминированной форме излечима. По этим причинам лимфогранулематозу и неходжкинский лимфомам уделяется большое внимание. Значительный прогресс достигнут благодаря изучению особенностей течения лимфом у лиц молодого и среднего возраста [Canellos et al., 1978V, Canellos, 1979; Kaplan, 1980; Peckhmar, 1975]. Между молодыми и пожилыми больными существуют различия в клинических проявлениях, патологических изменениях, реакции на лечение и сроках выживаемости. Эти особенности необходимо принимать, в расчет для правильной организации лечения больных среднего и пожилого возраста. Показано, что важнейшими факторами,, определяющими выживаемость при лимфогранулематозе, являются возраст пациента и стадия болезни к моменту установления диагноза [Kaplan, 1980]. Выживаемость в трех возрастных; группах (15–53, 54–64 и 65–74 года) изучали в ходе наблюдения 479 больных в больнице св. Варфоломея с 1968 по 1983 п. Низкая выживаемость пациентов пожилого возраста, о чем свидетельствуют результаты наблюдения (рис. 23), не дает повода для самоуспокоенности. В настоящее время около 10% больных; лимфогранулематозом составляют лица старше 60 лет, и можно» ожидать, что доля таких лиц будет увеличиваться по мере старения населения.

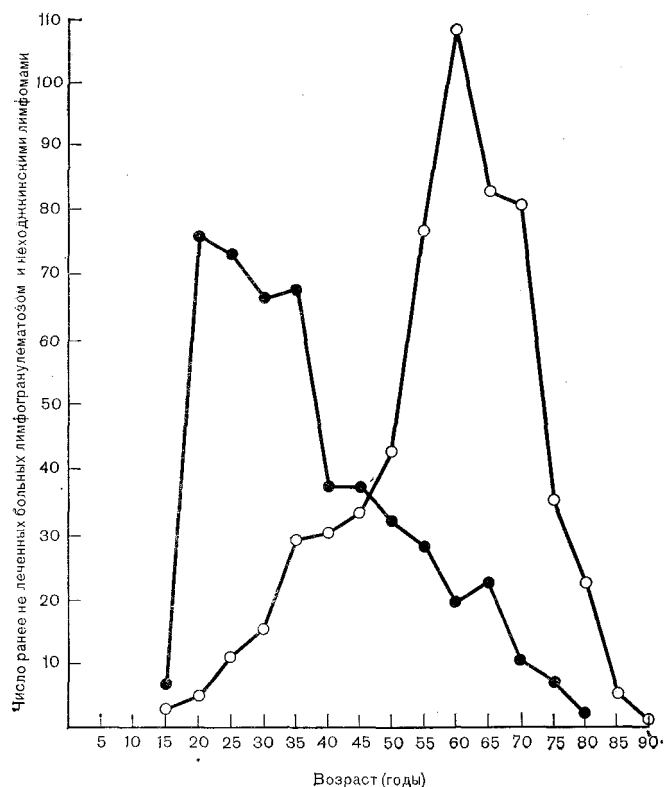


## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЛИМФОМ

На рис. 24 представлено распределение по возрасту 234 больных лимфогранулематозом и 617 пациентов с «неходжкинским» лимфомами, лечившихся в больнице св. Варфоломея соответственно в 1968–1983 и 1972–1983 гг. Видно, что больные лимфогранулематозом моложе. Более 60% лиц заболевают в среднем возрасте и только 10% в возрасте более 65 лет. Несомненно, что на характер этих данных оказали влияние особенности направления больных на лечение. Ослабленных пожилых пациентов вполне могли не направлять в больницу для активной терапии. MacMahon (1966, 1971), Gutensohn, Cole (1980) и Gutenson (1982), обсуждая бимодальный характер распределения частоты лимфогранулематоза в разных возрастных группах, на основании различий в клинических проявлениях, гистологических характеристиках и прогрессирования болезни высказали предположение о существовании двух или нескольких «болезней Ходжкина». Эта гипотеза, представляющая значительный академический интерес, не отвергает тот факт, что при неправильном лечении обе формы неизбежно заканчиваются летально. Изучение кривых заболеваемости и сроков выживаемости (рис. 25), построенных на основании статистических данных Национального института здоровья [Young et al., 1981], позволяет заключить, что несомненный успех в лечении болезни Ходжкина в значительной мере обусловлен эффективностью терапии у молодых больных. На графике, основанном на данных начала 70-х годов, второй пик заболеваемости точно соответствует второму пику смертности. В своем сообщении, посвященном лимфогранулематозу у пожилых, Lokich и соавт. (1974) обсуждают причины низкой выживаемости 47 больных старше 60 лет. У пожилых заболевание было далеко зашедшим, чаще сопровождалось соответствующей симптоматикой, что обычно связано с большей распространенностью опухолевого процесса. В сравнимых группах пациентов разного возраста с поздними стадиями болезни средний срок выживаемости был значительно ниже у пожилых больных. Эти различия объяснялись разным подходом к лечению, однако результаты более поздних исследований позволили по-иному взглянуть на эту проблему.



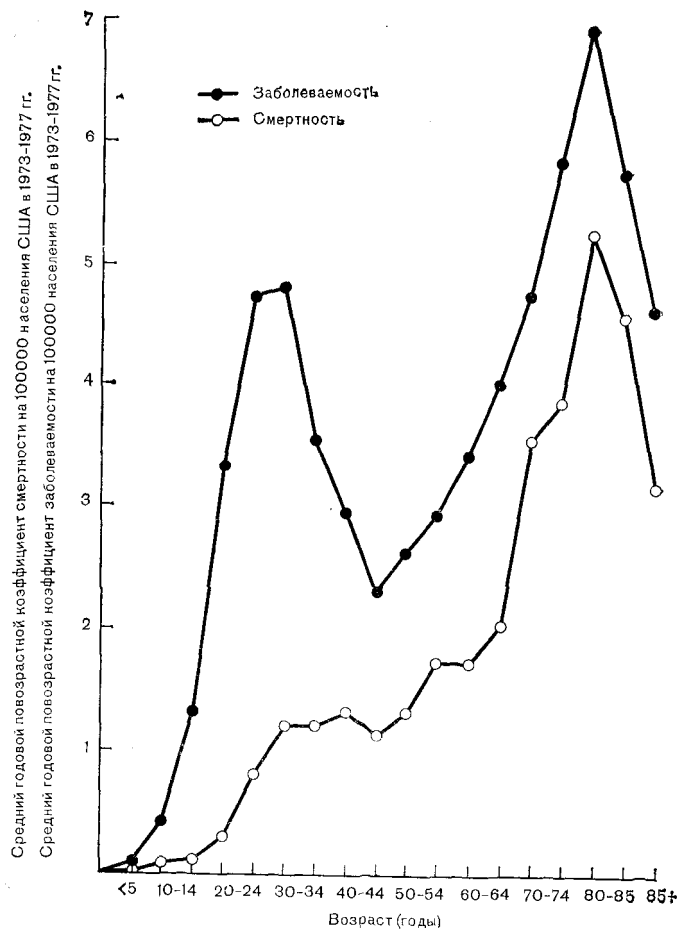
23. Общая выживаемость 479 больных лимфогранулематозом, лечившихся в больнице св. Варфоломея в 1968–1983 гг. Распределение по трем возрастным группам: 15–53 лет, 54–64 лет и 65–74 лет.



24. Распределение по возрасту 234 больных лимфогранулематозом (темные кружки) и 617 больных неходжкинскими лимфомами (светлые кружки) на момент постановки диагноза.

## **ДИАГНОСТИКА И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ БОЛЕЗНИ**

Прежде чем перейти к обсуждению этих результатов, полезно дать представление о принципах диагностики и определения стадии заболевания, которые в настоящее время получили общее признание. Диагноз злокачественной лимфомы может быть поставлен только на основании изучения окрашенного среза лимфатического узла. Иногда диагноз основывается на исследовании биоптата экстранодальной опухоли или костного мозга. При лимфогранулематозе квалифицированный патологоанатом обычно, но не всегда, может поставить диагноз, обнаружив клетки Штернберга — Рида (В отечественной литературе общепринят термин «клетка Березовского — Штернберга»). Он также имеет возможность охарактеризовать процесс на основании классификации Rye, выделив один из следующих вариантов: «с преобладанием лимфоцитов», «смешанноклеточный», «с лимфоидным истощением» или «нодулярный склероз» [Lukes et al., 1966].



25. Общая по возрастной заболеваемость лимфогранулематозом и смертность от него (из Surveillance Epidemiology End Results Incidence and Mortality Data 1973-1977. Monograph 57 of National Cancer Institute).

Неходжкинскую лимфому также можно диагностировать только путем изучения соответствующим образом окрашенного препарата лимфатического узла или биоптата экстранодальной ткани. Однако гистологическая классификация таких лимфом далека от совершенства. В настоящее время в научной литературе приводятся многочисленные сообщения, в которых гистологическое типирование лимфом основывается на неудовлетворительной с биологической точки зрения классификации Rapraort (1966). Более приемлемы классификации, предложенные Lukes, Collins (1974) и Lennert (1978). Следует, однако, сказать, что общепринятой классификации неходжкинских лимфом пока нет. Все современные системы классификации позволяют практическому врачу установить степень злокачественности (высокая, низкая), основываясь на определении типа клетки, ее митотической активности, бластной характеристики и расположения клеток в лимфатическом узле. Термины «высокая злокачественность» и «низкая злокачественность» используются практически как синонимы «плохого» и «хорошего» прогноза. Однако парадокс состоит в том, что современные методы интенсивной химиотерапии могут обеспечивать длительную выживаемость и даже излечение больных с лимфомами высокой злокачественности и не влиять на течение лимфом низкой злокачественности. Все это заставляет использовать термины «хороший» и «плохой» прогноз с большой осторожностью.

Гистологические классификации лимфогранулематоза и неходжкинских лимфом приведены в табл. 50.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ ЛИМФОМЫ

Стадия развития лимфомы имеет настолько важное значение, что этот вопрос следует рассмотреть хотя бы кратко. Определение стадии заболевания у больного лимфомой должно начинаться со сбора подробного анамнеза и полного клинического обследования. Наличие или отсутствие таких симптомов, как потливость, лихорадка, потеря массы тела, имеет очень большое значение, поскольку на этом основывается выбор методов лечения и от этого зависят его результаты. Клиническое обследование позволяет обнаружить лимфаденопатию, а также увеличение печени или селезенки. На рентгенограммах в большинстве случаев выявляется увеличение лимфатических узлов средостения или ворот легких. В ряде случаев необходимо использовать такие методы исследования, как лимфография, компьютерная томография, биопсия костного мозга.

Диагностическая лапаротомия, при которой наряду со спленэктомией осуществляют взятие биоптатов мезентериальных и парааортальных лимфатических узлов и печени для гистологического исследования, в настоящее время выполняется редко.

Таблица 50. Гистологическая классификация лимфогранулематоза и неходжкинских лимфом

Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина)  
 Вариант с пролиферацией лимфоцитов  
 Нодулярный склероз  
 Смешанноклеточный вариант  
 Вариант с лимфоидным истощением  
 Неходжкинские лимфомы

Кильская классификация	Эквивалент в классификации Rappaport [Lennert, 1978]
Лимфома с низкой злокачественностью Злокачественная лимфома лимфоцитарная (ХЛЛ и другие) Злокачественная лимфома лимфоплазмоцитоидная (иммуноцитарная) Злокачественная лимфома центроцитарная  Злокачественная лимфома центробластно/центроцитарная  фолликулярная фолликулярная и диффузная диффузная Лимфома с высокой злокачественностью  Злокачественная лимфома центробластная  Злокачественная лимфома лимфобластная типа Беркитта с конволютированным типом ядра клеток другие Злокачественная лимфома иммунобластная	Злокачественная лимфома хорошо дифференцированная диффузная  { Злокачественная лимфома лимфоцитарного типа с диспротеинемией Лимфопролиферативные заболевания с диспротеинемией Злокачественная лимфома хорошо (плохо) дифференцированная } лимфоцитарная { нодулярная диффузная }  Злокачественная лимфома { хорошо и плохо дифференцированная лимфоцитарная гистиоцитарно-лимфоцитарная } нодулярная гистиоцитарная } диффузная  { Злокачественная лимфома гистиоцитарная нодулярная или Злокачественная лимфома недифференцированная нодулярная Злокачественная лимфома недифференцированная Злокачественная лимфома плохо дифференцированная диффузная Злокачественная лимфома гистиоцитарная диффузная }

Такой прием, однако, необходим при лимфогранулематозе, если ставится цель обеспечить длительную выживаемость пациента с помощью только радиотерапии. У больных с неходжкинской лимфомой в настоящее время диагностическая лапаротомия проводится крайне редко. Такой подход обусловлен тем, что процесс часто развивается экстранодально, что иногда лимфома очень быстро прогрессирует и что большинство больных — люди пожилого возраста. Многочисленные исследования свидетельствуют, что безрецидивный период более длителен у тех больных лимфогранулематозом, у которых диагноз и лечение основывались на определении стадии болезни с помощью изучения биоптатов, взятых во время диагностической лапаро-

томи, чем у тех больных, у которых диагноз и лечение основывались на определении стадии болезни с помощью только клинических методов. Большинство авторов указывают, что выживаемость пациентов, у которых стадия процесса была определена патогистологически или только клинически, примерно одинакова, однако рецидивы чаще возникают у пациентов второй группы, в результате чего срок их выживаемости может оказаться короче. В табл. 51 приведена классификация стадий лимфогранулематоза, принятая в Энн Арборе [Carbone et al., 1971]. Кроме того, в соответствующих случаях используется станфордская номенклатура, включающая такие термины, как «клиническая стадия IIIA» или «патологическая стадия IIB». Далее станет ясно, что А и В означают отсутствие или наличие симптомов заболевания.

