**РЕФЕРАТ**

НА ТЕМУ: ***АГРАНУЛОЦИТОЗ. ЛЕЙКОЗ. ХРОНИЧЕСКИЙ МОНОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ***

2009

**АГРАНУЛОЦИТОЗ**

Агранулоцитоз — это заболевание, в основе которого лежит изолированное нарушение гранулопоэза.

По патогенезу агранулоцитоз делится на две основные группы — миелотоксический и иммунный.

Миелотоксический агранулоцитоз обусловлен воздействием различных агентов непосредственно на костный мозг, в результате чего нарушается (прекращается) образование гранулоцитов. И хотя миелотоксические факторы могут вызывать поражение родоначальных элементов кроветворения с развитием в конечном итоге гипо- или аплазии костного мозга с панцитопенией, все же в первую очередь страдает гранулопоэз. И на данном этапе заболевание трактуется как агранулоцитоз.

Факторами, способными вызвать агранулоцитоз, могут быть некоторые лекарственные средства (амидопирин, бутадиен, реопирин, сульфаниламидные препараты, хинин и др.), различные яды, цитостатики, ионизирующая радиация, инфекционные агенты (при брюшном тифе, гриппе, малярии, туберкулезе, сепсисе и т. д.), опухолевые процессы. В развитии миелотоксического агранулоцитоза большую роль играет доза токсических веществ и ионизирующей радиации, длительность их воздействия, а также индивидуальная чувствительность организма к ним.

Иммунный агранулоцитоз обусловлен не прекращением образования гранулоцитов, а разрушением их в периферической крови и костном мозге под влиянием лейкоцитарных антител. В качестве агентов, способных вызвать образование лейкоцитарных антител, могут выступать различные лекарственные средства, являющиеся гаптенами. При повторном введении такого препарата наблюдается агглютинация лейкоцитов с последующим разрушением их. Таким образом, лекарственный агранулоцитоз в зависимости от механизма действия лекарственных средств может быть как миелотоксическим, так и иммунным. Лейкоцитарные антитела нередко обнаруживаются при диффузных болезнях соединительной ткани. Для подтверждения иммунного генеза агранулоцитоза необходимо проводить иммунологические исследования (определение в крови лейкоагглютининов и лейколизинов).

Клиника агранулоцитоза характеризуется в основном некротическими изменениями и явлениями острого сепсиса. Начало заболевания чаще внезапное и лишь в затяжных случаях постепенное (больные за несколько дней до повышения температуры тела отмечают нарастающую слабость, недомогание, иногда боль в суставах).

Язвенно-некротические процессы обычно развиваются в полости рта, в зеве, в гортани. Появляется боль в горле, слюнотечение, неприятный запах изо рта, затруднение речи и глотания, очень часто herpes labialis или nasalis некротического характера. В редких случаях наблюдается некроз легких (с развитием гангрены), кишок, половых органов, кожи. В разгаре заболевания развивается сепсис, характеризующийся резким повышением температуры тела (39— 40 °С) и выраженной интоксикацией.

Язвенно-некротические явления и сепсис при агранулоцитозе связывают с отсутствием гранулоцитарного защитного барьера (sepsis ex neutropenia). Доказательством этого является существование скрытого периода, предшествующего клиническим проявлениям заболевания и характеризующегося постепенным уменьшением количества лейкоцитов и гранулоцитов со снижением их фагоцитарной активности. Вместе с тем зачастую отсутствует строгий параллелизм между язвенно-некротическими явлениями и степенью лейкопении и нейтропении. Это объясняется тем, что борьба с инфекцией не исчерпывается только микрофагоцитарной функцией лейкоцитов (хотя это и главная причина). Немаловажное значение имеет состояние гуморальных механизмов иммунитета и защитная функция системы мононуклеарных фагоцитов.

Изменения крови при агранулоцитозе характеризуются лейкопенией, нейтропенией (вплоть до полного исчезновения гранулоцитов) и относительным лимфоцитозом. Количество эритроцитов и тромбоцитов не отклоняется от нормы.

