

Министерство образования Республики Беларусь  
Учреждение образования  
«Международный государственный экологический  
университет имени А. Д. Сахарова»



---

Факультет экологической медицины  
Кафедра экологической медицины и радиобиологии

**И. П. Меркулова**

# **ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ**

Учебно-методическое пособие  
2-е изд.

Минск  
2012

УДК 616-092:616.15 (075.8)

ББК 52.5я73

М52

*Рекомендовано к изданию УМО вузов  
Республики Беларусь по экологическому образованию  
(протокол № 2 от 27 января 2011 г.)*

**Автор:**

*И. П. Меркулова*, доцент кафедры экологической медицины  
и радиобиологии МГЭУ им. А.Д.Сахарова, к.м.н.

**Рецензенты:**

зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований  
гемобластозов и гемопатий ГУ РНПЦ ГТ  
Министерства здравоохранения Республики Беларусь,  
д.м.н., профессор *А. И. Свирновский*;  
доцент кафедры иммунологии МГЭУ им. А.Д.Сахарова,  
к.м.н. *Т. Р. Романовская*

**М52 Меркулова, И. П.**

Патофизиология системы крови : учеб.-метод. пособие / И. П. Меркулова. –  
2-е изд. – Минск: МГЭУ им. А.Д.Сахарова, 2012. – 120 с.

ISBN 978-985-551-048-3.

В пособии в доступной форме изложены современные представления о системе кроветворения и гемостаза, их регуляции, морфофункциональных свойствах клеток крови. Рассмотрены причины и механизм развития анемий, гемобластозов, геморрагических и тромботических нарушений, охарактеризована картина крови при распространенных гематологических заболеваниях. Приведен алгоритм анализа изменений показателей периферической крови и набор гемограмм с типовыми нарушениями кроветворения для самостоятельной работы студентов.

УДК 616-092:616.15 (075.8)

ББК 52.5я73

**ISBN 978-985-551-048-3**

© Меркулова И. П., 2012

© Международный государственный  
экологический университет  
имени А.Д.Сахарова, 2012

## ВВЕДЕНИЕ

---

Система крови многокомпонентна и многофункциональна. Она включает органы кроветворения и клетки периферической крови, объединенные нейрогуморальной регуляцией динамичных процессов кровообразования и кроверазрушения.

Функционально система крови тесно связана с другими органами и системами (дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и др.), показатели периферической крови являются важнейшими параметрами гомеостаза. Нарушения в системе крови могут развиваться под влиянием разнообразных причин, действующих как непосредственно на саму систему, так и опосредованно – в результате патологических процессов, затрагивающих другие системы. Именно поэтому кровь называют зеркалом жизни организма, анализ крови служит первым шагом в диагностике многих заболеваний, позволяет судить о тяжести процесса и степени выраженности компенсаторно-приспособительных реакций.

Теоретической и клинической гематологией за последнее десятилетие накоплены новые сведения о закономерностях процессов кроветворения и механизмах развития многих болезней крови, в первую очередь опухолей, что нашло отражение в изменении классификаций заболеваний. Фундаментальные исследования в области молекулярной и клеточной биологии, иммунологии, онкологии и других наук стали основой для новых диагностических и лечебных методов, благодаря которым достигнут успех в лечении гематологических заболеваний, ранее считавшихся неизлечимыми.

В пособии изложены основные сведения о системе кроветворения и гомеостаза, морфологии и функциях клеток крови, механизмах свертывания крови. Приведены современные представления об этиологии и патогенезе, классификациях болезней крови, дана краткая характеристика наиболее распространенных гематологических заболеваний. Разделы пособия и Приложение содержат иллюстрации, которые, по мнению автора, помогут студентам разобраться в патофизиологических механизмах болезней системы крови и лучше понять особенности изменений картины периферической крови при различных заболеваниях. Специальный раздел посвящен анализу показателей периферической крови при типовых нарушениях кроветворения.

# ГЛАВА 1

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КРОВЕТВОРЕНИИ

**Кроветворение (гемопоз)** – многоэтапный процесс формирования различных типов клеток крови в специализированных органах кроветворения. В костном мозге осуществляется миелопоэз – образование эритроцитов, гранулоцитов, моноцитов и тромбоцитов, в органах лимфоидной системы происходит лимфопоэз и созревают Т- и В-лимфоциты.

Гемопоэз является непрерывным процессом, и в течение жизни человека клетки периферической крови постоянно обновляются. Так, эритроциты циркулируют около 4 мес., тромбоциты – 1 неделю, гранулоциты – 10 ч. Кроветворные ткани обладают высокой митотической активностью, т. е. в результате старения и разрушения ежедневно теряется и восполняется костным мозгом около 100 млрд клеток крови. В среднем за жизнь человека вырабатывается около 5400 кг гранулоцитов, 460 кг эритроцитов, 275 кг лимфоцитов и 40 кг тромбоцитов.

### СХЕМА КРОВЕТВОРЕНИЯ

Форменные элементы крови образуются в результате пролиферации и дифференцировки родоначальных клеток. Этот процесс условно разделен на 6 этапов, каждому из которых соответствует определенный класс клеток (рис. 1). Общепринятой является иерархическая модель гемопоэза, согласно которой начало клеткам крови всех типов дает полипотентная стволовая кроветворная клетка (СКК). СКК обладает способностью к воспроизведению (самоподдержанию) и дифференцировке (превращению) в более зрелые клетки, находится на I ступени иерархической лестницы и относится к первому классу клеток. Под влиянием микроокружения и гемопоэтических факторов СКК проходит несколько этапов дифференцировки, специфичных для каждого роста кроветворения. Постепенно пролиферативная активность клеток снижается, и они приобретают характерные морфологические и функциональные свойства зрелых клеток.

Существование СКК доказано функциональными методами исследования на основе их способности полностью восстанавливать кроветворение у облученных животных и формировать различные колонии клеток крови *in vitro* и *in vivo* (рис. 2). Механизмы регуляции самоподдержания и дифференцировки полипотентных СКК активно исследуются. Предполагают, что СКК встречаются с частотой  $1:10^6-10^7$  ядродержащих клеток костного мозга и составляют около 0,01 % от всех гемопоэтических клеток. Большая часть стволовых кроветворных клеток находится в состоянии покоя. По морфологическим свойствам покоящиеся клетки похожи на малые лимфоциты, в фазе деления СКК подобны примитивным бластным клеткам. Размножение и постоянная рециркуляция СКК с током крови обеспечивают необходимую интенсивность кроветворения.



зенке у смертельно облученных мышей. Таким образом поддерживается равновесие между количеством стволовых клеток и образованием клеток-предшественников тех или иных ростков кроветворения.

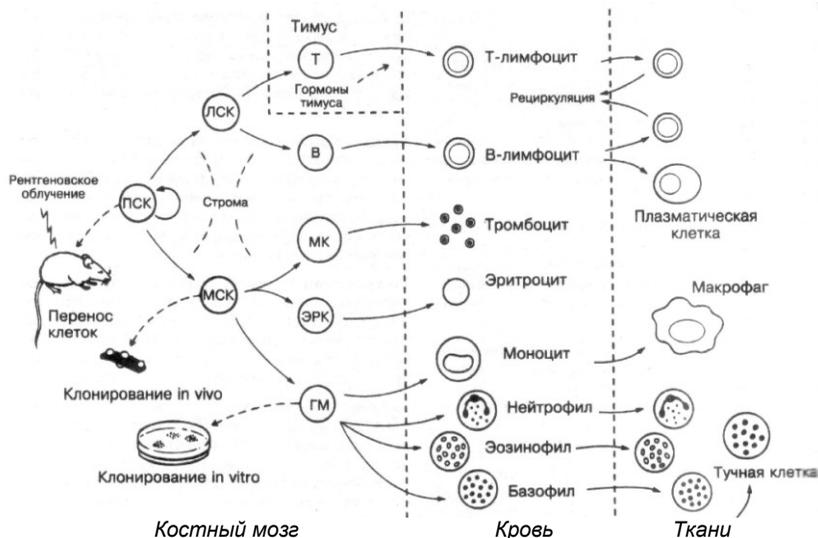


Рис. 2. Образование форменных элементов крови из стволовой кроветворной клетки [11]: ПСК – полипотентная стволовая кроветворная клетка; ЛСК – клетка-предшественник лимфопоэза; МСК – клетка-предшественник миелопоэза; Т-, В-предшественники Т- и В-лимфоцитов; МК – предшественник тромбоцитов; ЭРК – предшественник эритроцитов; ГМ – предшественник гранулоцитов и моноцитов [12]

Второй класс клеток составляют полипотентные коммитированные предшественники, которые, в отличие от СКК, могут развиваться не во всех, а лишь в нескольких (2–5) направлениях. В этот класс входит общая клетка-предшественник миелопоэза (КОЕ-ГЭММ), из которой впоследствии образуются гранулоциты, эритроциты, моноциты (макрофаги) и тромбоциты, а также клетка-предшественник лимфопоэза. Он включает также общие клетки-предшественники для нескольких типов клеток миелоидного ряда: КОЭ-ГМ – предшественника гранулоцитов и макрофагов, КОЭ-ГЭ – предшественника гранулоцитов и эритроцитов, КОЕ-Г – предшественника гранулоцитов и др. Сокращенные названия клеток характеризуют их способность образовывать колонии (КОЕ – колониеобразующая единица), состоящие из разных клеток.

К третьему классу относятся монопотентные (унипотентные) коммитированные предшественники определенных видов клеток крови (Пре-Т – Т-лимфоцитов и Пре-В – В-лимфоцитов, КОЭ-Б – базофилов, КОЭ-Э – эозинофилов, КОЭ-М – моноцитов, КОЭ-Э – эритроцитов, КОЭ-МГЦ – тромбоцитов).

Клетки второго и третьего классов составляют около 1 % от всех клеток гемопоэза. Как и стволовые клетки, они морфологически не различимы, но

отличаются клоногенной способностью, маркерами дифференцировки, выявляемыми иммуноцитохимическими, молекулярно-генетическими и биохимическими методами. Следует отметить, что сведения о клетках, относящихся к верхним ступеням иерархической лестницы (I–III классов), постоянно дополняются и схема кроветворения корректируется с учетом новых данных, полученных экспериментальной гематологией.

Четвертый класс образуют морфологически распознаваемые бластные (незрелые) клетки всех кроветворных ростков. При обычных методах окраски клеток морфологические проявления дифференцировки на этом этапе выражены слабо. Для более детальной характеристики используют цитохимические методы и иммунофенотипирование.

К пятому классу относятся морфологически распознаваемые пролиферирующие и созревающие клетки всех ростков кроветворения, составляющие 2–10 % клеток. Количество стадий созревания, охарактеризованных морфологически, варьирует у разных кроветворных ростков; больше всего их у гранулоцитов и эритроцитов.

Шестой, самый многочисленный, класс (90 % клеток) состоит из зрелых клеток, которые поступают в периферическую кровь. Эритроциты, гранулоциты и тромбоциты, вышедшие из костного мозга в периферическую кровь, имеют определенный срок функционирования. Постепенно клетки стареют, изменяется состав ферментов и структура клеточных мембран, снижается выработка энергии, что приводит к их разрушению.

Моноциты недолго циркулируют в периферической крови – они переносятся током крови к органам и тканям и превращаются в макрофаги, образуя систему мононуклеарных фагоцитов.

Часть лимфоцитов, в отличие от других зрелых форменных элементов, при стимуляции антигенами или митогенами способна к пролиферации (реакция бласттрансформации) и образованию клонов клеток с новыми свойствами.

### **Гемопоз у эмбриона и плода**

Закладка кроветворной системы эмбриона осуществляется при взаимодействии трех клеточных пулов – гемопозитического, стромального и сосудистого. Первичные стволовые гемопозитические клетки расселяются и дифференцируются под влиянием локального микроокружения в клетки-предшественники. На определенных этапах развития эмбриона и плода происходит программируемая активация и затухание разных очагов гемопоза и образования клеток различных линий. В зависимости от последовательности возникновения преобладающего очага кроветворения выделяют *желточный*, *печеночный* и *костномозговой* периоды.

Первые этапы эмбрионального кроветворения происходят интраваскулярно в желточном мешке в начале 3-й недели внутриутробного развития. Эмбриональные стволовые кроветворные клетки образуют кровяные островки, окруженные клетками эндотелия, и дифференцируются в примитивные эритробласты-мегалобласты, синтезирующие эмбриональный гемоглобин. Наряду с желточным мешком клетки-предшественники, способные образо-

ывать колонии гранулоцитов, эритроцитов и тромбоцитов, появляются и в самом эмбрионе. В желточном мешке гемопоэз продолжается до 8-й недели и заканчивается к 16-й.

После 6-й недели эмбрионального развития основным местом гемопоэза становится печень, где кроветворение продолжается до рождения. Наряду с мегалобластами в больших количествах образуются вторичные эритробласты, дифференцирующиеся в зрелые эритроциты (нормоциты). Они составляют большинство циркулирующих эритроцитов к 4-му мес. жизни плода. Усиливается образование гранулоцитов, моноцитов и тромбоцитов, наблюдается В-лимфопоэз.

Активный гемопоэз в костном мозге начинается с 11–12-й недели внутриутробного развития, и к 4–5-му мес. он становится главным местом кроветворения, где образуются эритроциты, содержащие взрослый гемоглобин, гранулоциты, моноциты и тромбоциты. Важными очагами гемопоэза у эмбриона и плода являются селезенка, тимус и лимфатические узлы, выполняющие преимущественно лимфопоэтическую функцию.

### **Гемопоэз во взрослом организме**

С момента рождения и на протяжении всей жизни основным органом кроветворения является красный костный мозг, в котором из полипотентных СКК образуются эритроциты, гранулоциты, моноциты, тромбоциты и ранние предшественники лимфоидных клеток. Последующая дифференцировка В-лимфоцитов происходит в селезенке, лимфатических узлах и лимфоидной ткани кишечника, а Т-лимфоцитов – в тимусе.

В костном мозге кроветворные клетки находятся в замкнутых нишах, образованных элементами костной ткани, стромы и внеклеточного матрикса, формирующей микроокружение. Микроокружение влияет на размещение гемопоэтических клеток в определенных зонах (хоминг, или эффект дома), созревание клеток-предшественников и поступление зрелых клеток в кровотоки. Важная роль в этом процессе принадлежит молекулам клеточной адгезии и растворимым гемопоэтическим факторам, продуцируемым клетками стромы.

Зоны кроветворения в костном мозге не имеют непосредственного контакта с кровью. Созревшие в нишах клетки перемещаются в венозные синусы через миграционные поры эндотелия, выстилающего стенку синуса, и попадают в кровеносное русло. Поскольку размер пор невелик, преодолеть этот барьер могут только зрелые полноценные клетки с эластичной мембраной. Различные патологические процессы (лейкозы, метастазы опухолей в костный мозг, тяжелые инфекции и др.) сопровождаются повреждением стенки костномозговых синусов, и в периферическую кровь могут попадать незрелые клетки.

При нарушении процессов кроветворения, характерных для опухолей кроветворной системы, появляются экстрамедуллярные (внекостномозговые) очаги кроветворения, в первую очередь в местах эмбрионального гемопоэза – печени, селезенке, лимфатических узлах.

В клинической практике состояние кроветворения в костном мозге оценивается с помощью цитологического (в пунктате костного мозга) и гистологического (трепанобиопсия) исследований. В нормальном костном мозге стволовые и низкодифференцированные бластные клетки содержатся в небольшом количестве. Важное диагностическое значение имеет соотношение молодых и более зрелых форм, которых в норме в костном мозге всегда больше, а также сопоставление миелограммы и картины периферической крови.

## **РЕГУЛЯЦИЯ ГЕМОПОЭЗА**

---

Регуляция кроветворения обеспечивается многоуровневыми механизмами поддержания динамического равновесия между процессами кровообразования и кроверазрушения, действующими по принципу обратной связи. Основными элементами этой сложной регуляторной системы являются микроокружение кроветворных клеток и цитокины – гемопоэтические факторы роста (ГФР).

Клеточные и неклеточные элементы микроокружения кроветворных клеток образуют трехмерный структурный матрикс, где стволовые клетки и их потомки пролиферируют и дифференцируются до поступления в кровотоки. Стромальные клетки (фибробласты, эндотелиальные клетки, макрофаги, остеобласты, адипоциты и др.) вырабатывают растворимые гемопоэтические факторы роста и экспрессируют молекулы адгезии, которые относятся к группе мембрансвязанных регуляторов гемопоэза. Такими свойствами обладает и основной маркер СКК – CD34. Всего на поверхности СКК и клеток-предшественников обнаружено более 20 рецепторов к молекулам клеточной адгезии.

Цитокины (регуляторные полипептиды) необходимы для пролиферации, дифференцировки и функционирования всех гемопоэтических клеток. Они образуют цитокиновую регуляторную сеть, обеспечивая разнообразные местные и системные биологические эффекты, взаимосвязь между кроветворной, иммунной, эндокринной и нервной системами при развитии защитных реакций организма. К цитокинам относят колониестимулирующие факторы роста (КСФ), интерлейкины (ИЛ), хемокины, интерфероны, трансформирующие факторы роста (ТФР), фактор некроза опухолей (ФНО).

Лучше всего изучена регуляторная гемопоэтическая функция цитокинов, относящихся к группе колониестимулирующих факторов и интерлейкинов. Одни из них вырабатываются в небольших количествах стромальными клетками костного мозга и действуют на СКК, другие продуцируются как стромальными клетками, так и стимулированными при иммунном ответе и воспалении макрофагами, лимфоцитами, гранулоцитами, фибробластами, эндотелиальными и другими клетками. Многие эффекты цитокинов перекрываются, вместе с тем для образования каждого типа зрелых клеток крови характерны определенный набор и последовательность поступления регуляторных сигналов от гемопоэтических факторов роста (рис. 3).

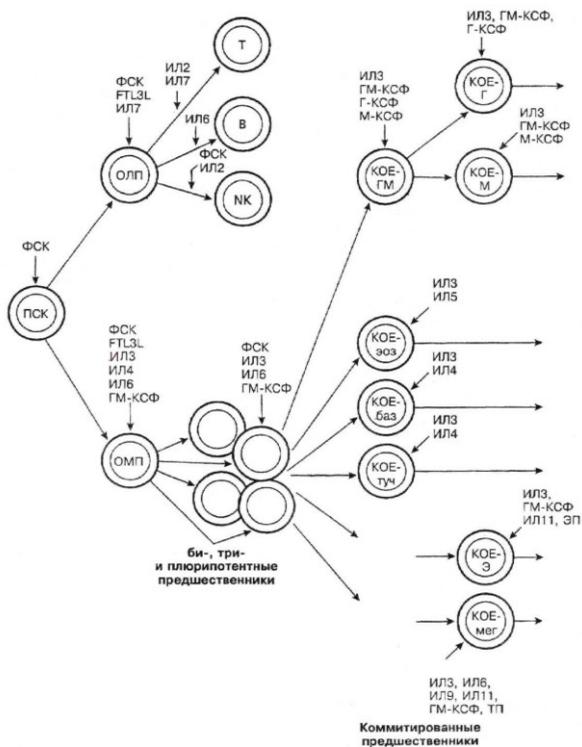


Рис. 3. Гемопоэтические факторы роста; модификация схемы [13]; ПСК – плюрипотентная стволовая клетка; ОЛП – общий лимфоидный предшественник; Т – Т-клетка; В – В-клетка; NK – клетка-киллер; ОМП – общий миелоидный предшественник (плюрипотентная стволовая миелоидная клетка); КОЕ-ГМ – колониеобразующая единица гранулоцитов и макрофагов; КОЕ-Г – колониеобразующая единица гранулоцитов; КОЕ-М – колониеобразующая единица макрофагов; КОЕ-эоз – колониеобразующая единица эозинофилов; КОЕ-баз – колониеобразующая единица базофилов; КОЕ-туч – колониеобразующая единица тучных клеток; КОЕ-Э – колониеобразующая единица эритроидного ряда; КОЕ-мег – колониеобразующая единица мегакариоцитов; ФСК – фактор стволовых клеток; FLT3L(ФТЗЛ) – лиганд к рецептору тирозинкиназы 3 стволовых клеток; ИЛ – интерлейкин; ГМ-КСФ – колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов; Г-КСФ – колониестимулирующий фактор гранулоцитов; М-КСФ – колониестимулирующий фактор макрофагов; ЭП – эритропоэтин; ТП – тромбопоэтин

Представления о компонентах сложного регуляторного каскада гемопоэза и механизмах их взаимодействия постоянно дополняются новыми данными. Считается, что существуют местная близкодействующая и дальнедействующая системы регуляции кроветворения, ГФР оказывают как прямое, так и опосредованное действие, обладают стимулирующей и ингибиторной активностью. Конечный эффект воздействия цитокинов на гемопоэтические клетки зависит от баланса и взаимодействия следующих основных факторов:

экспрессии рецепторов к цитокинам, формирования и путей проведения сигнала, набора генов-мишеней, активированных сигналом.

Выделяют две основные фазы регуляции кроветворения: вступление СКК в клеточный цикл и выбор направления дифференцировки. Первая фаза детерминируется стохастически (случайно), дальнейшая дифференцировка СКК регулируется близкодествующими ГФР стромального микроокружения. Вторая – количественная – чувствительна к запросам организма, регулируется сывороточным уровнем дальнедействующих гуморальных факторов. Важной особенностью второй фазы регуляции продукции зрелых клеток крови является синергизм и согласованность во времени каскадных эффектов ГФР.

Классифицируют три основные группы ГФР, влияющие на различные клетки-мишени:

- действующие на ранние СКК стимулируют (ФСК, ФТЗ – лиганд, ГМ-КСФ, ИЛ-6, ИЛ-3, ИЛ-11, ИЛ-12) или тормозят (ТФР- $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и др.) вхождение СКК в клеточный цикл. Продуцируются в основном стромальными клетками костного мозга и поддерживают нормальное количество клеток крови в физиологических условиях;
- многолинейные цитокины, влияющие на пролиферацию и дифференцировку полипотентных предшественников (ИЛ-2, 3, 4, 6, 7, ГМ-КСФ);
- линейно-специфические факторы поддерживают пролиферацию и созревание унипотентных клеток-предшественников и их потомков: для эритроидной линии – эритропоэтин (ЭП), для гранулоцитов – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), для моноцитов – макрофагальный стимулирующий фактор (М-КСФ), для мегакариоцитов – тромбопоэтин (ТП).

Важным регулятором гемопоэза является также апоптоз (программируемая клеточная гибель), который поддерживает баланс образующихся и разрушающихся клеток. Лучшее всего изучен апоптоз при лимфопоэзе. Из большого числа развивающихся лимфоцитов 75–95 % предшественников В- и Т-лимфоцитов, которые могут дать начало аутореактивным клонам, погибают. Нарушения механизмов регуляции апоптоза имеют ключевое значение для развития аутоиммунных болезней, злокачественных опухолей, в том числе и кроветворной системы, апластической анемии и других заболеваний.

**Эритропоэз.** На первых этапах превращения СКК в эритропоэтинчувствительную клетку пролиферация и дифференцировка клеток определяются продуцируемыми стромальным микроокружением костного мозга ФСК, ГМ-КСФ, ИЛ-6. ИЛ-3, вырабатываемый активированными Т-лимфоцитами, может усилить этот процесс. Основную роль в регуляции эритропоэза играет эритропоэтин, к которому высокочувствительна КОЕ-Э. Кроме того, ЭП стимулирует синтез гемоглобина в эритроблестах и деление созревающих эритроцитов. Вырабатывается ЭП в основном в почках, а также в печени. При гипоксии под влиянием кислородчувствительных факторов транскрипции продукция эритропоэтина в почках увеличивается. Гиперпродукция эритропоэтина может возникать и при некоторых опухолях почек и печени, что приводит к увеличению количества эритроцитов в периферической крови.

При нормальном эритропоэзе у части клеток (около 5 %) синтез ДНК замедлен, они разрушаются в костном мозге или образуют гигантские эритроциты-мегалциты с коротким сроком жизни (неэффективный эритропоэз). В случае дефицита витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты неэффективный мегалобластический эритропоэз резко усиливается.

**Гранулоцито- и монопоэз.** Взаимодействие ФСК, ГМ-КСФ и ИЛ-3 регулирует ранние этапы дифференцировки полипотентных предшественников в унипотентные. При воспалении под влиянием ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$  продукция этих цитокинов, а также линейноспецифичных Г-КСФ и М-КСФ, индуцирующих заключительные стадии нейтро- и моноцитопоэза, значительно усиливается.

Начальные сигналы для индукции эозинофилов и базофилов изучены недостаточно. Для их созревания необходимы ФСК, ИЛ-3, ИЛ-4. На поздних стадиях в продукции эозинофилов главную роль играет ИЛ-5.

**Мегакариоцитопоэз.** Развитие предшественников мегакариоцитов индуцируется ФСК, ГМ-КСФ, ИЛ-3, ИЛ-6. Тромбопоэтин (продуцируется в печени) стимулирует конечные стадии созревания мегакариоцитов и «отшнуровывание» тромбоцитов, в этом процессе участвует ИЛ-11. При снижении количества тромбоцитов выработка ТП усиливается.

**Лимфопоэз.** В регуляции лимфопоэза выделяют две стадии: антигеннезависимую и антигензависимую. На первой антигеннезависимой стадии происходит дифференцировка предшественников Т- и В-лимфоцитов из СКК. Для Т-клеток она обеспечивается в тимусе близкодействующими факторами Т-дифференцировки – ИЛ-2, ИЛ-7, для В-клеток – в костном мозге с участием ИЛ-2, 4, 6, 7. Антигензависимая регуляция связана с экспрессией рецепторов к определенным ростовым факторам (чаще всего к ИЛ-2) при взаимодействии с антигеном, пролиферацией клеток, участвующих в иммунном ответе. Образование плазматических клеток, синтезирующих специфические иммуноглобулины, осуществляется в кооперации с антигенпрезентирующим макрофагом и Т-хелперами-2 под влиянием ИЛ-4, 5, 6. Пролиферацию плазматических клеток и секрецию антител стимулируют ИЛ-6 и ГМ-КСФ.

## ГЛАВА 2 МОРФОЛОГИЯ И СВОЙСТВА ЭРИТРОЦИТОВ

Унипотентная эритроидная клетка-предшественник проходит несколько этапов дифференцировки в результате осуществления эритроидной программы экспрессии специфических генов (гемоглобина, поверхностных белков эритроцитов – гликофоринов, рецепторов к эритропоэтину). Этапы эритропоэза, начиная с КОЕ-Э и до стадии полихроматофильного нормоцита, зависят от эритропоэтина.

### МОРФОЛОГИЧЕСКИ РАСПОЗНАВАЕМЫЕ СТАДИИ ЭРИТРОПОЭЗА

#### Нормобластическое кроветворение

В процессе дифференцировки клеток эритроидного ряда происходят следующие морфологические изменения. В связи с синтезом гемоглобина – белка, обладающего основными свойствами, – окраска цитоплазмы меняется от базофильной к оксифильной. Снижение пролиферативной активности клеток сопровождается исчезновением ядрышек, конденсацией хроматина, уменьшением размеров ядра и его утратой. По мере снижения пролиферативной и синтетической активности размер клеток уменьшается (рис. 4).



Рис. 4. Стадии дифференцировки эритроцита [1]

Названия морфологически распознаваемых ядросодержащих клеток красного ряда, приведенные в схеме кроветворения, отличаются от используемых в лабораторной практике. Во втором случае нормоцитом называют зрелые безъядерные эритроциты, а созревающие ядросодержащие клетки – нормобластами (в тексте это название приведено в скобках).

**Эритробласт** является первой морфологически распознаваемой клеткой эритроидного ряда. Имеет размер 20–25 мкм, круглую форму. Ядро большое красно-фиолетовое, круглое, с мелкозернистой структурой хроматина, содержит 1–3 ядрышка, имеет перинуклеарную зону просветления. Цитоплазма базофильна (темно-синяя), часто выступает в виде «ушек». Один эритробласт совершает 3–7 делений и в среднем из него образуется 32 эритроцита.