Таблица 51. Классификация стадий лимфогранулематоза (Энн Арбор)

Стадия	Характеристика
I	Поражение лимфатических узлов одной области (I) или поражение одного внелимфатического органа или участка (I <sub>E</sub> )
II	Поражение лимфатических узлов двух или нескольких областей по одну сторону диафрагмы (II) либо локализованное поражение внелимфатического органа или участка и лимфатических узлов одной или нескольких областей по одну сторону диафрагмы (II <sub>E</sub> )
III	Поражение лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы (III), которое может также сопровождаться поражением селезенки (III <sub>S</sub> ) либо локализованным поражением внелимфатического органа или участка (III <sub>E</sub> ) или поражением того и другого (III <sub>SE</sub> )
IV	Диффузное или диссеминированное поражение одного или нескольких внелимфатических органов или тканей, сопровождающееся или не сопровождающееся поражением лимфатических узлов
Добавочными буквами А или В обозначают соответственно отсутствие или наличие таких симптомов, как лихорадка, ночная потливость, и (или) необъяснимую потерю массы тела на 10 % или более в течение 6 мес, предшествующих поступлению в клинику.	

\* Принята на Рабочем совещании по определению стадии лимфогранулематоза, Энн Арбор, штат Мичиган, США, в апреле 1971 г. [Carbon et al., 1971].

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ

В настоящее время по результатам обширных исследований подробно описаны клинические проявления у пациентов позднего среднего и пожилого возраста. Работа Peterson и соавт. (1982) посвящена изучению эффективности терапии и определению сроков выживаемости ранее не леченных больных лимфогранулематозом III и IV стадий. Из 385 пациентов 205 были моложе 40 лет, 107 составляли группу от 40 до 59 лет и 73 были старше 60 лет. Обследование и терапевтические программы во всех возрастных группах были одинаковыми. Стадии IIIA, ШБ, IVA и IVB в трех группах встречались с равной частотой. Единственным отличием был гистологический вариант заболевания: у больных моложе 40 лет гораздо чаще обнаруживался нодулярный склероз. Что касается клинических проявлений, то увеличение печени было более распространено среди пожилых пациентов.

Точно такие же характеристики были изучены у 479 пациентов в больнице св. Варфоломея в 1968–1983 гг. Показано, что в возрастной группе 13–25 лет нодулярный склероз встречался чаще, чем в группах 54–64 и старше 64 лет (табл. 52). У пожилых больных чаще выявляли более поздние стадии процесса. Эти сведения, однако, следует трактовать с осторожностью, поскольку они могут быть результатом особенностей направления больных в больницу св. Варфоломея. Находящихся в удовлетворительном состоянии пожилых больных с локализованным процессом могли лечить в местных больницах, имеющих отделения радиотерапии.

Таблица 52. Клинические характеристики нелеченых больных лимфогранулематозом, поступивших в больницу св. Варфоломея в 1968–1983 гг.

	Возраст (годы)		
	13–25	54–64	64
Число больных	155	47	22
Мужчины (%)	55	76	59
Больные (%) со стадией I	18	21	22
II	39	8	18
III	30	30	22
IV	13	41	38
Гистологический вариант (%)			
с лимфоцитарной пролиферацией	13	25	9
нодулярный склероз	69	40	32
смешанноклеточный	15	20	36
с лимфоидным истощением	0,6	8	18
другие	2,4	7	5

У пожилых больных гораздо чаще встречаются интеркуррентные заболевания, с которыми приходится считаться как при обследовании, избегая диагностической лапаротомии, так и при лечении, которое приходится значительно модифицировать в случае наличия сопутствующего сахарного диабета, хронической почечной недостаточности и заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Учитывая, что гистологический вариант болезни более не является ведущим фактором, определяющим прогноз, и что распространенность процесса у молодых и пожилых больных существенно не различается, можно задаться вопросом, действительно ли при адекватном обследовании и лечении риск умереть от лимфогранулематоза у пожилых больных выше, чем у молодых.

## **ВЛИЯНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТАДИИ БОЛЕЗНИ И ТЕРАПИИ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗОМ**

Austin-Seymour и ее коллеги (1983, 1984) из Станфорда, штат Калифорния, США, проследили судьбу 52 пациентов старше 60 лет, лечившихся в отделениях радиотерапии и медицинской онкологии. Оценивали адекватность обследования больных и полноценность лечения. Для больных в стадии I–IIIA, определенной клинически (КС I–IIIA), адекватный способ выяснения стадии заключался в лимфографии и диагностической лапаротомии, для больных подгруппы КС IIIB – в лимфографии и биопсии костного мозга. Для подтверждения IV стадии необходимо было выполнить пункцию костного мозга,

получить положительные результаты при биопсии печени или другие доказательства диссеминации процесса. Согласно принятым в Станфорде критериям, наиболее подходящим методом лечения больных с РС I-IIA (стадия I-IIA, определенная патогистологически) на сегодняшний день является субтотальное облучение лимфоидной ткани. В стадии РС IIB используют тотальное облучение лимфоидной ткани. Такое лечение показано и больным в стадиях IIIA или РС IIISA, а при поражении селезенки дополнительно облучают печень. В стадиях РС IIIB-IV применяют комбинацию радио- и химиотерапии или только химиотерапию.

В цитируемом исследовании сравнивали выживаемость 52 больных в возрасте 60 лет или старше с выживаемостью 1169 пациентов, из которых 174 были моложе 17 лет, возраст 874 составлял от 17 до 49 лет, а 69 были в возрасте от 50 до 59 лет. Отсутствие рецидивов на протяжении 5 лет было зарегистрировано у 81% самых молодых больных, у 70% больных 17-49 лет и у 63% больных 50-59 лет. У больных старше 60 лет рецидивы отсутствовали в 38% случаев. По данным многофакторного анализа, наиболее существенной переменной являлся возраст.

Более чем у половины всех пожилых больных было выявлено далеко зашедшее заболевание, часто встречался также и нодулярный склероз. Интеркуррентные заболевания, включая сердечно-сосудистые болезни, гипертензию, сахарный диабет, хроническое обструктивное заболевание дыхательных путей, имели место почти у половины пациентов этого возраста. Тем не менее в 88% всех случаев была проведена лимфография, а примерно в 50%-диагностическая лапаротомия. 39 пациентов (75%) прошли полное обследование для установления стадии заболевания.

Из 32 больных с КС I-IIIA 19 прошли адекватное обследование, и 15 были отнесены к категории РС I-IIIA. Все эти 15 больных получали в соответствии с принятыми в Станфорде критериями адекватное лечение. В этой группе 5-летний срок выживаемости и отсутствие рецидивов отмечены соответственно в 86 и 79% случаев, что является прекрасным результатом.

Из 13 пациентов, не подвергнутых диагностической лапаротомии и отнесенных к категории КС I-IIIA, 5 умерли от прогрессирующего лимфогранулематоза, 4 - от интеркуррентного заболевания. Таким образом, выживаемость больных, получивших адекватное лечение после клинического определения стадии болезни, составила 35%. Важно отметить, что частота интеркуррентных заболеваний в двух сравниваемых группах (РС и КС) существенно не различалась, однако больные, подвергшиеся лапаротомии, были моложе неоперированных.

Неблагоприятный исход наблюдался у больных с далеко зашедшим заболеванием (т. е. стадии IIIB-IV) даже после проведения соответствующего лечения. Средний срок выживаемости больных, получавших адекватное лечение (18 человек), составил 39 мес, а в случае паллиативного или недостаточного лечения (6 человек) - 15 мес. Из 12 пациентов с полной ремиссией после адекватной терапии у 9 развился рецидив и только 3 из них удалось спасти. Приведенные результаты свидетельствуют, что при адекватном лечении пожилых пациентов в стадиях РС I-IIIA благоприятный исход возможен, однако в далеко зашедших случаях химиотерапия неэффективна или ее осуществление связано с большими трудностями.

Описанные выше данные получены в одном медицинском учреждении, где могут быть свои подходы к отбору пациентов и, естественно, свой взгляд на лечебную тактику. В этой связи представляется целесообразным сравнить эти данные с результатами лечения больных такого же возраста в другом учреждении. В больнице св. Варфоломея, где для определения адекватности проведенного диагностического исследования используются те же критерии, что и в Станфорде, радиотерапию проводят только в I-IIA стадиях заболевания, химио- и радиотерапию назначают пациентам с выраженной симптоматикой

(Б), а в III и IV стадиях ограничиваются химиотерапией. Дозы облучения ниже тех, которые применяют в Станфорде.

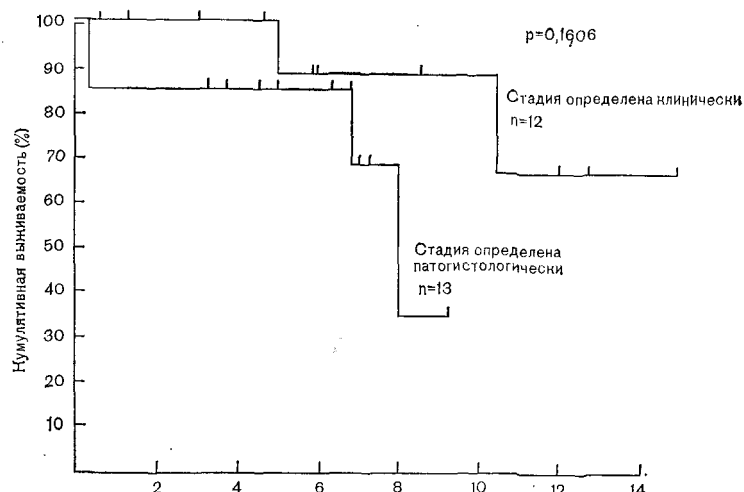
При обсуждении результатов, полученных в больнице св. Варфоломея, было решено выделить 2 группы больных – позднего среднего возраста (54–64 года) и пожилых (старше 65 лет), для того, чтобы выявить особые тенденции, связанные с возрастом. Из 479 пациентов, которых наблюдали в 1968–1983 гг., 48 были старше 54 лет и 23 – старше 65 лет. Адекватным обследованием для определения стадии болезни у пациентов группы КС I–IIIA были признаны лимфангиография и лапаротомия, а в стадиях IIIB и более поздних – биопсия костного мозга, биопсия печени в число обязательных обследований включена не была. Для подтверждения IV стадии проводили цитологический анализ плеврального выпота или гистологическое исследование эстранодальной опухоли.

Число больных позднего среднего возраста, с ранней стадией (I–III) было примерно равно числу больных с поздней стадией (III–IV) болезни. Тринадцать пациентов стадии I–IIIA относились к категории ПС, а 12 – к категории КС. Все пациенты категории ПС получили адекватное лечение, 9 из них живы, признаки заболевания отсутствуют. Из 12 пациентов категории КС 11 получили адекватное лечение, из них 8 живы. Одному из пациентов категории КС адекватный курс терапии не был проведен, однако он также жив, признаки заболевания у него отсутствуют. При использовании малых выборок существенные различия в выживаемости больных двух сравниваемых групп не выявляются (рис. 26). Пятилетняя выживаемость отмечена более чем у 85% пациентов из обеих групп, что сравнимо с результатами, полученными в Станфорде. Вместе с тем следует помнить, что больные станфордской группы были несколько моложе. При сравнении двух групп по интеркуррентным заболеваниям оказалось, что последние были причиной смерти 2 больных группы ПС и одного больного группы КС. Таким образом, данные двух исследований показывают, что диагностика, позволяющая установить стадию заболевания, и последующее адекватное лечение пожилых больных обеспечивают примерно такую же длительность ремиссии и выживаемость, как и у больных молодого возраста.