В костномозговом пунктате отмечается уменьшение количества миелоцитов, метамиелоцитов, зрелых нейтрофильных гранулоцитов и преобладание промиелоцитов (промиелоцитарный костный мозг), что указывает на нарушение гранулоцитопоэза, который обрывается на стадии промиелоцитов. Эритроцитопоэз и мегакариоцитопоэз не нарушены.

По течению различают острейшую, или молниеносную, острую, подострую и циклически рецидивирующую формы агранулоцитоза. Последняя форма чаще всего развивается на почве лекарственной интоксикации, что свидетельствует о наличии особой сенсибилизации организма к лекарственным препаратам.

Диагноз агранулоцитоза в большинстве случаев не встречает особых затруднений, так как клиническая картина, тщательное гематологическое исследование и особенно данные изучения костномозгового кроветворения в комплексе создают четкую картину заболевания. Причины диагностических затруднений можно свести к двум категориям. В одних случаях они являются следствием крайней вариабельности клинических проявлений. (Например, некротические процессы в зеве требуют дифференциации агранулоцитоза с дифтерией или фолликулярной ангиной; б кишках — с брюшным тифом, дизентерией; поражение легких — с туберкулезом легких, мелкоочаговой сливной пневмонией и т. д.)- Эта категория диагностических сшибок легкоустранима при своевременном исследовании крови.

Затруднения второй категории возникают в тех случаях, когда уже выявлен гематологический синдром агранулоцитоза и его необходимо дифференцировать с острым лейкопеническим лейкозом, протекающим без клинических симптомов лейкозной метаплазии в органах, и появлением в периферической крови микроформ бластных клеток, ошибочно принимаемых за лимфоциты. В подобных случаях решающим диагностическим критерием являются данные прижизненного исследования костномозгового пунктата (при лейкозе выражена гиперплазия костного мозга за счет бластных клеток).

Лечение при агранулоцитозе должно быть комплексным и строго индивидуальным, в зависимости от характера гематологического синдрома, общих и местных поражений, индивидуальной переносимости лекарственных средств и их эффективности.

Своевременное устранение этиологического фактора и последующая комплексная терапия в раннем периоде заболевания обеспечивают выздоровление большинства больных агранулоцитозом.

Широкое применение получила патогенетическая терапия в виде стимуляторов кроветворения (натрия нуклеинат, пентоксил, лейкоген и др.). Первые два препарата наиболее эффективны. Натрия нуклеинат вводят внутримышечно по 5—10 мл 5 % раствора 1—2 раза в день или внутрь по 0,25—0,5 г 3 раза в день в течение 10—15 дней; пентоксил — в таблетках внутрь (во время еды) по 0,2 г 3—5 раз в день (на курс лечения в среднем 6—10 г); чейкоген— внутрь по 0,02 г 3 раза в день; метилурацил по 0,5 г 4—6 раз в день.

При иммунных формах применяют кортикостероиды, действие которых основано на способности стимулировать гранулоцитопоэз и тормозить выработку аутоантител. В остром периоде, на высоте агранулоцитоза, показаны большие дозы гормонов (преднизалон по 40— 100 мг). С нормализацией количества лейкоцитов дозу снижают примерно наполовину с постепенным переходом на поддерживающие дозы (10— 15 мг).

При резко выраженной лейкопении, инфекционных осложнениях (особенно пневмонии, сепсисе и др.) рекомендуются переливания лейкоцитной массы по 1—2 дозы каждые 2—3 дня. Свежеприготовленную лейкоцитную массу можно заменить размороженными лейкоцитами.

Для предотвращения сенсибилизации больного перелитыми лейкоцитами и усугубления тем самым лейкопении лейкоцитную массу следует подбирать по лейкоцитарным антигенам HLA. Более эффективны переливания концентрата лейкоцитов, полученного от одного донора путем лейкафереза.

Наряду с патогенетической важное значение имеет симптоматическая терапия, направленная на ликвидацию интоксикации (гемодез, солевые растворы и др.) и вторичной инфекции. Последняя осуществляется как путем парентерального введения антибиотиков широкого спектра действия, так и местной санацией полости рта и зева, где чаще всего локализуются язвенно-некротические процессы (см. "Острая недостаточность костного мозга").