**Пронормоцит (пронормобласт)** – размер 12–18 мкм, ядро красно-фиолетовое, меньше по размерам, не содержит ядрышек, цитоплазма базофильна. По мере созревания пронормоцит превращается в нормоциты. Количество гемоглобина в них прогрессивно возрастает, происходит конденсация хроматина ядра, уменьшение размеров клеток. В зависимости от степени гемоглобинизации, влияющей на окраску цитоплазмы, различают три вида нормоцитов.

**Нормоцит (нормобласт) базофильный** – размер 10–12 мкм, ядро круглое, бордово-фиолетовое, глыбчатый хроматин распределен неравномерно, его структура напоминает спицы в колесе, цитоплазма сине-голубая.

**Нормоцит (нормобласт) полихроматофильный** – последняя клетка, способная к пролиферации. Размер 9–12 мкм, ядро с грубой колесовидной структурой. Цитоплазма из-за накопления гемоглобина воспринимает и кислые, и основные красители, окрашивается в серо-сиреневый, серо-розовый цвет (полихромазия).

**Нормоцит (нормобласт) оксифильный** – клетка размером 7–10 мкм, ядро плотное, пикнотичное в виде «вишневой косточки», «чернильной кляксы», окрашивается в темно-фиолетовый цвет и утрачивается в период нахождения клетки в костном мозге. Цитоплазма оксифильная (розовая), насыщенная гемоглобином. На этой стадии созревания эритроцитов синтез гемоглобина и деление клеток прекращаются.

Утрата ядра оксифильным нормоцитом чаще всего происходит путем кариорексиса – выталкивания ядра. В случае денуклеации путем кариолизиса (распада ядра) в эритроцитах обнаруживаются его остатки в виде телец Жолли, колец Кабо, азурофильной зернистости.

После энуклеации оксифильный нормоцит превращается в молодой эритроцит – **ретикулоцит** (сетчатая клетка), в котором сохраняются фрагменты митохондрий, рибосом, небольшое количество РНК. Эти базофильные структуры (*substancia reticulofilamenosa*) при специальной прижизненной окраске (без предварительной фиксации клеток) бриллиантовым крезильным синим проявляются в виде сетчато-нитчатого узора, который отсутствует в зрелых эритроцитах. При стандартной окраске мазка цитоплазма ретикулоцита имеет серо-сиреневый цвет. Такую клетку, утратившую ядро, называют полихроматофилом.

Ретикулоцит крупнее эритроцита, его диаметр составляет 9–11 мкм. Ретикулоцит созревает в течение 1–2 дней в костном мозге и 1–3 дней в периферической крови, утрачивает базофильную субстанцию и превращается в зрелый эритроцит. В норме в периферической крови количество ретикулоцитов составляет 0,6–1,2 % от количества циркулирующих эритроцитов. Усиленный выход ретикулоцитов из костного мозга и их увеличение в периферической крови развиваются как компенсаторно-приспособительная реакция при массивной кровопотере и гемолизе эритроцитов.

**Эритроцит (нормоцит)** – безъядерная клетка, окрашенная благодаря гемоглобину оксифильно в розовый цвет. Имеет форму двояковогнутого диска толщиной 2,1–2,4 мкм, диаметром 7,5–8 мкм с просветлением в центре (рис. 5).

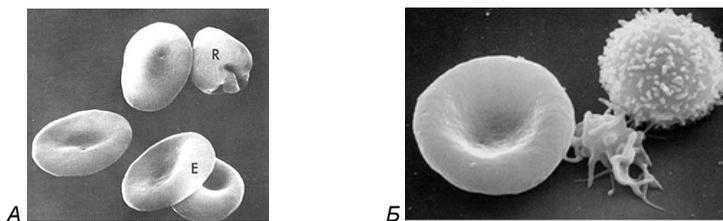


Рис. 5. Сканирующая электронная микроскопия: А – эритроцит (Е), ретикулоцит (R); Б – эритроцит, тромбоцит, лейкоцит

### Мегалобластическое кроветворение

При дефиците витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты у взрослых людей нарушается синтез ДНК в эритроцитах и развивается *мегалобластическое кроветворение* (см. раздел «Анемии», гл. 3). Его характерными чертами являются замедление деления, повышенная хрупкость и укорочение продолжительности жизни клеток. В результате они усиленно разрушаются в костном мозге и периферической крови, что приводит к неэффективному эритропоэзу и развитию анемии.

Выделяют следующие морфологически распознаваемые стадии дифференцировки мегалобластических клеток.

**Промегалобласт.** Имеет округлую или неправильную форму, размер 25–30 мкм. Ядро крупное красно-фиолетовое, круглое или овальное с нежной сеточкой хроматина и 2–5 ядрышками, цитоплазма базофильная.

**Мегалобласт базофильный.** Форма округлая, размер 20–25 мкм, крупное фиолетовое ядро с рыхлой сетью хроматина расположено эксцентрично, цитоплазма базофильная с перинуклеарной зоной просветления, образованной синтезирующимся гемоглобином.

**Мегалобласт полихроматофильный.** Овальной формы, диаметр 15–25 мкм, с более компактным ядром и серо-сиреневой цитоплазмой.

**Мегалобласт оксифильный.** Диаметр 13–23 мкм, форма овальная, компактное темно-фиолетовое ядро часто расположено эксцентрично, цитоплазма интенсивно розового цвета.

**Мегалоцит.** Крупная безъядерная клетка размером 12–20 мкм, чаще овальной формы, без просветления в центре, окрашивается в интенсивно розовый цвет.

Таким образом, клетки мегалобластического ряда проходят такие же этапы созревания, как и эритроциты, но имеют следующие морфологические и функциональные особенности:

- они в 1,5–2,5 раза крупнее соответствующих клеток эритроидного ряда, часто имеют неправильную форму и эксцентрично расположенное ядро;
- ядро и цитоплазма созревают асинхронно, что проявляется в раннем синтезе гемоглобина и замедленной инволюции ядра;
- в зрелых клетках часто встречаются остатки ядер в виде телец Жолли и колец Кабо, т. к. в отличие от нормоцитов в мегалобластах ядро не выталкивается целиком, а сначала распадается на фрагменты;

- мегалоцит по сравнению с эритроцитом больше по размеру (средний диаметр мегалоцита составляет 12–20 мкм, эритроцита – 7,5 мкм), без просветления в центре, имеет овальную форму, более интенсивно окрашен, продолжительность жизни укорочена до 2–3 недель, легко гемолизируется;
- мегалобласты не способны превращаться в нормальный эритроцит, они накапливаются и разрушаются в костном мозге, небольшое количество мегалобластов дозревает до мегалоцитов и поступает в циркулирующую кровь.

## СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ ЭРИТРОЦИТА

---

**Эритроцит** – высокоспециализированная клетка периферической крови, основной функцией которой является транспорт кислорода и углекислого газа. Эритроциты также участвуют в регуляции pH крови, антиоксидантной защите, метаболизме железа, витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, адсорбции токсинов, антител и других биологически активных веществ.

Форма двояковогнутого диска с общей площадью поверхности одного эритроцита около 140 мкм<sup>2</sup>, а всех эритроцитов взрослого человека – 4000 м<sup>2</sup>, хорошо обеспечивает газообмен и высокую пластичность эритроцитов. Особенности структуры мембраны и цитоскелета позволяют эритроциту легко деформироваться (удлиниться, перегибаться, закручиваться) и проходить через капилляры просветом 3–5 мкм (рис. 6).



Рис. 6. А – изменение формы эритроцитов в просвете капилляра (Phillips / Visuals Unlimited); Б – сканирующая электронная фотография цитоскелета эритроцита

### Строение мембраны

Мембрана эритроцита представляет собой липидный бислой, на поверхности которого трансмембранно, пронизывая бислой, располагаются белки и гликопротеины. Основными компонентами цитоскелета являются спектрин (200 000 молекул в одном эритроците) и актин, расположенные непосредственно под мембраной эритроцита и формирующие гибкие сетчатые структуры. Они прикрепляются к мембране путем взаимодействий с интегральными трансмембранными белками (важнейшие из них – белок полосы 3 и гликофорин) при участии различных цитоплазматических компонентов (рис. 7).

Выступающая наружу часть молекулы гликофорина связана с олигосахаридами и сиаловой кислотой. Молекулы гликофорина (500 000 молекул на один эритроцит) составляют подавляющую часть углеводов клеточной поверхности эритроцита.

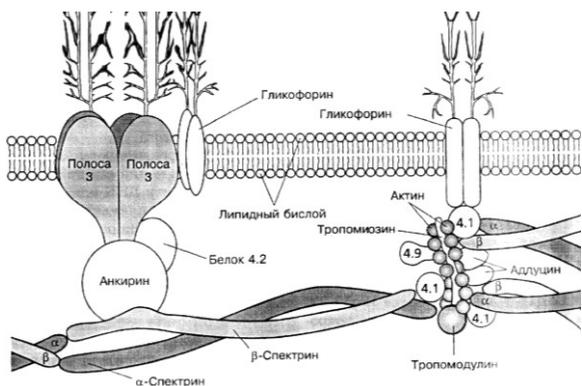


Рис. 7. Структура мембраны эритроцита [13]

Белковая часть молекул гликофорина, спектрин и белок полосы 3 составляют 60 % от всех мембранных белков эритроцита. Примембранный цитоскелет, образованный этими и другими белками, поддерживает форму эритроцита, обеспечивает устойчивость к механической деформации, колебаниям pH, температуры, а также контролирует диффузию интегральных мембранных белков и участвует в передаче регуляторных сигналов.

Цитоскелет прикрепляется к мембране за счет взаимодействий двух типов. Первый – взаимодействие интегральных белков мембраны с анкирином и средней частью молекулы спектрина с участием белка полосы 4.2. Второй тип взаимодействий обеспечивается связыванием интегральных белков мембраны с белком полосы 4.1, актином и концевой частью молекулы спектрина при участии тропомиозина и других белков, обладающих спектринсвязывающей активностью.

Дефекты белков мембраны эритроцитов, а некоторые из них могут передаваться по наследству, ведут к морфологическим и функциональным изменениям эритроцитов, их преждевременному разрушению и развитию эритроцитопатий (см. раздел «Эритроцитопатии», гл. 3).

## Гемоглобин

Гемоглобин составляет 98 % массы белков эритроцита. Его молекула связывает и транспортирует кислород. Гемоглобин является сложным белком хромпротеидом, 96 % которого составляет белковая часть (глобин) и 4 % – железосодержащая простетическая группа гем. Глобиновая часть молекулы включает две одинаковые полипептидные  $\alpha$ -цепи и две цепи другого типа ( $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  или др.). Цепи гемоглобина отличаются между собой набором и порядком включения аминокислот, различное сочетание цепей образует разновидности гемоглобинов (рис. 8). Строение гема одинаково у всех типов гемоглобина, каждая из цепей содержит молекулу гема – порфирин, связанный с атомом железа. Гемоглобин может обратимо связывать и транспортировать не более четырех молекул кислорода.

В физиологических условиях в разные периоды кроветворения у человека синтезируются несколько разновидностей гемоглобина:

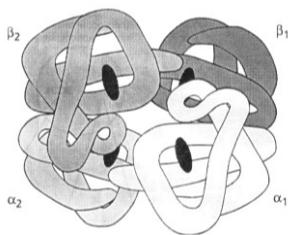


Рис. 8. Структура молекулы гемоглобина А [14]

- эмбриональные ( $\xi_2\varepsilon_2$ ,  $\alpha_2\xi_2$ ,  $\xi_2\gamma_2$ );
- **HbF** ( $\alpha_2\gamma_2$ ) – фетальный (от англ. *foetal* – плод);
- **HbA** ( $\alpha_2\beta_2$ ) – основной гемоглобин взрослых (от англ. *adult* – взрослый);
- **HbA<sub>2</sub>** ( $\alpha_2\delta_2$ ) – минорный гемоглобин взрослых.

Смена синтеза типов гемоглобина происходит во внутриутробном периоде развития и после рождения ребенка, что обеспечивается координированной экспрессией генов глобина, локализованных в 16 и 11-й хромосомах. HbF является основной формой гемоглобина плода и новорожденного, по сравнению с HbA он обладает более высокой кислородсвязывающей способностью. После рождения ребенка в эритроцитах начинает преобладать синтез HbA, и к году жизни распределение типов гемоглобина приближается к взрослому человеку (рис. 9). У взрослых HbA составляет 95–98 %, на долю HbA<sub>2</sub> приходится 2–2,5 и около 0,5–1 % составляет HbF.

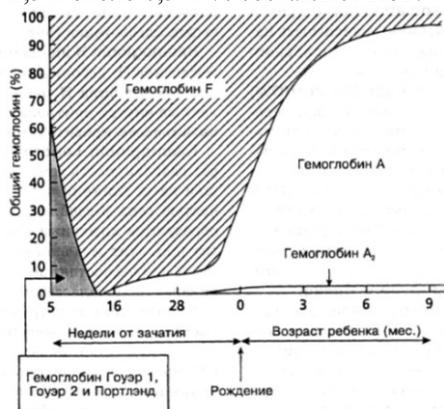


Рис. 9. Изменение синтеза различных форм гемоглобина в процессе развития ребенка [14]

Для сохранения растворимости гемоглобина необходим сбалансированный синтез разных цепей глобина, т. к. гемоглобин, состоящий из одинаковых цепей, практически нерастворим. Изменения структуры цепей глобина, их недостаточное или избыточное образование вызывают нарушение физико-химических свойств гемоглобина, преципитацию белка в эритроцитах и повреждение клеток. Нарушение первичной структуры и баланса полипептидных цепей ведет к образованию аномальных гемоглобинов и развитию гемоглобинопатий.

## Метаболизм

Метаболизм эритроцитов имеет ряд особенностей по сравнению с другими клетками и предшественниками эритроцитов, содержащими ядра, т. к. он в первую очередь направлен на обеспечение способности эритроцита обратимо связывать кислород. Зрелый эритроцит не имеет ядра, митохондрий, рибосом и в отличие от ядерных предшественников не способен к окислительному фосфорилированию, синтезу белков и липидов. Большую часть энергии клетка получает анаэробно за счет гликолиза и сохраняет ее в виде АТФ. АТФ необходима для активного транспорта через мембрану и поддержания градиента концентрации ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ , сохранения высокой пластичности формы эритроцита.

Защита эритроцита от окислителей обеспечена мощной системой восстановителей. В процессе гликолиза образуется НАДН, который используется для восстановления метгемоглобина в гемоглобин. Продукт пентозофосфатного пути метаболизма глюкозы – НАДФН – идет на восстановление глутатиона и предохраняет от окисления большую группу серосодержащих ферментов, связанных с гемоглобином и мембраной эритроцита.

В эритроцитах около 10 % глюкозы метаболизируется по пентозофосфатному пути. При окислительной стимуляции и образовании свободных радикалов кислорода под влиянием токсинов, лекарств и других соединений метаболизм глюкозы по пентозофосфатному пути возрастает в несколько раз. Недостаточность фермента Г-6-ФДГ (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы) пентозофосфатного пути в эритроцитах ведет к снижению образования восстановленного глутатиона, окислению и денатурации гемоглобина и других белков, нарушению структуры мембраны и гемолизу эритроцитов.

С течением времени начинается процесс старения эритроцитов, который обусловлен нарушением метаболизма и структуры мембраны. Снижается активность ферментов гликолиза и пентозного цикла, уменьшается образование АТФ, нарушается проницаемость ионных каналов, в клетке накапливаются ионы натрия и кальция, усиливается выход калия. В эритроцитах возрастает содержание метгемоглобина и окисленного глутатиона. Мембрана эритроцитов теряет эластичность, становится жесткой, и клетка приобретает форму сферы или эхиноцита (рис. 10).



Рис. 10. Сканирующие электронные фотографии стареющих эритроцитов: А – начало образования сфероцита; Б – дискотицы и эхиноцит (справа)

Основная масса сфероцитов застревает в синусах селезенки и фагоцитируется макрофагами. Разрушение стареющих эритроцитов происходит также в костном мозге и печени, около 10 % сфероцитов разрушаются в периферической крови. При различных патологических процессах срок циркуляции эритроцитов значительно сокращается, усиливается их гемолиз как в сосудистом русле, так и в местах физиологической гибели.

## ГЛАВА 3 НАРУШЕНИЯ ЭРИТРОПОЭЗА

Нарушения эритропоэза сопровождаются количественными (увеличение или снижение содержания эритроцитов в единице объема крови) и качественными изменениями структуры и функции эритроцитов. Проявляются в виде основных гематологических синдромов – эритроцитозов и анемий.

### **ИЗМЕНЕНИЯ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЭРИТРОЦИТОВ**

Оценка морфологических свойств эритроцитов (размера, формы, окраски, появление включений) является ключевым этапом диагностики нарушений эритропоэза. Выделяют следующие основные проявления морфологических изменений эритроцитов (табл. 1, рис. 11).

**Анизоцитоз** – появление в периферической крови эритроцитов различных размеров. В норме диаметр эритроцитов, циркулирующих в периферической крови, варьирует незначительно: около 70 % эритроцитов (нормоциты) имеют диаметр 7–7,5 мкм, 15,5 составляют микроциты (диаметр < 6,5 мкм) и 16,5 % – макроциты (диаметр > 8 мкм). Если диаметр эритроцитов > 12 мкм, их относят к мегалоцитам. Преобладание той или иной минорной фракций эритроцитов называется микро- или макроцитозом. Анизоцитоз эритроцитов служит одним из ранних признаков анемий и встречается при многих формах. Как правило, степень выраженности анизоцитоза соответствует тяжести анемии.

**Пойкилоцитоз** – изменение формы эритроцитов. Оно может быть вызвано различными причинами и сопровождается нарушениями структуры мембраны, гемоглобина, метаболизма эритроцитов. Обычно сочетается с анизоцитозом и наблюдается при тяжелых анемиях. При некоторых наследственных анемиях развиваются характерные изменения формы эритроцитов, что отражено в названии этих форм патологии эритропоэза (сфероцитоз, овалоцитоз и др.).

**Гипо- и гиперхромия** – изменение окраски эритроцитов.

**Гипохромные эритроциты** окрашены бледно, имеют широкое просветление в центре и выглядят как кольцо (анулоциты). Гипохромия характерна для дефицита железа, нарушений синтеза гема, что ведет к уменьшению среднего содержания гемоглобина в эритроцитах. Может быть следствием как недостаточного насыщения гемоглобином нормальных по объему эритроцитов, так и уменьшения объема эритроцитов.

**Гиперхромные эритроциты** окрашены интенсивно, их гиперхромия всегда сочетается с макроцитозом и связана с увеличением объема эритроцитов, а не с повышением насыщения гемоглобином. Гиперхромия типична для макроцитов и мегалоцитов.

**Анизохромия** – неравномерная интенсивность окраски эритроцитов. Может наблюдаться в отдельном эритроците при нарушениях синтеза гемоглобина, а также варьировать у различных эритроцитов при многих формах

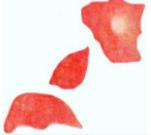
анемий. При усиленной регенерации костного мозга могут появляться молодые эритроциты – полихроматофилы, утратившие ядро, но сохранившие остатки базофильной субстанции, окрашенные в различные оттенки серо-сиреневого цвета.

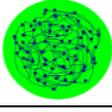
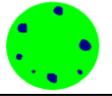
Таблица 1

**Аномалии морфологии эритроцитов [13]**

Название клетки	Вид при микроскопии	Описание	Причины изменений
Эритроцит (нормоцит)		Круглой формы, диаметр 7–7,5 мкм, бледнее в центре	Выявляются у здоровых людей и при нормохромной анемии
Полихроматофил (незрелый эритроцит)		Цитоплазма серо-сиреневого цвета, СрОЭ увеличен	Усиленная регенерация красного ростка костного мозга
<b>Изменение размеров, формы и окраски эритроцитов</b>			
Макроцит		Диаметр > 8 мкм, бледный участок в центре отсутствует, СрОЭ увеличен	Дефицит витамина В <sub>12</sub> , фолиевой кислоты, цирроз печени, алкоголизм, рак желудка, терапия цитостатиками и иммунодепрессантами
Макроцит (мегалоцит)		Диаметр > 12 мкм, просветление в центре отсутствует, СрОЭ увеличен	Мегалобластные анемии, обусловленные дефицитом витамина В <sub>12</sub> и фолиевой кислоты
Микроцит гипохромный		Диаметр < 6,5 мкм, при дефиците железа гипохромн, имеет просветление в центре, СрОЭ уменьшен	Железодефицитная анемия, талассемия
Анулоцит		Микроцит в виде пустого кольца	Тяжелый дефицит железа
Микросфероцит		Диаметр 4–6 мкм, имеет форму шара, нет просветления в центре, СрОЭ уменьшен, СКГЭ повышена	Наследственный микросфероцитоз, приобретенные гемолитические анемии
Стоматоцит (рогообразная клетка)		Имеет центральное просветление в форме узкой полоски, по форме напоминает рот	Наследственный стоматоцитоз, приобретенные гемолитические анемии, тяжелые заболевания печени
Овалоцит (эллиптоцит)		Имеет форму овала, без просветления в центре	Наследственный овалоцитоз, талассемия, тяжелые железодефицитные и мегалобластные анемии

Продолжение таблицы 1

Эхиноцит (шишковидная, зубчатая клетки)		Шипы одинаковых размеров на поверхности клетки	Недостаточность пируваткиназы в «старых» эритроцитах, уремия, рак желудка
Акантоцит (шпорообразная клетка)		Выпячивания на поверхности эритроцита различной величины	Наследственный акантоцитоз, тяжелые заболевания печени, алкоголизм
Пойкилоциты		Разнообразная форма эритроцитов	По сравнению с анизоцитозом является более поздним признаком многих анемий средней тяжести и тяжелых
Надкусанная клетка		Разновидность пойкилоцита	Недостаточность Г-6-ФДГ эритроцитов, нестабильность гемоглобина. Образуются после удаления селезенки
Шистоциты (фрагменты эритроцитов)		Обломки эритроцитов различной величины и формы	Тяжелые гемолитические анемии, ДВС-синдром, уремия
Дакриоцит (слезоподобная клетка)		Эритроциты в виде капель	Миелофиброз, талассемия, токсические гепатиты
Серповидный эритроцит (дрепаноцит)		Эритроциты в виде серпов, полулуний	Серповидноклеточная анемия
Мишеневидный эритроцит (кодоцит, или колоколоподобная клетка)		Эритроцит с центральным скоплением гемоглобина в центре в виде мишени	Талассемия, тяжелая железодефицитная и серповидноклеточная анемии, заболевания печени, спленэктомия
<b>Внутриклеточные включения в эритроцитах при окраске по Райту</b>			
Тельце Жолли		Остаток ядра в виде 1–3 базофильных включений	Мегалобластные анемии, отравление гемолитическими ядами, спленэктомия
Кольцо Кабо		Остаток ядерной оболочки красного цвета в виде восьмерки, кольца	Мегалобластные, метапластические анемии, отравление солями тяжелых металлов
Базофильная зернистость (пунктация)		Зернистость темносинего цвета различной величины	Инттоксикация свинцом и другими тяжелыми металлами, алкоголем, лекарственными препаратами
Оксифильный нормоцит		Последняя стадия дифференцировки эритроцита перед удалением ядра	Гемолитический криз, острая постгеморрагическая анемия, мета- и апластические анемии

Суправитальная окраска			
Ретикулоцит		В цитоплазме видны базофильные зернисто-нитчатые структуры	Усиленная регенерация костного мозга при острой постгеморрагической анемии, гемолитическом кризе
Тельца Гейнца		Включения, расположенные по периферии эритроцитов	Недостаточность Г-6-ФДГ эритроцитов, нестабильность гемоглобина и другие гемолитические анемии, действие окислителей гемоглобина

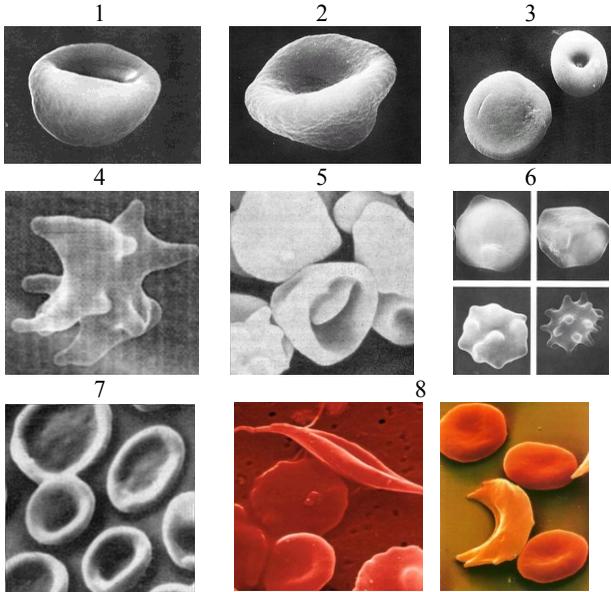


Рис. 11. Сканирующие электронные фотографии аномальных эритроцитов: 1 – стоматоцит, 2 – кодоцит, 3 – лептоцит (плоский эритроцит) и микростоматоцит, 4 – акантоцит, 5 – пойкилоциты при талассемии, 6 – образование эхиноцита, 7 – гипохромные эритроциты, 8 – серповидные эритроциты

#### Внутриклеточные включения:

- **тельца Жолли** – остатки ядра в виде 1–3 круглых глыбок сине-фиолетового цвета;
- **кольца Кабо (Кэбота)** – остатки ядерной оболочки в виде тонкого красно-фиолетового кольца, восьмерки. Появляются в результате нарушения созревания ядра, типичны для мегалобластных анемий;
- **базофильная зернистость (пунктация)** выявляется при обычной окраске в виде темно-синих гранул. Характерна для отравлений солями тяжелых металлов, встречается при мегалобластных и сидеробластных анемиях;
- **тельца Гейнца** – включения, образованные из денатурированного гемоглобина, которые выявляются специальными методами прижизненной ок-

раски, появляются при действии окислителей гемоглобина, гемолитических ядов, дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов;

- **сидероциты** – эритроциты с мелкими гранулами включений ферритина и гемосидерина (метаболиты железа), в норме составляют в периферической крови до 1 %. Ядросодержащие предшественники эритроцитов с такими включениями, которые находятся в костном мозге, называются **сидеробластами** и составляют в норме 20–40 % нормобластов.

Важными показателями состояния эритропоэза, свидетельствующими об усилении процессов регенерации, являются повышенное поступление созревающих безъядерных и выход в периферическую кровь ядерных предшественников эритроцитов. Эти клетки относят к регенеративным формам эритроцитов.

**Ретикулоцитозом** называют увеличение содержания ретикулоцитов в периферической крови выше нормы; **полихроматофилия** – увеличение количества полихроматофилов; **нормобластоз** – появление ядерных гемоглобинсодержащих предшественников эритроцитов (полихроматофильных и оксифильных нормобластов).

Ретикулоцитоз, полихроматофилия и нормобластоз в случае хорошей способности костного мозга к регенерации предшествуют повышению количества эритроцитов и наблюдаются после острой кровопотери, гемолитических кризов, эффективного лечения анемий, вызванных угнетением эритропоэза. Однако стойкий ретикулоцитоз без последующего увеличения количества эритроцитов при анемиях, нормобластоз при миелопролиферативных заболеваниях могут быть признаками глубокого нарушения эритропоэза или вымывания незрелых эритроцитов в результате раздражения костного мозга метастазами опухолей.