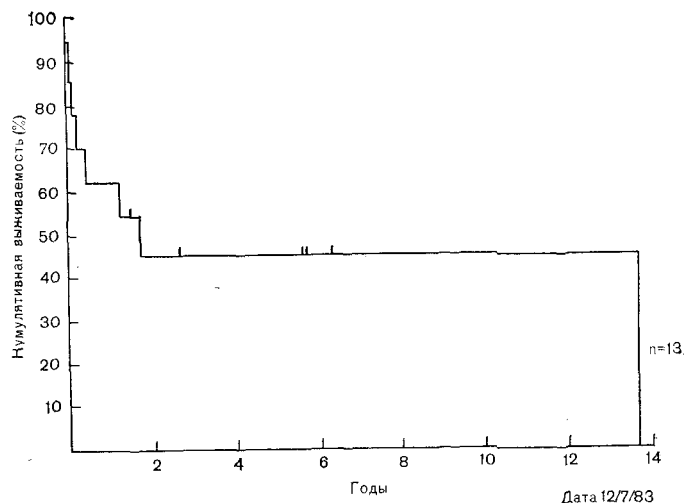
К сожалению, сравнительно малочисленной оказалась группа пациентов пожилого возраста (старше 65 лет), находившихся на излечении в больнице св. Варфоломея. Всего таких больных было 23, из них у 10 была ранняя стадия заболевания, а у 13 поздние стадии IIIB–IV. Выживаемость в этой группе низкая, немногим больше 30% (рис. 27). Из-за преклонного возраста и слабости только у 2 пациентов была выполнена диагностическая лапаротомия. Из 8 пациентов категории КС 5 получили адекватное лечение, из них 4 живы. Один из выживших пациентов принадлежит к категории ПС, он получил адекватный курс терапии. Из 3 пациентов, которые не были должным образом обследованы и не получили необходимого лечения, выжил только один.

У 13 пациентов заболевание соответствовало стадии IIIB или IV, 10 из них были адекватно обследованы, и 7 получили необходимое лечение. В этой группе благодаря адекватному лечению 5 из 7 больных живы и находятся в удовлетворительном состоянии. В других группах все больные (6 человек) умерли: четверо от лимфогранулематоза, один от другой злокачественной опухоли и еще один – от бронхопневмонии.





26. Общая выживаемость больных лимфогранулематозом в стадии I–IIIА. Стадия болезни определена патогистологически у 13 больных и клинически – у 12 больных.



27. Общая выживаемость пациентов старше 65 лет с лимфогранулематозом в стадии IIIB–IVB. Неудовлетворительный прогноз у таких больных очевиден.

Несмотря на небольшое число наблюдений, они подтверждают клиническое впечатление, что очень пожилых больных лимфогранулематозом необходимо адекватно лечить: такое лечение вполне может обеспечить длительную ремиссию. Следует также пересмотреть тактику обследования таких больных.

Почему же так редко удается получить желаемый результат при лечении пожилых больных? Причины отличий, возникающих при проведении курса химиотерапии у пожилых пациентов, были изучены Peterson и соавт. (1982). Они обследовали 385 ранее нелеченых больных лимфогранулематозом III–IV стадий, сравнивая три возрастные группы: до 40 лет, 40–59 лет и старше 60 лет. Все больные получали преднизолон, прокарбазин или алкалоид барвинка, а также эмбихин или BCNU и CCNU. Всего было проведено 6 курсов химиотерапии, после чего больные были случайным образом разделены на 2 группы: первая группа получала поддерживающую терапию в течение 2 лет, а вторая – в течение 5 лет. Прием препаратов повторяли через каждые 4 нед, а общую дозу корректировали в зависимости от уровней лейкоцитов и тромбоцитов. Данные о частоте полноценного ответа (ПО) на лечение в зависимости от схемы

терапии и возраста больных приведены в табл. 53. По отмечен у 63% из 385 больных. В группе больных моложе 40 лет частота ПО составила 70%, в группе 40–59 лет – 66% и в группе старше 60 лет – только 40%. Создается впечатление, что ни одна из использованных схем химиотерапии не имела преимуществ перед другими, хотя при применении схемы MVPP эффективность лечения во всех возрастных группах была несколько выше. У пожилых больных, получавших свыше 90% курсовой дозы препаратов, частота ПО равнялась 50%, а при приеме менее 90% курсовой дозы – 48%; указанные различия в частоте ПО статистически недостоверны. Это означает, что простое увеличение дозы химиопрепаратов не повышает эффективности лечения пожилых больных и позволяет предположить, что лимфогранулематоз в этой возрастной группе протекает наиболее агрессивно и труднее поддается терапии.

Таблица 53. Частота полноценного ответа (ПО) в зависимости от схемы лечения и возраста больных

[Peterson et al., 1982]

Схема лечения	Возраст, годы <sup>а</sup>			р <sup>б</sup>
	<40	40–59	≥60	
МОРР	40/59 (68 %)	22/35 (63 %)	12/29 (41 %)	0,025
MVPP	26/35 (74 %)	17/22 (77 %)	5/9 (56 %)	0,25
Итого	66/94 (70 %)	39/57 (68 %)	17/38 (45 %)	0,008
СОРР	23/38 (60 %)	10/18 (56 %)	6/13 (46 %)	0,10
CVPP	31/44 (70 %)	11/15 (73 %)	3/14 (21 %)	0,005
ВОРР	23/29 (79 %)	11/17 (65 %)	3/8 (38 %)	0,25
Итого	77/111 (69 %)	32/50 (64 %)	12/35 (34 %)	0,0005
Всего	143/205 (70 %)	71/107 (66 %)	29/73 (40 %)	0,0001

а Показатель: число ПО/число больных.

б Для величин ПО в возрастных группах <60 лет и >60 лет.

Частота угрожающих жизни токсических проявлений составила 14% у больных моложе 40 лет, тогда как у больных старше 60 лет этот показатель равнялся 33%. Особенностью этого исследования явился тщательный анализ числа пациентов, которые получили свыше 90% курсовой дозы каждого из основных химиопрепаратов, включая алкилирующие вещества, алкалоиды барвинка и прокарбазин. Результаты этого анализа, приведенные в табл. 54, свидетельствуют, что толерантность к химиотерапии у больных моложе 60 лет и старше этого возраста существенно различается. Исследование составляют 1–2 первых курса алкилирующих препаратов и алкалоидов барвинка, а также все курсы прокарбазина. В группе больных старше 60 лет значительно чаще наблюдаются лейкопения, тромбоцитопения и неврологические осложнения. По-видимому, у таких больных не только сама болезнь протекает более агрессивно, но и нормальные кроветворные клетки более чувствительны к воздействию химиотерапии. Более чувствительна и нервная ткань таких больных. По данным Peterson, вклад в низкую выживаемость больных пожилого возраста вносили такие факторы, как меньшая частота полной ремиссии и более короткая продолжительность полной ремиссии. Эти результаты противоречат данным De Vita и соавт. (1980), которые не смогли обнаружить каких-либо различий, связанных с возрастом, у больных, лечившихся в Национальном институте рака. Возможно, однако, что причиной отсутствия различий было преобладание среди этих больных лиц более молодого возраста.

Таблица 54. Число пациентов, получивших свыше 90% запланированной курсовой дозы препаратов [Peterson et al., 1982]

а Уровень значимости рассчитан по определению корреляции трендов между увеличением возраста пациента и снижением дозы пре-

Номер курса	Процент пациентов			
	<40 лет	40—59 лет	>60 лет	$p^a$
Алкилирующий препарат				
1	90	86	82	0,06
2	66	64	45	0,007
3	70	64	53	0,019
4	62	49	42	0,005
5	47	30	19	<0,001
6	43	31	31	0,062
Алкалоид барвинка				
1	98	86	76	0,031
2	72	64	43	<0,001
3	65	49	47	0,004
4	58	46	33	0,001
5	52	19	21	<0,001
6	49	18	25	<0,001
Прокاربазин				
1	90	82	87	0,221
2	62	59	51	0,128
3	65	57	60	0,314
4	54	51	40	0,122
5	42	33	29	0,068
6	42	32	36	0,218

парата

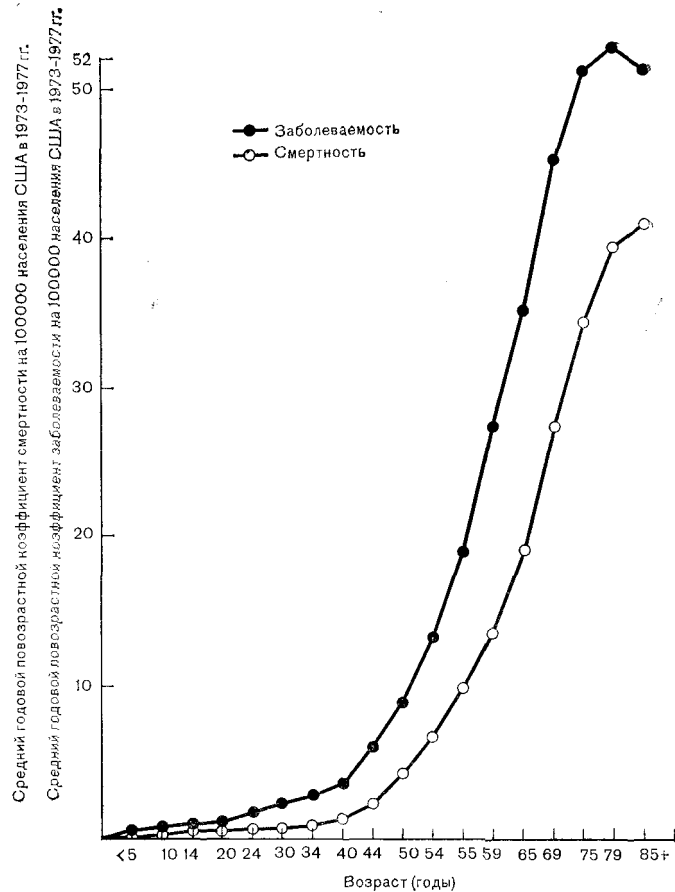
Таким образом, при лечении пожилых больных лимфогра- нулематозом необходимо соблюдать большую осторожность. Если общее состояние больного вполне удовлетворительно, а болезнь носит ограниченный характер, то после тщательного объяснения больному сути терминов «обследование» и «лече- ние» необходимо принять все меры для точного установления стадии болезни и ее адекватного лечения. Следует помнить, что факторы, влияющие на медикаментозное лечение пожилых больных, касаются не только цитотоксической химиотерапии, но и любого другого лекарственного средства, показанного на данной стадии заболевания. Caird (1983) опубликовал превос- ходный обзор, посвященный этому вопросу. Фармакокинетика лекарственных средств у пожилых изменяется в связи со сни- жением массы тела (исключая жировую ткань), уменьшением об- щего объема воды, падением уровня клубочковой фильтрации и массой других факторов, нарушающих всасывание и экскрецию лекарств. Следует также помнить о возможности довольно час- того несоблюдения пожилыми больными назначенного лечения, что может быть важным, но пока недостаточно документирован- ным фактором, влияющим на эффективность пероральных препа- ратов. Нарушения терморегуляции и лихорадочные состояния при инфекциях могут ввести врача в заблуждение; вероятность этого особенно велика при ведении пожилых пациентов, у ко- торых иммунологический статус и клеточные функции нарушены в результате химиотерапии.

Пожилых пациентов с далеко зашедшим заболеванием следует как можно меньше подвергать инвазивным обследовани- ям, ограничившись в ряде случаев биопсией костного мозга. При любом курсе терапии выживаемость больных в этой группе довольно низка — в большинстве случаев 30—40%. Стоит попро- бовать лечить таких больных альтернативными курсами химио- терапии с использованием прокарбазина и препаратов, щадящих стволовые клетки, например циклофосфана и этопозиды.

## **НЕХОДЖКИНСКАЯ ЛИМФОМА**

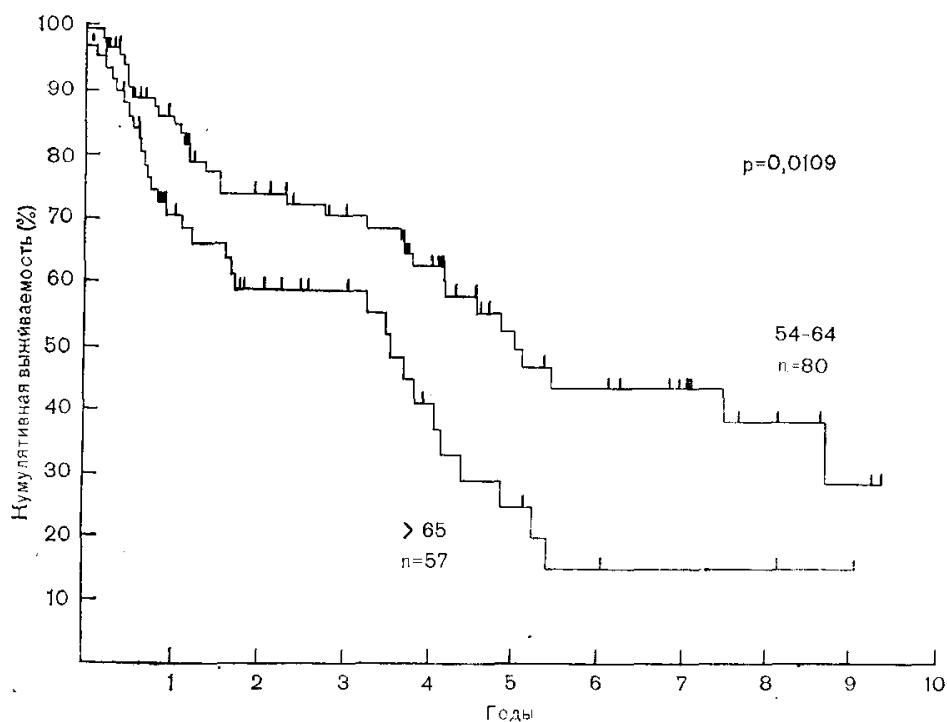
Неходжкинская лимфома может возникать в любом воз- расте. У детей это заболевание фактически всегда обладает

высокой злокачественностью. Лимфомы с низкой злокачественностью начинают проявляться в ранней стадии среднего возраста, постепенно внося свой вклад в увеличение числа больных с неходжкинскими лимфомами в позднем среднем и пожилом возрасте [Elias, 1979]. В отличие от лимфогранулематоза двойной пик заболеваемости отсутствует, и, за исключением молодых больных, длительная выживаемость и излечимость не оказывают существенного влияния на уровень смертности при этом заболевании (рис. 28).