Профилактика аналогична таковой при гипо- и апластической анемии.

**ЛЕЙКОЗ**

Лейкоз представляет собой опухоль, развивающуюся из кроветворных клеток.

Этиология лейкоза до настоящего времени не выяснена. Существует несколько теорий его происхождения: вирусная, эндогенная (обменная), химическая, радиационная.

Вирусная теория (Л. А. Зилъбер. В. М. Бергольц и др.) предполагает наличие в организме особого вируса, который на определенном этапе (по-видимому, в комплексе с радиацией или другим лейкозогеном) малигнизирует клетку. Эта теория подтверждается имплантационной перевиваемостью лейкоза, воспроизведением лейкоза у новорожденных и взрослых мышей чистопородных штаммов путем введения им бесклеточных фильтратов органов больных лейкозом мышей и людей; экспериментами по культивированию лейкозного фактора в хорионаллантоисной оболочке куриных эмбрионов и др. В настоящее время имеются данные, подтверждающие вирусную этиологию лейкоза кур, мышей, крыс, кошек и крупного рогатого скота.

Однако доказательств роли вирусов в развитии лейкоза у человека (кроме лимфомы Беркитта) пока еще нет. Исследования в этом направлении затруднены в связи с отсутствием специфических тестов для выявления вируса лейкоза и невозможностью биологического эксперимента.

Сторонники эндогенной (обменной) теории (М. О. Раушенбах и др.) считают причиной возникновения лейкоза бластомогенное действие продуктов обмена триптофана — индола, антраниловой, 3-индолилуксусной и других кислот, которые обладают мутагенными свойствами. Однако трудно доказать, являются ли изменения в триптофановом обмене больных лейкозом первичными или вторичными.

Теория, объясняющая возникновение лейкоза воздействием химических мутагенов, основана на ряде экспериментальных и клинических наблюдений. Так, Н. Д. Юдиной и М. О. Раушенбаху удалось вызвать лейкоз у кур и мышей при введении им канцерогенного вещества 1, 2, 5, 6-дибензантрацена. Описаны случаи развития острого миелобластного лейкоза и острого эритромиелоза у больных хроническими лимфопролиферативными процессами (хроническим лимфолейкозом, миеломной болезнью, болезнью Вальденстрема) при лечении цитостатическими препаратами (хлорбутином, циклофосфаном, метотрексатом и др). Мутагенными свойствами обладает также миелосан.

О роли ионизирующей радиации в развитии лейкоза свидетельствуют многочисленные наблюдения (учащение заболеваемости лейкозом среди лиц оставшихся в живых после взрыва атомной бомбы в Хиросиме и Нагасаки; повышенная заболеваемость лейкозом среди рентгенологов и радиологов; более частое развитие лейкоза у больных, подвергавшихся рентгено или радионуклидной терапии). Установлена зависимость частоты развития хронического миелолейкоза, острого миелобластного лейкоза, острого эритромиелоза и острого лимфобластного лейкоза у детей от дозы воздействующей на них ионизирующей радиации. В клетках, составляющих субстрат опухоли при лейкозе радиационного происхождения, обнаружены изменения хромосомного набора, характерные для радиационных повреждений. Экспериментальные данные (облучение животных) также подтверждают возможность развития лейкоза под влиянием ионизирующей радиации.

В происхождении лейкоза большое значение придается генетическим факторам, в частности "врожденной генетической предрасположенности" (И. А. Кассирский). Это мнение основывается на случаях "семейного" лейкоза, особенно у однояйцовых близнецов; связи лейкоза с некоторыми наследственными заболеваниями (болезнью Дауна, синдромами Блума, Фанкони, Клайнфелтера, Тернера). Случаи лейкоза у детей, страдающих этими заболеваниями, наблюдаются в несколько раз чаще, чем у детей без данной патологии. Например, при болезни Дауна частота лейкоза возрастает в 18—20 раз. Причем у больных с наследственными хромосомными дефектами лейкоз в большинстве случаев развивается вследствие изменений клеток-предшественниц миелопоэза, при наследственных болезнях, обусловленных дефектами иммунитета,— из клеток-предшественниц лимфопоэза. Это такие заболевания, как атаксия-телеангиэктазия (синдром Луи-Бар), при которой отмечается гипоплазия вилочковой железы с нарушением клеточного иммунитета, агаммаглобулинемия и др.

