Внутренние болезни. 2 семестр. 1 лекция.

ТЕМА: ГИПОПЛАСТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ.

Гипопластические состояния объединяют в себя группу следующих нозологий: апластическая анемия, гипопластическая анемия ( по ВОЗ этот термин правомочен), парциальная аплазия.

 Апластическая анемия - это состояние периферической панцитопении, обусловленной угнетением всех ростков красного костного мозга ( эритроидный, грануломоноцитарный, тромбоцитарный).

 Парциальная аплазия - это парциальная красноклеточная аплазия, когда поврежден только эритроидный росток. Острый агранулоцитоз - поражен только гранулоцитарный росток. Амегакариоцитарная пурпура - страдает изолированной мегакариоцитарный росток.

 Наиболее часто встречается апластическая анемия.

 ***Нормальная схема кроветворения.***

 Эта схема принята сначала 70 годов, до этого времени существовало несколько гипотез о кроветворении. Одной из самой популярных была теория унитарного кроветворения, то есть не смотря на все многообразие морфологии и функциональных свойств клеток крови, они произошли из единой клетки предшественницы. В конце 60-х годов появились первые экспериментальный доказательства того, что все клетки крови и соответственно костного мозга произошли из одной клетки предшественницы. Сначала это было доказано в экспериментах по изучению терапии лучевой болезни на мышах, потом появились методики изучения стволовых клеток человека in vitro. Трудность была в том что содержание стволовых клеток в костном мозге ( является кроветворным органом у здорового человека) составляет 0.05% по сравнению со всей массой клеток костного мозга; стволовые клетки невозможно было морфологически идентифицировать. При окраске стволовые клетки не идентифицируются. В 70 годах были определены методики по изучению стволовых клеток, что позволило внедрить совершенно иные методы лечения заболеваний, пересмотреть классификации и др. Основная масса этих клеток находится в покоящемся состоянии, и в таком состоянии эта клетка напоминает лимфоцит ( не синтезирует ДНК, ферменты), когда эта клетка в определенных условиях начинается делится она увеличивается в размерах и напоминает бласт, но содержание этих клеток такое же малое. Клетки сеют на агар, и через 7-14 дней микроскопически можно определить количество колоний, а зная количество посеянных клеток на агар и количество колоний, можно определить содержание этих клеток у здорового и больного человека. Были получены данные, что все этиологические факторы, которые приводят к развитию той или иной патологии системы крови воздействуют именно на стволовые клетки.

 Были выделены следующие классы стволовых клеток: **стволовая клетка первого класса** (полипотентная стволовая клетка так как обладает потенциями к дифференцировке во все ряды гемопоэза). Показано что стволовая полипотентная клетка практически бессмертна, ее количество делений во времени значительно превышает человеческую жизнь.

 Следующий класс - частично-детерминированных стволовых клеток - стволовые клетки которые могут дифференцироваться либо в сторону миелопоэза, либо в сторону лимфопоэза.

 Унипотентные стволовые клетки - клетка предшественница эритропоэза, грануло-монопоэза, тромбопоэза, клетки предшественницы В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов.

 Далее идет класс морфологически идентифицируемых клеток, те клетки которые наиболее часто составляют морфологический субстрат заболевания: бластные клетки ( Т-лимфобласт, В-лимфобласт, эритробласт, миелобласт, монобласт, мегакариобласт). При просмотре мазков костного мозга морфолог в миелограмме ставит проценты напротив этих клеток. У больных необходимо помимо этого учитывать цитохимические критерии, иммунноцитохимические критерии. **Времени для того чтобы клетке унипотентной предшественнице миелопоэза требуется 2 недели**. Нейтрофилы живут после выхода из костного мозга на периферии 6 часов, выполняя свою функцию они погибают.

 Интерлейкины 1-11. Были выделены вещества которые стимулируют стволовую клетку к дифференцировке в ту или иную сторону. Клетку предшественницу тромбопоэза стимулирует тромбопоэтин, интерлейкин-11 ( в настоящее время используется в клинической практике); цитокин стимулирующий к дифференцировке клетку предшественницу эритропоэза называется эритропоэтин ( применяется в лечении); интерлейкин стимулирующий дифференцировку клетки предшественницы гранулопоэза в сторону созревания - колониестимулирующий фактор ( впервые выявлено это вещество при получении колоний).

 Открытие современной схемы кроветворения дало: открытие стволовой клетки, имеющей неограниченные возможности к делению и потенции ко всем видам диференцировки, дало начало методам лечения гемобластозов, как терапия суправитальными дозами , трансплантации клеток красного костного мозга.