28. Общая по возрасту заболеваемость неходжкинскими лимфомами и смертность от них (из Surveillance Epidemiology and End Results Incidence and Mortality Data 1973-1977. Monograph 57 of National Cancer Institute).

Недавно Lister, Malpas (1983) проанализировали современные подходы к ведению больных с неходжкинскими лимфомами низкой злокачественности (или благоприятной гистологии) и высокой заболеваемости (или неблагоприятной гистологии). В целом I стадия неходжкинских лимфом с благоприятной гистологией (т. е. в основном фолликулярная лимфома) хорошо поддается местной лучевой терапии. Дополнительного увеличения выживаемости при применении химиотерапии добиться практически не удастся. Следует помнить, что больные с этой стадией болезни и с II стадией редко обращаются за медицинской помощью. Во II стадии фолликулярная лимфома рецидивирует быстрее, чем в I стадии, поэтому при лечении таких больных целесообразно применять химиотерапию в дополнение к локальной радиотерапии.



29. Общая выживаемость больных позднего, среднего и пожилого возраста, лечившихся в 1972–1982 гг. в больнице св. Варфоломея по поводу неходжкинской лимфомы. Выживаемость значительно ниже в группе пожилых больных.

По данным ряда исследований, при генерализованной лимфоме с благоприятной гистологией добиться полной или почти полной клинической ремиссии удается с помощью относительно консервативной терапии, применяя только алкилирующие препараты или сочетая их с винкристином и преднизолоном. Аналогичная терапия последующих рецидивов позволяет вновь добиваться ремиссии. Нет свидетельств того, что интенсивная химиотерапия вносит дополнительный вклад в увеличение выживаемости, и поэтому больным с неходжкинскими лимфомами более показана умеренно интенсивная терапия, которой не сопутствуют тяжелые побочные эффекты. На рис. 29 приведены данные о выживаемости 80 пациентов 54–64 лет и 57 пациентов старше 65 лет с лимфомой низкой злокачественности, находившихся на лечении в больнице св. Варфоломея в 1972–1983 гг. Средний срок выживаемости пациентов первой группы составил 5 лет, а второй – 3,5 года.

## **ВЛИЯНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТАДИИ БОЛЕЗНИ И ТЕРАПИИ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ С НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМОЙ**

Стадия болезни является важным фактором, определяющим выживаемость больных. Поэтому при сравнении выживаемости больных позднего среднего и пожилого возрастов необходимо иметь информацию об адекватности определения стадии и распространенности процесса. Из 93 пациентов 54–64 лет с лимфомой низкой злокачественности 91 был обследован полностью и 2 – не полностью. Из 80 пациентов старше 65 лет с лимфомой низкой злокачественности полное обследование было проведено у 70 и неполное – у 10. Таким образом, неадекватно обследована была лишь небольшая часть больных, что дает основание сравнить распределение больных позднего среднего

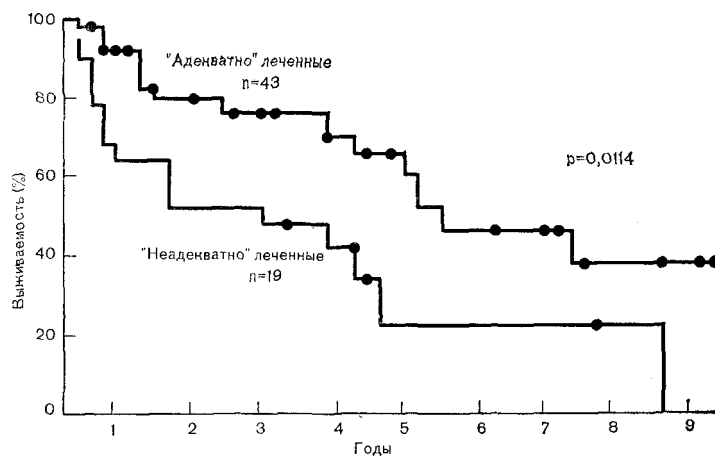
и пожилого возраста по стадиям болезни. В возрастной группе 54–64 лет пациенты с I–II стадиями составили 21%, а в группе старше 65 лет – 16%. Пациенты с III–IV стадиями заболевания в двух возрастных группах составили соответственно 79 и 84%. Таким образом, среди пациентов старше 65 лет далеко зашедшая болезнь встречалась не чаще, чем среди больных 54–64 лет, и поэтому прогноз в двух группах был примерно одинаков.

Можно было ожидать, что у больных преклонного возраста чаще будут встречаться интенкуррентные заболевания, однако частота кровотечений, инфекций, сердечной, легочной или почечной недостаточности, по данным больницы св. Варфоломея, в двух сравниваемых группах существенно не различалась.

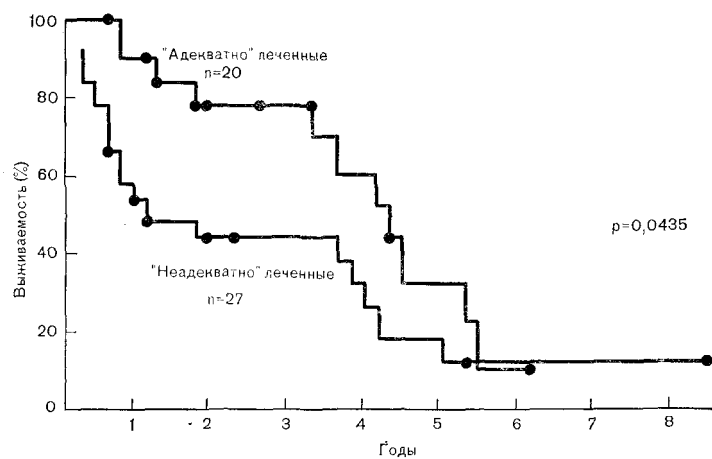
В больнице св. Варфоломея больных с лимфомами низкой злокачественности лечат по следующей программе: 6-недельный курс хлорамбуцила в дозе 10 мг/сут и затем, после 2-недельного перерыва, 6 последовательных 2-недельных курсов хлорамбуцила в той же дозе. Если считать эту программу адекватной, а всякие отклонения от нее в сторону снижения дозы или сроков – неадекватными, то при анализе кривых выживаемости пациентов, находившихся на лечении в больнице св. Варфоломея, отчетливо видно (рис. 30 и 31), что неадекватная терапия ведет к существенному снижению выживаемости как в группе 54–64-летних, так и в группе старше 65 лет.

Как и следовало ожидать, выживаемость пациентов с лимфомами высокой злокачественности оказалась очень низкой в обеих возрастных группах. На рис. 32 приведены данные об общей выживаемости 54 пациентов в возрасте 54–64 лет в сравнении с общей выживаемостью 22 пациентов старше 65 лет. При построении кривых выживаемости учитывали все стадии заболевания, и, как видно на рисунке, существенных различий в выживаемости пациентов двух возрастных групп не выявлено.

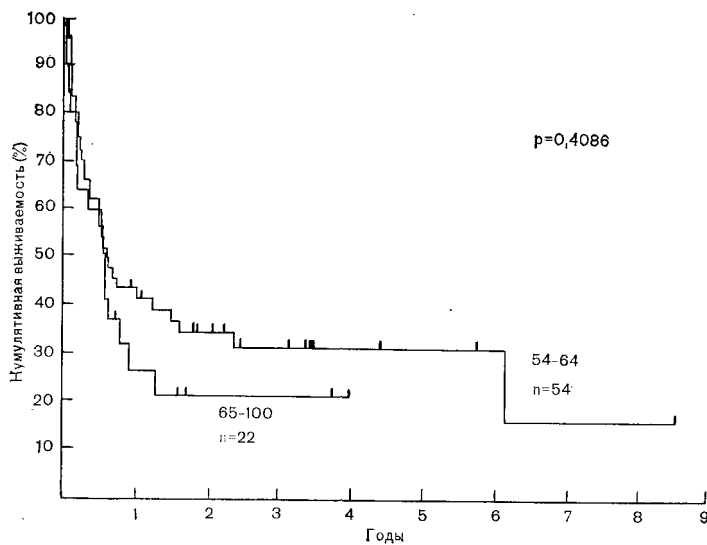
Влияние лечения на выживаемость пожилых больных более отчетливо видно на примере однородной группы пациентов с III–IV стадиями болезни. Они получали курсы циклофосфана, адриамицина, онковина (винкристина) и преднизолона (СНОР) или лечение по одной из модификаций этой схемы (табл. 55). В табл. 55 приведены результаты изучения зависимости выживаемости 99 больных от числа проведенных курсов химиотерапии. Число выживших указано в скобках в колонках таблицы. Из тех пациентов, которым удалось провести только 1–2 курса, выжили 2 человека, а из тех, которые получили свыше 5 курсов, 20 человек были живы ко времени написания этого раздела книги. Вместе с тем 5 или больше курсов получили 61% больных молодого возраста и только 24% пожилых пациентов. К моменту написания книги были живы 13 молодых и только 2 пожилых пациента – различие статистически высоко достоверно. Чаще всего терапевтическую программу приходилось менять в ходе лечения больных пожилого возраста, однако если сравнить число выживших среди больных моложе 54 лет (15 из 46) и среди больных старше 54 лет (14 из 54), то разница окажется очень небольшой.



30. Влияние «адекватной» и «неадекватной» терапии на выживаемость больных 54-64 лет с неходжкинской лимфомой.



31. Влияние «адекватной» и «неадекватной» терапии на выживаемость больных старше 65 лет с неходжкинской лимфомой.



32. Общая выживаемость пожилых больных неходжкинской лимфомой с высокой степенью злокачественности. Различия в выживаемости больных 54-65 лет и старше 65 лет статистически недостоверны.

Таблица 55. Результаты лечения больных с неходжкинской лимфомой III—IV стадии в больнице св. Варфоломея в 1972—1983 гг.; влияние возраста на переносимость лечения и его исход

а В скобках указано число больных.

б В скобках указано число выживших.

Циклы терапии	Возрастные группы			р
	<54 лет (46) <sup>а</sup>	54—64 года (36) <sup>а</sup>	>65 лет (17) <sup>а</sup>	
Процент больных, закончивших курс лечения				
1—2	13 (1) <sup>б</sup>	33 (1)	41 (0)	0,03
3—4	26 (1)	28 (1)	35 (5)	
<5	61 (13)	39 (5)	24 (2)	0,01
Процент больных, прошедших полный курс терапии	17	28	53	0,009

Можно сделать вывод, что пожилые больные с неходжкинской лимфомой низкой злокачественности не нуждаются в обширном обследовании для установления стадии болезни, и что лапаротомию у таких больных проводить не следует. По возможности, необходимо проводить адекватную химиотерапию (алкилирующий препарат типа хлорбутина) в течение времени, достаточного для индукции полной или удовлетворительной частичной ремиссии. Лечение следует проводить очень осторожно в целях предотвращения токсических эффектов и слишком быстрого падения числа лейкоцитов или тромбоцитов. При неоптимальной терапии выживаемость больных вряд ли будет хорошей, однако даже если возраст пациента превышает 65 лет, можно надеяться на выживаемость порядка 3,5 лет.

У пожилых больных с лимфомой высокой злокачественности прогноз неблагоприятен. Они хуже переносят лечение, и если удастся провести менее 3 курсов комбинированной химиотерапии, то больной скорее всего проживет не очень долго. Видоизменения схем лечения должны быть мотивированы, но если рекомендуемые программы удастся осуществить, то результаты могут быть столь же хороши (или столь же плохи), как и у молодых пациентов с распространенной лимфомой высокой злокачественности. Плохую услугу, по-видимому, окажут больному попытки оттянуть начало лечения и использовать минимальные дозы алкилирующего препарата, т. е. примерно такие, которые применяют при лечении лимфом низкой злокачественности. Видимо, целесообразнее принять окончательное решение о переходе к паллиативной терапии, и поддерживать пожилого больного с помощью антибиотиков, переливаний крови, анальгетиков и, по необходимости, локальной радиотерапии.

#### Благодарность

Я глубоко признателен д-ру Н. S. Dhaliwal за передачу в мое распоряжение данных, на которых в основном базируется эта глава, а г-же К. Ash и г-же М. Faux — за предоставление этих данных. Я в особом долгу перед д-ром Saul Rosenberg, предоставившим мне информацию о проведенном в Станфорде обследовании пожилых больных лимфогранулематозом и разрешившим цитировать полученные там результаты. Я благодарен также г-же Jo Barton за терпение, проявленное ею при перепечатке рукописи.