Имеются наблюдения, указывающие на повышение частоты развития лимфомы и острого лимфобластного лейкоза у лиц с приобретенными нарушениями иммунитета, развившимися под влиянием иммунодепрессивной терапии цитостатическими препаратами, антилимфоцитарной сывороткой, общим облучением.

Таким образом, в развитии лейкоза играют роль многие факторы. По-видимому, малигнизация клеток обусловлена воздействием комплекса причин.

Патогенез. В настоящее время общепризнанной является теория опухолевой природы лейкоза, рассматривающая лейкоз как злокачественное новообразование, особую форму бластоматозного процесса.

Патогенез лейкоза (как и других злокачественных новообразований) связан с нарушением нуклеопротеидного обмена, изменением свойств нуклеиновых кислот в клетке, возникающим под влиянием различных экзо- и эндогенных факторов.

Заслуживает внимания широко распространенная клоновая теория развития лейкоза, согласно которой в основе лейкоза лежит хромосомная мутация в одной кроветворной клетке с последующим ее размножением и появлением множества автономных по отношению к организму клеток — патологического лейкозного клона. Потомство (клон) этой измененной клетки путем метастазирования распространяется по всей кроветворной ткани с разрастанием патологических кроветворных клеток в органах кроветворения и за их пределами. Правомерность клоновой теории доказана для хронического миелолейкоза, острого лейкоза и парапротеинемического гемобластоза.

Как известно, признаком злокачественного роста является необратимость патологических изменений в клетках, составляющих субстрат опухоли, и дальнейшее нарастание этих изменений (опухолевая прогрессия, Foulds, 1949). В лейкозологию теория опухолевой прогрессии введена А. И. Воробьевым (1965). Сущность ее заключается в том, что по мере развития лейкозного процесса нарастает его малигнизация, появляются новые патологические клоны, нечувствительные к цитостатическим препаратам.

Важнейшими особенностями прогрессии лейкозов являются угнетение нормальных ростков кроветворения, способность лейкозных клеток расти вне органов гемопоэза, скачкообразная или постепенная утрата властными элементами ферментной и морфологической специфичности.

В основе опухолевой прогрессии, по-видимому, лежит нестабильность генетического аппарата опухолевых клеток: нарушение состава хромосом {появление анеуплоидии) и переход части генов опухолевой клетки из неактивного состояния в активное (феномен разрепрессирования генов) В связи с этим разные клетки злокачественной опухоли, произошедшие из одной родоначальной клетки, приобретают разные свойства.

В последние годы разрабатывается вопрос по выяснению роли микроокружения в регуляции гемопоэза. Эта проблема имеет непосредственное отношение и к лейкозу. Учитывая роль стромы в регуляции нормального кроветворения, предполагается большое значение ее и в механизме развития различных форм лейкоза. В этом плане заслуживает внимания предположение Штерна (1975) о том, что в основе развития лейкоза лежит бластоматозная индукция, распространяющаяся с первично пораженных ретикулярных клеток стромы на клетки всех ростков кроветворения.

Классификация.В основе классификации лейкоза лежат цитохимические и морфологические признаки гемоиоэтических клеток, их гистогенез.

Различают острый и хронический лейкоз. При остром лейкозе субстрат опухоли составляют молодые (властные) клетки, при хроническом — более дифференцированные (созревающие).

Исходными клеточными элементами, подвергшимися малигнизации, при остром лейкозе являются элементы, представленные в современной схеме кроветворения как клетки-предшественницы II и Ш классов или бласты IV класса: лимфобласты, миелобласты, зритробласты и другие клетки, по обозначению которых и даны названия разным формам острого лейкоза. Острый лейкоз из морфологически неидентифицируемых клеток II и III классов называется недифференцируемым (прежнее название — гемоцитобластоз).