### Цветовой показатель

О степени насыщения эритроцитов гемоглобином судят по цветовому показателю (ЦП), имеющему важное диагностическое значение для определения нормо-, гипер- и гипохромии. С учетом принятых физиологических колебаний содержания эритроцитов и гемоглобина в норме ЦП составляет 0,85–1,05. Для вычисления ЦП можно пользоваться сокращенной формулой:

$$\text{ЦП} = \frac{\text{Нб больного г/л}}{\text{Нб здорового г/л}} : \frac{\text{Эр. больного} \cdot 10^{12}}{\text{Эр. здорового} \cdot 10^{12}} .$$

Если Нб здорового составляет 150 г/л, количество эритроцитов здорового –  $4,5 \times 10^{12}$ , количество эритроцитов больного можно обозначить  $a \times 10^{12}$ , то

$$\text{ЦП} = \frac{\text{Нб больного} \times 4,5 \cdot 10^{12}}{150 \times a \cdot 10^{12}} = \frac{4,5 \times \text{Нб}}{150 \times a} = \frac{4,5 \times \text{Нб}}{1,5 \times a \cdot 10^2} = \frac{3 \times \text{Нб}}{a \cdot 10^2} .$$

Таким образом, ЦП больного по сокращенной формуле равен утроенному содержанию гемоглобина, деленному на две первые цифры количества эритроцитов больного и умноженному на сто.

С помощью автоматических цитометров при анализе крови (табл. 2) измеряют и подсчитывают такие показатели, как **эритроцитарные индексы**: средний объем клеток (СрОЭ), среднее содержание гемоглобина в эритроците (ССГЭ) и среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците (СКГЭ).

Таблица 2

### Эритроцитарные индексы

Индекс	Формула
Средний объем эритроцита (СрОЭ) *	$\frac{\text{Гематокрит (л/л)} \times 1000}{\text{Кол-во эритроцитов} (\times 10^{12}/\text{л})}^*$
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (ССГЭ)	$\frac{\text{Гемоглобин (г/л)}}{\text{Кол-во эритроцитов} (\times 10^{12}/\text{л})}^*$
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (СКГЭ)	$\frac{\text{Гемоглобин (г/л)}^*}{\text{Гематокрит (л/л)}}$

Примечание: \* – показатель измеряется автоматическим счетчиком.

Показатель СрОЭ используется для классификации анемий (микроцитарные, нормоцитарные и макроцитарные). Он также важен для оценки гипопролиферативных анемий с низким содержанием эритроцитов в периферической крови.

ССГЭ, как правило, коррелирует с величиной СрОЭ. СКГЭ снижена при микроцитарных анемиях, связанных с дефицитом железа, и повышена при гемолитических анемиях.

## ЭРИТРОЦИТОЗЫ

Эритроцитозом называется увеличение количества эритроцитов и гемоглобина в единице объема крови. Физиологические эритроцитозы развиваются у новорожденных, при физической нагрузке, эмоциональном стрессе, у жителей высокогорных районов как адаптационная реакция к гипоксии. Эритроцитозы, развивающиеся при различных патологических процессах, по механизму развития могут быть относительными и абсолютными.

**Относительные эритроцитозы** (гемоконцентрационные, или ложные) возникают при уменьшении объема плазмы и сгущении крови без усиления эритропоэза и увеличения эритроцитарной массы. Основными причинами ложного эритроцитоза являются обезвоживание организма (профузные поносы, рвота, усиленное потоотделение) и задержка жидкости в межклеточном пространстве (отек легких, ожоговый шок, сердечно-сосудистая недостаточность, артериальная гипертензия). Показатель гематокрита, отражающий соотношение плазмы и форменных элементов крови, позволяет судить о сгущении крови.

**Абсолютные эритроцитозы** характеризуются увеличением массы циркулирующих эритроцитов. Развиваются при усилении эритропоэза под влиянием гипоксии, избыточной продукции эритропоэтина или независимой от эритропоэтина активации эритропоэза. Выделяют *первичные* и *вторичные* абсолютные эритроцитозы. К первичным относят опухолевые заболевания системы кроветворения с доброкачественным клиническим течением. Развитие эритроцитоза связано с клональными нарушениями предшественников

эритроцитов и не вызвано усиленной выработкой эритропоэтина. Такие эритроцитозы характерны для наследственной эритремии, которая проявляется только эритроцитозом, и болезни Вакеза (истинная полицитемия) – миелопролиферативное заболевание с усиленной продукцией не только эритроцитов, но и других клеток крови (см. гл. 6).

Вторичные эритроцитозы встречаются чаще и являются симптомом заболеваний других органов и систем.

Тканевая гипоксия, стимулирующая секрецию эритропоэтина, является самой частой причиной вторичных эритроцитозов, которые развиваются как компенсаторная реакция:

- при хронической дыхательной недостаточности (пневмосклероз, хроническая пневмония, эмфизема легких, синдром ночного апноэ);
- при сердечно-сосудистой недостаточности (врожденные и приобретенные пороки сердца и др.);
- при длительном отравлении (анилиновыми красителями, нитробензолом, нитратами, фосфором, окисью углерода, никотином), сопровождающимся образованием мет-, сульфо- и карбоксигемоглобина).

Повышенная секреция эритропоэтина наблюдается при заболеваниях почек (поликистоз, гидронефроз, гипернефрома и др.), а также эритропоэтинпродуцирующих опухолях различной локализации (гепатома, фибромиома матки, аденома гипофиза, феохромоцитомы и др.), избытке андрогенов.

Эритроцитозы часто сопровождаются симптомами, обусловленными увеличением объема циркулирующей крови и ее сгущением (артериальная гипертензия, головная боль, нарушения зрения, тромбоз мелких сосудов, предрасположенность к развитию инсульта, ишемической болезни сердца).

---

## АНЕМИИ

---

**Анемия** (малокровие, бескровие) – патологическое состояние, характеризующееся уменьшением содержания гемоглобина и/или эритроцитов в единице объема крови, часто сопровождающееся их качественными изменениями. Анемией считают снижение содержания гемоглобина в крови < 140 г/л или гематокрита < 42 % у взрослых мужчин, Hb < 120 г/л или гематокрита < 37 % у взрослых женщин.

Анемия является самой распространенной формой патологии системы крови. Может быть самостоятельным заболеванием, когда первичным является нарушение гемопоэза, а также важным звеном в развитии и проявлении болезней печени, пищеварительной, эндокринной систем, инфекционных, онкологических и других заболеваний.

При анемии уменьшается доставка кислорода к тканям, что вызывает нарушение окислительных процессов и развитие гипоксии. Клинические проявления гипоксии зависят от степени выраженности анемии и скорости ее развития. В случаях слабой или умеренной анемии яркая симптоматика часто отсутствует, она может быть обнаружена случайно при анализе крови. При быстром развитии анемии и тяжелой хронической анемии компенсаторно-приспособительные механизмы выражены недостаточно, что проявляется

выраженными клиническими симптомами. В первую очередь от гипоксии нарушается деятельность центральной нервной и сердечно-сосудистой систем. Больные с анемией жалуются на усталость, быструю утомляемость, слабость, головокружение, шум в ушах. Тяжелая анемия сопровождается потерей аппетита, расстройствами пищеварения, ухудшением памяти, нарушениями сна и концентрации внимания. Может развиваться острая коронарная недостаточность, а при хронической анемии – дистрофия миокарда.

Основные симптомы анемии, выявляемые при осмотре больного: бледность кожи и слизистых оболочек, тахикардия. Для железодефицитных анемий характерны трофические расстройства, проявляющиеся сухостью кожи, выпадением волос, ломкостью ногтей и другими симптомами. При дефиците витамина В<sub>12</sub> развиваются нарушения в желудочно-кишечном тракте и нервной системе, для острых гемолитических анемий типично развитие желтухи, хронические гемолитические анемии сопровождаются спленомегалией (увеличением селезенки).

В ответ на гипоксию и накопление недоокисленных продуктов обмена веществ в организме развивается комплекс срочных и долговременных компенсаторно-приспособительных реакций, направленных на обеспечение физиологической потребности тканей в кислороде. Возрастают частота дыхания, сердечных сокращений, минутного объема крови, скорости кровотока. Эритроциты выбрасываются из депо крови, происходит перераспределение крови, что способствует усилению кровоснабжения жизненно важных органов (мозга, сердца) за счет спазма периферических сосудов и уменьшения снабжения кровью кожи, поперечно-полосатых мышц (централизация кровотока). Активируется гликолиз, его промежуточный продукт 2,3-дифосфоглицериновая кислота (2,3-ДФГ) снижает сродство гемоглобина к кислороду. Накопление 2,3-ДФГ, ацидоз, увеличение рСО<sub>2</sub> вызывают сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо и усиленное поступление кислорода в ткани. Гипоксия стимулирует продукцию эритропоэтина почками и усиливает образование новых эритроцитов.

### **Классификация анемий**

В основу классификаций анемий положено несколько признаков. Базовой является классификация анемий, основанная на механизме их развития с учетом этиологических факторов (этиопатогенетический принцип), разработанная Г. А. Алексеевым, И. А. Кассирским и дополненная Л. И. Идельсоном. Согласно этой классификации выделяют следующие три основные группы анемий:

**1. Постгеморрагические** (вследствие кровопотери):

- острые;
- хронические.

**2. Обусловленные нарушенным кровообразованием:**

- железодефицитные;
- железонасыщенные, связанные с нарушением синтеза и утилизации порфиринов (sideroachrestические или sideroblastные);

- анемии при хронических заболеваниях;
- В<sub>12</sub>- и фолиеводефицитные и В<sub>12</sub>-ахрестические, связанные с нарушениями синтеза ДНК и РНК (мегалобластные);
- гипо- и апластические, связанные с угнетением пролиферации клеток костного мозга;
- метапластические, связанные с замещением красного костного мозга опухолевыми клетками.

### 3. Гемолитические (вследствие усиленного кроверазрушения):

наследственные:

- эритроцитопатии: микросфероцитоз, эллиптоцитоз, стоматоцитоз и др.;
  - энзимопатии: дефицит Г-6ФДГ, пируваткиназы и других ферментов;
  - гемоглинопатии: серповидноклеточная анемия, талассемия и др.;
- приобретенные в результате действия антител, гемолизинов и других повреждающих факторов.

В приведенной классификации представлены наиболее распространенные формы анемий, в скобках даны синонимы названий. Классификации анемий, как и других заболеваний, постоянно уточняются и дополняются. В основе развития многих анемий лежит не один, а несколько патогенетических механизмов и их можно отнести к разным группам. Так, хроническая постгеморрагическая анемия по механизму развития относится к железodefицитным анемиям, при талассемии (наследственная гемолитическая анемия) важную роль играет дефицит железа. Новые сведения о молекулярно-генетических, биохимических, иммунологических механизмах нарушений регуляции кроветворения при болезнях системы крови со временем находят свое место в обновленных классификациях.

Анемии также классифицируют:

- **по цветовому показателю:**

нормохромные (ЦП = 0,85–1,05, СКГЭ = 300–380 г/л);

гипохромные (ЦП < 0,85, СКГЭ < 300 г/л);

гиперхромные (ЦП > 1,1, СКГЭ > 380 г/л);

- **по размеру эритроцитов** в зависимости от величины среднего диаметра (СДЭ) и среднего объема эритроцитов (СрОЭ):

нормоцитарные (СДЭ – 7,2–7,5 мкм, СрОЭ – 80–100 мкм<sup>3</sup>);

микроцитарные (СДЭ < 6,5 мкм, СрОЭ < 80 мкм<sup>3</sup>);

макроцитарные (СДЭ > 8,0 мкм, СрОЭ > 100 мкм<sup>3</sup>);

- **по способности костного мозга к кроветворению** (оценивается по количеству ретикулоцитов в периферической крови):

гипорегенераторные (со сниженной способностью костного мозга к регенерации, ретикулоцитов менее 1–2 % или они отсутствуют при наличии анемии);

регенераторные (количество ретикулоцитов повышено умеренно);

гиперрегенераторные (количество ретикулоцитов повышено до 20–30 % и более);

- **по типу кроветворения:**

нормобластические;

мегалобластические;

- по степени тяжести в зависимости от уровня гемоглобина:  
 легкой степени (110–90 г/л);  
 средней тяжести (< 90 = 70 г/л);  
 тяжелая (< 70 г/л).

## Этиология, патогенез и картина крови распространенных форм анемий

### Анемии вследствие кровопотерь

#### Острая постгеморрагическая анемия

**Этиология.** Быстрая потеря значительного количества крови в результате внешнего или внутреннего кровотечения различной этиологии.

**Патогенез.** Нарушения связаны с уменьшением объема циркулирующей крови (гиповолемией) и гипоксией. В ответ на кровопотерю включаются механизмы компенсации, выраженность и характер которых зависят от величины, скорости потери крови, возраста и состояния организма. Гипоксия стимулирует выработку эритропоэтина почками, что ведет к усиленному эритропоэзу и поступлению в кровь молодых форм эритроцитов. Небольшие (10–15 % объема циркулирующей крови) медленные кровопотери обычно компенсируются полностью. Быстрая потеря 30 % и медленная 50 % объема крови являются критическими и приводят к развитию геморрагического шока.

**Картина крови** зависит от тяжести кровопотери, выраженности компенсаторных реакций и изменяется со временем. В ранний период (на 1–2-е сут. после потери крови) количество эритроцитов и гемоглобина может существенно не снижаться из-за уменьшения объема циркулирующей крови. На 2–3-й день после кровотечения в результате поступления тканевой жидкости в сосудистое русло развивается нормохромная анемия. На 5–7-е сут. ретикулоцитоз достигает максимума, появляются полихроматофилы, ядросодержащие нормоциты, наблюдается умеренный нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево. Если компенсаторные возможности костного мозга выражены хорошо, на протяжении 2–3 недель количество форменных элементов полностью восстанавливается. При недостаточном восполнении потери железа анемия может приобретать гипохромный характер.

### Анемии вследствие нарушенного кровообразования

**Железодефицитные анемии** составляют около 80 % случаев всех анемий и значительно чаще встречаются у женщин, чем у мужчин. Высокую предрасположенность к дефициту железа имеют дети, подростки и женщины детородного возраста. Явный и скрытый дефицит железа отмечается почти у 60 % женщин земного шара. В европейских странах частота железодефицитной анемии составляет 7–11 %, латентный дефицит железа наблюдается у 25–50 % женщин репродуктивного возраста и детей в возрасте до 3 лет. В некоторых развивающихся странах эти показатели достигают 70–90 %.

**Этиология.** Основной фактор, вызывающий развитие железодефицитной анемии, – дисбаланс между потребностями организма и поступлением железа с пищей (рис. 12). Железо всасывается в верхних отделах тонкого кишечника и транспортируется с помощью плазменного белка трансферрина,

который связывается со специфическим рецептором клеточной мембраны и поглощается клетками. В организме взрослого человека 60–70 % железа входит в состав гема гемоглобина, 20–25 % депонируется в виде ферритина и гемосидерина (в печени, костном мозге, селезенке), 5–10 % включены в миоглобин мышц, 1 % входит в состав гемсодержащих ферментов. При низком внутриклеточном уровне депонированного железа синтез трансферринового рецептора усиливается, а ферритина подавляется.

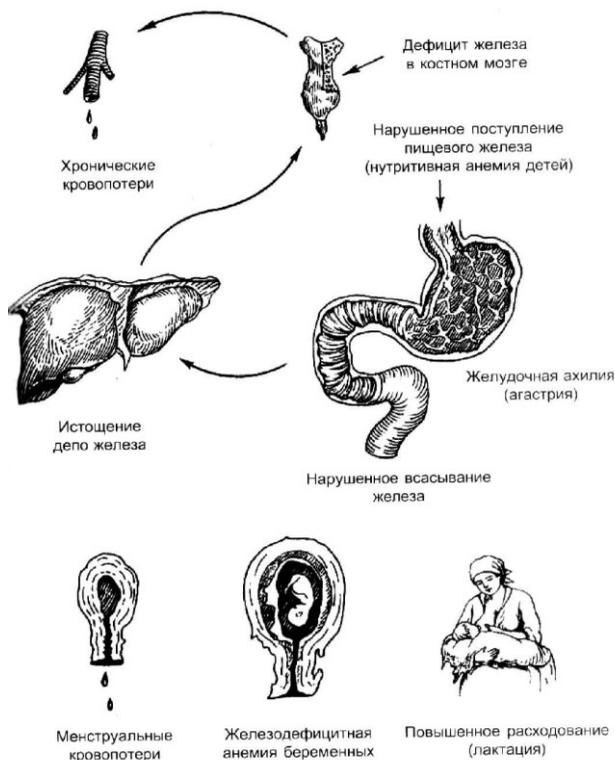


Рис. 12. Причины развития железодефицитных анемий [9]

Для большинства мужчин и женщин причиной дефицита железа является **хроническая кровопотеря** из желудочно-кишечного тракта при геморрое, язвенной болезни, опухолях, маточных, почечных, легочных, носовых и других кровотечениях. Даже небольшая ежедневная потеря (1–2 мл) крови в сочетании с несбалансированной диетой может привести к недостатку железа.

Причинами **нарушения всасывания железа** могут стать хронические энтеропатии, резекция желудка и участка тонкой кишки.

**Недостаточное поступление железа с пищей** у взрослых и детей является важнейшей причиной высокой частоты железодефицитных анемий в развивающихся странах. В экономически развитых странах у взрослых де-

фициту железа способствуют углеводная диета и недостаток микроэлементов в воде и пище (меди, марганца, кобальта); у новорожденных, особенно недоношенных, – недостаток железа у матери во время беременности; у детей – искусственное вскармливание коровьим молоком.

**Повышенная потребность в железе** имеется при быстром росте в детском и подростковом возрасте, особенно у девочек в период полового созревания (ювенильный хлороз), при интенсивных физических нагрузках, у женщин – при беременности, родах, лактации.

**Патогенез.** Развитию анемии предшествует длительный период латентного дефицита железа (истощение депо железа в органах и тканях, уменьшение количества сывороточного транспортного железа, железа гемосодержащих ферментов). Нарушение синтеза гема, гемоглобинизации эритроцитов и клинические проявления анемии развиваются позже.

Дефицит железа проявляется гипохромной анемией, снижением синтеза миоглобина, что сопровождается миастенией, изменениями клеточного метаболизма и дистрофическими процессами в органах и тканях в результате нарушения активности железосодержащих ферментов и синтеза коллагена.

Анемия развивается медленно, поэтому часто она протекает бессимптомно. Клиническая картина выраженной железодефицитной анемии включает неспецифические проявления анемического синдрома, обусловленные гипоксией (слабость, бледность кожных покровов, одышка, тахикардия, повышенная утомляемость). Специфические проявления дефицита тканевого железа называются сидеропеническим синдромом, который выражается трофическими расстройствами (сухость и трещины кожи, ломкость ногтей, волос, сглаженность сосочков языка, затруднение глотания сухой пищи), извращением вкуса и обоняния.

**Картина крови.** Классическая железодефицитная анемия является микроцитарной и гипохромной (см. гемограмму 1, Приложение – рис. 33). Число эритроцитов снижается в меньшей степени, чем содержание гемоглобина в эритроцитах, и может быть даже нормальным. Цветовой показатель (0,6 и ниже) и эритроцитарные индексы значительно снижены. Микроцитоз предшествует гипохромии. При тяжелой анемии выражены гипохромия (анулоциты), микроцитоз, анизо- и пойкилоцитоз эритроцитов. Нередки нейтропения (в результате уменьшения железосодержащих ферментов в лейкоцитах), тромбоцитопения (чаще у детей), возможен тромбоцитоз (чаще у взрослых на фоне кровопотери). Количество ретикулоцитов обычно в норме, временный ретикулоцитоз может быть при выраженной кровопотере или приеме препаратов железа. СОЭ незначительно ускорена. Снижены показатели обмена железа – содержание железа в сыворотке крови до 2,0–2,5 мкмоль/л (в норме составляет 9–30 мкмоль/л), степень насыщения трансферрина железом и содержание ферритина.

### **Анемия при хронических заболеваниях (АХЗ)**

АХЗ занимает второе место по частоте после железодефицитных анемий. У людей пожилого возраста она составляет 30–50 % от всех анемий.

Сопровождает хронические воспалительные заболевания инфекционной и неинфекционной природы (ревматоидный артрит, остеомиелит, туберкулез, болезни почек, злокачественные новообразования).

**Этиология и патогенез.** При АХЗ нарушаются использование запасов железа и продукция эритроцитов костным мозгом, железо накапливается в макрофагах и в недостаточном количестве поступает к предшественникам эритроцитов. Патогенез АХЗ сложен, в механизме развития анемии играют роль несколько факторов:

- нарушение обмена железа в результате его перераспределения в клетки макрофагальной системы, активированной воспалением или опухолевым процессом (с участием цитокинов ИЛ-1, ФНО $\alpha$ , ИЛ-6, интерферонов);
- снижение чувствительности эритроидных предшественников к эритропоэтину;
- ингибиции активности эритропоэтина токсическими веществами;
- снижение скорости созревания эритроцитов и длительности жизни, усиление гемолиза.

Для АХЗ типичен нормальный или повышенный запас железа в клетках макрофагальной системы и снижение его количества в эритроидных предшественниках. При осложнении основного заболевания ДВС-синдромом из-за кровопотери присоединяются дефицит железа и гемолиз эритроцитов.

В клинической картине преобладают симптомы основного заболевания, проявления анемического синдрома и гипоксии наблюдаются при значительном снижении гемоглобина.

**Картина крови.** В начале болезни развивается умеренная нормохромная нормоцитарная анемия, содержание гемоглобина составляет 70–110 г/л. По мере прогрессирования основного заболевания нарастает гипохромия и микроцитоз. Ретикулоциты в норме или незначительно снижены, СОЭ ускорена. Содержание в сыворотке крови железа и ферритина повышено, что позволяет дифференцировать анемию при хронических заболеваниях от железодефицитной анемии.

#### **Железонасыщенная анемия (sideroахрестическая, siderобластная)**

Группа наследственных и приобретенных анемий, при которых нарушен синтез гема.

**Этиология и патогенез.** При наследственных формах (Х-сцепленный рецессивный и аутосомно-рецессивный тип наследования) генетически детерминировано нарушение активности ферментов и коферментов, участвующих в синтезе гема, что приводит к уменьшению образования протопорфиринов, снижению связывания железа и содержанию гемоглобина в эритроцитах.

Приобретенные формы возникают при длительном применении противотуберкулезных препаратов, обладающих антагонистическим действием по отношению к пиридоксину, при свинцовом отравлении в результате блокирования свинцом сульфгидрильных групп гемсинтетазы, хронической алкогольной интоксикации.

Нарушение синтеза гема ведет к образованию гипохромных эритроцитов с низким содержанием гемоглобина. Неиспользованное для синтеза гема железо поступает в депо и откладывается в органах и тканях, вызывая гемосидероз и дистрофические изменения печени, миокарда, поджелудочной железы, кожи.

**Картина крови.** Анемия различной степени тяжести. Количество эритроцитов снижается в меньшей степени, чем Hb, ЦП – 0,6–0,4.

Выраженная гипохромия, анизоцитоз, пойкилоцитоз эритроцитов. При свинцовом отравлении появляется грубая базофильная пунктация в эритроцитах. Повышено количество эритроидных клеток с запасами железа в эритроцитах периферической крови (siderocytes) и нормобластах костного мозга (sideroblastы). В отличие от железодефицитной анемии содержание железа в сыворотке крови в норме или увеличено.

### **В<sub>12</sub>-и фолиеводефицитные анемии (мегалобластные)**

Обширная группа анемий, общим признаком которых является нарушение эритропоэза по мегалобластическому типу. В Европе и США чаще наблюдаются анемии вследствие дефицита витамина В<sub>12</sub> (кобаламина), особенно у пожилых людей из-за снижения его всасывания. Фолиеводефицитные анемии встречаются реже и в основном у людей молодого и среднего возраста. В европейских странах и США комбинированный дефицит витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты встречается редко, в тропических странах эти анемии широко распространены из-за белкового голодания и высокой заболеваемости энтеритами.

### **В<sub>12</sub>-дефицитная анемия**

Витамин В<sub>12</sub> (внешний антианемический фактор Кастла) поступает в организм с животной пищей (рис. 13) и образует комплекс с высокоаффинным белком желудочного секрета транскобаламином I (R-белок). Вместе с другим белком – гастромукопротеином, вырабатываемым париетальными клетками желудка (внутренний антианемический фактор Кастла), он поступает в двенадцатиперстную кишку, где под действием панкреатических протеаз R-белок распадается. Витамин В<sub>12</sub> связывается гастромукопротеином и всасывается в тонком кишечнике с участием мембрансвязанного рецептора к гастромукопротеину. Транспорт поступившего в кровь витамина В<sub>12</sub> в органы и ткани обеспечивается транскобаламином II. Основным депо кобаламина является печень.

В организме человека содержится 2–5 мг кобаламина, ежедневные физиологические потери незначительны и в случае прекращения поступления его запасов может хватить на 2–3 года.

**Этиология.** Экзогенная недостаточность витамина В<sub>12</sub> встречается редко (строгая растительная диета, исключая продукты животного происхождения у вегетарианцев).

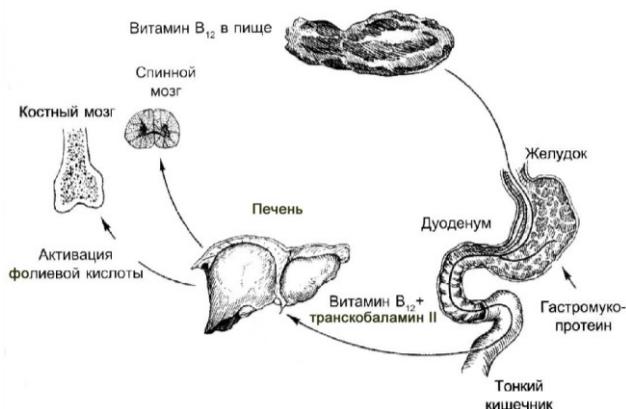


Рис. 13. Обмен витамина  $B_{12}$  [9]

### **Причины эндогенной недостаточности:**

- нарушение всасывания витамина  $B_{12}$ , вызванное угнетением секреции или отсутствием гастромукопротеина при атрофическом гастрите, резекции, раке фундального отдела желудка, токсическом действии высоких доз алкоголя, наследственном дефекте синтеза гастромукопротеина и других кобальминсвязывающих компонентов;
- нарушение всасывания витамина  $B_{12}$  в кишечнике при резекции кишечника, энтеритах, заболеваниях поджелудочной железы;
- конкурентное поглощение витамина в кишечнике при гельминтозах (инвазия широким лентецом), дисбактериозе (чрезмерное размножение микрофлоры);
- повышенная потребность во время беременности в витамине  $B_{12}$  и других гемопоэтических факторах, необходимых для кроветворения плода.

**Патогенез.** Различают две коферментные формы витамина  $B_{12}$ : метилкобаламин и дезоксиаденозилкобаламин. Метилкобаламин участвует в синтезе ДНК, РНК и необходим для кроветворения. Служит коферментом для синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований нуклеиновых кислот, катализирует переход фолиевой кислоты в активную форму, участвующую в образовании тимидина ДНК. В результате недостатка ДНК нарушается деление и созревание клеток, в первую очередь, в костном мозге в эритроидном ростке. Наблюдается смешанное нормо- и мегалобластическое кроветворение. Клетки красного ряда избыточно растут, не утрачивая ядра, образуются мегалобласты, которые часто не дозревают до мегалоцитов и гемолизуются в костном мозге. Преобладают эритроидные клетки на стадии базофильных и полихроматофильных элементов, костный мозг при микроскопии выглядит синим. Также замедляется лейко- и тромбоцитопозэ.

Второй кофермент – дезоксиаденозилкобаламин – участвует в метаболизме жирных кислот и синтезе миелина. При его недостатке нарушается пе-

реход метилмолонил-КоА в сукцинилмолонил-КоА и накапливается токсичная для нервной системы метилмалоновая кислота, которая угнетает метаболизм жирных кислот. Это ведет к дефектам синтеза миелина и демиелинизации участков головного, спинного мозга и периферических нервов, что сопровождается характерными неврологическими симптомами.

**Классической формой тяжелой В<sub>12</sub>-дефицитной анемии является анемия при болезни Аддисона–Бирмера**, известная с XIX в. как злокачественная (пернициозная), т. к. до начала XX в. не была известна причина этой анемии; она считалась неизлечимой болезнью.