## **ГЛАВА 15**

# **ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ ЛЕКАРСТВАМИ**

### ***ВВЕДЕНИЕ***

Неблагоприятные лекарственные реакции диагностируют по клиническим проявлениям, изменениям лабораторных показателей, другим признакам лекарственной чувствительности и эффекту повторного введения, однако такая диагностика не всегда дает однозначные результаты. Связь между лекарственным препаратом и гематологическими нарушениями можно установить посредством сбора анамнеза. При опросе необходимо выяснить временную зависимость между возникновением реакции и приемом лекарства, установить, как раньше переносил больной данный препарат, какая была принята доза, определить характер возникших реакций и эффект прекращения приема препарата, уточнить, возникали ли подобные реакции у других членов семьи. К сожалению, такую информацию далеко не всегда удается получить; отчасти это объясняется тем, что больные самостоятельно принимают большое число лекарств, продающихся без рецепта. Кроме того, тот факт, что данный препарат может вызывать определенные гематологические нарушения, еще не означает, что именно он и является причиной нарушений, возникших у конкретного больного. Специфичность и надежность лабораторных методов, способных помочь при постановке диагноза, весьма переменчивы. Теоретически есть все основания рекомендовать провокационную пробу (повторное назначение) с подозреваемым препаратом, однако такой прием редко бывает приемлем с этической точки зрения.

### **Типы лекарственных реакций**

Rawlins (1981) разделил неблагоприятные лекарственные реакции на 2 группы: в группу А вошли те реакции, которые являются следствием нормальной фармакологической активности препарата, а в группу В — необычные реакции (табл. 56).

У пожилых чаще встречаются реакции типа А, что обусловлено возрастными нарушениями фармакокинетики и фармакодинамики, в частности выведения препарата. С годами постепенно снижаются функции почек, что имеет особое значение при приеме таких препаратов, как дигоксин и гентамицин, которые экскретируются этими органами. Функции печени с возрастом также ухудшаются, хотя и в меньшей степени, чем функции почек, что приводит к снижению эффективности метаболизма лекарств. Поэтому не удивительно, что у пожилых особенно часто возникают побочные реакции при приеме препарата в дозах, предназначенных для более молодых пациентов. С возрастом изменяется и чувствительность органов-мишеней — например увеличивается чувствительность головного мозга к специфическим препаратам. Реакции типа В не связаны с нормальными фармакологическими свойствами лекарств и могут

возникать в результате действия веществ, добавленных к препарату в процессе его производства, вследствие разрушения тех или иных компонентов во время хранения, развития иммунологических нарушений или действия генетических факторов, изменяющих чувствительность органа-мишени, например при дефиците в эритроцитах Г-6-ФД.

Таблица 56. Типы неблагоприятных лекарственных реакций

Характеристики	Тип А	Тип Б
Фармакологическое действие	Нормальное, но усиленное	Новое и необычное
Предсказуемость	Возможна	Невозможна
Зависимость от дозы	Существует	Отсутствует
Частота	Высокая	Низкая
Смертность	Низкая	Высокая

## Частота неблагоприятных реакций

Неблагоприятные лекарственные реакции у пожилых встречаются чаще и протекают тяжелее [Seidl et al., 1966; Hurwitz, 1969; Bottiger et al., 1979a]. Анализируя причины 2000 случаев госпитализации в гериатрические отделения больниц Великобритании в 1975–1976 гг., Williamson (1979) установил, что один из десяти случаев был частично или полностью обусловлен побочным действием лекарств. Как и следовало ожидать, частота случаев побочного действия возрастала с увеличением числа принимаемых лекарств. У многих больных после прекращения приема препарата (препаратов) полного восстановления нарушенных функций не наступало. Чаще всего пожилые больные принимали диуретики, анальгетики, антидепрессанты, снотворные, успокаивающие, дигоксин, соли калия и средства, улучшающие состояние крови, однако большинство побочных эффектов было связано с приемом снотворных и противоспазматических средств, кортикостероидов, антидепрессантов и дигоксина.

Timoney (1978) проанализировал неблагоприятные реакции у пациентов разного возраста по данным сообщений, полученных Национальным консультативным бюро по лекарственным средствам Ирландии. Он обнаружил, что чаще всего такие реакции развивались в коже и подкожных тканях, а наиболее редко возникали гематологические нарушения, составлявшие 5% всех случаев. По данным Bottiger, Westerholm (1973), на долю гематологических нарушений приходится 10% всех лекарственных реакций. Bottiger и его коллеги (1979b) установили, что в 1966–1975 гг. частота цитопений, связанных с приемом лекарств, увеличивалась с возрастом пациентов, особенно среди лиц старше 55 лет. У женщин нарушения встречались чаще, чем у мужчин. Чаще всего лекарственные реакции вызывали сульфаниламиды, оксифенбутазон, левомецетин, метилдофа, диуретики и хинин. Лекарственные тромбоцитопении и агранулоцитоз наблюдались чаще, чем гемолитическая и апластическая анемия.

От неблагоприятных медикаментозных реакций умирают главным образом пожилые люди. Adelstein, Loy (1979), проанализировав данные 1968–1972 гг. по Великобритании, обнаружили, что общая смертность, связанная с побочным действием лекарств, снизилась, однако доля умерших от этой причины среди лиц пожилого возраста возросла. Причиной смерти было употребление таких препаратов, как антикоагулянты, кортикостероиды, бутадиион и другие анальгетики, транквилизаторы и противоопухолевые препараты. По данным Службы переписи населения и обследований, лекарственные средства явились при-

чиной 2422 случаев смерти в Великобритании в 1980 г., причем пик частоты приходился на 45–60-летних, а большинство смертельных исходов было обусловлено анальгетиками, седативными, снотворными и психотропными веществами. Bottiger и его коллеги (1979a) при анализе закончившихся летальным исходом лекарственных реакций в Швеции в 1965–1975 гг. установили, что хотя частота неблагоприятных реакций в это десятилетие увеличилась, смертность оставалась весьма стабильной, а наибольшая вероятность смертельного исхода была у пациентов старше 60 лет. Женщины принимали большее число лекарств, неблагоприятные реакции у них развивались чаще, однако смертность была ниже, чем среди мужчин. Летальные исходы были связаны главным образом с антибиотиками, сульфаниламидами и анальгетиками, такими как индометацин и бутадион.

Гематологические побочные эффекты возникают реже других неблагоприятных реакций, однако вероятность летального исхода при них особенно велика. Bottiger и соавт. (1979a) установили, что побочные гематологические эффекты были причиной 40% случаев смерти, а причинами еще 16% случаев явились кровотечения, тромбозы и эмболии. При этом только 9% летальных исходов было связано с токсическим воздействием на печень и 4% – с кожными реакциями. Согласно данным 1964–1968 гг., в Великобритании примерно 7% летальных лекарственных реакций была связана с гематологическими нарушениями [Girwood, 1971]. Исследовательский центр ВОЗ по международному мониторингу неблагоприятных лекарственных реакций сообщил, что в 1968–1972 гг. гематологические нарушения были причиной 17% случаев смерти [Timoney, 1978]. Смертность от апластической анемии и агранулоцитоза выше, чем от гемолитической анемии и тромбоцитопении.

## **АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ**

Апластическая анемия – наиболее редкое из всех основных гематологических нарушений, вызванных лекарственными препаратами, однако летальность при ней самая высокая. Частота ее резко возрастает среди лиц старше 65 лет, у женщин это осложнение встречается чаще, чем у мужчин [Bottiger et al., 1979].

### **Клинические проявления**

Клиническая картина лекарственной апластической анемии весьма вариабельна. Обычно аплазия развивается спустя 4–8 нед, а иногда и больше, после воздействия лекарственного препарата. Как правило, она возникает после повторного воздействия препарата, что свидетельствует об иммунологических механизмах поражения. У пожилых болезнь может начаться внезапно в виде кровотечения или инфекции, но обычно процесс развивается постепенно, проявляясь такими симптомами анемии, как слабость, утомляемость и одышка. Иногда инфекция проявляется в виде токсикоза с явлениями спутанности сознания. Кровоточивость может быть незначительной, но иногда она бывает настолько выраженной, что становится причиной смертельных кровоизлияний в головной мозг. При обследовании больного выявляются признаки анемии, инфекции и тромбоцитопении. Медленное развитие симптомов может затруднить получение точных анамнестических данных о приеме лекарственных препаратов; достоверные данные удается получить только примерно у 40% пациентов.

### **Изменения крови и костного мозга**

Апластическая анемия характеризуется нормоцитарной или макроцитарной (от слабо до умеренно выраженной) картиной периферической крови, при этом обнаруживаются еще два

из трех следующих признаков: число гранулоцитов падает ниже  $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ , число тромбоцитов – ниже  $20 \cdot 10^9/\text{л}$ , содержание ретикулоцитов составляет менее 1%. При постепенном развитии симптомов уровень гемоглобина обычно составляет менее 70 г/л. В нейтрофилах может обнаруживаться токсическая зернистость и увеличенная активность щелочной фосфатазы. В периферической крови появляются незрелые лейкоциты и нормобласты. При умеренной лейкопении снижается содержание только нейтрофилов, однако в тяжелых случаях наблюдаются лимфопения и моноцитопения. В трепанатах костного мозга в типичных случаях наряду со сниженной клеточностью выявляются очаги нормальной или повышенной клеточности. СОЭ ускорена. Исследования с  $^{59}\text{Fe}$  позволяют выявить снижение клиренса и оборота железа, уменьшение захвата железа костным мозгом, низкую его утилизацию и отсутствие очагов экстрамедуллярного кроветворения. При культивировании костного мозга в агаре образуется мала колоний, однако их рост не нарушен.

#### **Лекарства, вызывающие апластическую анемию**

Апластическую анемию могут вызывать самые разные препараты, но большинство случаев обусловлено относительно небольшим числом лекарств. Bottiger и соавт. (ШЖ») сообщили о значительном изменении в последнее время спектра веществ, вызывающих апластическую анемию: если в 1966–1970 гг. в сообщениях чаще всего фигурировали оксифенбутазон, левомецетин и бутадиион, то в 1971–1975 гг. – сульфаниламиды, цитостатики и диакарб. Однако Timoney (1978) установил, что бутадиион и оксифенбутазон по-прежнему чаще всего фигурировали в сообщениях, направленных в Исследовательский центр ВОЗ в 1968–1975 гг.

Ниже описаны лекарственные средства, вызывающие аплазию, и в первую очередь те из них, которые обычно значат для пожилым больным.

#### *Антибактериальные средства*

*Левомецетин.* Этот препарат оказывает двойное действие на костный мозг. Чаще всего он вызывает обратимое дозозависимое подавление костного мозга с преимущественным поражением эритроидных клеток, а иногда также тромбоцитов и гранулоцитов. Реже развивается необратимая, поздно возникающая аплазия костного мозга, захватывающая все три клеточных ростка и сопровождающаяся высокой смертностью.

Знание об опасности этих осложнений стало причиной резкого сокращения перорального и парентерального применения левомецетина. Однако случаи аплазии отмечались и после местного использования левомецетина в виде аэрозоля или применения его в составе глазных мазей [Rosenthal, Blackman, 1965; Abrams et al., 1980; Del Qiacco et al., 1981]. Несмотря на то что ни один из пациентов не относился к числу пожилых, эти наблюдения подчеркивают необходимость осторожного применения таких местных препаратов. Неясно, как при местном применении развивается системный эффект. Можно предположить, что он является следствием всасывания веществ через конъюнктиву или попадания его через слезный проток в желудочно-кишечный тракт.

*Сульфаниламиды, пенициллины и метронидазол.* Эти препараты иногда вызывают аплазию, в том числе у лиц пожилого возраста (White et al., 1980).

#### *Лекарства, применяемые для лечения ревматических болезней*

*Бутадиион и оксифенбутазон.* McCarthy, Chalmers (1964), проанализировав связь бутадииона с аплазией костного мозга, установили, что большинство случаев приходится на

женщин старше 60 лет. Эти больные, как правило, не принимали других препаратов, способных вызвать аплазию. Позднее Fowler (1967) пришел к заключению, что бутадиион и оксифенбутазон у молодых пациентов чаще всего вызывают агранулоцитоз, а у пожилых — апластическую анемию. Смертность резко увеличивается с возрастом, симптомы поражения развиваются через несколько месяцев от начала лечения. Inman (1977) проанализировал истории болезни 269 пациентов, в свидетельствах о смерти которых лекарственные препараты, как причина аплазии или агранулоцитоза, не упоминались. Он обнаружил, что 83 летальных исхода (31%), по всей вероятности, были обусловлены приемом лекарств, причем в 128 случаях смерть была вызвана бутадиионом и в 11 — оксифенбутазоном. И в этих случаях смертность резко увеличивалась с возрастом, особенно среди пожилых женщин. Избыточную смертность именно в этой возрастной группе автор не связывает ни с большим употреблением лекарств, ни с тем фактом, что женщины живут дольше мужчин.