В соответствии с современной схемой кроветворения и разработанными на ее основе классификациями различают следующие формы острого лейкоза: лимфобластный, миелобластный, миеломонобластный, монобластный, промиелоцитарный, эритромиелоз, недифференцируемый лейкоз и, кроме того, выделяют малопроцентную форму, а по морфологическим признакам клеток — крайне редкие формы острого лейкоза — плазмобластный и мегакариобластный. Возможной исходной нормальной клеткой острого плазмобластного лейкоза является клетка-предшественница В-лимфоцитов, мегакариобластного — клетка-предшественница миелопоэза, или тромбопоэтинчувствительная клетка.

В классификации отсутствуют гемоцитобластоз и ретикулез как формы острого лейкоза. Это объясняется тем, что в современной схеме кроветворения нет термина "гемоцитобласт". То, что раньше обозначали этим термином, в действительности представляет собой неоднородную популяцию, состоящую из клеток-предшественниц, лишенных морфоцитохимической характеристики. Форма лейкоза, исходящего из этих клеток, называется, как было сказано выше, недифференцируемой.

Термин "ретикулез" изъят из классификации лейкоза, так как ретикулярная клетка, считавшаяся раньше источником всего кроветворного древа, на самом деле не является непосредственно кроветворным элементом. Составляя строму кроветворных органов, она создает микроокружение стволовой клетки, что очень важно для нормальной регуляции гемопоэза.

В группе хронического лейкоза различают лейкоз миело- и лимфогенного происхождения. Первый развивается при малигнизации клетки-предшественницы миелопоэза и ее ближайших производных, второй — на уровне клеток-предшественниц лимфопоэза или клеток-предшественниц Т- и В-лимфоцитов.

К хроническому лейкозу миелогенной природы относятся следующие формы: хронический миелолейкоз (вариант с филадельфийской хромосомой и без нее), хронический моноцитарный лейкоз, миелофиброз и остеомиелосклероз, эритремия, хронический эритромиелоз.

Среди лейкозов лимфогенного происхождения различают хронический лимфолейкоз и парапротеинемический гемобластоз (макроглобулинемию Вальденстрема, миеломную болезнь, болезнь тяжелых цепей).

**ХРОНИЧЕСКИЙ МОНОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ**

Клиника.Отличительными особенностями хронического моноцитарного лейкоза являются следующие: повышенное количество моноцитов и моноцитоподобных клеток в периферической крови и костном мозге, высокий уровень лизоцима в сыворотке крови и моче. Эта форма лейкоза обычно наблюдается среди лиц пожилого возраста. Заболевание развивается постепенно. Длительное время (иногда в течение нескольких лет) единственным симптомом является повышенный процент моноцитов. Моноциты, как правило, имеют обычные морфологические и цитохимические признаки. Характерна высокая активность неспецифической эстеразы, ингибирующаяся натрия фторидом. Костномозговое кроветворение долгое время почти не нарушается. У некоторых больных с самого начала заболевания наблюдается значительное увеличение СОЭ. Количество лейкоцитов нормальное или умеренно увеличено. В этот период хронический моноцитарный лейкоз необходимо дифференцировать с реактивным моноцитозом, наблюдаемым при раке, туберкулезе и других заболеваниях. По мере развития заболевания костный мозг гиперплазируется за счет моноцитарных элементов, нормальные ростки кроветворения подавляются, развивается анемия и тромбоцитопения. К этому времени увеличивается селезенка. При *хроническом миеломоноцитарном лейкозе,* являющемся вариантом хронического моноцитарного лейкоза, в крови и костном мозге помимо моноцитоза наблюдается повышенное содержание миелоцитов. Клиническая картина хронического миеломоноцитарного лейкоза практически не отличается от картины моноцитарного лейкоза. Лечение. Длительное время специфическое лечение не требуется. При наличии анемии и тромбоцитопении рекомендуется введение кортикостероидов в небольших дозах (20—30 мг преднизолона), переливание эритроцитной массы. В терминальной стадии лечение проводится по схемам, применяемым при остром лейкозе.

**ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА**

1. **Внутренние болезни** / Под. ред. проф. Г. И. Бурчинского. ― 4-е изд., перераб. и доп. ― К.: Вища шк. Головное изд-во, 2000. ― 656 с.