**Анемия характеризуется триадой симптомов:**

- нарушением кроветворения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения);
- атрофическими изменениями слизистой желудочно-кишечного тракта (атрофический гастрит, глоссит, эзофагит);
- изменениями со стороны нервной системы (фуникулярный миелоз – дегенерация задних и боковых столбов спинного мозга, невриты, психозы в тяжелых случаях).

Пернициозная анемия развивается постепенно в результате аутоиммунного гастрита, характеризующегося атрофией париетальных клеток желудка, отсутствием секреции гастромукопротеина и соляной кислоты (ахлоргидрией). Антитела к париетальным клеткам желудка обнаружены у 90 % больных, в 60 % случаев выявлены антитела к гастромукопротеину. Обычно болеют люди среднего и пожилого возраста, имеется генетическая предрасположенность и связь с другими аутоиммунными заболеваниями.

Другие В<sub>12</sub>-дефицитные анемии относят к симптоматическим, сопровождающим основное заболевание. В случае резекции желудка или кишечника анемия развивается обычно через несколько лет после нарушения всасывания, т. к. значительные запасы кобаламина истощаются медленно.

**Картина крови.** Анемия мегалобластическая, гиперхромная, макроцитарная (см. гемограмму 2, Приложение – рис. 33). Количество эритроцитов падает в большей степени, чем содержание гемоглобина, ЦП > 1,1. В мазке крови анизоцитоз, пойкилоцитоз, макроцитоз. Характерно появление гиперхромных эритроцитов-макроцитов (СД эритроцитов > 8,5 мкм, СрОЭ > 100–110) и мегалоцитов – большие эритроциты без просветления в центре (СД > 12 мкм) с остатками ядра (тельца Жолли, кольца Кабо), базофильной зернистостью. Количество ретикулоцитов, как правило, снижено. Умеренная лейкопения (нейтропения) с полисегментированными нейтрофилами и тромбоцитопения, СОЭ ускорена.

**В<sub>12</sub>-ахрестическая анемия**

**Этиология и патогенез.** При В<sub>12</sub>-ахрестической анемии выработка внутреннего антианемического фактора и всасывание кобаламина не нарушены, отсутствуют изменения со стороны нервной системы. Развитие анемии связано с нарушением метаболизма одного из двух коферментов – метилкобаламина. В результате костный мозг не способен утилизировать гемопоэти-

ческие вещества и возникает неэффективный мегалобластический эритропоэз. Картина крови как при В<sub>12</sub>-дефицитной анемии.

### **Фолиево-дефицитная анемия**

**Этиология и патогенез.** Основным источником фолиевой кислоты являются свежие овощи и фрукты, она всасывается в тонком кишечнике и поступает к органам и тканям, где быстро метаболизируется. Резерв фолиевой кислоты в организме невелик, прекращение ее поступления приводит к дефициту в течение нескольких месяцев. Фолиево-дефицитная анемия развивается под влиянием следующих факторов:

- недостаточное поступление фолатов с пищей (голодание, недостаток свежих овощей и фруктов);
- повышенная потребность в фолиевой кислоте (беременность, лактация, быстрый рост детей, гемолитическая анемия, гемодиализ);
- нарушение всасывания в кишечнике (энтериты и энтеропатии, резекция кишечника);
- угнетение синтеза фолиевой кислоты (длительный прием противосудорожных препаратов, оральных контрацептивов, барбитуратов, хроническая алкогольная интоксикация).

Дефицит фолиевой кислоты вызывает такие же нарушения кроветворения, как и недостаток метилкобаламина – развитие мегалобластной анемии, лейко- и тромбоцитопению. В отличие от дефицита витамина В<sub>12</sub> клинические проявления заболевания выражены слабее, отсутствует неврологическая симптоматика.

**Картина крови** сходна с картиной крови при В<sub>12</sub>-дефицитной анемии. Для дифференциальной диагностики с В<sub>12</sub>-дефицитной анемией определяют уровень фолатов в сыворотке крови и эритроцитах, содержание сывороточного кобаламина.

### **Гипо- и апластические анемии**

Для анемий этой группы характерно резкое угнетение кроветворения в костном мозге, проявляющееся в периферической крови панцитопенией – уменьшением количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов. Существует парциальная (частичная) форма апластической анемии с угнетением образования только эритроцитов.

**Этиология.** Апластическая анемия представляет гетерогенную группу заболеваний полиэтиологической природы. Выделяют наследственные (анемия Фанкони – аутосомно-рецессивное заболевание и др.) и приобретенные формы. В 50 % случаев причина заболевания остается неизвестной (идиопатическая форма). Приобретенные формы развиваются под воздействием миелотоксических факторов экзо- и эндогенного происхождения:

- ионизирующее излучение, химические соединения (бензол, мышьяк, тяжелые металлы);
- лекарства (цитостатические препараты, антибиотики, сульфаниламиды, антиметаболиты);

- вирусные (гепатит, инфекционный мононуклеоз, ВИЧ) и бактериальные инфекции (сепсис, генерализованные формы туберкулеза, сифилиса), уремия.

**Патогенез.** Механизм развития гипоплазии костного мозга до конца не выяснен. Считается, что основным звеном являются нарушения пролиферации и дифференцировки СКК и клетки-предшественники миелопоэза в результате сочетания различных механизмов: уменьшение их пула, дефект микроокружения, угнетение метаболизма, нарушение регуляции гемопоэза иммунокомпетентными лимфоидными клетками.

Содержание в крови гемопоэтических факторов (железа, витамина В<sub>12</sub>, эритропоэтина) повышено, т. к. нарушено их усвоение кроветворной тканью. В результате снижения образования гемоглобина, угнетения эритропоэза и усиленного разрушения дефектных эритроцитов наблюдается гемосидероз внутренних органов (печени, селезенки, костного мозга, кожи). Прогноз апластических анемий неблагоприятный, они дают высокую летальность.

**Картина крови.** Выраженная нормохромная анемия (концентрация гемоглобина может снижаться до 20–30 г/л), число ретикулоцитов уменьшено, лейкопения (абсолютная нейтропения, относительный лимфоцитоз), тромбоцитопения, СОЭ ускорена. Степень тяжести анемии классифицируют по выраженности гипоклеточности костного мозга, нейтро-, тромбоцито- и ретикулоцитопении в периферической крови. При тяжелой анемии гранулоцитов  $< 0,5 \times 10^9$ /л, тромбоцитов  $< 20 \times 10^9$ /л, ретикулоцитов  $< 1 \%$  (с коррекцией по гематокриту) клеточность костного мозга составляет  $< 30 \%$ .

#### **Метапластическая анемия**

Этот вид анемии возникает при разрастании в костном мозге клеток, не имеющих отношения к эритропоэзу и вытесняющих кроветворные клетки. Развивается при гемобластозах (острые лейкозы, множественная миелома, миелофиброз, остеомиелосклероз) и метастазах в костный мозг опухолей других локализаций. Картина крови определяется основным заболеванием.

#### **Гемолитические анемии**

Это обширная группа анемий различной этиологии, общим свойством которых является преждевременное разрушение эритроцитов. Гемолиз эритроцитов может происходить как внутриклеточно (в сосудистых пространствах ретикулоэндотелиальной системы), так и в кровеносных сосудах (внутрисосудистый).

Для гемолитических анемий характерно:

- увеличение количества эритроидных клеток в костном мозге и повышение ретикулоцитов в периферической крови (регенераторный тип эритропоэза);
- развитие гемолитической желтухи (повышение уровня свободного билирубина в сыворотке крови, концентрации билирубина в желчи, гиперхолия кала и наличие уробилина в моче);
- появление гемосидерина или гемоглобина в моче при внутрисосудистом гемолизе эритроцитов.

Гемолитические анемии могут быть вызваны наследственными или приобретенными структурно-функциональными дефектами эритроцитов.

*Наследственные гемолитические анемии* развиваются в результате нарушения структуры мембраны эритроцитов (микросфероцитоз, овалоцитоз, стоматоцитоз), снижения активности ферментов (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, пируваткиназа, глутатионредуктаза и др.), аномалий структуры или синтеза цепей глобина (серповидно-клеточная анемия, талассемия, аномальные гемоглобины).

**Эритроцитопатии (мембранопатии)** обусловлены мутациями генов, кодирующих белки цитоскелета эритроцитов. Наследуется аутосомно-доминантно, реже аутосомно-рецессивно.

**Микросфероцитоз** (болезнь Минковского–Шоффара) распространен преимущественно в странах Европы, наследуется, как правило, аутосомно-доминантно.

**Патогенез.** Повышенный гемолиз эритроцитов и изменения формы связаны с дефектом спектрина и анкирина или сочетанными нарушениями. При этом эритроциты теряют часть мембраны за счет образования пузырьков или потери липидов. Диаметр эритроцитов уменьшается до 4–6 мкм, форма с дисковидной меняется на сферическую, и они выглядят как микроциты. При этом объем эритроцитов, определяемый автоматическими анализаторами, остается в пределах нормальных значений.

Мембрана сфероцитов становится «жесткой», она плохо деформируется, нарушается работа  $K^+/Na^+$  насоса, эритроциты набухают. На удаление избытка натрия расходуется больше энергии, чем в норме. В межсинусовых пространствах селезенки, где содержание глюкозы снижено по сравнению с магистральным кровотоком, натрий не выводится, что приводит к осмотическому гемолизу эритроцитов. Длительность жизни эритроцитов больных с микросфероцитозом составляет 8–15 дней. Гемолитические кризы чаще всего провоцируются инфекцией.

**Картина крови.** Содержание гемоглобина и эритроцитов уменьшено, нормохромия, анизо-, пойкилоцитоз, снижена осмотическая резистентность эритроцитов (см. гемограмму 3, Приложение – рис. 33). Степень микросфероцитоза варьирует от 5–10 % до большинства эритроцитов, ретикулоциты вне гемолитического криза составляют 3–5 %, после криза – 40–50 %, во время гемолитических кризов наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз. В период ремиссии содержание эритроцитов и гемоглобина может быть в норме.

**Эллиптоцитоз** (овалоцитоз) развивается при наследственных дефектах взаимодействия между спектрином с белком 4.1. Ослабление цитоскелета и снижение стабильности мембраны сопровождаются дефицитом гликофорина С. Форма эритроцитов изменяется, она становится овальной или в виде эллипса, срок жизни эритроцита укорачивается. Количество эллиптоцитов в крови может варьировать от 25 до 75 %.

**Стоматоцитоз** возникает в результате нарушения проницаемости мембраны эритроцитов для катионов, повышения содержания ионов натрия и поступления воды в эритроциты. Способность эритроцитов к деформации значительно ухудшается, снижается их осмотическая резистентность. Наследственная форма встречается редко, чаще развиваются приобретенные изменения при алкоголизме, циррозе печени, токсических эффектах лекарств. В мазке периферической

крови обнаруживаются стоматоциты – эритроциты с расположенной поперечно неокрашенной щелью (стома) в центре клетки.

**Ксероцитоз**, как и стоматоцитоз, обусловлен нарушением проницаемости мембраны эритроцитов для катионов, но в отличие от овалоцитоза содержание натрия не изменяется, происходит потеря ионов калия и уменьшение содержания воды в эритроците. Ксероцит (сухие клетки) микроскопически имеет вид стоматоцитов, но их осмотическая резистентность повышена.

При тяжелых формах мембранопатий проводится удаление селезенки.

**Ферментопатии.** Известны нарушения более чем 20 биохимических реакций в эритроцитах (гликолиз, пентозофосфатный цикл, синтез и распад гликогена, восстановление и окисление глутатиона и др.), ведущих к снижению выработки энергии, обмена ионов, устойчивости эритроцитов к повреждающим факторам.

**Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) эритроцитов** является наиболее распространенной разновидностью наследственных ферментопатий, около 400 млн человек во всем мире имеют этот дефект. Дефицит Г-6-ФДГ повышает резистентность к тропической малярии, поэтому заболевание встречается в основном у жителей стран «малярийного пояса», расположенных на побережье Средиземного моря, в Африке, Латинской Америке, Азии. У африканцев, народностей Закавказья и других этнических групп носители аномалии могут составлять от 5 до 30 % мужского населения. Наследуется Х-сцеплено, поэтому чаще болеют мужчины, у гетерозиготных женщин выраженный гемолиз наблюдается редко.

**Этиология.** Установлено более 100 вариантов мутаций, ведущих к дефициту фермента, частота которых варьирует в разных странах и этнических группах. Выделяют два варианта заболевания: форма А (африканская) – легкая, с умеренным снижением ферментативной активности, и форма В (средиземноморская) – тяжелая, вызванная уменьшением количества Г-6-ФДГ.

**Патогенез.** При дефиците Г-6-ФДГ в эритроцитах нарушается начальный этап пентозофосфатного пути гликолиза (гексозомонофосфатный шунт). Это приводит к уменьшению образования НАДФН и восстановленного глутатиона, который предохраняет сульфгидрильные группы гемоглобина и других белков от окислительного повреждения, в том числе лекарствами. Избыток окислителей ведет к денатурации гемоглобина, потере гема и выпадению в осадок цепей глобина (образуют тельца Гейнца), форма и структура мембраны эритроцитов изменяются, они легко гемолизируются в сосудистом русле и синусах селезенки. В периферической крови могут появляться «надкусанные» эритроциты – клетки, из которых в селезенке были удалены включения. Гемолитический криз прекращается после разрушения всех зрелых старых эритроцитов с дефицитом Г-6-ФДГ (феномен самоограничения гемолиза).

Во многих случаях недостаток активности Г-6-ФДГ клинически не проявляется. Гемолитический криз обычно провоцируется инфекционным заболеванием и приемом лекарств с высокой окислительной активностью (сульфаниламиды, противомаларийные, противотуберкулезные препараты, нитро-

фураны, парацетамол в больших дозах и др.). При одной из разновидностей тяжелой В-формы анемии (фавизм) острый массивный гемолиз эритроцитов может быть вызван приемом в пищу конских бобов.

**Картина крови.** В период гемолитического криза уменьшено количество эритроцитов и гемоглобина, ретикулоцитоз различной степени выраженности, эритроциты с тельцами Гейнца, нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево. Для дифференциальной диагностики определяют активность Г-6-ФДГ в эритроцитах.

**Дефицит пируваткиназы** распространен преимущественно в Северной Европе, ведет к нарушению гликолиза, синтеза АТФ, работе калий-натриевого насоса эритроцитов. Как и при дефиците Г-6-ФДГ, снижается устойчивость эритроцитов к повреждению, они легко гемолизуются. Выраженность спонтанного и индуцированного гемолиза зависит от степени снижения активности фермента. Изменения периферической крови сходны с изменениями при дефиците Г-6-ФДГ, выражен пойкилоцитоз эритроцитов (эхиноцитоз, акантоцитоз, стоматоцитоз).

### **Гемоглобинопатии (гемоглинозы)**

К гемоглобинопатиям относят анемии, обусловленные наследственными аномалиями строения глобиновой части гемоглобина. Они могут быть связаны с изменением первичной структуры гемоглобина (в случае серповидноклеточной анемии) или нарушением синтеза цепей глобина (при талассемии). Описано более 200 вариантов аномальных гемоглобинов. Гемоглобинопатии распространены главным образом в районах, эндемичных для малярии, т. к. эритроциты с аномальным гемоглобином устойчивы к повреждению малярийным плазмодием. Большинство гемоглобинопатий наследуется аутосомно-доминантно, встречаются сочетанные формы серповидноклеточной анемии и талассемии.

**Серповидноклеточная анемия (гемоглобинопатия S)** встречается наиболее часто. В некоторых районах тропической Африки 40–45 % жителей являются носителями гена серповидноклеточной анемии. Гомозиготное носительство дает высокую детскую смертность.

**Этиология и патогенез.** Точечная мутация в гене, кодирующем β-цепи гемоглобина, ведет к замещению глутаминовой аминокислоты на валин и образованию аномального HbS. Физико-химические свойства HbS отличаются от HbA. При гипоксии растворимость восстановленного HbS резко снижается, он полимеризуется с образованием геля и кристаллов. Повреждается мембрана эритроцитов, снижается эффективность работы ионных насосов, эритроциты приобретают форму серпа (дрепаноциты), менисков, овсяных зерен. Образовавшиеся деформированные серповидные эритроциты не способны перемещаться в капиллярах, вызывают расстройство микроциркуляции (стаз, микротромбоз) и легко гемолизуются. Повторяющиеся гемолитические кризы ведут к развитию очаговых инфарктов, фиброзу различных органов и тканей.

Тяжесть клинического течения анемии зависит от содержания HbS в эритроцитах, который может достигать 98 % у гомозигот по HbS, при этом длительность жизни эритроцитов снижается до 17–20 дней. Заболевание проявляется в раннем детстве и дает высокую летальность.

Гетерозиготное носительство HbS встречается чаще, HbS составляет 20–45 % от HbA. При легком течении анемии у гетерозиготных носителей, когда в эритроцитах HbA преобладает над HbS, в обычных условиях эритроциты не гемолизуются. Образование серповидных эритроцитов и гемолитические кризы провоцируются гипоксией и ацидозом, могут быть вызваны полетом на самолете, подъемом в горы, тяжелой физической нагрузкой, операцией под общим наркозом и другими причинами.

**Картина крови.** Нормо- или гипохромная (реже) анемия различной степени тяжести, анизоцитоз, пойкилоцитоз, полихромазия, базофильная пунктация эритроцитов, серповидные эритроциты (дрепаноциты), ретикулоцитоз, реактивный нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, тромбоцитоз; СОЭ может быть замедлена (см. гемограмму 4, Приложение – рис. 33).

Проводятся специальные пробы на серповидность эритроцитов. Образование серповидных эритроцитов провоцируется искусственной гипоксией (наложением жгута на палец, добавлением к капле крови сильного восстановителя). Для дифференциальной диагностики с другими гемоглобинопатиями используется также электрофорез гемоглобина.

**Талассемии** (средиземноморская анемия, мишеневидноклеточная анемия, болезнь Кули). Группа анемий, характеризующихся снижением или отсутствием синтеза цепей глобина. Как и серповидноклеточная анемия, распространены в зоне «малярийного пояса», странах Средиземноморья. Наследуются аутосомно-доминантно, тяжесть анемии коррелирует со степенью нарушения синтеза цепей глобина. У гомозиготных носителей развивается тяжелая анемия, ведущая к внутриутробной гибели плода или ранней детской смертности, у гетерозигот – от бессимптомного носительства до легких и выраженных нарушений.

**Этиология и патогенез.** Выделяют два основных вида талассемии: *α*-талассемия и *β*-талассемия. Чаще встречается *β*-талассемия, обусловленная мутациями в локусе *β*-глобина 11-й хромосомы (известно более 100 разновидностей мутаций). В результате мутаций синтез *β*-цепей глобина снижается (*β*<sup>+</sup>-талассемия) или полностью отсутствует (*β*<sup>-</sup>-талассемия).

Поскольку *β*-цепи входят в состав HbA ( $\alpha_2 \beta_2$ ), синтез его угнетается (в тяжелых случаях до 10 %), преобладает синтез HbF ( $\alpha_2 \delta_2$ ) и HbA<sub>2</sub> ( $\alpha_2 \gamma_2$ ). Образующиеся в избытке *α*-цепи объединяются в плохо растворимые тетрамеры и преципитируют в эритроцитах, что ведет к увеличению проницаемости и повреждению их мембраны. В окрашенных препаратах эритроциты с преципитатами гемоглобина в центре клетки выглядят как мишень (тороциты), а при сканирующей электронной микроскопии имеют вид колокола (кодоциты). Такие эритроциты легко гемолизуются в узких капиллярах и макрофагах.

Для талассемии характерны нарушения синтеза гема и обмена железа, гипохромия эритроцитов и увеличение запасов железа в депо (гемосидероз), что не наблюдается при других гемоглобинопатиях. При тяжелой форме анемии появляются экстремедуллярные очаги кроветворения.

У гомозигот развивается тяжелая гемолитическая анемия (большая талассемия, болезнь Кули). Синтез HbA резко снижен, количество HbF может

составлять 50–90 %. Длительность жизни эритроцитов сокращается до 30–40 дней. При гетерозиготной  $\beta$ -талассемии развивается анемия различной степени тяжести (промежуточная и малая формы).

$\alpha$ -талассемия вызвана мутациями в локусе  $\alpha$ -цепей глобина, которые контролируются четырьмя генами, локализованными в 16-й хромосоме. Гомозиготность по всем генам развивается редко и приводит к внутриутробной гибели плода. Мутации нескольких генов вызывают H-гемоглобинопатию, при которой из избытка  $\beta$ -цепей образуются тетрамеры (гемоглобин H), преципитирующие в эритроцитах. Синтез HbF и HbA<sub>2</sub> снижается. Развивается умеренная гемолитическая анемия. Изменения одного гена клинически проявляются микроцитозом и гипохромией.

**Картина крови.** Гипохромная анемия различной степени тяжести, микроцитоз, анизоцитоз, пойкилоцитоз, гипохромия, мишеневидные эритроциты, базофильная пунктация эритроцитов, ретикулоцитоз, может быть нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, тромбоцитоз (см. гемограмму 5, Приложение – рис. 33). Уровень сывороточного железа повышен. Перераспределение фракций гемоглобина и аномальный HbH определяются при электрофорезе.

### **Приобретенные гемолитические анемии**

**Этиология и патогенез.** Могут возникать в результате иммунного гемолиза и при действии прямых гемолитинов различной природы. **Иммунные гемолитические анемии** в зависимости от характера процессов, ведущих к разрушению эритроцитов, подразделяют на **аутоиммунные** и **изоиммунные**. В первом случае вырабатываются антитела к неизменным или модифицированным лекарствами и возбудителями инфекций эритроцитарным антигенам. Анемии второго типа развиваются при несовместимости крови матери и плода или донора и реципиента по резус-фактору, антигенам системы ABO (гемолитическая болезнь новорожденных, посттрансфузионная анемия).

Аутоиммунные гемолитические анемии по виду антител разделяют на тепловые (обычно это IgG с максимальной активностью при температуре 37 °С) и холодные (обычно IgM с максимальной активностью при 4–18 °С). Чаще встречаются тепловые аутоиммунные анемии.

Выделяют также *идиопатические* и *вторичные (симптоматические)* аутоиммунные гемолитические анемии. Идиопатические анемии развиваются без видимой причины, чаще у женщин среднего возраста. Симптоматические анемии часто сопутствуют аутоиммунным (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, неспецифический язвенный колит и др.), лимфопролиферативным (хронический лимфолейкоз, миеломная болезнь) и другим хроническим заболеваниям. Преобладает внутриклеточный гемолиз эритроцитов, развивающийся преимущественно в селезенке и костном мозге.

Прямое повреждение мембраны эритроцитов и массивный внутрисосудистый гемолиз могут вызвать:

- отравление химическими веществами (фенилгидразином, свинцом, мышьяком, бензолом, анилином, уксусной кислотой, пестицидами);

- действие биологических (ядов змей, грибов) и бактериальных токсинов (гемолитический стрепто- и стафилококк, сальмонеллез);
- паразитарные инфекции (малярия, токсоплазмоз);
- лекарственные вещества (сульфаниламиды, фенацетин, хинин);
- механическое повреждение мембраны эритроцитов (у больных с протезами клапанов сердца, у здоровых людей при длительной ходьбе – маршевая гемоглобинурия).

**Картина крови** зависит от механизма развития анемии и выраженности внутри- и внесосудистого гемолиза. Нормохромная или гипохромная анемия различной степени тяжести, анизо-, пойкилоцитоз, ретикулоцитоз, полихроматофилия, лейко-, тромбоцитоз или лейко-, тромбоцитопения. При иммунных гемолитических анемиях проводят антиглобулиновый тест Кумбса для выявления фиксированных на поверхности эритроцитов иммуноглобулинов (прямой) и свободно циркулирующих антител (непрямой).

## ГЛАВА 4 МОРФОЛОГИЯ И ФУНКЦИИ ЛЕЙКОЦИТОВ

Лейкоциты, циркулирующие в периферической крови, представляют собой большую группу специализированных клеток. Они отличаются происхождением (миелоидные и лимфоидные), функциями (фагоциты и иммуноциты), морфологическими особенностями ядра (полиморфноядерные и мононуклеары) и цитоплазмы (гранулоциты и агранулоциты). К агранулоцитам относят лимфоциты и моноциты (мононуклеары). Среди гранулоцитов в зависимости от характера специфической зернистости выделяют нейтрофилы, эозинофилы и базофилы. Полиморфноядерными лейкоцитами (ПМЯЛ) называют зрелые нейтрофилы, составляющие большую часть лейкоцитов периферической крови.

### ГРАНУЛОЦИТЫ

#### Созревание гранулоцитов

Морфологически нераспознаваемыми коммитированными клетками-предшественниками гранулоцитов являются КОЕ-ГМ и КОЕ-Г (см. рис. 1).

В процессе созревания гранулоциты претерпевают общие морфологические изменения: прогрессирующее уменьшение размеров ядра за счет конденсации хроматина, потерю ядрышек, сегментацию ядра, уменьшение размеров клеток, накопление в цитоплазме гранул, содержащих биологически активные вещества (рис. 14). Азурофильные неспецифические (первичные) гранулы появляются на стадии промиелоцита и окрашиваются в вишневый цвет из-за кислых мукополисахаридов. Размер и интенсивность окраски первичных гранул уменьшаются по мере созревания гранулоцитов, и в зрелых клетках они имеют фиолетовый цвет. Содержат набор гидролаз (кислых и нейтральных протеиназ) и бактерицидных белков (миелопероксидазу, лизоцим, дефензины, катионные белки и др.). Специфические (вторичные) гранулы появляются на стадии миелоцита. Состав, размер и окраска гранул отличаются у нейтрофилов, эозинофилов и базофилов, что придает их цитоплазме характерный вид.

**Нейтрофильная зернистость** – мелкая, пылевидная, из-за малого размера гранулы розово-фиолетового цвета как бы сливаются, создавая фон цитоплазмы. Вторичные гранулы играют очень важную роль в воспалительной реакции и содержат медиаторы воспаления с разнообразной биологической активностью: фосфолипазы, гликозидазы, лизоцим, лактоферрин, катионные белки и другие биологически активные вещества. В общей сложности первичные и вторичные гранулы нейтрофилов содержат более 20 ферментов, обладающих протеолитической активностью.

**Эозинофильная зернистость** имеет вид крупных, круглых, почти одинаковой величины оранжево-желтых зерен (напоминают икру, спелую малину). Гранулы эозинофилов содержат в большом количестве основные (катионные) белки, имеющие высокое сродство к эозину, что придает им специфический вид.

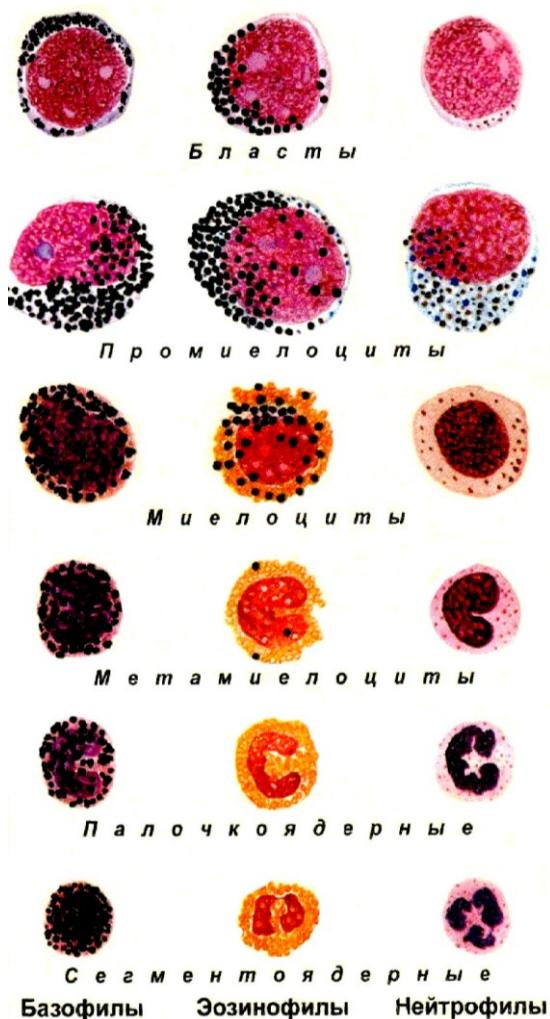


Рис. 14. Стадии созревания гранулоцитов [1]

**Базофильная зернистость** – крупные грубые гранулы, содержащие гистамин, кислый белок гепарин и другие сульфатированные или карбоксилированные кислые белки, окрашивающиеся основными красителями в темно-фиолетовый, темно-синий цвет.