Красный костный мозг находится в плоских костях, позвоночнике, тазовых костях, околосуставных костных участках. Это самый большой паренхиматозный орган у человека ( у человека массой 60 кг костный мозг составляет 5 кг).

 У здорового человека гистологическая картина костного мозга представлена следующим образом - 50% гемопоэтической ткани, 50% - стромальные клетки ( жир, эпителиодные клетки). **Диагноз апластической анемии гистологический!**. У больных с апластической анемией есть “горячие карманы” - сохранившиеся очаги гемопоэза. Количество этих очагов определяет степени тяжести апластической анемии. При скинировании костного мозга выявляют накопление и распределение железа ( при апластической анемии железо утилизируется купферовскими клетками).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ.

 Апластическая анемия может развиться при воздействии ряда миелотоксических факторов:

1. ионизирующего излучения
2. химических веществ: бензол, соли золота, мышьяка
3. лекарственные средства - хлорамфеникол (левомицетин), фенилбутазон (бутадион), хлопромазин (аминазин), мепробамат, дилантин, антметаболиты (6-меркаптопурин, метотрексат), алкилирующие (циклофосфан, хлорбутин) и др.

 Миелотоксический эффект от воздействия одних факторов (ионизирующее излучение, антиметаболиты) возникает всегда при достаточно большой дое, других - появляется индивидуально. Причина индивидуальной чувствительности не всегда ясна, в частности причина повышенной чувствительности к некоторым лекарственным средствам, но может быть связана с генетическими дефектами кроветворных клеток. Это относится , например, к левомицетину и фенилбутазону, которые вызывают супрессию ( в зависимости от дозы) эритропоэза с частотой соответственно 1:24000 и 1:40000 лиц, их принимающих.

 Наследственный характер индивидуальной чувствительности эритропоэтических клеток к данным лекараствнным веществам подтверждается развитием аплазии костного мозга у разных членов одной семьи и у однояйцевых близнецов. В других случаях вероятна связь индуцированного лекарственными веществами угнетения кроветворения с иммунными механизмами: появлением антител к эритроцитарным предшественникам. Описаны случаи возникновения апластической анеии после острого вирусного гепатита (возможно, вследствие способности вируса гепатита изменять кариотип клеток, что было прослежено на культуре лейкоцитов), перенесенной инфекции вирусом.

 Боле чем у половины больных не удается выявить какие-либо причинные факторы - это так называемая апластическая идиопатическая анемия. Механизмы, лежащие в ее основе, не ясны. Возможен аутоиммунный механизм, связанные с воздействием на клетки костного мозга аутоантител при участии иммунных лимфоцитов. Показано, что лимфоциты больных тормозят образование эритроцитных колоний костного мозга донора и могут нарушать дифференциацию и пролиферацию гемопоэтических предшественников in vitro.

 Предполагают также, что основой апластической анемии может быть поражение (внутренний дефект) стволовой клетки, о чем свидетельствует восстановление кроветворения у больных после трансплантации им аллогенного костного мозга, содержащего нормальные стволовые клетки. Существуют экспериментальные данные о значение для развития апластического прцоесса и нарушений микроокружения - первичного дефекта стромальных клеток костного мозга. Однако, суть этих клеточных дефектов остается неясной, ткже как и их первичность. Возможно, что при разных формах апластической анемии, патогенетические механизмы неодинаковы.

КЛАССИФИКАЦИЯ АПЛАСТИЧЕСКИХ АНЕМИЙ.

***Врожденные апластические анемии:***

1. анемия Фанкони (Fanconi), наследуется по аутосомно-рецесивному типу. Наряду с аплазией костного мозга у этих больных отмечается выраженные изменения со стороны костной системы и внутренних органов (недоразвитие почек, микроцефалия, нарушение роста и т.д.).
2. анемии не Фанкони (non-Fanconi) - имеется врожденная апластическая анемия, но без указанные выше дополнительных признаков со стороны костной системы и внутренних органов.
3. Апластическая анемия ассоциированная с дискератозом.

 Врожденные анемии встречаются гораздо реже, и чаще всего с этими вариантами встречаются педиатры, потому что заболевание очень часто себя проявляет.