*Препараты золота.* Взаимосвязь между аплазией костного мозга и приемом препаратов золота была изучена Кау (1973, 1976). У большинства пациентов угнетение костного мозга развивалось после приема 450 мг золота, но в некоторых случаях достаточно было и меньшей дозы. Эозинофилия, традиционно рассматриваемая как тревожный симптом, была обнаружена лишь в немногих случаях. Это может частично объясняться тем, что у таких больных лейкоцитарную формулу подсчитывали нерегулярно. Кау пришла к выводу, что аплазия — серьезное, но редкое осложнение терапии препаратами золота, и что лучшими способами его предотвращения являются регулярный полный анализ крови и уменьшение дозы препаратов при достижении клинической ремиссии.

*D-Пеницилламин.* При длительном применении он может вызывать уменьшение числа эритроцитов, нейтрофилов и тромбоцитов [Dixon et al., 1975]. Кау (1979) при описании 10 больных с панцитопенией, обусловленной пеницилламином, отметила, что доза препарата варьировалась от 250 до 1000 мг/сут, составляя в среднем 615 мг/сут. Длительность лечения равнялась 3–60 мес, в среднем — 10 мес. Возраст пациентов колебался от 35 до 68 лет. Мнения о роли пеницилламина в развитии аплазии у лиц, ранее получавших препараты золота, противоречивы. Smith, Swinburn (1980) на основании личного опыта считают, что у пациентов, ранее перенесших побочные реакции на препараты золота, частота неблагоприятных реакций на пеницилламин не увеличивается, и что риск развития таких реакций не возрастает при начале терапии пеницилламином в течение 6 мес после прекращения лечения препаратами золота. Однако Keap и соавт. (1980) полагают, что вероятность развития реакций на пеницилламин выше у пациентов, перенесших ранее реакции на препараты золота.

К числу других противовоспалительных средств, с которыми может быть связано развитие аплазии, относятся индометацин [Canada, Burka, 1968], сулиндак [Bennett et al., 1980; Miller, 1980; Sanz et al., 1980] и фенпрофен [Ashraf et al., 1982].

#### *Цитотоксические средства*

Эти лекарства, в полном соответствии со своей природой, подавляют функции костного мозга, поэтому их обычно назначают в виде прерывистых курсов. Данная группа лекарств включает алкилирующие вещества, такие как циклофосфан, миелосан и мельфан; антиметаболиты, например метотрексат и меркаптопурин; алкалоиды барвинка, в том числе винкристин и винбластин.

#### *Противосудорожные препараты*

Производные гидантоина могут вызывать аплазию. Huguley и соавт. (1966) отметили, что, по данным регистра Американской медицинской ассоциации, из 50 случаев аплазии, связанных с приемом противосудорожных средств, 45 вызваны дифенином и метилфенилэтилгидантоином. Gabriel и соавт. (1966) описали 16 случаев аплазии, вызванных производными гидантоина. Возраст больных составлял 9–48 лет, большинство из них были мужчины. По данным тех же авторов, к аналогичной возрастной группе относились и больные с аплазией, вызванной производными оксазолидина.

Связь карбамазепина с аплазией проанализировали Hart, Easton (1981). Они пришли к заключению, что частота таких случаев составляет менее 1 : 50 000. Продолжительность терапии до развития аплазии варьировалась от 4 до 330 дней. Возраст пациента и общая доза препарата не относились к числу важных причинных факторов, определяющих развитие аплазии. Авторы считают, что рутинный лабораторный контроль за состоянием пациентов не оправдан.

#### *Антидепрессанты*

Миансерин был предметом сообщения в «Current Problem» в 1983 г. Этот препарат вызывает тяжелые нарушения со стороны крови, включая апластическую анемию. Частота гематологических нарушений в 1982 г. составляла около 3 случаев на 100 000 пациентов, которые принимали этот препарат. Средний возраст больных равнялся 67 годам. Число случаев аплазии у лиц пожилого возраста было выше того, которое можно было ожидать с учетом более частого приема препарата в данной возрастной группе. Durrant, Read (1982) описали летальный исход у женщины 65 лет.

#### *Антитиреоидные средства*

Тиоурацил из-за связанных с ним токсических эффектов, включающих аплазию, в настоящее время используется мало. Карбимазол менее токсичен, однако и он иногда вызывает аплазию у пожилых больных.

#### *Другие лекарства*

Пероральные антидиабетические препараты, такие как хлорпропамид [Harris, 1971; Gill et al., 1980] и бутамид [Huguley et al., 1966], изредка могут быть причиной аплазии у пациентов среднего возраста. Аплазия, вызванная хлорпропамидом, развивается в течение 1 мес от начала лечения или спустя 6 мес – 7 лет. Циметидин обычно вызывает агранулоцитоз, однако описан случай апластической анемии у женщины 49 лет, которая принимала этот препарат наряду с большим числом других лекарств, включая парацетамол, который сам по себе может вызывать аплазию [Tonkonow, Hoffman, 1980].

## **Прогноз**

Прогноз у больных апластической анемией неблагоприятный. Около половины из них умирают в течение 6 мес от кровотечений или присоединившейся инфекции. Однако больные могут жить достаточно долго, если число нейтрофилов сохранится на уровне  $0,5-10^9/л$ . Степень снижения клеточности и прогноз плохо коррелируют между собой. Изредка у больных апластической анемией развивается лейкоз или пароксизмаль-ная ночная гемоглобинурия.

## Лечение

Лечение апластической анемии преследует четыре цели. Во-первых, по возможности прием любого потенциально токсичного препарата следует прекратить, однако, к сожалению, картина крови после его отмены может и не улучшиться. Во-вторых, в связи с анемией могут потребоваться переливания крови. В-третьих, любую инфекцию необходимо активно лечить; нужен самый тщательный уход за кожей и полостью рта. В-четвертых, иногда с помощью стимуляции анаболическими стероидами удается нормализовать функции костного мозга. Для борьбы с кровоточивостью полезным может оказаться применение кортикостероидов. Трансплантацию костного мозга пожилым больным в настоящее время не проводят.

## АГРАНУЛОЦИТОЗ

Агранулоцитоз – одна из наиболее распространенных гематологических медикаментозных реакций, которая поражает преимущественно пожилых лиц [Arneborn, Palmblad, 1978; Vottinger et al., 1979]. По данным одних исследований, представители обоего пола поражаются с равной частотой, по другим сведениям, среди заболевших преобладают мужчины. Смертность весьма высока, умирают примерно 73 больных, как правило – от инфекции.

## Клинические проявления

Агранулоцитоз может начинаться остро или подостро с функциональных нарушений и (или) с инфекции. Иногда симптомы возникают через несколько дней после приема последней дозы того препарата, которым больной пользовался на протяжении длительного времени, а иногда – почти сразу после начала лечения новым средством. Например, первые симптомы при приеме препаратов фенотиазинового ряда появляются через 20–40 дней. Агранулоцитоз, обусловленный бутадиионом, возникает примерно через 3 мес после начала приема этого вещества, причем ему часто предшествует сыпь [Mauer, 1955]. У больных отмечаются лихорадка, тошнота, потливость, острые и тупые боли во всем теле, выраженная слабость. Типичен экссудативный фарингит, вслед за которым могут возникнуть язвы полости рта, пищевода, тонкой и толстой кишки, влажные и кожи. В тяжелых случаях присоединяется септицемия.

## Изменения крови и костного мозга

Под агранулоцитозом понимают снижение в периферической крови числа нейтрофильных гранулоцитов ниже  $0,2 \cdot 10^9/\text{л}$ , если же падение нейтрофильных гранулоцитов не прогрессирует и их число остается на уровне выше  $0,2 \cdot 10^9/\text{л}$ , то говорят о нейтропении. Общее число лейкоцитов снижается примерно до  $10^9/\text{л}$ . В костном мозге могут наблюдаться гипопластические изменения, обычно затрагивающие гранулоцитарные предшественники, или гипоплазия гранулоцитарных предшественников со смещением влево, что характерно для начальной фазы или фазы восстановления.

Информативность тестов *in vitro* в плане идентификации препарата, вызвавшего агранулоцитоз, довольно ограничена. Например, реакция лейкоагглютинации дает позитивные результаты в случаях повышенной чувствительности к амидопирину, однако она гораздо менее информативна, если агранулоцитоз вызван хлорпропамидом, аминазином, хинином, бутадиионом и сульфаниламидами. Этот тест дает позитивные результаты в основном на ранних стадиях заболевания. Тесты, позволяющие

обнаружить цитотоксические антитела к лейкоцитам, имеют ограниченное применение. Иногда идентифицировать препарат, вызвавший поражение, помогают тесты на культуре клеток костного мозга.

## Патогенез

Pisciotta (1982) описал три типа агранулоцитоза, вызванного фенотиазидами. Первый тип состоит во внезапной деструкции большого числа лейкоцитов в периферической крови, обусловлен иммунологическими механизмами и зависит от присутствия специфических антител. Такие антитела элиминируются из крови через несколько дней после прекращения приема лекарств. Второй тип агранулоцитоза, опосредованного иммунологическими механизмами, связан с выработкой антител к лейкоцитарному нуклеопротеину. Третий тип обусловлен токсическим влиянием лекарств на костномозговые предшественники и наблюдается у лиц, чувствительных к данному препарату.

## Лекарственные средства, вызывающие агранулоцитоз

Агранулоцитоз могут вызывать многие лекарства, но большинство случаев обусловлено приемом относительно ограниченного числа лекарств. По данным регистра Американской медицинской ассоциации, агранулоцитоз вызывают чаще всего следующие препараты: фенотиазины, амидопирин и его производные, сульфаниламиды, анти тиреоидные средства и бутадиион [Huguley et al., 1966]. По оценкам Исследовательского центра ВОЗ и Ирландского национального консультативного бюро по лекарственным средствам, бутадиион, оксифенбутазон и индометацин вызывают не менее 7% всех случаев агранулоцитоза [Ti-money, 1978]. Однако по сообщениям из Швеции, большинство случаев связано с приемом сульфаниламидов, анти тиреоидных и антигистаминных препаратов, а также фенотиазинов [Arneborn, Palmblad, 1978-1982; Bottiger et al., 1979]. В 1966-1970 гг. ди-пирон (производное амидопирина) вызвал такое большое число случаев агранулоцитоза, что с 1974 г. его применение было запрещено [Bottiger et al., 1979].

Ниже обсуждаются лекарственные средства, которые чаще других назначают пожилым больным.

### *Лекарства, применяемые для лечения ревматических болезней*

**Бутадиион.** Он часто вызывает агранулоцитоз. Последний возникает в основном у больных старше 50 лет, причем почти исключительно у женщин. Общая доза препарата варьируется от 4 до 35 г [McCarthy, Chalmers, 1964]. Fowler (1967) в своем обзоре пришел к заключению, что бутадиион у молодых больных чаще вызывает агранулоцитоз, а у пожилых — аплазию. Агранулоцитоз обычно развивается в течение 3 мес от начала лечения. В обзоре Inman (1977) показано, что у многих пожилых больных, особенно женщин, бутадиион вызывает гематологические нарушения. С 1984 г. применение этого препарата в Великобритании резко ограничено.

**Аллопуринол.** Этот препарат вызывал агранулоцитоз у больных среднего и пожилого возраста [Hawson, Bain, 1980; McInnes et al., 1981], однако у некоторых из них основным заболеванием была опухоль. Те более молодые больные, у которых аллопуринол вызвал агранулоцитоз, находились на режиме полного голодания [Scovie et al., 1980].

**Левамизол.** Этот препарат может вызывать нейтропению, связанную с выработкой антител, обнаружение которых можно использовать для скрининговых целей [Rosenthal et al., 1977; Drew et al., 1980]. Азатиоприн иногда вызывает нейтропению у больных среднего возраста.



### *Антибактериальные средства*

Связь сульфаниламидов и агранулоцитоза хорошо известна [Huguley et al., 1966; Arneborn, Palmblad, 1978; Bottiger et al., 1979]. В настоящее время большое число случаев связано с приемом комбинации сульфаметоксазола и триметоприма (бисептол). Например, Salter (1973) сообщил о 108 случаях гранулоцитопении, из них 9 случаев были классифицированы как агранулоцитоз. Inman (1977) привел сведения о 13 больных 52–84 лет, у которых бисептол вызвал летальный агранулоцитоз. Недавно описана панцитопения у 70-летней женщины, вызванная триметопримом [Sheehan, 1981].