#### **Морфологически распознаваемые стадии дифференцировки гранулоцитов**

**Миелобласт** является общей для всех гранулоцитов первой морфологически распознаваемой клеткой гранулоцитарного ряда. Диаметр миелобласта

15–20 мкм, ядро большое, круглой или овальной формы, с рыхлым хроматином занимает большую часть клетки, содержит 2–4 ядрышка. Базофильная (голубая) цитоплазма клетки гомогенна, иногда содержит мелкую азурофильную зернистость.

**Промиелоцит** большей величины, чем миелобласт, достигает 25–27 мкм. Ядро овальной или бобовидной формы, часто располагается эксцентрично, содержит нежный, переплетающийся в виде сети хроматин, иногда встречаются ядрышки. Цитоплазма голубого цвета, характерно появление в цитоплазме грубых азурофильных зерен вишневого цвета (вначале в небольшом количестве, потом заполняют всю клетку). Промиелоцит делится три раза, по мере деления плотность азурофильных гранул увеличивается, уменьшается базофилия цитоплазмы и появляется специфическая зернистость (нейтрофильная, эозинофильная и базофильная).

**Миелоциты** имеют диаметр 12–18 мкм, цитоплазма голубовато-розового цвета. Ядро клетки меньше, чем у промиелоцита, чаще круглой или овальной формы, хроматин имеет более грубую структуру, ядрышки отсутствуют. На стадии миелоцита специфические гранулы формируются окончательно; по характеру зернистости различают нейтрофильные, эозинофильные и базофильные миелоциты.

**Метамиелоциты** (юные) – диаметр 10–15 мкм, форма круглая. Ядро имеет вдавление и приобретает бобовидную форму, хроматин глыбчатый. Розовая цитоплазма содержит специфическую зернистость.

**Палочкоядерные** клетки по сравнению с метамиелоцитом отличаются меньшим размером ядра, компактной структурой хроматина и изогнутой формой ядра (в виде палочки, буквы С, подковы) с неровными краями. Специфическая зернистость заполняет розовую цитоплазму клеток.

### **Зрелые гранулоциты**

**Сегментоядерный нейтрофил** имеет диаметр клетки 9–12 мкм, ядро состоит из 3–4 сегментов, соединенных тонкими перемычками. Цитоплазма, составляющая большую часть клетки, бледно-розовая, содержит мелкую зернистость розово-фиолетового цвета и немного азурофильных гранул.

**Эозинофил** крупнее нейтрофильного лейкоцита, имеет диаметр 12–15 мкм. Ядро сегментировано, состоит из двух сегментов круглой или каплевидной формы. Розовая цитоплазма малозаметна из-за обильной зернистости оранжево-желтого цвета.

**Базофил** обычно меньше по размеру по сравнению с нейтрофилами (диаметр 8–10 мкм). Цитоплазма бледно-розовая с крупной грубой зернистостью темно-фиолетового или темно-синего цвета. Обильная зернистость маскирует структуру ядра клетки и цвет цитоплазмы.

### **Функции гранулоцитов**

**Нейтрофилы** – самая большая группа лейкоцитов периферической крови, которая составляет 50–75 % всех лейкоцитов. Ежедневно около 100 млрд нейтрофилов мигрируют из сосудистого русла в ткани. Выполнив свои функции в течение нескольких часов или дней, они разрушаются.

Созревание нейтрофилов происходит в костном мозге на протяжении 10–14 дней, где клетки пролиферируют до стадии миелоцита (7–10 дней) и затем дозревают 3–4 дня. Таким образом, в костном мозге есть **резерв предшественников нейтрофилов** (пролиферативный пул), численность которого резко возрастает под влиянием воспалительных цитокинов, и **резерв созревающих и зрелых клеток**, при необходимости поступающих в кровотоки. При различных формах воспаления изменение количества зрелых и созревающих нейтрофилов в периферической крови отражает тяжесть процесса, во многих случаях исход заболевания зависит от полноценности нейтропоэза.

В крови нейтрофилы циркулируют 6–8 ч, треть из них движется с током крови, большая часть обратимо прилипает к стенке эндотелия и образует запасной **пристеночный пул зрелых клеток**, быстро эмигрирующий в ткани при воспалении.

Перераспределение лейкоцитов между циркулирующим и пристеночным пулами может происходить в течение нескольких часов не только при воспалении. С этим связано развитие физиологических перераспределительных лейкоцитозов (пищеварительный, при физической нагрузке) и лейкопений (переохлаждение, голодание), когда количество лейкоцитов в единице объема крови увеличивается или уменьшается, а продукция их не изменяется.

Основная функция нейтрофилов – защита организма от инфекции, которая обеспечивается тремя последовательными процессами: хемотаксисом, фагоцитозом и уничтожением микроорганизмов (рис. 15, 16). Движение нейтрофилов происходит по градиенту хемотаксиса под влиянием медиаторов воспаления, высвобождаемых эндотелием, активированными макрофагами и другими клетками, а также мишенями для фагоцитоза (бактерии, разрушенные клетки). Важнейшими хематтрактантами для нейтрофилов служат ИЛ-8, С5а-компонент комплемента, фактор активации тромбоцитов, N-формил-олигопептиды бактерий, лейкотриен В<sub>4</sub>, которые посредством внутри- и межклеточных регуляторных сигналов влияют также на последующие этапы фагоцитоза.

Эмиграция клеток из сосудистого русла в ткани обеспечивается взаимодействием L-селектина мембраны лейкоцита с P- и E-селектинами, экспрессируемыми эндотелием в ответ на воспалительные цитокины. Затем на поверхности лейкоцитов появляются β<sub>2</sub>-интегрины (адгезивные молекулы), связывающиеся с контррецепторами эндотелиальных клеток. Благодаря локомоторной системе, напоминающей сократительный аппарат мышц, нейтрофилы передвигаются к месту воспаления.

Распознавание, адгезия, захват и поглощение инородных объектов лейкоцитами происходят с помощью рецепторов к опсонином (компонентам активированной системы комплемента, Fc-фрагментам иммуноглобулинов, бактериальному эндотоксину) и другим молекулам, появляющимся на поверхности нейтрофила под влиянием медиаторов воспаления.

Нейтрофилы (микрофаги) фагоцитируют преимущественно микроорганизмы небольшого размера, вызывающие острые инфекции (стрепто-, стафило-, менингококки и др.), остатки поврежденных клеток.

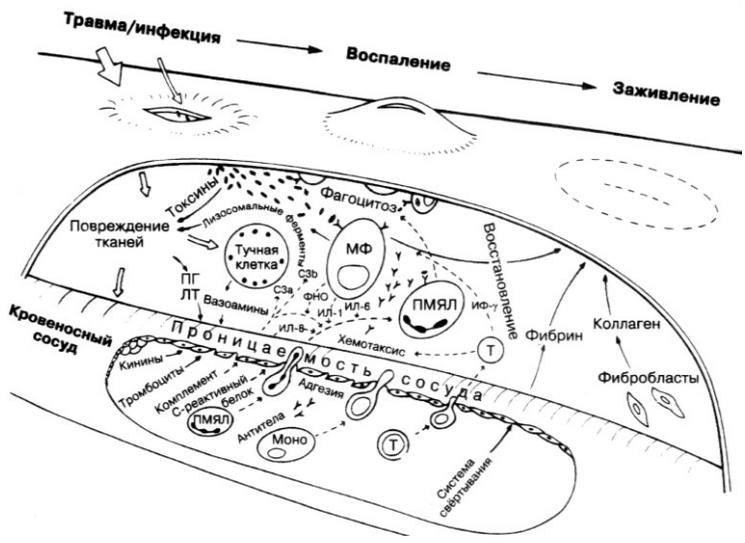


Рис. 15. Участие нейтрофилов и других лейкоцитов в развитии острого воспаления [12]

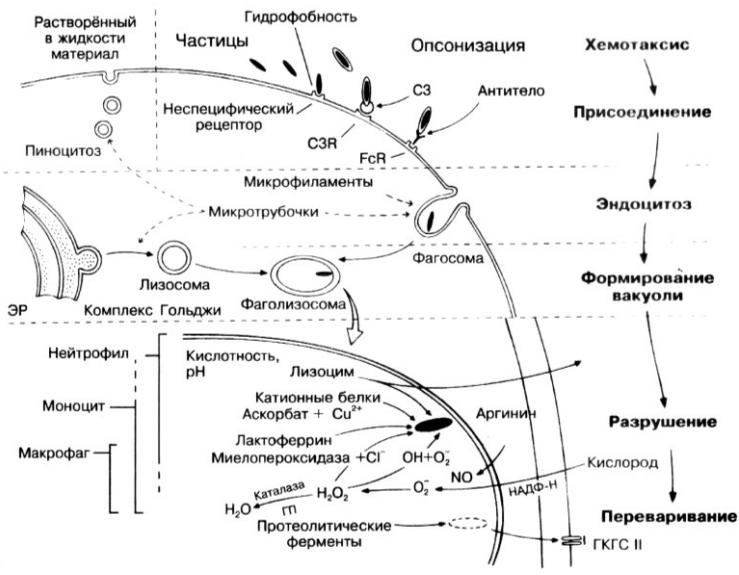


Рис. 16. Стадии фагоцитоза [12]

Разрушение поглощенных объектов происходит при слиянии фагосом с гранулами нейтрофила в результате активации лизосомальных гидролаз и других ферментов деградации, образования активных форм кислорода (супероксид и перекись водорода), токсичных хлораминов, окиси азота и вырабатываемых в фагосоме бактерицидных белков (дефензины и перфорины). При фагоцитозе нейтрофилы кроме внутриклеточной дегрануляции секретируют протеолитические ферменты и бактерицидные вещества в окружающие ткани. Активированные медиаторами воспаления нейтрофилы, несмотря на короткий срок жизни и гибель в процессе фагоцитоза, являются также важным источником цитокинов, участвующих в регуляции воспалительной реакции.

**Эозинофилы** находятся в периферической крови в небольшом количестве – 0,5–5 %. Циркулируют в течение 6–12 ч, затем мигрируют в ткани (преимущественно в легкие, желудочно-кишечный тракт и кожу), где функционируют в течение 10–14 дней. Во время созревания в костном мозге они проходят те же стадии, что и гранулоциты, но не имеют такого мощного костномозгового и сосудистого резервного пула. Поэтому при воспалительных процессах из-за быстрой эмиграции эозинофилов в ткани на пике заболевания они исчезают из периферической крови, затем по мере усиления продукции клеток костным мозгом количество циркулирующих эозинофилов увеличивается, наблюдается эозинофилия.

*Эозинофилы играют особую роль в защите от паразитов и контроле реакций гиперчувствительности немедленного типа.* Специфические гранулы эозинофилов содержат белки с выраженной бактерицидной активностью – большой основной протеин, эозинофильный катионный протеин и эозинофильную пероксидазу, разрушающие личинки паразитов.

При аллергии выделение эозинофилами гистаминазы ведет к инактивации гистамина и ограничению аллергического повреждения собственных тканей. Основные белки и другие биологически активные соединения эозинофилов также участвуют в регуляции свертывания крови и микроциркуляции, модулируя активность гепарина и фибринолиз.

Как и нейтрофилы, эозинофилы способны к хемотаксису и фагоцитозу, имеют рецепторы к Fc-фрагментам иммуноглобулинов, обезвреживают и разрушают токсины белкового происхождения, чужеродные белки, комплексы антиген-антитело. В отличие от нейтрофилов и моноцитов эозинофилы не содержат лизоцим и обладают меньшей фагоцитарной активностью.

**Базофилы** представляют самую малочисленную группу циркулирующих гранулоцитов (0–1 %), находятся в крови в течение 6 ч, поступают в ткани и погибают через 1–2 суток. Тканевые аналоги базофилов называются тучными клетками (мастоцитами) и имеют такое же строение и функции. Их главная особенность – содержание в цитоплазматических гранулах гистамина, других вазоактивных аминов и высокая плотность рецепторов к IgE на поверхности клеток. Считается, что в физиологических условиях базофилы и тучные клетки в кооперации с эозинофилами регулируют микроциркуляцию и трофику тканей.

При повреждении тканей, аллергических реакциях немедленного типа (стимуляция антигеном IgE рецепторов, связавших антитела) происходит дегрануляция тучных клеток, высвобождение гистамина и других медиаторов, повышающих проницаемость микрососудов. Развивается воспалительная реакция, проявляющаяся отеком, покраснением кожи, зудом и другими симптомами (рис. 17). Гепарин, содержащийся в гранулах базофилов, препятствует свертыванию крови в зоне воспаления. Активированные базофилы и тучные клетки, как и другие гранулоциты, служат источником цитокинов, участвующих в дальнейшем развитии воспалительного процесса и аллергии.

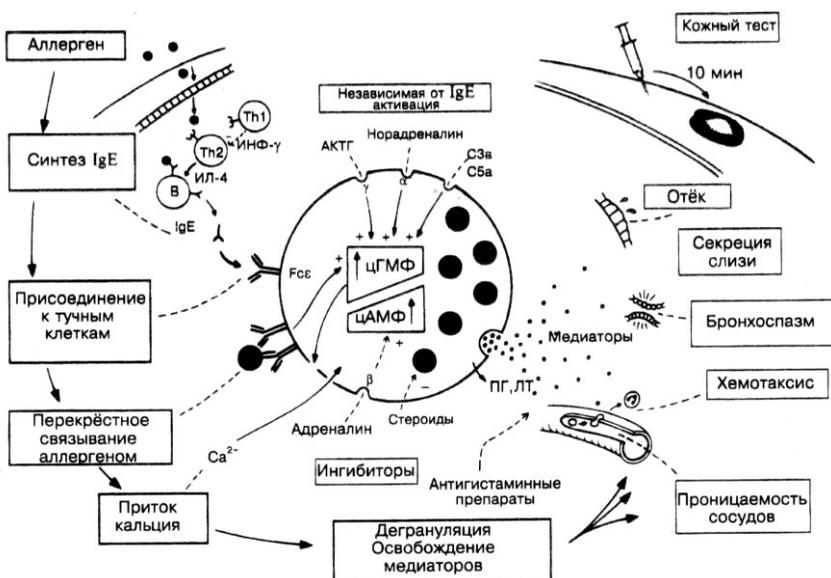


Рис. 17. Механизмы активации тучных клеток [12]

## МОНОЦИТЫ И МАКРОФАГИ

### Созревание моноцитов и макрофагов

Коммитированными клетками-предшественниками моноцитов являются КОЕ-ГМ (общий с гранулоцитами предшественник) и предшественник только моноцитарного ростка КОЕ-М.

**Монобласт** – первая морфологически распознаваемая клетка этого ряда размером 15–20 мкм. Ядро круглое, содержит несколько ядрышек, структура хроматина сетчатая. Цитоплазма базофильна, сине-голубого или серо-синего цвета, не содержит зернистости.

**Промоноцит** – клетка величиной 12–20 мкм, ядро круглой, овальной, бобовидной формы с нежной структурой хроматина, встречаются 1–2 ядрышка. Цитоплазма серо-синяя, в ней появляется в небольшом количестве азурофильная зернистость.

**Моноцит** – самая крупная в периферической крови клетка диаметром 14–20 мкм. Ядро большое, рыхлое, разнообразной формы: в виде трилистника, фасоли, крыльев бабочки, хроматин рыхлый. Цитоплазма окрашивается в дымчато-серый, сине-сиреневый цвет (цвет неба в пасмурный день), содержит мелкую пылевидную азурофильную зернистость.

Макрофаги образуются из мигрировавших в ткани и органы моноцитов. Все клетки моноцитарного ряда (костномозговые предшественники, моноциты и макрофаги) относятся к системе мононуклеарных фагоцитов. Свойства и название макрофагов определяются тканевой и органной принадлежностью: гистиоцит соединительной ткани, купферовские клетки печени, свободные и фиксированные макрофаги костного мозга, селезенки, лимфоузлов, альвеолярный, плевральный и перитонеальный макрофаг, остеокласт, клетки микроглии нервной системы, дендритные клетки (рис. 18).

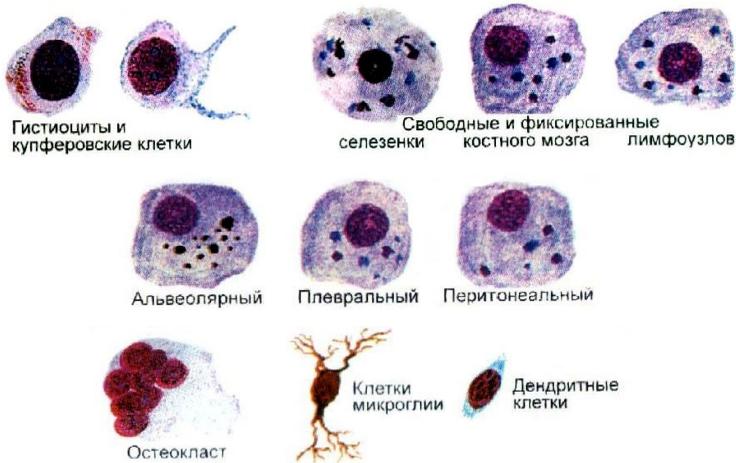


Рис. 18. Морфологическое разнообразие макрофагов [1]

**Макрофаг** (гистиоцит) – крупные клетки неправильной формы, размер которых может варьировать от 20 до 80 мкм, с небольшим эксцентрично расположенным ядром и вакуолизированной базофильной цитоплазмой, содержащей обильную азурофильную зернистость. В цитоплазме часто содержатся фагоцитированные полуразрушенные клетки, бактерии, денатурированные белки.

### Функции моноцитов и макрофагов

**Моноциты** составляют 3–11 % лейкоцитов периферической крови. Циркулируют в кровотоке около 12–24 ч, как и нейтрофилы, имеют пристеночный пул. После миграции в периферические ткани они трансформируются в макрофаги, количество которых намного превышает циркулирующие моноциты и сравнимо с массой печени.

Функции моноцитов и макрофагов очень разнообразны (рис. 19). В зависимости от специализации выделяют два класса макрофагов: профес-

сиональные фагоциты (антигенперерабатывающие) и дендритные (антигенпредставляющие) клетки. Одной из важнейших функций антигенперерабатывающих макрофагов является фагоцитоз; они служат фильтром для всех чужеродных молекул и обеспечивают неспецифическую антибактериальную защиту организма. В отличие от нейтрофилов это долгоживущие клетки, которые могут делиться при определенных условиях, более эффективно фагоцитировать макромолекулы, разрушенные клетки, микобактерии, простейшие, грибы, чем пиогенные микроорганизмы.

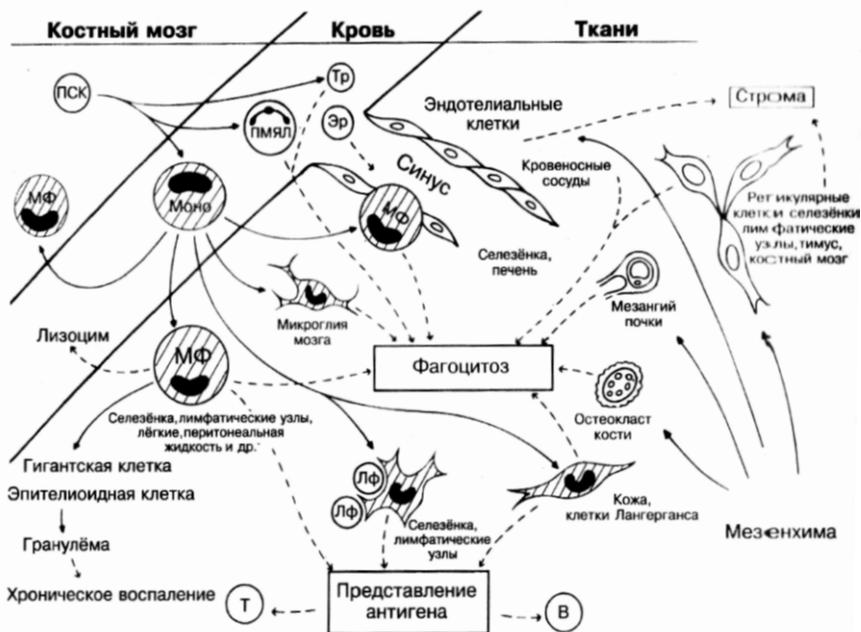


Рис. 19. Функции клеток системы мононуклеарных фагоцитов [12]

**Макрофаги** обладают цитотоксической активностью по отношению к опухолевым, инфицированным и другим поврежденным клеткам. Они также поглощают растворимые антигены путем пиноцитоза. Переваривание микроорганизмов и других фагоцитированных объектов происходит с помощью протеолитических ферментов, содержащихся в большом количестве в гранулах и лизосомах (лизоцим, неспецифическая эстераза, кислая фосфатаза и др.), а также с участием активных форм кислорода (метаболический взрыв).

**Профессиональные антигенпредставляющие макрофаги** (дендритные клетки) представляют лимфоцитам переработанный антиген, объединенный с молекулами II класса главного комплекса гистосовместимости, для дальнейшего развития специфической иммунной реакции.

Активированные макрофаги секретируют более 100 биологически активных веществ (цитокинов, метаболитов арахидоновой кислоты, свободных радикалов, ферментов и др.), участвующих в развитии местной и системной реакции на различных этапах воспаления, иммунного ответа, регуляции кровотока, процессов свертывания крови (рис. 20). Макрофагам принадлежит важная роль в метаболизме липидов, железа и пигментов.

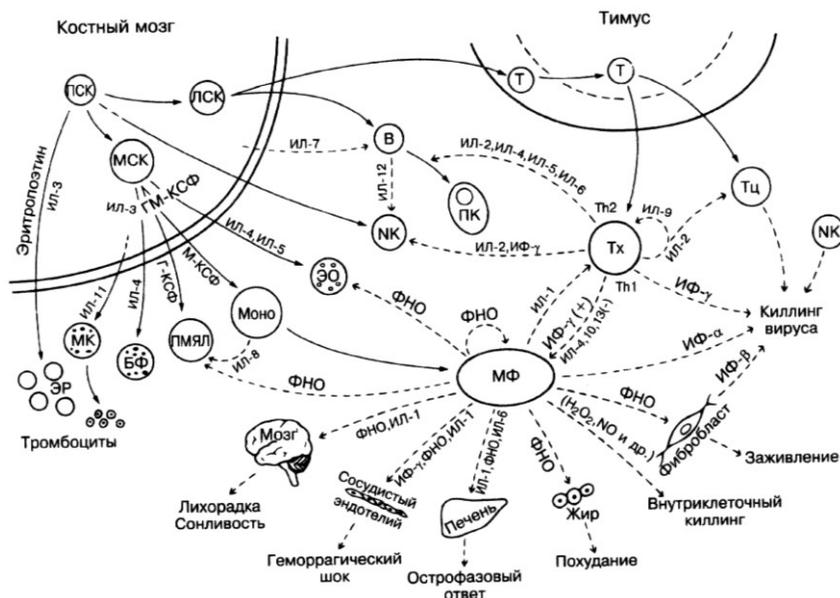


Рис. 20. Основные биологические эффекты цитокинов [12]

## ЛИМФОЦИТЫ

### Созревание лимфоцитов

Лимфоциты отличаются местом образования и эффекторными молекулами, которые они экспрессируют. Основные типы лимфоцитов (Т-, В-, НК-клетки) имеют общую клетку-предшественника лимфопоэза и уже на ранних стадиях гемопоэза приобретают самостоятельное направление дифференцировки (рис. 21). В костном мозге Т- и В-лимфобласты составляют около 0,5 %. Как и другие дифференцирующиеся лимфоциты, их можно различить только с помощью иммунофенотипирования. Антигеннезависимая дифференцировка В-лимфоцитов происходит в костном мозге, Т-лимфоцитов – в тимусе. Зрелые (готовые к распознаванию чужеродных антигенов) лимфоциты расселяются в периферические лимфоидные органы, где после антигенного стимула наступает следующий – антигензависимый – этап пролиферации и дифференцировки.

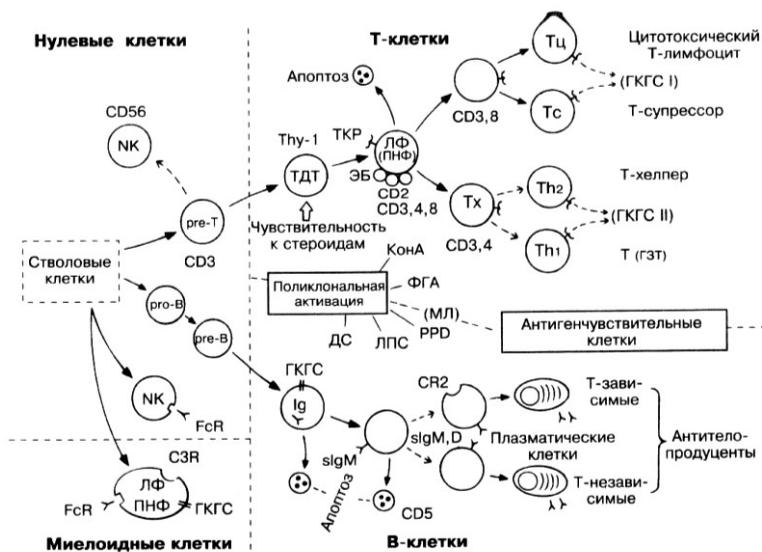


Рис. 21. Дифференцировка лимфоцитов: нулевые клетки – сходные с лимфоцитами, но не имеющие явных маркеров Т- и В-клеток (NK-клетки, ранние Т- и В-клетки, моноциты), миелоидные клетки – на рисунке к ним отнесены моноциты, макрофаги, нейтрофилы, которые проявляют антителозависимую клеточную цитотоксичность; CD (cluster of differentiation) – поверхностные антигены клеток, выявляемые моноклональными антителами, используются в качестве маркеров определенных типов клеток; ГКГС I, II – антигены, кодируемые областями главного комплекса гистосовместимости I и II классов; CR2 – рецептор В-лимфоцитов к C3-компоненту комплемента; Тц – цитотоксические Т-лимфоциты (CD8-клетки); Тс – Т-супрессоры (пока не доказаны как отдельная субпопуляция); Тх – Т-хелперы (CD4-клетки); Th1 – секретируют цитокины для клеточного иммунного ответа; Th2 – для гуморального иммунного ответа; Т (ГЗТ) – клетки гиперчувствительности замедленного типа; FcR – рецептор к Fc-фрагменту антител; ЛФ – лизосомальные ферменты; ПНФ – пуриновый фермент, маркер моноцитов и Т-клеток; Thy-1 – поверхностный антиген Т-клеток; ТКР – Т-клеточный рецептор для антигена; ТДТ – ДНК-полимераза, участвующая в активации генов ТКР; ЭБ – присоединение эритроцитов барана через CD2-рецептор Т-клеток; Кон А, ФГА, МЛ, РPD, ЛПС, ДС – митогены; Ig, sIg – цитоплазматический и поверхностный иммуноглобулины В-клеток, распознающие специфический антиген [12]

К морфологически распознаваемым созревающим лимфоидным клеткам на этапе антигеннезависимой пролиферации и дифференцировки относят лимфобласты, пролимфоциты и лимфоциты (рис. 22). Особенность лимфоцитов, в отличие от всех остальных зрелых клеток крови, заключается в том, что после антигенной стимуляции В- и Т-лимфоциты проходят новый цикл пролиферации и дифференцировки, в результате которого из В-лимфоцитов образуются антителопродуцирующие плазматические клетки, а из Т-лимфоцитов – эффекторы клеточного иммунного ответа. Процесс созревания НК-клеток изучен недостаточно.