 ***Приобретенные апластические анемии:***

1. идиопатическая врожденная анемия (этиология не ясна).
2. анемии с установленным этиологическим фактором:
3. лекарственного генеза - цитостатики , обладают миелосупрессивным действием, применяются у пациентом с солидными опухолями, гемобластозами. Как правило цитостатическая терапия предусматривает развитие аплазии, поэтому она не является неожиданностью. Также есть препараты , которые не относятся к группе цитостатиков, и не у всех вызывают аплазию - левомицетин и др. Апластическая анемия вызываемая левомицетином , относится к тяжелой форме и если нет возможности выполнить трансплантацию костного мозга больные как правило погибают. Если говорить о патогенезе апластической анемии при действии левомицетина то здесь до конца все не изучено, но тем не менее очевидна наследственная предрасположенность человека к такому ответу, так как левомицетин вызывает у некоторых людей нарушения в структуре ДНК клеток - предшественников миелопоэза, блокируя их пролиферацию и дифференцировку. Кроме того считается что он запускает механизмы Т-клеточного иммунитета. Т- клетки супрессоры и киллеры угнетают и убивают стволовые клетки.
4. Облучение.
5. Инфекция. На первом месте стоит вирусная инфекция. Все больше экспериментальных данных в пользу доказательства, что большая часть идиопатических апластических анемий связана с вирусным поражением стволовых клеток. Например - вирус гепатита В ( одним из осложнений вирусного гепатита В является развитие апластической анемии). Речь идет не о прямом повреждающем действии вируса гепатита В, а о том что вирус является пусковым механизмом Т-клеточного супрессорного и киллерного иммунитета, направленного на стволовые клетки предшественницы миелопоэза.
6. Токсины - инсектициды, препараты бензола и т.д.

 Наряду с прямым деструктивным действием на стволовые клетки предшественниц миелопоэза большое значение в патогенезе апластической анемии имеет иммунологический конфликт. Отсюда и терапия ( во многом она иммуносупрессивная).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ.

 Апластическая анемия - это периферическая панцитопения, обусловленная аплазией всех ростков миелопоэза костного мозга. При апластической анемии отмечается анемия, тромбоцитопения, гранулоцитопения. Отсюда клиника: тромбоцитопения проявляет себя геморрагическим синдромом , который проявляется спонтанно - некупируемыми маточными кровотечениями, геморроидальными кровотеченими, желудочными кровотеченими, кровоточивостью из десен; спонтанно возникшими кровоизлияниями на слизистой губ, языка.

 Спонтанно возникшие кровоизлияния в кожу, подкожную клетчатку. Массивные кровоизлияния в сетчатку бывают причиной полной слепоты больного с апластической анемией. Степень геморрагического синдрома может быть разной ( вплоть до кровоизлияний в мозг).

 Гранулоцитопения приводит в развитию вторичной инфекции, которая может быть бактериальной и грибковой. При сепсисе идут микротсевы в кожу , другие органы. В ротовой полости и ЖКТ существует сапрофитная флора, которая при гранулоцитопении возникают проявления язвенного поражения слизистой. У больного нет сегментов, ни из чего образовываться гною, а микробы обладают протеолитическими ферментами, то есть ангина у таких больных как правило некротическая.

 Антибактериальная терапия назначенная неправильно у таких больных часто приводит к осложнениям - грибковое поражение ЖКТ, кандидосепсис и др.

 Анемия Фанкони: задержка в росте, нарушения развития фаланг пальцев, элементы микроцефалии, нарушения развития скелета.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ.

 Гематологическими признаками аплазии костного мозга являются выраженная анемия (концетрация гемоглобина может падать до 20-30 г/л), лейкопения (нейтропения с относительным лимфоцитозом) и тромбоцитопения, иногда до полного исчезновения тромбоцитов из крови. Анемия чаще нормохромная и макроцитарная, число ретикулоцитов снижено. Содержание железа в сыворотке крови нормальное или повышенное, насыщение трансферрина близко к 100%. В ряде случаев отмечается повышение уровня фетального гемоглобина и эритропоэтина, так как продукция эритроцитов резко снижена, то либо существует ингибитор эритропоэтина, либо костный мозг к нему не чувствителен. СОЭ увеличена до 40-60 мм/ч.

 При пункционной биопсии костного мозга получают малое количество ядросодержащих клеток (миелокариоцитов) или они совсем отсутствуют, при гистологическом исследовании отмечают замещение гемопоэтической ткани жировой тканью. Однако, даже если биопсию производят в разных местах, то она не отражает состояние всего костного мозга: на аутопсии обнаруживают островки кроветворения (горячие карманы), содержащие двуядерные и многоядерные эритроидные клетки, среди значительно опустошенного костного мозга.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ.