Агранулоцитоз или лейкопения могут быть обусловлены большим числом других противомикробных препаратов. Пенициллин может вызвать лейкопению (главным образом у лиц среднего возраста при применении больших доз препарата в течение длительного времени) [Colvin et al., 1974; Corbett et al., 1982]. У значительного числа больных лейкопения, обусловленная производными пенициллина и цефалоспоринов, возникала спустя 2–3 нед от начала лечения [Nomayouni et al., 1979]. Цефокситин стал причиной лейкопении у женщины 78 лет [Shansky, Greenlaw, 1980]. Левомецетин может вызывать агранулоцитоз, однако последний возникает реже, чем аплазия. Диафенилсульфон в дозах выше 300 мг также может вызывать агранулоцитоз, но реже, чем гемолитическую анемию [McKenna, Chalmers, 1958],

### *Нейролептики*

*Производные фенотиазина.* Широко изучалась способность производных фенотиазина вызывать агранулоцитоз [Pisciotta, 1969]. Последний может развиваться медленно без каких-либо симптомов-предвестников. От начала приема препарата до первых проявлений агранулоцитоза проходит не менее 10 дней (обычно 20–30 дней), а общая доза превышает 5 г (обычно 20–30 г). Вероятность развития агранулоцитоза наиболее высока у страдающих каким-либо заболеванием женщин среднего или пожилого возраста, относящихся к европеоидной расе; в этой группе наиболее высока и смертность от агранулоцитоза [Mandell, Gross, 1968; Marcus, Mulvihill, 1978]. Регулярный подсчет числа лейкоцитов может способствовать предупреждению агранулоцитоза, однако с его помощью невозможно выявить тех пациентов, у которых это осложнение возникает внезапно. К числу других производных фенотиазина, которые реже, чем аминазин, бывают причиной агранулоцитоза, относятся пропазин, метозин и тиоридазин [Pisciotta, 1978].

### *Антидепрессанты*

Сообщалось о случаях агранулоцитоза и гранулоцитопении, вызванных миансеринем у больных, средний возраст которых составлял 67 лет [McEwen, 1982; Clink, Shaw, 1982; Current Problems, 1983]. Агранулоцитоз развивался в результате употребления имизина и amitриптилина ([Goodman, 1961; Gault, 1963]. Карбонат лития вызывал лимфопению у пациентов 20–64 лет, большинство которых составляли мужчины [Perez-Cruet et al., 1978; Lapier, Stuart, 1980].

### *Противосудорожные препараты*

Huguley и соавт. (1966) сообщили о пяти случаях агранулоцитоза, обусловленных дифенином, не упомянув, однако, о возрасте больных. Вместе с тем Gabriel и соавт. (1966) не

обнаружили развития агранулоцитоза при обследовании больных, получавших производные гидантоина или оксазолидина.

Имеются сообщения о связи лейкопении с приемом карбамазепина. Owens и соавт. (1980) сообщили о 19 случаях лейкопении— в основном у женщин старше 45 лет, а также у мужчины 61 года. Они полагают, что развитие агранулоцитоза непредсказуемо, не зависит от дозы препарата и вследствие этого может рассматриваться как идиосинкразия, хотя на самом деле у некоторых пациентов на ранней стадии лечения обнаруживалась выраженная лейкопения. Авторы рекомендуют назначать карбамазепин лицам пожилого возраста с осторожностью и регулярно контролировать уровень лейкоцитов. Hart, Easton (1981) обнаружили транзиторную лейкопению у 10% пациентов в первый месяц лечения их карбамазепином. Это явление чаще возникало у пожилых лиц, а также у пациентов с низким уровнем лейкоцитов до начала терапии. Livingston и соавт. (1967) выявили лейкопению у 3 из 87 больных.

#### *Другие лекарства*

*Циметидин.* Описано развитие лейкопении на фоне приема циметидина, однако у многих таких больных имелись другие серьезные заболевания, по поводу которых проводилась комплексная медикаментозная терапия. Carloss и соавт. (1980) сообщили о 67-летнем больном, получавшем различные препараты, у которого лейкопения возникала каждый раз при двух попытках приема циметидина.

*Бромокриптин.* Длительный прием привел к развитию лейкопении у одного молодого больного [Giampietro et al., 1981].

*Каптоприл.* Neel и соавт. (1980) в обзоре, посвященном каптоприлу, приводят большое число сообщений о возникновении лейкопении и агранулоцитоза. Однако многие пациенты одновременно принимали и другие лекарства. После прекращения приема этого препарата уровень лейкоцитов обычно возвращался к норме.

*Хлорпропамид.* Описано небольшое число случаев агранулоцитоза, связанного с приемом этого лекарства [Harris, 1971; Tacker et al., 1977].

*Антитиреоидные препараты.* Карбимазол и пропилтиоурацил сравнительно часто вызывают агранулоцитоз [Bottiger et al., 1979; Arneborn, Palmblad, 1982].

## **Прогноз**

С начала эры антибиотиков прогноз улучшился, однако до сих пор летальность составляет 20–30%— Прогноз ухудшается по мере увеличения возраста больных, при отсрочке начала лечения, наличии других серьезных заболеваний и развитии септицемии. Восстановление обычно начинается через 7–14 дней после появления симптомов агранулоцитоза. О начале фазы восстановления свидетельствует увеличение концентрации сывороточного лизоцима или появление в крови незрелых гранулоцитов. Содержание нейтрофилов может временно превысить нормальный уровень. Повторные анализы крови помогают следить за течением заболевания, однако они не всегда позволяют выявлять больных, склонных к развитию агранулоцитоза.

## **Лечение**

Лечение состоит из трех компонентов. Во-первых, необходимо прекратить прием заподозренного препарата. Во-вторых, с помощью методов бактериологической диагностики следует идентифицировать возбудитель инфекции и начать ее интенсивное лечение. Иногда приходится назначать антибиотики до определения чувствительности возбудителя. Для таких

случаев подходит программа, включающая пенициллин, аминогликозид и метронидазол. Может возникнуть необходимость поместить больного в стерильные условия и прибегнуть к стерилизации содержимого его кишечника. В-третьих, больного следует обязательно предупредить о необходимости избегать применения данного препарата в будущем.

## **ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ**

Частота гемолитической анемии с возрастом увеличивается, и в настоящее время это заболевание среди медикаментозных цитопений занимает третье место после тромбоцитопении и агранулоцитоза [Bottiger et al., 1979b]. Подавляющее большинство случаев обусловлено метилдофа, а число больных гемолитической анемией, вызванной этим препаратом, за периоды 1966–1970 и 1971–1975 гг. удвоилось. Сообщается, однако, о тенденции к более редкому назначению метилдофа в последние годы, возможно, вследствие широкого распространения информации о ее побочных эффектах, а также большей доступности других гипотензивных средств. Bottiger и соавт. обнаружили, что другими важными причинами анемии являются сульфаниламиды и диафенилсульфон. Данные, представленные в Ирландское национальное консультативное бюро по лекарственным средствам (1968–1975), также свидетельствуют, что причиной большинства случаев анемии является метилдофа [Timoney, 1978]. К числу препаратов, способных вызвать гемолитическую анемию, относятся примаксин, представители нитрофуранового ряда, сульфаниламиды, пенициллин и цефалотин. По данным Bottiger и соавт. (1979a), смертность при этом осложнении сравнительно низка.

### **Основные клинические проявления**

Для гемолитической анемии характерны симптомы анемии, желтуха и недомогание. К числу непостоянных признаков относится спленомегалия. Предположительный диагноз основывается на внезапном падении уровня гемоглобина при отсутствии кровотечения. Абсолютное число ретикулоцитов увеличено, могут выявляться тельца Гейнца. В костном мозге обнаруживается эритроидная гиперплазия. Содержание непрямого билирубина увеличено. Время жизни эритроцитов меньше соответствующих норме 120 дней.

### **Типы гемолитической анемии**

Различают два основных механизма: один состоит в выработке антител, другой связан с генетически детерминированными биохимическими аномалиями эритроцитов.

#### *Гемолиз, обусловленный выработкой антител*

И здесь можно различить два основных механизма. Чаще встречающийся аутоиммунный гемолиз возникает при выработке антител к нормальным эритроцитам. Эти антитела могут быть обнаружены в сыворотке больного с помощью тестов *in vitro* с нормальными эритроцитами без добавления лекарственного препарата. В серологическом отношении эта ситуация сходна с той, которая наблюдается при идиопатической аутоиммунной гемолитической анемии. Другое, более редкое состояние – иммунный гемолиз – возникает при выработке антител к лекарственному препарату. Вследствие этого такие антитела не могут быть выявлены *in vitro* в отсутствие соответствующего лекарственного вещества: так, при наличии лекарственного препарата непрямо́я проба Кумбса положительна, а в отсутствие – отрицательна. Эти антитела относятся к классу IgG или IgM и обычно связывают комплемент.

*Аутоиммунный гемолиз.* Самой частой причиной его является метилдофа. Обычно симптомы анемии развиваются не раньше чем через 3 мес после начала приема препарата и в тех случаях, когда доза превышает 2 г/сут. Проба Кумбса бывает положительной примерно у 15% больных, принимающих метилдофа, анемия возникает только приблизительно у 1%. Проба остается положительной в течение нескольких недель или месяцев после прекращения приема препарата. Примерно у 15% больных обнаруживается антинуклеарный фактор. Выявляемые антитела относятся к классу IgG.

Клинические проявления сходны с наблюдаемыми при идиопатической аутоиммунной гемолитической анемии. Тяжесть анемии варьируется. Прогноз в большинстве случаев благоприятный, и анемия постепенно исчезает при отмене вызвавшего ее препарата или назначении стероидов.

По-видимому, неудивительно, что препарат леводопа сам по себе или в комбинации с ингибитором декарбоксилазы также может вызвать гемолитическую анемию этого типа. Прямая проба Кумбса положительна у 10% больных, принимающих леводопа; такие случаи описаны у людей среднего и пожилого возраста, но некоторые из них одновременно принимали и другие препараты для лечения паркинсонизма [Territo et al., 1973; Linds-trom et al., 1977; Bernstein, 1979]. Мефенамовая кислота также может вызывать анемию этого типа у людей среднего возраста [Scott et al., 1968; Farid et al., 1971].

*Иммунный гемолиз.* Это сравнительно редкое состояние, которое иногда возникает у людей среднего и пожилого возраста после приема таких препаратов, как сульфаниламиды, рифампицин, аминазин, бутадиион, ПАСК, ибупрофен и хлорпропамид.

Начало обычно острое с тяжелой анемией, могут также обнаруживаться признаки внутрисосудистого гемолиза – гемоглобинемия и гемоглобинурия. Как правило, такие больные и раньше принимали эти препараты. Прекращение приема лекарства ведет к быстрому улучшению состояния и нормализации картины крови в течение 2–3 нед.

Анемию этого типа у лиц среднего возраста может вызывать пенициллин [White et al., 1968]. Это заболевание по ряду особенностей отличается от иммунного гемолиза, обусловленного другими лекарственными препаратами. Обычно анемия возникает после повторного введения пенициллина в больших дозах (превышающих 20 млн ЕД/сут). Она развивается постепенно с увеличением числа ретикулоцитов, но без признаков кровотечения. Внутрисосудистый гемолиз не характерен. Прекращение введения препарата приводит к быстрому излечению, но прямая проба Кумбса остается положительной еще на протяжении многих дней. Обусловленная пенициллином гемолитическая анемия несколько иного типа описана Spitzer (1981) у 69-летнего мужчины. У этого больного прямая проба Кумбса была отрицательной, а дефицит Г-6-ФД не выявлялся.

Цефалотин также может быть причиной гемолитической анемии иммунного типа, которая в отличие от вызванной пенициллином возникает при введении нормальных доз препарата, а ее первые признаки обнаруживаются в течение одной недели после начала лечения [Gralnick, 1971].

#### *Гемолиз, обусловленный биохимической аномалией эритроцитов*

Это самый редкий вид гемолитической анемии, встречающейся у пожилых. Такая анемия развивается в результате действия лекарства на эритроциты, имеющие генетически детерминированную биохимическую аномалию. Чаще всего такой аномалией является дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД), который встречается чаще всего у негров и уроженцев средиземноморских стран, но изредка обнаруживается и у представителей европеоидной расы. Уровень Г-6-ФД снижается по мере старения не только клеток, но и самого индивидуума.

Ее активность у 80–90-летних существенно ниже, чем у 20–30-летних. [Rogers et al., 1983]. Такое возрастное снижение отчасти может объясняться приемом лекарственных средств.

О гемолитической анемии этого типа следует думать, если в анамнезе имеются сведения о недавно законченном или продолжающемся курсе лекарственной терапии, а проба Кумбса отрицательна. Анемия обычно возникает остро и может сопровождаться признаками внутрисосудистого гемолиза. Реже у больного обнаруживаются признаки хронической анемии. В стадии ремиссии в периферической крови каких-либо биохимических аномалий обнаружить не удается; однако при усилении гемолиза вследствие действия лекарственного препарата или тяжелой острой инфекции, диабетического кето-ацидоза или почечной недостаточности при исследовании эритроцитов выявляют анизоцитоз, полихроматофилию, базофильную пунктацию, сфероцитоз и тельца Гейнца.

К числу лекарств, которые назначают пожилым больным и которые могут вызывать у них анемию данного типа, относятся сульфаниламиды, ацетилсалициловая кислота, фурадонин, ПАСК, пробенецид, хинин, примахин и дифенилсульфон.

## Прогноз

Прогноз при гемолитической анемии в целом благоприятен, однако после прекращения приема препарата выздоровление может затянуться на несколько недель.

## Лечение

Не существует никакого специфического лечения; необходимо лишь прекратить прием лекарства, вызвавшего анемию. Полезными могут оказаться стероиды. Больных следует предупредить о необходимости воздерживаться от приема данного препарата в будущем.

## ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

Это самая распространенная форма лекарственных цитопений, однако летальность при ней наименьшая. Лет 20 назад считалось, что пик частоты этого осложнения приходится на лиц, моложе 20 лет. Однако позднее было установлено, что оно наблюдается в основном среди лиц старше 50 лет [Bottiger, Westerholm, 1972a; Bottiger et al., 1979b]; женщины поражаются чаще.

Самой частой причиной тромбоцитопении являются пероральные диуретики (включая производные тиазида, оксодолии и фуросемид) и хинин (хинидин) [Bottiger, Westerholm, 1972b], Bottiger и соавт. (1979b) показали, что с 1966 по 1975 г. число случаев тромбоцитопении, обусловленной бутадиионом, снизилось, а число случаев, вызванных сульфаниламидами, — увеличилось. Эти данные противоречат результатам Timoney (1978), который на основании сообщений, поступивших в Ирландское национальное консультативное бюро по лекарственным средствам, показал, что около половины всех случаев тромбоцитопении были связаны с приемом индометацина, бутадииона и оксифенбутазона. Эта группа препаратов стоит на первом месте по данным, направленным в Центр ВОЗ.

## Клинические проявления

Тромбоцитопения может иметь селективный характер ил быть одним из компонентов апластической анемии. В первом случае она проявляется в виде постепенно нарастающей или

внезапно возникающей слабой или тяжелой кровоточивости, на которую вначале указывает появление петехий без воспалительной реакции. Вначале они возникают вокруг рта, а затем на конечностях и туловище. Позже появляются экхимозы, носовые кровотечения, кровоизлияния в слизистые оболочки, желудочно-кишечные кровотечения, гематурия и внутримозговые кровоизлияния. У больных с иммунной тромбоцитопенией наблюдаются также лихорадка, рвота и боль в животе. При обследовании обычно обнаруживаются лишь признаки кровоточивости и положительная проба Гесса. Однако эту пробу у пожилых необходимо интерпретировать с осторожностью [Bloomer et al., 1978].

## Лабораторные исследования

По данным лабораторных исследований, в легких случаях число тромбоцитов падает ниже  $100 \cdot 10^9/\text{л}$ , а в тяжелых — ниже  $20 \cdot 10^9/\text{л}$ . Нейтропения обычно отсутствует, а после острой кровопотери может возникнуть лейкоцитоз. Время кровотечения удлинено, а ретракция сгустка нарушена. При исследовании костного мозга обнаруживают нормальное или увеличенное число мегакариоцитов. Может возникнуть необходимость провести тесты для обнаружения антител к тромбоцитам или повреждения тромбоцитов, например реакцию выделения тромбоцитарного фактора III и реакцию связывания комплемента.

## Патогенез

Существует два основных механизма развития тромбоцитопении. Первый заключается в деструкции тромбоцитов в периферической крови, обычно в результате действия иммунологических факторов, например при приеме хинина (хинидина), и изредка — в результате прямого токсического эффекта; второй состоит в снижении продукции тромбоцитов в костном мозге (например, в результате лечения гепарином и парацетамолом).

## Лекарственные средства, вызывающие тромбоцитопению

*Пероральные диуретики.* Эти лекарства часто вызывают тромбоцитопению, но в действительности частота ее возникновения по сравнению с высокой частотой назначения самих диуретиков, по-видимому, невелика и равняется, по данным Bottiger, Westerholm (1972b), 1:15000. Слабые, бессимптомные изменения встречаются у 25% больных, принимающих хлортазид, у пожилых частота таких изменений может быть выше [Hussain, 1976]. Симптомы тромбоцитопении обычно развиваются постепенно. В одних случаях она, по-видимому, вызвана прямым токсическим действием лекарственных веществ, в других — иммунологическим механизмом. Частота возникновения тромбоцитопении при приеме фуросемида составляет 2:1000 [Lowe et al., 1979]. Описан случай тромбоцитопении у пожилого мужчины, обусловленный антителами к тромбоцитам ([Duncan et al., 1981]).

*Хинин (хинидин).* Эти препараты часто вызывают тромбоцитопению. Хинин нередко назначают пожилым больным при ночных судорогах, он является также компонентом тонизирующих напитков и ряда патентованных средств. Связанная с приемом хинина иммунная тромбоцитопения возникает внезапно, сопровождаясь тяжелыми нарушениями функций тромбоцитов и кровотечениями. Эти симптомы могут возникнуть в любой момент у больного, принимающего хинин. Сходные нарушения вызывает и хинидин, который у пожилых может быть также причиной легочного кровотечения [Libman, Goldsmith, 1972; Alperin et al., 1980; Leblanc, 1980]. Восстановление, как правило, происходит в течение недели после отмены препарата.

*Противоревматические средства.* Ранее часто сообщалось о случаях тромбоцитопении, вызванной приемом бутадiona, окси-фенбутазона и индометацина, но теперь число таких слу-

чаев-уменьшается, по-видимому, вследствие того, что перечисленные средства назначают реже. Препараты золота, особенно в больших дозах, бывают причиной тромбоцитопении у больных любого возраста [Кау, 1970]. Она может развиваться на ранней или поздней фазе лечения, но иногда пурпура возникает через 2–10 мес после последней инъекции препарата. Если для ускоренного выведения золота не назначают БАЛ, восстановление происходит медленно. Механизм развития тромбоцитопении в этих случаях неясен; иногда у пациентов, получавших низкие дозы препарата золота, природа поражения может быть иммунологической. О кумулятивном токсическом эффекте можно думать в случае развития тромбоцитопении у больных, которым вводили высокие дозы препарата.

Тромбоцитопению у лиц среднего и пожилого возраста могут вызывать пеницилламин, аллопуринол, беноксапрофен, парацетамол [Berry et al., 1976; Schoenfeld et al., 1980; Rosenbloom, Gilbert, 1981; McInnes et al., 1981; Leen et al., 1982].

*Антибактериальные препараты.* Частой причиной тромбоцитопении являются сульфаниламиды. Это относится и к комбинированному препарату – бисептолу. Salter (1973) сообщил, что при применении этого препарата вторым по частоте гематологическим осложнением после агранулоцитоза является тромбоцитопения и что последняя возникает главным образом у лиц старше 60 лет. Позднее в своем обзоре Dickson (1978) привел сведения о большем числе случаев тромбоцитопении, для которых было характерно бимодальное распределение частоты в зависимости от возраста со вторым пиком между 60 и 69 годами. Изредка у лиц пожилого возраста тромбоцитопению вызывают левомецетин, ампициллин, гентамицин и рифампицин [Blajch-man et al., 1970; Chen et al., 1980; Rabinowitz et al., 1982].

*Другие препараты.* Хорошо известно, что гепарин может вызывать тромбоцитопению. Существуют два механизма ее развития. Во-первых, возможна замедленная реакция, связанная с высокой резистентностью к гепарину, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови и рецидивирующими или возникающими de novo тромбозами. Такая реакция возникает после внутривенного или подкожного введения гепарина – в виде перемежающихся инъекций или длительного вливания в минимальной или полной дозе. Она развивается при введении препаратов как бычьего, так и свиного гепарина [Ansell, Dekin, 1980]. В основе ее может лежать иммунологический механизм, поскольку Chong и соавт. (1982) обнаружили антитела к гепарину класса IgG. Второй тип тромбоцитопении характеризуется слабыми проявлениями, ранним началом и часто бессимптомным течением. Нередко развивается у лиц пожилого возраста [Bell et al., 1976; Malcolm et al., 1978; Nelson et al., 1982; Chong et al., 1982].

Сообщалось о случаях тромбоцитопении у лиц среднего и пожилого возраста после приема дигоксина [Pirovino et al., 1981], хлорпропамида, имизина, амитриптилина, доксепина [Nixon, 1972], карбамазепамы и циметидина [Yates, Kerr, 1980; Isaacs, 1980; Glotzbach, 1982].

## Прогноз

Обычно кровоточивость прекращается вскоре после отмены препарата, хотя для нормализации уровня тромбоцитов может потребоваться 1–2 нед. Смертность сильно варьируется, в некоторых работах показано, что она может достигать 10–20%, но это, видимо, связано с особенностями отбора анализируемых случаев. Действительный уровень смертности, вероятно, гораздо ниже [Bottiger et al., 1979].

## Лечение

Лечение состоит в отмене подозреваемого препарата. Ускорить наступление ремиссии в тяжелых случаях могут сте-

роиды. Однако с уверенностью судить об их эффективности сложно, поскольку быстрое улучшение может наступить и в результате отмены препарата. При тромбоцитопении, обусловленной препаратами золота, показан БАЛ, поскольку это вещество ускоряет экскрецию золота, которая иначе может затянуться на длительное время. Необходимости в переливании тромбоцитов обычно не возникает. Следует воздерживаться от назначения ацетилсалициловой кислоты и подобных соединений в связи с их действием на тромбоциты. Больного следует предупредить о необходимости избегать приема того лекарства, которое вызвало тромбоцитопению.

## **МЕГАЛОБЛАСТНАЯ АНЕМИЯ**

Это один из самых редких побочных эффектов лекарственных средств. В большинстве случаев ее вызывают противосудорожные средства и бисептол [Timoney, 1978], которые нарушают метаболизм фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub> (см. главу 4). Антимитотические препараты также вызывают мегалобластные изменения, ингибируя синтез ДНК. Эти аномалии могут усиливаться при алиментарной недостаточности.

Такие противосудорожные препараты, как дифенин и гексамидин, хотя и вызывают мегалобластные изменения, редко приводят к развитию истинной анемии (см. главу 4). Чаще (примерно у 40% больных) наблюдается макроцитоз без анемии [Reynolds, Laund, 1978]. Изменения в крови обычно возникают после многолетнего приема противосудорожных препаратов и в тех случаях, когда больной регулярно принимает дифенин в дозе 200–300 мг [Chanarin, 1979]. У больных с анемией снижено содержание фолиевой кислоты в сыворотке и в эритроцитах, а при тяжелом поражении нарушаются психические функции. Лечение состоит в назначении фолиевой кислоты, однако это может приводить к учащению припадков. Альтернативный подход состоит в отмене противосудорожных препаратов. Барбитураты сами по себе очень редко вызывают макроцитоз.

Такие антагонисты фолиевой кислоты, как триметоприм или метотрексат, вызывают мегалобластные изменения в костном мозге и анемию (см. главу 4). Будучи аналогами фолиевой кислоты, они связываются с дигидрофолатредуктазой, ингибируя превращение дигидрофолатов в тетрагидрофолаты. Поэтому лечение дефицита состоит в назначении формилтетрагидрофолиевой кислоты, которая включается в обмен, минуя дигидрофолатредуктазу. Ситуация ухудшается в случаях предсуществующего дефицита фолатов или витамина В<sub>12</sub> [Chanarin, England, 1972]. Выраженная анемия, обусловленная приемом триметоприма, встречается редко. Salter (1973) сообщил, что мегалобластная анемия наблюдалась только в 7 из 194 случаев побочных гематологических эффектов, вызванных бисептолом.

Причиной мегалобластных изменений костного мозга могут стать и другие лекарства. Закись азота при длительном ее применении (это может иметь место в отделениях интенсивной терапии) способна индуцировать мегалобластные нарушения. Последние исчезают после прекращения воздействия данного вещества [Chanarin, 1980; Nunn et al., 1982]. Механизмы поражения, по-видимому, заключаются в инактивации закисью азота коферментного витамина В<sub>12</sub>, а также в ингибировании метионинсинтетазы. Мегалобластные изменения костного мозга и макроцитоз у лиц, страдающих хроническим алкоголизмом, могут возникать как в результате прямого токсического действия алкоголя на эритроциты, так и вследствие нарушения питания (см. главу 4). Мегалобластные нарушения могут вызывать и другие препараты, включая фурадонин, колхицин, метформин, фенфор-мин, циклосерин и салазосульфапиридин.



## **СИДЕРОБЛАСТНЫЙ КОСТНЫЙ МОЗГ**

Для этих изменений характерно наличие в цитоплазме эритроидных предшественников перинуклеарного кольца гранул, дающих положительную окраску на железо, появление которых обусловлено нарушением образования гема. Сидеробластные изменения могут быть вызваны изониазидом, циклосерином, левомицетином, алкоголем и пипразинамидом при их длительном применении.

## **МЕТГЕМОГЛОБИНЕМИЯ И СУЛЬФГЕМОГЛОБИНЕМИЯ**

Оба эти состояния проявляются в виде цианоза, гипоксии,, одышки при физической нагрузке, головокружений и спутанности сознания. Метгемоглобинемия возникает в результате окисления входящего в состав молекулы гемоглобина двухвалентного железа до трехвалентного, что лишает гемоглобин способности переносить кислород. Метгемоглобинемии могут вызывать фенацетин, сульфаниламиды, нитриты, примахин и сульфоны. Для лечения применяют метиленовую синь или аскорбиновую кислоту. Сульфгемоглобинемия является результатом воздействия сернистого водорода на оксигемоглобин, что делает его необратимо непригодным для транспорта кислорода. Сульфгемоглобинемии вызывают фенацетин и ацетанилид. Специфического лечения нет.