Рис. 22. Морфологически распознаваемые стадии созревания лимфоцитов и плазматических клеток [1]

**Лимфобласт** – по величине меньше миелобласта, диаметр 15–20 мкм, ядро круглое или овальное с нежно-зернистой структурой хроматина, содержит 1–2 ядрышка, базофильная цитоплазма голубого цвета более светлая вокруг ядра.

**Пролимфоцит** – размер 12–15 мкм, ядро по сравнению с лимфобластом имеет более плотный хроматин, редко содержит ядрышки. Цитоплазма базофильна, голубого цвета (небо в ясный солнечный день), без зернистости.

**Лимфоциты** периферической крови по морфологическим и функциональным свойствам неоднородны. При стандартной окраске мазка лимфоцит крови – небольшая клетка величиной 6–12 мкм, с плотным ядром овальной или круглой формы, которое занимает почти всю клетку. Цитоплазма базофильна, в виде узкого ободка или серпа окружает ядро, не содержит зернистости. Такие клетки размером 6 мкм считают зрелыми (малыми) лимфоцитами. Лимфоциты с хорошо выраженной цитоплазмой и большими размерами называют средними и большими. Большие гранулированные лимфоциты размером 9–15 мкм с выраженной азурофильной зернистостью относят к НК-клеткам.

Для точной идентификации и подсчета Т-, В- и НК-лимфоцитов проводят иммунофенотипирование с помощью моноклональных антител к специфичным для каждой субпопуляции лимфоцитов рецепторам. У здоровых молодых людей иммунограмма представлена в основном Т-лимфоцитами (Т-хелперы –  $CD4^+$ ), которые составляют около 75 % лимфоцитов, 20 % приходится на В-лимфоциты ( $CD19^+$ ,  $CD20^+$ ) и 5 – на НК-клетки ( $CD16^+$ ).

**Плазматическая клетка (плазмоцит)** является последней стадией дифференцировки В-лимфоцита, активированного антигеном. Крупная клетка удлинённой формы размером 17–22 мкм, имеет округлое эксцентрично расположенное ядро с грубой структурой хроматина, характерна перинуклеарная зона просветления. Цитоплазма базофильна, содержит много рибосом и развитый эндоплазматический ретикулум, необходимые для синтеза и секреции антител, часто вакуолизована. Плазматические клетки живут несколько дней и вырабатывают большое количество высокоспецифичных иммуноглобулиновых молекул одного класса (до 2000 молекул в сек.).

**Антигеннезависимая дифференцировка В-лимфоцитов** направлена на приобретение способности распознавать чужеродные антигены. Она проходит в костном мозге с участием цитокинов через ряд последовательных стадий: пре-В-клетка, про-В-клетка до зрелой В-клетки. Зрелые В-лимфоциты поступают в периферическую кровь и расселяются в зародышевых центрах лимфоузлов и белой пульпе селезенки. На этом этапе в процессе дифференцировки В-клетки экспрессируют следующие основные поверхностные ре-

цепторы: CD19 и CD20, иммуноглобулины IgM и IgD (рецепторы к антигенам), рецепторы к Fc-фрагментам иммуноглобулинов, активированным компонентам комплемента, антигены главного комплекса гистосовместимости I и II классов.

*Антигензависимая дифференцировка В-лимфоцитов* осуществляется в периферических лимфоидных органах под влиянием цитокинов после распознавания антигена рецепторами В-клетки и взаимодействия с антигенпрезентирующими макрофагами и Т-хелперами-2. В-лимфоциты претерпевают бласттрансформацию и, пройдя ряд последовательных стадий (плазмобласт, проплазмочит), превращаются в плазматические клетки, синтезирующие иммуноглобулины определенной специфичности. Другая часть В-клеток под влиянием антигенного стимула превращается в В-клетки памяти.

*Антигеннезависимая дифференцировка Т-лимфоцитов* происходит в тимусе преимущественно в детском и юношеском возрасте. Зрелые Т-лимфоциты рано начинают циркулировать с током крови по организму, их взаимодействие с антигеном и другими иммунокомпетентными клетками осуществляется в основном в лимфоузлах.

Протимоциты (предшественники Т-лимфоцитов) мигрируют из костного мозга в тимус, где под влиянием гормонов тимуса, микроокружения и цитокинов, пройдя стадии про-Т-клетки, пре-Т-клетки, превращаются в Т-лимфоциты. Главной особенностью этого этапа дифференцировки является приобретение Т-клетками способности распознавать «свои» и «чужие» клетки и элиминация аутореактивных клонов путем апоптоза. Зрелые Т-лимфоциты представлены двумя субпопуляциями лимфоцитов, имеющих общие и специфические функциональные свойства и маркеры дифференцировки. Оба типа клеток экспрессируют антигенраспознающий Т-клеточный рецептор, CD2, CD3, CD5, CD7 антигены. Специфическим свойством первой субпопуляции Т-лимфоцитов является экспрессия CD4, которые распознают молекулы ГКС II класса и являются Т-хелперами. Т-лимфоциты второй группы экспрессируют CD8, распознают молекулы I класса ГКС и являются предшественниками цитотоксических лимфоцитов-киллеров.

### **Функции лимфоцитов**

Лимфоциты составляют вторую наиболее многочисленную группу лейкоцитов периферической крови после нейтрофилов – 19–37 %. Они постоянно циркулируют между кровью, лимфой и лимфоидными органами.

*Основной функцией лимфоцитов является сохранение генетического гомеостаза – распознавание чужеродных антигенов и формирование адаптивного иммунитета (противоинфекционного, трансплантационного, противоопухолевого).* Эффективность иммунитета зависит от кооперативных взаимодействий различных субпопуляций лимфоцитов и других клеток, участвующих в иммунном ответе (макрофаги, дендритные клетки, клетки микроокружения костного мозга, тимуса, лимфоузлов, селезенки), и плейотропных эффектов цитокинов, вырабатываемых в процессе иммунного ответа.

Основными стадиями иммунного ответа являются распознавание и переработка антигена, селекция соответствующих индивидуальных Т- и В-

клеток, пролиферация клонов и дифференцировка в функционально зрелые клетки. Каждый этап характеризуется множественными межклеточными взаимодействиями, опосредуемыми цитокинами, синтезируемыми макрофагами, Т- и В-лимфоцитами (рис. 23, 24).

**В-лимфоциты** в ответ на антигенную стимуляцию продуцируют антитела – гуморальные факторы адаптивного иммунитета. В-лимфоциты распознают антигены с помощью экспрессируемых на мембране специфических рецепторов (поверхностных иммуноглобулинов). В большинстве случаев образование антител В-клетками возможно только при взаимодействии с Т-хелперами-2.

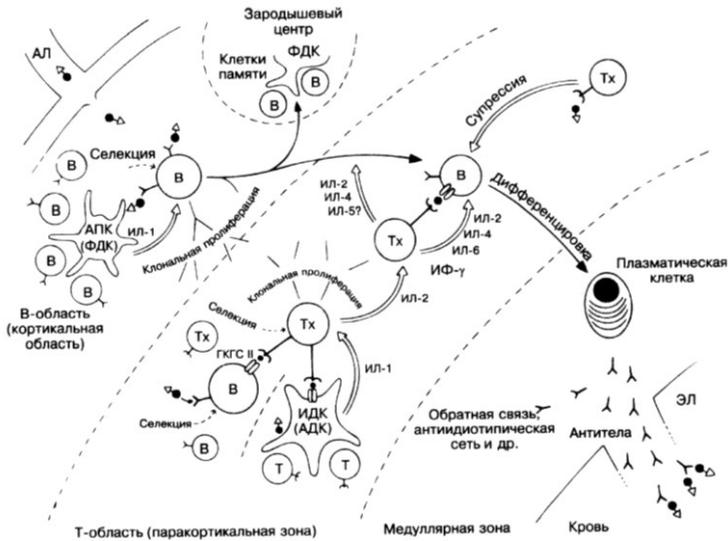


Рис. 23. Гуморальный иммунный ответ (схема лимфатического узла): АЛ – афферентный лимфатический сосуд, по которому антигены поступают в лимфатический узел; АПК – антигенпредставляющая клетка; ФДК – фолликулярная дендритная клетка, представляющая антиген В-лимфоцитам; ИДК – интердигитальная дендритная клетка, представляющая антиген Т-лимфоцитам; ЭЛ – эфферентный лимфатический сосуд; супрессия – подавление функции В-клеток некоторыми Т-клеточными цитокинами [12]

**Т-лимфоциты** обеспечивают клеточный иммунитет. Для активации Т-лимфоцита необходимы процессинг (переработка антигена до пептидов) и презентация (представление) антигена макрофагами и дендритными клетками. Распознавание антигена Т-клетками происходит через Т-клеточный рецептор и ограничено (рестриктировано) по антигенам ГКГ. Антигенпредставляющие клетки, несущие на поверхности переработанный антиген, окруженный молекулами ГКГ I и II классов, взаимодействуют с контррецепторами Т-лимфоцитов. Антигены ГКС I класса распознают  $CD8^+$ -лимфоциты и дифференцируются в Т-киллеры,  $CD4^+$ -лимфоциты распознают антигены ГКС II класса и активируются в Т-хелперы. Под влиянием цитокинов могут

образовываться Т-хелперы-1, которые влияют на клеточный иммунный ответ, и Т-хелперы-2, активирующие продукцию антител В-клетками.

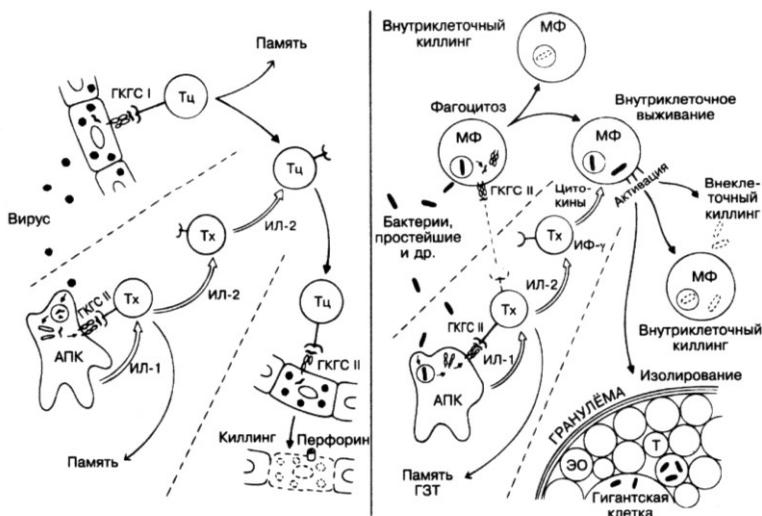


Рис. 24. Клеточный иммунный ответ [12]

**Цитотоксические Т-лимфоциты** создают поры в мембранах клеток мишеней и разрушают их, вводя перфорин и другие токсические молекулы. Они лизируют клетки, несущие чужеродные антигены и внутриклеточных паразитов (вирусы, простейшие, грибы, микобактерии), обеспечивают реакции отторжения трансплантата, противоопухолевый иммунитет, опосредуют реакции гиперчувствительности замедленного типа. При повторном контакте с антигеном быстрый иммунный ответ обеспечивается долгоживущими (иногда сохраняющимися на всю жизнь) В- и Т-клетками памяти.

**Естественные киллеры (НК-клетки)** в отличие от цитотоксических лимфоцитов повреждают клетки-мишени без предварительной сенсibilизации антигеном, распознавание мишеней не ограничивается антигенами ГКГ, не требует перегруппировки рецепторов Т-клеток и иммуноглобулинов, цитотоксичность стимулируется интерфероном.

## ГЛАВА 5 НАРУШЕНИЯ ЛЕЙКОПОЭЗА

### ИЗМЕНЕНИЯ МОРФОЛОГИИ ЛЕЙКОЦИТОВ

Различные патологические процессы сопровождаются изменениями морфологических свойств и функций лейкоцитов, проявляются аномалиями размеров клеток, структуры ядра, цитоплазмы и расцениваются как дегенеративные изменения. Чаще всего встречаются нарушения нейтрофильных лейкоцитов, дисфункция которых нередко ведет к хроническим повторяющимся инфекциям.

**Увеличение размеров нейтрофильных лейкоцитов и гиперсегментация ядер.** К гиперсегментированным относят клетки с ядрами, состоящими из 5 и более сегментов. Содержание таких нейтрофилов в периферической крови составляет более 5 %. Изменения размеров нейтрофилов до 17 мкм, наличие 6–7 и более сегментов в ядре типичны для В<sub>12</sub>-фолиеводефицитных анемий, могут развиваться при противоопухолевой терапии, лечении глюкокортикоидами. Сходные аномалии наблюдаются также при наследственной гигантской нейтрофилии и наследственной гиперсегментации ядер нейтрофилов, которые наследуются аутосомно-доминантно и клинически протекают бессимптомно.

**Гипосегментация ядер нейтрофилов** (пельгеризация ядер). У зрелых клеток ядро имеет круглую или продолговатую форму в виде эллипса, боба, гимнастической гири. Является ранним признаком нарушения гранулоцитопоза, сопровождается другими дегенеративными изменениями лейкоцитов. Наблюдается при тяжелых инфекциях, агранулоцитозе, лучевой болезни, миелолейкозе, миелодиспластическом синдроме (предлейкоз). В случае улучшения состояния больного изменения исчезают.

При наследственном аутосомно-доминантном нарушении (пельгеровская аномалия) ядро ПМЯЛ состоит из двух сегментов в виде пенсне (пенснеобразные клетки), у гомозигот – из одного сегмента. Изменения ядер нейтрофилов сохраняются на протяжении всей жизни. Заболевание протекает доброкачественно; как правило, функция лейкоцитов не нарушена.

**Токсическая зернистость нейтрофилов** – крупная грубая зернистость темно-синего цвета, состоящая из кислых мукополисахаридов. Появляется при тяжелых инфекциях и токсических состояниях экзо- и эндогенного происхождения. Степень выраженности зернистости пропорциональна тяжести процесса (выражается в плюсах). Часто сопровождается вакуолизацией цитоплазмы и появлением телец Деле. У нейтрофилов с токсической зернистостью снижены хемотаксис, фагоцитоз и бактерицидность.

**Вакуолизация цитоплазмы**, когда содержащиеся в цитоплазме вакуоли придают клетке «простреленный», «дырявый» вид, является признаком дегенеративных изменений и указывает на тяжесть процесса; наблюдается при лейкозах и интоксикации.

**Тельца Деле** – цитоплазматические светло-синие глыбки разного размера и формы (остатки РНК из эндоплазматического ретикулума). Встречаются при тяжелых интоксикациях в сочетании с токсической зернистостью и вакуолизацией цитоплазмы.

**Тельца Ауэра** – крупные азурофильные гранулы удлиненной формы, окрашиваемые в красный цвет, появляются в результате кристаллизации миелопроксидазы, содержат также лизосомальные ферменты. Обнаруживаются при миелолейкозах.

К дегенеративным изменениям нейтрофилов относятся также появление макро- и микроклеток (анизоцитоз), асинхронность созревания ядра и цитоплазмы, уменьшение количества гранул, пикноз, распад и лизис ядра.

Известны редкие наследственные заболевания (синдром Чедиака–Хигаси, аномалия Мея–Хегглина, Альдера–Рейли и др.), для которых характерны различные морфофункциональные изменения клеток крови, в первую очередь нейтрофилов, проявляющиеся аномалиями зернистости цитоплазмы.

Приобретенные нарушения функций нейтрофильных лейкоцитов (опсонизации, передвижения, фагоцитоза и бактерицидной активности) встречаются при многих заболеваниях (тяжелые инфекции, ожоги, болезни почек, сахарный диабет, цирроз печени) и приеме лекарств. Они могут не сопровождаться изменениями морфологических свойств клеток при стандартной окраске мазка крови, однако проявляются клинически предрасположенностью к рецидивирующим бактериальным и грибковым инфекциям. Для оценки фагоцитарной активности нейтрофилов в таких случаях используются специальные методы, входящие в иммунологическое обследование.

---

## ИЗМЕНЕНИЯ КОЛИЧЕСТВА ЛЕЙКОЦИТОВ

---

Количественные изменения лейкоцитов в периферической крови могут развиваться в результате перераспределения крови, активации или подавления лейкопоэза, усиленного разрушения лейкоцитов, нарушения выхода зрелых клеток из костного мозга. Увеличение количества лейкоцитов в единице объема крови называется лейкоцитозом, снижение – лейкопенией.

### Лейкоцитозы

Увеличение количества лейкоцитов в единице объема крови больше  $9 \times 10^9/\text{л}$  называется лейкоцитозом. Лейкоцитоз может быть связан с преимущественным увеличением одного или нескольких видов различных лейкоцитов: нейтрофилов (нейтрофилез, нейтрофилия), эозинофилов (эозинофилия), лимфоцитов (лимфоцитоз), моноцитов (моноцитоз). При лейкоцитозах также изменяется лейкоцитарная формула – процентное соотношение отдельных видов лейкоцитов в периферической крови. Для правильной трактовки изменений количества определенных видов лейкоцитов (нейтрофилов, лимфоцитов и др.) необходимо оценивать абсолютные значения этих лейкоцитов в единице объема крови, которые рассчитываются по проценту от общего количества лейкоцитов в гемограмме.

**Нейтрофильный лейкоцитоз** – самая распространенная форма лейкоцитоза. В зависимости от причины может быть физиологическим и патологическим; по механизму развития – относительным (перераспределительным), вызванным мобилизацией пристеночного пула нейтрофилов в циркуляцию и абсолютным (истинным), обусловленным усиленной продукцией и мобилизацией костномозгового резерва нейтрофилов. Физиологические лейкоцитозы обычно являются перераспределительными и кратковременными, патологические – абсолютными, развивающимися в результате стимуляции миелоидного ростка в ответ на повреждение тканей и развитие воспаления, при опухолевой трансформации клеток миелоидного ряда (см. гемограммы 8–10, 17, 18).

Умеренный **физиологический нейтрофильный лейкоцитоз** (повышенные количества лейкоцитов до  $10\text{--}15 \times 10^9/\text{л}$ ) может появиться у здоровых людей после приема пищи, интенсивной физической нагрузки, острого стресса. Вызван кратковременным увеличением числа циркулирующих гранулоцитов за счет мобилизации пристеночного пула нейтрофилов. При беременности и у новорожденных усиливается продукция и поступление зрелых клеток из костномозгового резерва в периферическую кровь.

Нейтрофилы являются важным и очень мобильным элементом антибактериальной защиты организма, поэтому нейтрофильный лейкоцитоз развивается при многих патологических процессах:

- воспалительных и инфекционных, особенно кокковых, заболеваниях (ангина, пневмония, менингит, абсцесс, аппендицит, сепсис и др.);
- некрозе тканей (инфаркт миокарда, легкого, почки), массивном гемолизе эритроцитов, острых кровотечениях и кровоизлияниях;
- обширных ожогах, злокачественных новообразованиях, длительном приеме глюкокортикоидов;
- первичных нарушениях миелопоэза и повышенной продукции опухолевых клеток при миелопролиферативных заболеваниях.

Нейтрофильные лейкоцитозы часто сопровождаются **сдвигами лейкоцитарной формулы** – изменением процентного соотношения зрелых (сегментоядерных) и незрелых (миелоцитов, юных, палочкоядерных) форм нейтрофилов в периферической крови. Степень выраженности нейтрофилии и характер сдвига лейкоцитарной формулы отражают тяжесть патологического процесса, что имеет прогностическое значение для течения заболевания.

В норме основную массу циркулирующих лейкоцитов (47–72 %) составляют сегментоядерные клетки и небольшое количество – палочкоядерные нейтрофилы (1–6 %).

**Ядерным сдвигом нейтрофилов влево** называют увеличение количества незрелых циркулирующих форм нейтрофилов – палочкоядерных, юных (метамиелоцитов) и миелоцитов. В зависимости от соотношения этих форм выделяют регенеративный, гиперрегенеративный и дегенеративный сдвиги влево.

- *Регенеративный сдвиг влево* характеризуется преимущественным увеличением юных и палочкоядерных нейтрофилов и сохранением между ними нормального процентного соотношения, возможно появление единичных

миелоцитов. Наблюдается на фоне умеренной нейтрофилии при острых инфекциях кокковой этиологии, воспалительных заболеваниях, после острой кровопотери. Является показателем активации миелопоэза и защитных сил организма.

- *Гиперрегенеративный сдвиг влево* – появление большого числа миелоцитов и увеличение палочкоядерных и юных форм. Вместе с выраженным лейкоцитозом ( $30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ ) отражает чрезмерную стимуляцию лейкопоэза, встречается при генерализованных тяжелых инфекционных и гнойно-септических процессах.

- *Дегенеративный сдвиг влево* – преимущественное увеличение палочкоядерных нейтрофилов без пропорционального увеличения юных форм. Является неблагоприятным признаком. На фоне умеренной или выраженной нейтрофилии свидетельствует о нарушении созревания гранулоцитов, нарастающей интоксикации, может быть признаком наступающего угнетения миелопоэза.

**Ядерный сдвиг нейтрофилов вправо** – увеличение зрелых и/или гиперсегментированных форм нейтрофилов. Встречается реже, чем сдвиги влево, наблюдается на фоне нормального или сниженного количества лейкоцитов. Характерен для дефицита витамина  $B_{12}$  и фолиевой кислоты, авитаминоза витамина С (цинга).

Количественной мерой сдвига лейкоцитарной формулы является индекс ядерного сдвига Шиллинга. Он рассчитывается как отношение суммы процентного содержания всех несегментированных нейтрофилов (миелоцитов, юных и палочкоядерных) к количеству сегментоядерных клеток. В норме равен  $0,06\text{--}0,08$ , при регенеративном сдвиге увеличивается до  $0,3$  и выше, при гиперрегенеративном сдвиге возрастает до  $1\text{--}2$ , при сдвиге вправо  $< 0,05$ .

Резко выраженная нейтрофилия ( $50 \times 10^9/\text{л}$  и более) с появлением незрелых предшественников нейтрофилов (промиелоцитов, миелобластов) и увеличением количества миелоцитов, юных и палочкоядерных лейкоцитов характерна для хронического миелолейкоза и других миелопролиферативных заболеваний.

**Эозинофильный лейкоцитоз (эозинофилия)** – увеличение абсолютного количества эозинофилов больше  $0,6 \times 10^9/\text{л}$  – характерен для следующих патологических процессов:

- аллергические заболевания (крапивница, бронхиальная астма, отек Квинке, сенная лихорадка и др.), которые сопровождаются повышением содержания IgE в сыворотке крови;

- паразитарные инвазии, для которых типичен длительный контакт паразита или его личинок с тканями (трихинеллез, аскаридоз, стронгилоидоз, лямблиоз, эхинококкоз);

- скарлатина, аутоиммунные процессы (системная красная волчанка, ревматизм, узелковый периартериит, эозинофильный васкулит);

- лимфомы (лимфогрануломатоз), хронический миелолейкоз (в сочетании с базофилией);

- злокачественные опухоли различных локализаций (рак легкого, печени, яичников, матки);

- снижение продукции гормонов коры надпочечников.

Часто эозинофилия сопровождается морфологическими изменениями эозинофилов – вакуолизацией цитоплазмы.

В разгар тяжелых острых воспалительных процессов и инфекций может наблюдаться *анэозинофилия* – отсутствие эозинофилов в периферической крови, что связано с усиленной миграцией эозинофилов в зону воспаления. Анэозинофилия в сочетании с лимфопенией является неблагоприятным признаком. Уменьшение интоксикации и начало периода выздоровления сопровождается эозинофилией, которую образно называют «розовой зарей» выздоровления.

**Базофильный лейкоцитоз (базофилия)** как самостоятельный симптом не встречается, сопутствует изменениям продукции других гранулоцитов. Как и эозинофилия, может быть связан с аллергическими реакциями гиперчувствительности немедленного типа, характерен для миелопролиферативных заболеваний (миелодисплазия, истинная полицитемия).

**Моноцитоз** (увеличение абсолютного количества моноцитов более  $0,7 \times 10^9/\text{л}$ ) отмечается при:

- острых и хронических инфекционных заболеваний, активирующих систему мононуклеарных фагоцитов (скарлатина, ветряная оспа, сыпной тиф, корь, малярия, эпидемический паротит, туберкулез, сифилис, хронический сепсис);

- аутоиммунных заболеваниях (ревматоидный артрит, системная красная волчанка);

- злокачественных опухолей различной локализации.

Выраженный моноцитоз характерен для инфекционного мононуклеоза и моноцитарного лейкоза.

Моноцитозу сопутствуют морфологические аномалии моноцитов: вакуолизация ядер и цитоплазмы, изменение формы ядра, изменения размера и цвета зернистости.

Увеличение количества моноцитов при опухолях и хронических инфекциях служит неблагоприятным прогностическим признаком. Индекс отношения абсолютного количества моноцитов к лимфоцитам изменяется при легочной форме туберкулеза: увеличивается в острой фазе заболевания и снижается при выздоровлении.

**Лимфоцитоз** (увеличение абсолютного количества лимфоцитов более  $3,5 \times 10^9/\text{л}$ ) наблюдается при многих заболеваниях и состояниях, в механизме развития которых участвует иммунная система. Среди них:

- острые вирусные инфекции детей и взрослых (грипп, коклюш, краснуха, ветряная оспа, аденовирусные инфекции, гепатит, инфекционный мононуклеоз);

- хронические бактериальные заболевания (туберкулез, сифилис, бруцеллез);

- аллергические реакции гиперчувствительности замедленного типа, проявляющиеся хроническими аллергическими дерматитами, лекарственная аллергия;
- эндокринные расстройства (тиреотоксикоз, акромегалия, недостаточность надпочечников).

Лимфоцитоз является типичным признаком хронического лимфолейкоза у людей среднего и пожилого возраста, развивается после вакцинации и в период затихания острого воспаления.

В стандартном анализе периферической крови изменения абсолютного количества лимфоцитов и их морфологических свойств в определенной степени отражают активность иммунной системы. Во время инфекционных заболеваний число лимфоцитов с широкой цитоплазмой увеличивается до 5–15 % (в норме встречаются единичные клетки). Это расценивается как признак антигенной стимуляции иммунной системы.

При инфекционном мононуклеозе – вирусном заболевании, вызванном лимфотропным вирусом Эпштейна–Барра, – в периферической крови количество стимулированных лимфоцитов (атипичные мононуклеары) возрастает до 20–70 % (см. раздел «Лейкемоидные реакции»).

В периферическую кровь также могут поступать лимфоциты с измененной окраской цитоплазмы, содержащие вакуоли, плазматические клетки, что чаще наблюдается у детей. После токсических воздействий и облучения встречаются лимфоциты с выраженными изменениями формы ядра: в виде лопасти, бобовидные, двудольчатые и двухъядерные.

Более детальное исследование популяционного состава лимфоцитов периферической крови и их функциональной активности проводится в специализированных иммунологических лабораториях, результаты анализа представляют в виде иммунограммы.

На фоне выраженной лейкопении, чаще всего обусловленной нейтропенией, может возникать *относительный лимфоцитоз* – увеличение процентного содержания лимфоцитов без соответствующего увеличения абсолютного количества клеток в единице объема крови. Для правильной трактовки изменений гемограммы в таких случаях всегда необходимо оценивать абсолютный показатель количества лимфоцитов.

## Лейкопении

**Лейкопенией** называется уменьшение количества лейкоцитов в единице объема крови ниже  $4 \times 10^9/\text{л}$ . В основном лейкопения вызвана **нейтропенией** – снижением количества гранулоцитов периферической крови менее  $2 \times 10^9/\text{л}$ . При числе лейкоцитов менее  $1 \times 10^9/\text{л}$  повышается риск бактериальных инфекций; если количество нейтрофилов ниже  $0,1 \times 10^9/\text{л}$ , то инфекции протекают очень тяжело и представляют опасность для жизни больного.