 Дифференциальный диагноз проводится с другими состояниями сопровождающимися панцитопенией, потому что клиническая картина у всех больных с панцитопенией будет одинакова.

1. Миелодиспластический синдром. При этом синдроме нет нормальной дифференцировки, в то время как костный мозг богат элементами. При пункции костного мозга обнаруживают богатый костный мозг, но в отличие от острого лейкоза будет нормальное или чуть увеличенное количество бластов, и уродливые формы тромбопоэза, эритропоэза и т.п. В горячих карманах при апластической анемии могут также наблюдаться уродливые формы бластов, и если при аспирации костного мозга попали в горячий карман, то отличить эти заболевания невозможно, поэтому в данном случае важна трепанобиопсия. Существует также метод клонирования гемопоэтических стволовых клеток ( у больного с апластической анемией роста колоний нет), а у больного с МДС будет бурный рост колоний ( колонии неполноценны).
2. Метастатическое поражение костного мозга. Нормальный гемопоэз замещается метастазами опухоли. На периферии - панцитопения. В этом случае делать билатеральную трепанобиопсию гребешков подвздошной кости (больше вероятность что в препарат попадут метастазы опухоли).
3. Витаминодефицитные анемии - В12 и фолиеводефицитная. Эти витамины нужны для синтеза РНК и ДНК клеток гранулопоэза и тромбопоэза. Есть клинические особенности у таких пациентов: гранулоцитопения не на столько выражена, чтобы давать такую клинику как некротическая ангина, у таких больных как правило не бывает геморрагического диатеза. При сомнении надо делать стернальную пункцию (мегалобластическое кроветворение).
4. Имуннная периферическая цитопения. При этой патологии будет отмечаться положительная проба Кумбса или агрегат-гемагглюционная проба, нормальное количество мегакариоцитов в костном мозге.
5. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия и гемолизиновая форма аутоиммунной гемолитической анемии. При апластической анемии нет признаков внутрисосудистого гемолиза, ретикулоцитоза, увеличения селезенки.

ЛЕЧЕНИЕ.

Прежде чем выбрать тактику лечения, у больного определяют степень тяжести апластичекой анемии по составу периферической крови.

 Выделяют тяжелую форму апластической анемии при которой количество ретикулоцитов менее 1 промилле. Количество гранулоцитов менее 0.5 млрд. на литр. Тромбоцитов меньше 20 млрд. на литр. Это критерий Коммита. Пациенты с тяжелой формой как правило не отреагируют на иммуносупрессивную терапию, или если отреагируют то кратковременно, и будет все равно рецидив, то есть прогноз неблагоприятен, если не сделать пересадки костного мозга. Как правило трансплантацию производят от HLA-родственного донора (sibling). Операция трансплантации костного мозга является самой дорогостоящей в медицине вообще и каждый больной таким образом лечится регистрируется в международных регистрах. Погибают больные в основном в течение первого года ( причины - это скорее всего неприживление трансплантата, или тяжелая реакция на трансплантат). Полное выздоровление составляет 60%, а у детей 80%. Чем старше пациент тем более выражена реакция на трансплантат, и тем больше риск осложнений, и ниже выживаемость.

 В последнее время стали использовать в качестве доноров отца или мать ( идеально НLА - идентичны брат, сестра в 25% случаев). Период восстановления длится до 2 лет.

 При нетяжелых формах и при отсутствии донора проводится иммуносупрессивная терапия.

1. Антилимфоцитарный иммуноглобулин ( выпускается институтом переливания, производства США, Франции).
2. Циклоспорин А. (Сандинум).
3. Метипред (гормон).
4. Параллельно с иммуносупрессивной терапией назначаются гемопоэтические факторы роста - агранулоцитарный колониестимулирующий фактор (лейкомакс, фирма Sandoz), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (лейкоген , фирма Roche). Эритропоэтин, тромбопоэтин.

Осложнения при пересадке: синдром Иценко-Кушинга, хроническая и острая реакция на трансплантат. Первые проявления на стопах, кистях - от покраснения до отслойки.

 ***Парциальная аплазия.***

1. Может быть врожденная. Страдает красный росток, который отсутствует. Анемия Даймонда-Блэкфана (Diamond-Blackfun).
2. Приобретенная - хронические и острые.
3. Идиопатическая.
4. Ассоциированная с лимфомами.
5. Острая парциальная аплазия связанная с вирусами (чаще всего парвовирусы).