**Нейтропении** развиваются в результате временного или постоянного изменения продукции и перераспределения костномозгового, циркулирующего и пристеночного пулов нейтрофильных лейкоцитов и могут быть следствием:

- уменьшения продукции нейтрофилов в костном мозге под влиянием миелотоксических факторов (ионизирующее излучение, цитостатики и другие лекарственные препараты), в результате дефицита витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, при метастазах опухолей в костный мозг, из-за недостатка гемопоэтических факторов при лейкозах, апластической анемии;

- перераспределения циркулирующего и пристеночного пулов нейтрофилов за счет повышения их агрегации и адгезии к эндотелию при шоке, лихорадке, септицемии, ожогах, гемодиализе, неврозе, хроническом гастрите и холецистите;

- усиленного разрушения гранулоцитов в сосудистом русле под влиянием антилейкоцитарных антител при иммунной лекарственной нейтропении, переливании крови, аутоиммунных заболеваниях (ревматоидный артрит, системная красная волчанка) и в селезенке при гиперспленизме (цирроз печени, сифилис, бруцеллез, малярия);

- замедления выхода нейтрофилов из костного мозга (синдром «ленивых лейкоцитов» – наследственный дефект структуры мембраны и двигательной активности нейтрофилов).

Умеренная нейтропения характерна также для некоторых острых (грипп, вирусный гепатит, корь, краснуха, сыпной, брюшной тиф, инфекционный мононуклеоз) и хронических инфекций (туберкулез, сифилис, поздние стадии ВИЧ-инфекции и др.). В патогенезе постинфекционных нейтропений имеют значение несколько факторов: угнетение миелопоэза и разрушение гранулоцитов экзо- и эндотоксинами в увеличенной селезенке, аутоиммунные нарушения, ведущие к усиленному распаду лейкоцитов.

**Лимфопения абсолютная** (количество лимфоцитов  $< 1 \times 10^9/\text{л}$ ) встречается при глюкокортикоидной терапии, врожденных и приобретенных иммунодефицитах, лимфогранулематозе, иммуносупрессивной и лучевой терапии, гипо-, аплазии костного мозга. **Относительная лимфопения** – уменьшение процентного содержания лимфоцитов в лейкоцитарной формуле с сохранением нормального абсолютного количества – наблюдается при выраженных нейтрофильных лейкоцитозах любой этиологии.

### Агранулоцитоз

**Агранулоцитозом** называется клинико-гематологический синдром, характеризующийся резко выраженной лейкопенией (менее  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  лейкоцитов), нейтропенией (менее  $0,75 \times 10^9/\text{л}$  гранулоцитов) и характерными инфекционными осложнениями. Выделяют два основных механизма развития агранулоцитоза: миелотоксический, связанный с уменьшением образования нейтрофилов в костном мозге, и иммунный, обусловленный разрушением зрелых нейтрофилов или их предшественников; возможно также сочетание обоих процессов.

**Миелотоксический агранулоцитоз** вызывают агенты, подавляющие пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников миелопоэза. Выраженность миелотоксического эффекта зависит от дозы и длительности воздействия токсического фактора. Агранулоцитоз может развиваться при острой

лучевой болезни как осложнение противоопухолевой терапии (цитостатическая болезнь), после приема анальгина, левомецетина, нестероидных противовоспалительных (бутадон, индометацин и др.), седативных препаратов производных фенотиазина (аминазин и др.), противовирусных, противосудорожных препаратов, антагонистов H-2 рецепторов (циметидин) и других лекарственных средств. Нейтропения нарастает постепенно, часто сопровождается анемией и тромбоцитопенией, т. к. угнетение кроветворения затрагивает и клетку-предшественника миелопоэза, общую для гранулоцитов, эритроцитов и тромбоцитов. Присоединяются тяжелые инфекционные осложнения с выраженной интоксикацией – язвенно-некротический стоматит, ангина, некротическая энтеропатия, пневмония, сепсис. Как следствие тромбоцитопении может развиваться геморрагический синдром. Тяжелая форма агранулоцитоза ведет к полному опустошению костного мозга.

**Картина крови.** Количество лейкоцитов и нейтрофилов значительно снижено, сохранившиеся нейтрофилы морфологически изменены (с токсической зернистостью, пикнотичным ядром), базофилы и эозинофилы отсутствуют, относительный лимфоцитоз. Количество эритроцитов и гемоглобина снижено, ретикулоциты отсутствуют, тромбоцитопения (см. гемограмму 14).

**Иммунный агранулоцитоз** развивается под действием антилейкоцитарных антител. Выделяют гаптенный и аутоиммунный варианты иммунного агранулоцитоза.

*Гаптенный* возникает после повторного приема ряда лекарств: амидопирин и его производных, пенициллина, цефалоспорина, сульфаниламидов, анти тиреоидных, противоаритмических и др. Эти препараты (гаптены) модифицируют антигенные детерминанты лейкоцитов и вызывают образование антилейкоцитарных антител и лейкоагглютининов у людей с нарушениями метаболизма лекарств и повышенной индивидуальной предрасположенностью. Лейкотоксические антитела разрушают преимущественно зрелые гранулоциты, предшественники гранулопоэза повреждаются реже. Характерно острое, часто молниеносное развитие симптомов спустя несколько дней или недель после приема лекарств, повышение температуры тела, сыпь, артралгии.

В периферической крови наблюдается лейкопения, нейтропения, вплоть до полного исчезновения гранулоцитов. В отличие от миелотоксического агранулоцитоза, как правило, нет сопутствующих изменений количества эритроцитов и тромбоцитов (см. гемограмму 15).

*Аутоиммунный агранулоцитоз* сопутствует различным аутоиммунным заболеваниям (системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др.), при которых образуются аутоантитела не только к клеткам-мишеням, но и к гранулоцитам.

**Истощение костного мозга, или панмиелофтиз**, – тяжелое нарушение кроветворения, которое характеризуется панцитопенией (уменьшением всех форменных элементов в периферической крови) и аплазией (снижением клеточности костного мозга), замещением гемопоэтической ткани жировой. В периферической крови нарастает апластическая анемия, лейкопения с аг-

ранулоцитозом, тромбоцитопения (см. гемограмму 16). В большинстве случаев необходима пересадка костного мозга. Проявлениями панцитопении являются вялость, быстрая утомляемость, повышенная кровоточивость, кровоподтеки, тяжелые инфекции.

### **Лейкемоидные реакции**

К лейкемоидным реакциям относят реактивные изменения кроветворения, вызванные патологическими процессами, при которых картина крови сходна с лейкозом.

Причины и механизм развития таких состояний различны. Тип лейкемоидной реакции зависит от характера патологического процесса, при котором происходит стимуляция того или иного кроветворного ростка и индивидуальной реактивности больного. Как правило, лейкемоидные реакции исчезают при выздоровлении от основного заболевания. При лейкозах нарушение кроветворения связано с неконтролируемым размножением клонов гемопозитических клеток, рост опухолевых клеток подавляют с помощью химиотерапии.

Выделяют следующие варианты лейкемоидных реакций: миелоидного типа, эозинофильного, лимфоидного и моноцитарного.

**Лейкемоидные реакции миелоидного типа** развиваются наиболее часто. Картина периферической крови напоминает хронический миелолейкоз. Причиной стимуляции нейтропоза может стать массивный распад клеток при тяжелых инфекциях (сепсис, дифтерия, скарлатина, туберкулез), шоке, остром гемолизе; внутренняя кровопотеря, интоксикация (угарный газ, уремия), метастазы злокачественных опухолей в костный мозг (рак молочной железы, легкого, почек).

**Картина крови.** Нейтрофильный лейкоцитоз от умеренного до выраженного ( $40\text{--}70 \times 10^9/\text{л}$ ), гиперрегенеративный сдвиг лейкоцитарной формулы влево (до миелоцитов и юных, редко с появлением промиелоцитов и миелобластов), выраженные дегенеративные изменения нейтрофилов (токсическая зернистость, вакуолизация ядра и цитоплазмы) (см. гемограмму 10). В отличие от хронического миелолейкоза эозинофильно-базофильная ассоциация отсутствует. Количество тромбоцитов в норме или снижено.

**Лейкемоидные реакции эозинофильного типа.** Гиперэозинофилия, или большая эозинофилия (количество эозинофилов составляет более 15–20 %), сохраняющаяся на протяжении нескольких месяцев, характерна для паразитарных инфекций (трихинеллез, аскаридоз, эхинококкоз, лямблиоз и др.). Описаны эозинофилии с увеличением количества эозинофилов от 30 до 80 % и лейкоцитозом  $40\text{--}70 \times 10^9/\text{л}$ , сопровождающиеся образованием эозинофильных инфильтратов в легких, эндокарде, ЦНС. Другими причинами гиперэозинофилии могут быть аллергические (бронхиальная астма, лекарственная, пищевая аллергия) и аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, узелковый периартериит, эндокардит), быстро прогрессирующие злокачественные новообразования.

**Лейкемоидные реакции лимфоидного и моноцитарного типов** характерны для некоторых вирусных заболеваний (инфекционный мононуклеоз,

краснуха, скарлатина, коклюш, острый инфекционный лимфоцитоз детей, вызванный энтеро- или аденовирусом), сопровождающихся лейкоцитозом до  $30-40 \times 10^9/\text{л}$  и лимфоцитозом до 60–80 %. В тяжелых случаях количество лейкоцитов может достигать до  $90 \times 10^9/\text{л}$ . В качестве примера лейкомоидной реакции лимфоидного и моноцитарного типов приводится инфекционный мононуклеоз.

**Инфекционный мононуклеоз** вызывается вирусом Эпштейна–Барра (вирус семейства герпеса), который инфицирует В-лимфоциты через поверхностный антиген CD21 и стимулирует их пролиферацию.

Чаще всего болеют молодые люди, клинически заболевание проявляется ангиной, лихорадкой, лимфоаденопатией, возможно развитие гепато- и спленомегалии.

**Картина крови.** Нарастающий лейкоцитоз (от  $10 \times 10^9/\text{л}$  до  $30 \times 10^9/\text{л}$ ), лимфоцитоз достигает 50–70 %, моноцитоз от 12 до 40–50 %. Характерно появление атипичных мононуклеаров – «лимфомоноцитов». Они представляют собой большие лимфоциты с моноцитоподобной формой ядра, широкой базофильной, часто вакуолизированной цитоплазмой с неправильными контурами. Количество атипичных мононуклеаров составляет 15–20 %, в тяжелых случаях достигает 50–70 %. Могут наблюдаться умеренная анемия, единичные плазматические клетки; число тромбоцитов обычно в пределах нормы, СОЭ увеличена.

## ГЛАВА 6 ГЕМОБЛАСТОЗЫ

**Гемобластозами** называют опухолевые заболевания системы крови, характеризующиеся нарушениями дифференцировки и пролиферацией клонов трансформированных клеток в костном мозге и лимфоидной ткани.

### ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ, КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

Гемобластозы являются полиэтиологическими заболеваниями. В экспериментах на животных и по данным эпидемиологических исследований выяснены основные факторы экзо- и эндогенной природы, участвующие в развитии гемобластозов:

- ионизирующее излучение (увеличение риска развития миелоидных лейкозов, лимфом и миеломной болезни у лиц, переживших атомную бомбардировку, после облучения с лечебной целью);
- химические соединения (бензол и его производные, фенолы, цитостатики с выраженным мутагенным эффектом);
- РНК- и ДНК-содержащие вирусы. Ретровирусы лейко-саркоматозной группы вызывают развитие лейкозов у птиц, мышей, обезьян и других животных. У человека прямые доказательства этиологической роли вирусов получены лишь для некоторых гемобластозов: Т-клеточный лейкоз, эндемичный для определенного района Японии и Карибских островов (ретровирус HTLV-1), лимфома Беркитта и другие В-клеточные опухоли (вирусы группы герпес – ДНК-содержащий вирус Эпштейна–Барра, вирус ННМ-8);
- наследственная предрасположенность (случаи острых лейкозов в одной семье, увеличение риска развития лейкоза у родственников больных лейкозом, детей с синдромом Дауна, Клайнфельтера, повышенной ломкости хромосом и др.);
- врожденные и приобретенные иммунодефициты (увеличение частоты развития лимфом);
- риск развития некоторых лимфом увеличивается при вирусном гепатите С и гастритах, вызванных *Helicobacter pylori*.

Гемобластозы развиваются в результате многоэтапного процесса молекулярно-генетических нарушений в кроветворных клетках-предшественниках, которые ведут к активации протоонкогенов, подавлению генов-супрессоров и синтезу продуктов онкогенов – онкобелков. Онкобелки реализуют трансформирующее действие, нарушая регуляцию разнообразных процессов: взаимодействие рецепторов с сигнальными молекулами, передачу сигналов от рецепторов к внутриклеточным системам, клеточный цикл, апоптоз, межклеточные взаимодействия, активацию или ингибицию транскрипции. Изменяется баланс между самоподдержанием, делением, созреванием и запрограммированной гибелью клеток. В результате потомство трансформированной клетки (клон) безудержно пролиферирует и вытесняет нормальные гемопоэтические клетки.

Повреждения генома – хромосомные aberrации и точечные мутации – играют ведущую роль в активации протоонкогенов при гемобластозах. Они могут приводить к образованию гибридных (химерных), мутантных генов и синтезу качественно измененных белков, а также значительно усиливать экспрессию генов, перенося протоонкоген в участки активной транскрипции генов (иммуноглобулинов и Т-клеточных рецепторов).

Характерной особенностью опухолевых клеток является генетическая нестабильность, которая ведет к опухолевой прогрессии – формированию вторичных, более автономных и агрессивных низкодифференцированных клонов. Нарастает морфологический атипизм клеток, усиливается инфильтрирующий рост, метастазирование (появление внекостномозгового кровотока), развивается устойчивость к лечению, на терминальных стадиях болезни развивается кахексия.

Благодаря успехам молекулярной биологии патогенез многих форм гемобластозов хорошо изучен, разрабатываются принципиально новые подходы к диагностике и лечению этих заболеваний, которые ранее считались неизлечимыми.

Гемобластозы делят на две основные группы: лейкозы и лимфомы. Опухоли, развивающиеся из миелоидной ткани, относятся к миелолифоидным заболеваниям, из клеток лимфоидной системы – к лимфолифоидным. Выделяют также самостоятельную группу нарушений миелопоэза с высоким риском развития лейкоза (предлейкоз) – миелодиспластические синдромы (рис. 25).

**Лейкозы** относятся к системным опухолевым заболеваниям с первичной локализацией в костном мозге. Опухолевые клетки, дающие клональный рост, могут принадлежать к любому гемопоэтическому ряду. Они постепенно вытесняют и угнетают нормальное кроветворение, инфильтрируют различные органы и ткани, выходят в периферическую кровь. Лейкемия является важным, иногда самым первым гематологическим симптомом заболевания.

**Лимфомы** – новообразования лимфоидной ткани с первоначальной внекостномозговой локализацией и местным опухолевым ростом. При прогрессировании лимфом может происходить лейкокемия – появление опухолевых клеток в костном мозге и периферической крови. Диагностика лимфом основана на биопсии пораженной ткани.

**В основу классификации лейкозов положен цитоморфологический признак** – принадлежность трансформированных клеток к миелоидному или лимфоидному ряду и морфоцитохимические особенности клеток опухоли (табл. 3, раздел «Лейкозы»). Среди лейкозов выделяют острые и хронические формы. В современной классификации такое деление в большей мере относится к морфологическим и функциональным характеристикам опухолевых клеток, чем к клиническому течению заболевания (скорость развития, продолжительность жизни больных). Так, благодаря успехам противоопухолевой терапии продолжительность жизни больных некоторыми формами острого лейкоза больше, чем хроническими.

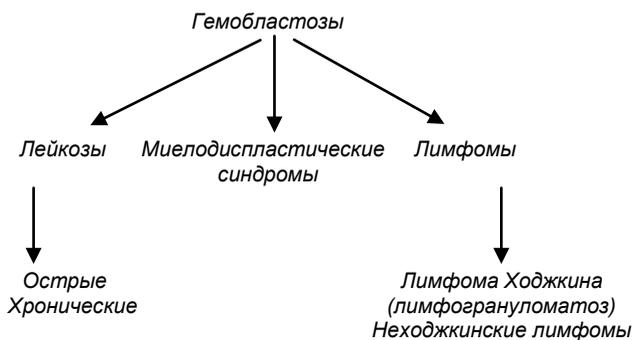


Рис. 25. Классификация гемобластозов

**При острых лейкозах** субстратом опухоли являются стволовые и ранние (бластные) миелоидные и лимфоидные клетки-предшественники, утратившие способность к дифференцировке и созреванию, которые накапливаются главным образом в костном мозге. Размножение трансформированных клеток ведет к угнетению нормального кроветворения, выходу лейкозных клеток в периферическую кровь, образованию инфильтратов в кроветворных и других органах и тканях.

Название отдельных форм острых лейкозов дается по типу бластных клеток. Для их точной идентификации используют цитохимические методы (определение специфических ферментов и других маркеров в клетках) и иммунофенотипирование (выявление дифференцировочных антигенов с помощью моноклональных антител). По иммунофенотипу выделены бифенотипические острые лейкозы, при которых опухолевые клетки имеют маркеры клеток и миелоидного, и лимфоидного ростков. Острый миелоидный лейкоз, развивающийся из ранних клеток-предшественников с миелоидными поверхностными маркерами, но без специфических миелоидных ферментов (миелопероксидаза), называется недифференцируемым. Согласно классификации ФАБ, предложенной специалистами франко-американо-британской группы, по цитохимическим свойствам бластов, дифференцирующихся в различной степени, выделены морфологические подтипы острого миелоидного лейкоза М0–М7. Их соответствие миелоидным формам острых лейкозов по классификации ВОЗ приведено в табл. 3.

Имунофенотипирование имеет принципиальное значение для диагностики лимфобластных лейкозов, т. к. программы лечения различных вариантов лейкоза различны.

**При хронических лейкозах** опухолевые клетки дифференцируются до созревающих и зрелых форм и поступают в периферическую кровь. Название лейкозов этой группы наряду с цитоморфологическими особенностями опухолевых клеток часто включает типичные проявления заболевания (миелофиброз, эритремия, макроглобулинемия и др.).

**Классификация опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной ткани**

<b>1. ЛЕЙКОЗЫ</b>	
<b>ОСТРЫЕ</b>	<b>ХРОНИЧЕСКИЕ</b>
<b>Миелоидные лейкозы</b>	
Острый недифференцируемый лейкоз М0	Хронический миелолейкоз: с филадельфийской хромосомой, без филадельфийской хромосомы
Острый миелобластный лейкоз М1-2	
Острый миелобластный лейкоз с миелофиброзом	
Острый промиелоцитарный лейкоз М3	
Острый миеломонобластный лейкоз М4	Хронический миеломоноцитарный лейкоз
Острый монобластный лейкоз М5	Хронический моноцитарный лейкоз
Острый эритроидный лейкоз (острый эритромиелоз) М6	Истинная полицитемия (эритремия, болезнь Вакеза)
Острый мегакариобластный лейкоз М7	Эссенциальная тромбоцитемия (хронический мегакариоцитарный лейкоз)
<b>Лимфоидные лейкозы</b>	
Т-, В-клеточные опухоли из предшественников и зрелых клеток, НК-клеточные опухоли	
Острый лимфобластный лейкоз взрослых и детей из предшественников В- и Т-клеток	Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) из зрелых В-, Т-лимфоцитов, пролимфоцитов
Острый плазмобластный лейкоз	Парапротеинемические гемобластозы (опухоли из плазматических клеток и В-клеток, продуцирующих иммуноглобулины): миеломная болезнь, макроглобулинемия Вальдстрема, болезни тяжелых цепей
<b>2. ЛИМФОМЫ</b>	
Т-, В-, НК-клеточные опухоли из предшественников и зрелых клеток	
Лимфома Ходжкина (лимфогранулематоз)	Неходжкинские лимфомы (более 30 морфологических разновидностей) Лимфома Беркитта, фолликулярная лимфома, диффузная крупноклеточная лимфома, лимфомы кожи и других тканей различной локализации и степени злокачественности

Примечание: упрощенный вариант классификаций А. И. Воробьева и М. Д. Бриллиант, 2000, ВОЗ, 2001. М0–М7 – морфологические подтипы острого миелоидного лейкоза в соответствии с ФАБ классификацией.

Лейкозы характеризуют также **по количеству лейкоцитов в периферической крови:**

- лейкоемический – резкое увеличение числа лейкоцитов ( $> 100 \times 10^9/\text{л}$ );

- сублейкемический – увеличение числа лейкоцитов до  $100 \times 10^9/\text{л}$ ;
- алейкемический – число лейкоцитов в пределах нормы;
- лейкопенический – число лейкоцитов уменьшено.

Изменение количества лейкоцитов в периферической крови является динамичным показателем, зависит от вида лейкоза, стадии заболевания и эффективности лечения. В начале острых лейкозов количество лейкоцитов часто уменьшено, затем по мере прогрессирования заболевания увеличивается (лейкемизация процесса), бластные формы могут составлять 70–90 %. Хронические лейкозы чаще начинаются с сублейкемии, бласты в периферической крови могут отсутствовать.

**Лимфомы** включают две основные разновидности опухолей – лимфому Ходжкина и неходжкинские лимфомы, отличающиеся клиническим течением, прогнозом и лечением. Как и в случае лейкозов, в основу классификации лимфом положены цитоморфологические и иммунофенотипические признаки опухолевых клеток – принадлежность лимфоцитов к Т-, В-, НК-клеткам и степень зрелости, учитывается также локализация опухоли (см. табл. 3, раздел «Лимфомы»).

На современном этапе развития гематологии активно разрабатываются классификации и критерии прогноза лейкозов и лимфом, основанные на характеристике маркеров дифференцировки (иммунофенотипирование), цитогенетических (специфические хромосомные аберрации), молекулярно-генетических нарушений (активация онкогенов и экспрессия онкобелков), трансформированных миелоидных и лимфоидных клеток. Эти свойства опухолевых клеток имеют большое значение для выбора адекватной схемы терапии гемобластозов. При многих формах лейкозов эффективность химиотерапии зависит от экспрессии опухолевыми клетками Р-гликопротеина – продукта гена множественной лекарственной резистентности.

## ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

---

Острые лейкозы составляют около 30 % всех лейкозов взрослых и подавляющее большинство (90 %) лейкозов детей. В детском возрасте самой распространенной формой является лимфобластный лейкоз (80–90 %), у взрослых пациентов старше 40 лет, напротив, в 80 % случаев диагностируется острый миелобластный лейкоз.

Клинические проявления острых лейкозов имеют общие черты. Вместе с тем у каждого из них есть свои клинико-гематологические особенности, отличия в характере течения болезни и реакции на цитостатическую терапию. По мере прогрессирования заболевания бластные элементы замещают красный костный мозг и образуют инфильтраты в коже и внутренних органах.

*Для острых лейкозов характерны следующие общие клинические синдромы, обусловленные подавлением нормального кроветворения:*

- анемический, вызванный снижением количества гемоглобина и эритроцитов. Он проявляется бледностью кожи и слизистых оболочек, повышенной утомляемостью, слабостью, одышкой, тахикардией;

- геморрагический, связанный со снижением количества тромбоцитов и нарушением процессов свертывания крови. Развиваются кровотечения и кровоизлияния, степень которых сильно варьирует: от синяков на коже до массивных желудочно-кишечных, маточных, носовых кровотечений и кровоизлияний в жизненно важные органы. Нарушения гемостаза с ДВС-синдромом характерны для острого промиелоцитарного лейкоза;

- инфекционно-воспалительный обусловлен подавлением лейкопоэза, развитием нейтропении, вплоть до агранулоцитоза, и нарушением функций лейкоцитов, иммунодефицитом. Тяжелые бактериальные, грибковые, вирусные инфекции, которые могут привести к сепсису и инфекционно-токсическому шоку;

- язвенно-некротический – изменения слизистой оболочки ротовой полости (язвенно-некротический стоматит, ангина с некротическими налетами) и желудочно-кишечного тракта;

- интоксикационный различной степени тяжести (лихорадка, потеря аппетита, резкая потеря веса и другие проявления).

Для установления типа и варианта острого лейкоза проводят цитохимическое, иммунофенотипическое и цитогенетическое исследования бластных клеток, что имеет значение для выбора программы лечения и оценки прогноза течения заболевания. При лимфобластных формах эффективность химиотерапии выше, чем при миелоидных.

**Миелобластный лейкоз (ОМЛ).** Основными диагностическими критериями являются обнаружение в периферической крови и увеличение в пунктате костного мозга бластных клеток.

**Картина крови.** Количество лейкоцитов может быть сниженным, нормальным в начале заболевания (алекемический период), затем увеличивается по мере прогрессирования болезни (лейкемизация процесса) и может достигать  $100\text{--}500 \times 10^9/\text{л}$ . В периферической крови определяются бластные клетки и зрелые гранулоциты. *Характерным гематологическим симптомом является лейкоемический провал (hiatus leucaemicus) – отсутствие в лейкограмме промежуточных форм созревания между бластными клетками и зрелыми гранулоцитами.* В отличие от хронического миелолейкоза *отсутствуют эозинофилы и базофилы. Выраженная гипо- и арегнетаторная анемия, значительная тромбоцитопения, высокая СОЭ (см. гемограммы 19, 20, Приложение – рис. 34).*

В пунктате костного мозга большое количество бластов (>30 %), которые могут достигать 100 % при резком угнетении и вытеснении клеток эритроидного, мегакариоцитарного и гранулоцитарного рядов.

**Цитохимическая характеристика бластных клеток.** Поскольку морфологически бластные клетки различных кровяных ростков очень похожи, их дифференцируют цитохимически по содержанию пероксидазы, липидов, гликогена (ШИК-реакция), неспецифической эстеразы, хлорацета-тэстеразы и кислой фосфатазы. *Миелобласты* дают высоко положительную

реакцию на пероксидазу, липиды и хлорацетатэстеразу, гликоген в них расположен диффузно. *Промиелоциты* отличаются обильной фиолетовой зернистостью цитоплазмы и положительной реакцией на кислые мукополисахариды. Для *монобластов* характерно высокое содержание неспецифической эстеразы и кислой фосфатазы. В *лимфобластах* отсутствует пероксидаза, липиды и хлорацетатэстераза, гликоген содержится в виде крупных гранул. При недифференцируемом лейкозе все реакции отрицательны.

**Острый эритроидный лейкоз (острый эритромиелоз).** Характерна выраженная анемия, количество эритроцитов падает до  $1 \times 10^{12}$ , ретикулоциты отсутствуют, содержание гемоглобина снижается до 20–60 г/л, наблюдается гиперхромия, появление в периферической крови ядросодержащих клеток красного ряда, иногда эритробластов. Лейкопения, тромбоцитопения. В костном мозге гиперплазия красного ростка с мегалобластоидными чертами, увеличено число атипичных эритробластов, миело- и недифференцируемых бластов (см. Приложение – рис. 34).

Другие формы острых миелоидных лейкозов в основном клинически сходны с острым миелолейкозом и вместе с тем имеют некоторые особенности. Для монобластного и миеломонобластного лейкозов характерны язвенно-некротические поражения слизистых оболочек и образование лейкоэмических инфильтратов под кожей (лейкемид), при остром промиелоцитарном лейкозе выражен геморрагический синдром, часто развивается ДВС-синдром.

Дифференциальная диагностика ОМЛ проводится с помощью цитохимической или иммунофенотипической идентификации бластных клеток.

Важную роль в механизме развития и оценке прогноза острых миелоидных лейкозов играют специфические хромосомные аномалии. При ОМЛ транслокация с 8 на 21 хромосому t(8;21) и инверсия 16-й хромосомы встречаются чаще всего. Хромосомные перестройки приводят к образованию химерных генов, продукты которых вместо активации транскрипции генов, участвующих в контроле развития и созревания кроветворных клеток (ИЛ-3, ГМ-КСФ, М-КСФ, миелопероксидазы и др.), становятся ингибиторами транскрипции. Такие хромосомные аномалии лейкозных клеток сопровождаются хорошим ответом на химиотерапию.

При остром промиелоцитарном лейкозе в результате транслокации t(15;17) происходит слияние генов PML (контролирует рост и созревание миелоидных клеток) и RARA (ген рецептора ретиноевой кислоты). Продукт этого химерного гена подавляет транскрипцию и блокирует дифференцировку миелоидных клеток на стадии промиелоцита. Ретиноевая кислота снимает блок дифференцировки и подавляет рост трансформированных промиелоцитов.

Расшифровка молекулярных механизмов острого промиелоцитарного лейкоза – редкой, но очень злокачественной формы – и применение трансретиноевой кислоты позволили значительно улучшить результаты лечения.

**Лимфобластный лейкоз (ОЛЛ)** – клональное опухолевое заболевание лимфоидной ткани, субстратом которого являются бластные клетки-предшественники В- или Т-лимфопоэза. ОЛЛ встречается преимущественно

у детей. Характерно образование лейкозных инфильтратов в лимфоузлах, оболочках головного мозга и черепно-мозговых нервов (нейролейкемия), яичках. В 80 % случаев ОЛЛ развивается из предшественников В-клеток. Т-клеточные варианты ОЛЛ чаще встречаются у мужчин в подростковом и молодом возрасте, отличаются более тяжелым течением и меньшей продолжительностью жизни больных.

**Картина крови.** Анемия различной степени выраженности. Количество лейкоцитов в зависимости от стадии болезни может быть сниженным, нормальным или значительно повышенным. Часто наблюдается нейтропения. Количество бластов в крови варьирует на разных этапах заболевания от единичных в начале до значительных количеств при прогрессировании процесса. Наблюдается также тромбоцитопения (от умеренной до глубокой), СОЭ повышена (см. гемограмму 21, Приложение – рис. 34).

Для дифференциальной диагностики ОЛЛ и ОМЛ проводится цитохимическое исследование бластов (отрицательные миелоидные маркеры и положительные лимфоидные). Иммунофенотипирование с моноклональными антителами методом проточной цитометрии или иммуногистохимии выполняют в специализированных лабораториях для определения линейной В- или Т-клеточной принадлежности и степени дифференцировки лимфобластов. Иммунофенотип и цитогенетические особенности лейкозных клеток имеют большое значение для выбора терапии и прогноза течения заболевания. По иммунологическим маркерам выделяют четыре варианта В-клеточного и два варианта Т-клеточного лейкоза. За последние десять лет благодаря интенсивной полихимиотерапии удается достичь ремиссии у 85–100 % и излечения у 50 % больных детей.

## **ХРОНИЧЕСКИЕ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Такие заболевания развиваются в результате нарушений стволовых клеток и автономной пролиферации одного или более ростков гемопоэза в костном мозге (эритроидного, миелоидного, мегакариоцитарного). В отличие от острого миелолейкоза дифференцировка клеток-предшественников сохраняется, избыточное количество созревающих и зрелых клеток поступает в периферическую кровь, в начале развития заболевания цитопения обычно не наблюдается. Усиленная пролиферация может затрагивать разные ростки миелоидного кроветворения и приводить к повышенному образованию гранулоцитов, эритроцитов и тромбоцитов. Различают четыре типа нарушений: хронический миелолейкоз, истинная полицитемия, хронический идиопатический миелофиброз, эссенциальная тромбоцитемия.

По классификации ВОЗ (2001 г.), хронический моноцитарный лейкоз отнесен к группе острых миелоидных лейкозов с дифференцировкой, хронический миеломоноцитарный лейкоз – к группе миелодиспластических / миелопролиферативных заболеваний, т. к. имеет черты, присущие обоим заболеваниям.

**Хронический миелолейкоз (ХМЛ)** – опухоль, развивающаяся в результате клональной пролиферации полипотентной клетки-предшественника, со-

храняющей способность дифференцироваться до зрелых форм с увеличенной продукцией гранулоцитов.

Занимает пятое место по частоте среди гемобластозов, развивается преимущественно в возрасте 40–50 лет, чаще у мужчин.

**Этиология и патогенез.** Из этиологических факторов доказана роль ионизирующего излучения высокой мощности в возникновении ХМЛ.

Молекулярно-генетические механизмы развития заболевания хорошо изучены. В 95 % случаев ХМЛ во всех клетках миелопоэза обнаруживается характерная филадельфийская хромосома ( $Ph^+$ ). Это укороченная 22-я хромосома, которая образуется при транслокации между 9 и 22-й хромосомами  $t(9; 22)$ . В результате протоонкоген  $c-abl$  переносится из 9-й хромосомы в район  $bcr$ -генов 22-й хромосомы (*breakpoint cluster region* – точка разрыва в кластерной области) и формируется новый ген слияния  $bcr/abl$ . Продукт химерного гена – белок  $p210$  – похож на белок гена  $c-abl$ , но обладает повышенной тирозинкиназной активностью и запускает цепь сигналов, ведущих к активации других протоонкогенов. Увеличивается пролиферация, нарушается адгезия к строме, созревание кроветворных клеток, ингибируется апоптоз. По мере прогрессирования процесса моноклональная опухоль превращается в поликлональную, появляются клетки с высокой пролиферативной активностью и дополнительными хромосомными нарушениями, развивается бластный криз. Формы ХМЛ без филадельфийской хромосомы ( $Ph^-$ ) отличаются более тяжелым и быстро прогрессирующим течением.

В развитии ХМЛ выделяют две основные фазы. Медленная моноклональная фаза протекает хронически, бессимптомно и длится 2–3 года. Больной, как правило, обращается к врачу с неспецифическими жалобами на слабость, утомляемость, чувство дискомфорта, связанное с увеличением селезенки. Изменения в крови могут быть обнаружены случайно при обследовании по поводу другого заболевания. В финальной лейкоемической фазе (поликлональная, злокачественная) развивается бластный криз, напоминающий острый лейкоз. В крови и костном мозге обнаруживается большое количество бластных клеток, ухудшается общее состояние больного, добавляются осложнения. Эта фаза обычно заканчивается в течение 3–6 мес. летальным исходом.

**Картина крови** изменяется в процессе развития заболевания. В начальной стадии количество гемоглобина и эритроцитов не изменяется, у некоторых больных может быть анемия.

Для *развернутой хронической фазы характерен* высокий лейкоцитоз ( $50-80 \times 10^9/л$  и выше), типичен сдвиг лейкоцитарной формулы влево с увеличением миелоцитов, юных и палочкоядерных нейтрофилов, появлением единичных миелобластов, промиелоцитов. *В отличие от ОМЛ нет лейкоемического провала, характерна базофилия и эозинофилия (эозинофильно-базофильная ассоциация).* Выражены дегенеративные изменения гранулоцитов (анизцитоз гранулоцитов, вакуолизация ядра и цитоплазмы, пельгеризация ядер, истощение зернистости), снижено содержание щелочной фосфата-

зы в зрелых гранулоцитах. Часто наблюдается тромбоцитоз до  $500-600 \times 10^9/\text{л}$  (см. гемограммы 17, 18, Приложение – рис. 35).

В миелограмме выраженная гиперплазия миелоидной ткани, преобладают незрелые гранулоциты, увеличено содержание мегакариоцитов, жировая ткань замещается миелоидной. Характерно экстрамедуллярное кроветворение в селезенке и печени.

На **терминальной стадии** заболевания в крови появляется большое количество бластных клеток от 30 до 90 % (в основном миелобласты атипичной формы), количество лейкоцитов может увеличиваться до  $300-500 \times 10^9/\text{л}$ , прогрессирует анемия (барометр лейкемии) и тромбоцитопения. Заболевание приобретает черты острого лейкоза. Появляются множественные лейкозные инфильтраты во внутренних органах (особенно в селезенке и печени), на коже, в лимфоузлах, нарастает интоксикация, развиваются осложнения.

Результаты лечения ХМЛ зависят от фазы заболевания, выраженности гематологических нарушений, возраста больных; в среднем продолжительность заболевания составляет 7 лет. В последнее десятилетие кроме цитостатической терапии для лечения ХМЛ применяют  $\alpha$ -интерферон. Он дает более длительную гематологическую ремиссию (нормализация картины периферической крови и отсутствие клинических симптомов болезни) у 70 % больных, у 40 % достигается цитогенетическая ремиссия (отсутствуют клетки с филадельфийской хромосомой). Полное излечение больных ХМЛ возможно при трансплантации костного мозга.

**Истинная полицитемия** (эритремия, болезнь Вакеза) – хроническое миелопролиферативное заболевание с поражением стволовой клетки, пролиферацией трех ростков миелопоэза, избыточным образованием эритроцитов и (в меньшей степени) гранулоцитов и тромбоцитов. Миелоидная метаплазия развивается также в селезенке и печени. *Характерен панцитоз в периферической крови.*

Протекает относительно других хронических лейкозов доброкачественно и имеет самый благоприятный прогноз, развернутая стадия болезни длится 7–13 лет, болеют, как правило, люди старше 55 лет.

**Картина крови.** Повышено содержание эритроцитов (до  $6,0-8,0 \times 10^{12}/\text{л}$ ) и гемоглобина (до 180–200 г/л), могут встречаться нормобласты. Умеренный нейтрофильный лейкоцитоз с увеличением количества базофилов, палочкоядерных нейтрофилов и с единичными метамиелоцитами и миелоцитами, тромбоцитоз ( $500-600 \times 10^9/\text{л}$ ). Масса эритроцитов и показатель гематокрита увеличены и составляют 60–70 %, СОЭ снижается до 0,5–1–2 мм/час (см. гемограмму 6).

Клинические особенности заболевания связаны с увеличением объема и сгущением циркулирующей крови. Типичны синюшно-красный цвет кожи и слизистых, артериальная гипертензия, нарушения мозгового (головные боли, головокружение, инсульт), коронарного (стенокардия, инфаркт) кровообращения. Ускорено развитие атеросклероза и тромботических осложнений, которые могут стать причиной смерти. У 20 % больных заболевание прогрессирует до вторичного миелофиброза, у 5 % развивается ХМЛ или ОМЛ.

**Хронический идиопатический миелофиброз** (сублейкемический миелоз) развивается из мутантной стволовой клетки, способной дифференцироваться в гранулоциты и тромбоциты, в меньшей степени в эритроциты. Может возникать первично без видимой причины, а также как вторичный процесс на терминальной стадии других миелопролиферативных заболеваний. Характеризуется избыточным ростом соединительной ткани в сочетании с миелоидной метаплазией и появлением экстрамедуллярного гемопоэза в селезенке и печени. *Отличительный признак заболевания – развитие фиброза костного мозга.* В механизме развития фиброза основная роль принадлежит мегакариоцитам, которые продуцируют факторы роста, стимулирующие фибробласты костного мозга и образование соединительной ткани. Миелоидная метаплазия происходит сначала в селезенке (она может увеличиваться до огромных размеров), затем в печени, т. к. они начинают выполнять роль кроветворных органов. Увеличение селезенки и печени, слабость наблюдаются у 50 % пациентов.

В *анализе крови* может быть анемия различной степени тяжести, появление специфических дегенеративных форм эритроцитов в виде «капель слез», единичных эритробластов. Умеренный нейтрофильный лейкоцитоз с появлением незрелых форм нейтрофилов, выраженный тромбоцитоз. У другой части больных течение малосимптомное, в крови лейкопения и тромбоцитопения (см. Приложение – рис. 35). Пункция костного мозга часто безуспешна из-за фиброза.

Продолжительность жизни больных составляет 3–7 лет при быстротекущей форме заболевания и 10–30 лет при вялотекущем процессе.

**Хронический миеломоноцитарный и моноцитарный лейкозы** – редкие формы лейкоза, которые встречаются преимущественно у людей пожилого возраста, протекают доброкачественно. Характерные признаки – увеличение содержания моноцитов в крови (до 20–40 %), костном мозге, высокий уровень лизоцима в сыворотке крови и моче. На поздних стадиях заболевания в крови нарастает лейкоцитоз и моноцитоз, появляются единичные промоноциты, монобласты и миелобласты, развивается анемия, тромбоцитопения (см. гемограмму 23, Приложение – рис. 35). При миеломоноцитарном лейкозе в крови наряду с моноцитозом повышено содержание миелоцитов без филадельфийской хромосомы, что отличает эту форму от ХМЛ.

**Эссенциальная тромбоцитемия** характеризуется пролиферацией мегакариоцитов и избыточным образованием тромбоцитов (см. Приложение – рис. 35). Уровень тромбопоэтина и чувствительность к нему мегакариоцитов повышены.

Чаще развивается у женщин пожилого возраста и имеет доброкачественное течение. У 20–50 % пациентов возникают опасные осложнения тромбоцитоза: нарушения микроциркуляции, тромбозы вен, коронарных и мозговых сосудов.

### **Миелодиспластический синдром**

К миелодиспластическому синдрому (МДС) относят неоднородную группу приобретенных клональных нарушений кроветворения на уровне

стволовых клеток с неэффективным кроветворением, рефрактерных (устойчивых) к лечению и с повышенным риском перехода в острый миелобластный лейкоз. Такие состояния также называют предлейкозом, или гемопоэтической дисплазией.

Для МДС характерно несоответствие между цитопенией (эритро-, лейко-, тромбоцитопения) в периферической крови и нормальной или повышенной клеточностью костного мозга. Как и при миелолейкозах, при МДС нарушена пролиферация и дифференцировка клеток патологического клона. Значительная часть клеток разрушается в костном мозге путем апоптоза, не дойдя до стадии созревания (неэффективный гемопоэз), созревающие и зрелые клетки имеют выраженные морфологические и функциональные нарушения. Нестабильность генома аномальных клеток способствует дополнительным генетическим нарушениям и развитию лейкоза.

Считается, что МДС развивается у лиц с генетической предрасположенностью вследствие суммарного эффекта неблагоприятных внешних факторов (облучение, курение, действие органических химикатов, солей тяжелых металлов, пестицидов и др.). МДС может возникнуть первично без видимой причины преимущественно у лиц старше 60 лет или вторично – после лучевой и химиотерапии другого опухолевого заболевания. Лейкозная трансформация наблюдается в 20–60 % случаев в зависимости от формы МДС и может произойти в течение нескольких месяцев или 5–13 лет.

Клинические проявления и нарушения кроветворения значительно варьируют при разных формах МДС. Наиболее часто (у 85 % больных) развиваются гипорегенераторные рефрактерные к лечению анемии, у 50 % – нейтропении, которые могут сопровождаться моноцитозом, часто наблюдаются лимфопении. Изменения количества и функциональная неполноценность лейкоцитов ведут к развитию инфекций. Тромбоцитопении проявляются повышенной кровоточивостью. Для постановки диагноза МДС необходима костномозговая пункция.

---

## ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

---

Опухолевые заболевания лимфоидной ткани, развивающиеся в результате клональной пролиферации лимфоцитов различной линейной специфичности и степени зрелости, называют лимфопролиферативными (ЛПЗ). К ним относятся хронический лимфолейкоз, парапротеинемические гемобластозы и лимфомы.

Для ЛПЗ характерно разнообразие цитоморфологических вариантов опухолей, их клинического течения и чувствительности к терапии. При ЛПЗ возникают иммунодефициты, аутоиммунные расстройства, повышается риск развития других опухолей.

Поскольку ЛПЗ развиваются из клеток иммунной системы, в патогенезе этой группы опухолей есть ряд особенностей по сравнению с миелолифолиферативными заболеваниями. Предполагают, что характер антигенного окружения в различных географических регионах влияет на формирование спек-

тра ЛПЗ, опухоли могут происходить из клеток-предшественников и зрелых периферических клеток.

Разнообразны и молекулярно-генетические механизмы трансформации лимфоцитов: хромосомные aberrации ведут к перестройке генов, кодирующих специфические иммуноглобулиновые и Т-клеточные рецепторы лимфоцитов, к активации антиапоптотического protoонкогена bcl-2 и задержке апоптоза, потере генов супрессоров опухолевого роста. Для ЛПЗ в отличие от миелопролиферативных заболеваний вместо образования сливных генов и их аномальных продуктов характерно повышение активности генов за счет перемещения в зону транскрипции. Важную роль в патогенезе ЛПЗ играют нарушения регуляции экспрессии про- и антиапоптотических генов, адгезионных молекул, рецепторов к лигандам.

### Лейкозы

**Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ)** является самой распространенной формой лейкоза у взрослых в Европе и США и составляет 20–40 % от всех лейкозов. ХЛЛ представляет опухоль, развивающуюся из зрелых форм лимфоцитов, которая проявляется прогрессирующим накоплением трансформированных клеток в крови, костном мозге и лимфоидной ткани. В 95 % случаев происходит клональная пролиферация малых В-лимфоцитов с характерным иммунофенотипом, Т-клеточные варианты встречаются редко.

ХЛЛ болеют мужчины старше 50 лет в два раза чаще, чем женщины, имеется наследственная предрасположенность к заболеванию. По клиническому течению выделяют более распространенную медленно текущую (доброкачественную) и быстро текущую (злокачественную) формы.

При доброкачественной форме заболевание развивается постепенно в течение 8–10 лет. Длительное время единственным признаком болезни является умеренный лейкоцитоз ( $10\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$ ) и лимфоцитоз до 40–60 %.

По мере разрастания лимфоидной ткани увеличиваются лимфоузлы, селезенка, печень, костный мозг инфильтрируется лимфоцитами, которые замещают миелоидную ткань. Характерна функциональная неполноценность лимфоцитов. Снижение способности к антителообразованию, гипогаммаглобулинемия способствуют развитию инфекций – наиболее тяжелому осложнению ХЛЛ. Нарушения иммунологического гомеостаза проявляются и в аутоиммунных реакциях. Образуются антитела к кроветворным клеткам костного мозга и зрелым формам, происходит аутоиммунный гемолиз эритроцитов и тромбоцитов, что ведет к анемии и тромбоцитопении.

**Картина крови.** Содержание лимфоцитов значительно повышено в развернутый и терминальный период болезни (до 80–90 %), появляются молодые формы (пролимфоциты, лимфобласты). *Характерный морфологический признак – разрушенные лимфоциты в виде остатков цитоплазмы и ядер (тени Боткина–Гумпрехта)*, свидетельствующие о повышенной хрупкости лимфоцитов. При лейкемической форме количество лейкоцитов доходит до  $100 \times 10^9/\text{л}$  и более. По мере развития заболевания прогрессируют анемия и тромбоцитопения, СОЭ увеличена (см. гемограмму 22, Приложение – рис. 35).

Пролимфоцитарный и волосатоклеточный лейкозы являются редкими вариантами ХЛЛ, различаются морфологическими, иммунофенотипическими и клиническими признаками.

**Парапротеинемические гемобласты** – хронические заболевания, при которых в костном мозге происходит опухолевая пролиферация плазматических клеток различной степени зрелости. К ним относятся миеломная болезнь, макроглобулинемия Вальдстрема и болезни тяжелых цепей. Классификация основана на морфологических особенностях опухолевых клеток и иммунохимических свойствах парапротеинов.

Клональная пролиферация возникает на уровне клетки-предшественника В-лимфоцитов, сохраняющей в дальнейшем способность дифференцироваться в плазматические клетки, продуцирующие избыточное количество патологических моноклональных иммуноглобулинов или фрагментов их молекул. Синтезируемые моноклональные иммуноглобулины различных классов, легкие или тяжелые цепи иммуноглобулинов называются парапротеинами (PIg). Парапротеины содержатся в сыворотке больных, их количество, как правило, зависит от массы опухоли. Свободные легкие цепи аномального иммуноглобулина у некоторых больных выделяются с мочой (белок Бенс-Джонса). Парапротеинемия может встречаться при других В-клеточных гемобластозах, некоторых инфекционных и аутоиммунных заболеваниях. Для диагностики парапротеинемических опухолей проводят пункцию костного мозга, электрофорез белков сыворотки и мочи.

**Миеломная болезнь (множественная миелома).** Это одна из распространенных форм гемобластозов, составляет 10 % всех форм опухолей кроветворной системы и занимает второе место по частоте после ХЛЛ в Европе и США. У мужчин встречается чаще, чем у женщин, у афро-американцев заболеваемость в 2 раза выше, чем у белых. Относится к болезням пожилого возраста – средний возраст заболевших составляет 65 лет, имеет длительный, продолжающийся 5–15 лет бессимптомный период развития.

Пролиферация опухолевых клеток происходит главным образом в костном мозге, опухолевые узлы разрушают костную ткань, что вызывает сильный болевой синдром. Также могут возникать множественные плазмоклеточные инфильтраты (плазмоцитомы) в мягких тканях и внутренних органах (множественная миелома). При миеломной болезни в половине случаев продуцируются IgG, у четверти больных – IgA. Миеломный белок, состоящий из легких цепей (белок Бенс-Джонса), встречается у 20 % больных.

Развернутая стадия миеломной болезни проявляется следующими основными синдромами: поражением костей и гиперкальциемией почек (миеломная нефропатия и почечная недостаточность наблюдаются у 50–90 % пациентов), гипогаммаглобулинемией и склонностью к инфекциям, повышенной вязкостью крови из-за большого количества парапротеина, амилоидозом (отложение парапротеинов в органах и тканях).

Гематологические изменения зависят от степени опухолевой инфильтрации костного мозга. Анемия, нейтро- и тромбоцитопения, количество плаз-

матических клеток в периферической крови нарастают по мере прогрессирования процесса (см. Приложение – рис. 35), характерно стойкое значительное повышение СОЭ, которая может достигать 70–90 мм/час. Диагностика миеломной болезни основана на результатах пункции костного мозга (увеличение количества и атипизм плазматических клеток, плазмобластов), выявлении парапротеинемии и белка Бенс-Джонса в моче.

**Макроглобулинемия Вальдстрема**, как и миеломная болезнь, развивается у людей пожилого возраста, протекает относительно доброкачественно (многие больные живут 15–20 лет). В отличие от миеломы опухолевые клетки синтезируют IgM, наблюдается спленомегалия и лимфоаденопатия, не характерно повреждение костей и почек, типичным признаком является повышение вязкости крови, проявляющееся ретинопатией (повреждение сетчатки), энцефалопатией и повышенной кровоточивостью на фоне нормального количества тромбоцитов.

**Болезни тяжелых цепей** – редкие заболевания, сопровождающиеся продукцией фрагментов тяжелых цепей ( $\alpha$ ,  $\mu$ ,  $\gamma$ ) иммуноглобулинов различных классов. Проявления и скорость развития заболевания варьируют, в большинстве случаев соответствуют злокачественной лимфоме.

### **Лимфомы**

**Лимфогранулематоз** (лимфома Ходжкина) – одна из распространенных форм опухолей из лимфоидных клеток, составляет 17–20 % от всех гемобластозов. Чаще встречается у молодых мужчин, чем у женщин (в возрасте 20–30 лет).

Основным клиническим проявлением является увеличение лимфоузлов шеи, надключичных, средостения. Прогрессирование процесса идет лимфогенно и гематогенно, вовлекаются лимфоузлы смежных областей, поражаются легкие, печень. Развиваются симптомы интоксикации: лихорадка, ночные поты, кожный зуд, потеря веса.

Лимфома Ходжкина имеет различные гистологические подтипы. Характерной морфологической особенностью является образование гранулемы, содержащей многоядерные гигантские опухолевые клетки Березовского–Штернберга-Рид и их моноклеарные аналоги (клетки Ходжкина). Долгое время их происхождение не было установлено, в последние годы с помощью иммунофенотипирования показано, что в 80 % случаев они развиваются из зрелых В-лимфоцитов и в 20 % случаев – из цитотоксических Т-лимфоцитов или НК-клеток. Своевременное и адекватное лечение болезни дает положительный эффект у 50–80 % больных.

**Неходжкинские лимфомы** являются гетерогенной группой злокачественных опухолей, развивающихся из лимфоидной ткани костного мозга, лимфоузлов, селезенки, тимуса и нелимфоидных органов (желудочно-кишечного тракта, кожи и др.). Распространены во всех регионах земного шара, наибольшая заболеваемость отмечена в США, Европе и Австралии. Частота различных форм имеет географические особенности: В-клеточная

лимфома Беркитта часто встречается у детей экваториальной Африки, Т-клеточная назальная лимфома – в Китае. За последние 30 лет заболеваемость лимфомами увеличилась на 80 %, риск заболевания растет с возрастом, у больных с наследственными и приобретенными иммунодефицитами (ВИЧ-инфекция, посттрансплантационная иммуносупрессия). Выделяют около 30 различных гистологических вариантов лимфом, отличающихся клиническим течением и прогнозом. В 90 % случаев лимфомы возникают из В-клеток и в 10 % – из Т- и НК-клеток.

## **СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ЛЕЙКОЗОВ И ДРУГИХ БОЛЕЗНЕЙ КРОВИ**

---

Значительные успехи, достигнутые гематологией за последнее десятилетие в различных направлениях – расшифровка клеточных и молекулярно-генетических механизмов регуляции гемопоэза, наследственных нарушений, злокачественной трансформации кроветворных клеток, – позволили разработать и использовать новые методы диагностики и лечения болезней системы крови. Благодаря этому в лечении гематологических заболеваний начинают использовать рекомбинантные колониестимулирующие факторы, интерлейкины, интерфероны, генную терапию, трансплантацию клеток костного мозга, стволовых эмбриональных и фетальных клеток, которые проводят как внутриматрично (*in utero*), так и после рождения.

Рекомбинантный Г-КСФ применяется в клинической практике для лечения многих нарушений кроветворения, сопровождающихся нейтропенией: осложнений химио- и лучевой терапии, наследственных нейтропений – с целью мобилизации стволовых клеток периферической крови при трансплантации, повышения фагоцитарной и бактерицидной активности нейтрофилов.

В течение последнего десятилетия трансплантация стволовых кроветворных клеток перешла из разряда редких дорогостоящих лечебных процедур в метод лечения многих заболеваний, связанных с первичными и вторичными нарушениями кроветворения. Во многих странах созданы специальные центры трансплантации стволовых клеток, в Европе ежегодно выполняется более 20 тысяч операций. В первую очередь это относится к терапии опухолевых заболеваний системы кроветворения (лейкозов и лимфом), врожденных и приобретенных синдромов недостаточности костного мозга (иммунодефициты, апластическая анемия, цитостатическая и лучевая болезнь), тяжелых гемоглобинопатий, коллагенозов.

Первые трансплантации костного мозга доноров проведены в конце 1960-х гг. К настоящему времени разработано около 20 клинических методов пересадки стволовых клеток. Среди них выделяют 4 основные разновидности: аллогенная – пересадка от совместимого по HLA антигенам донора клеток костного мозга; введение периферических стволовых клеток или клеток пуповинной крови; сингенная – пересадка от однойяцевых близнецов; аутологичная – введение пациенту собственных клеток костного мозга или периферических стволовых клеток.

Наиболее распространенным видом трансплантации является аутологичная пересадка стволовых клеток. В 90 % случаев их получают из периферической крови и у 10 % пациентов – из костного мозга. При аутологичной трансплантации упрощается процедура забора клеток, они быстрее приживаются, отсутствуют такие осложнения аллогенной пересадки, как отторжение трансплантата, реакция трансплантата против хозяина, снижаются риск инфекционных осложнений и возрастные ограничения для пациентов (хорошие результаты достигнуты у некоторых больных в возрасте 70 лет), эту процедуру в определенных случаях уже проводят в амбулаторных условиях.

В костном мозге, периферической и пуповинной крови стволовые клетки содержатся в небольших количествах. При аутоотрансплантации перед получением стволовых клеток из периферической крови проводят их предварительную мобилизацию (праймирование) гемопоэтическими факторами роста (Г-КСФ, ГМ-КСФ). Для выделения клеток используют сепараторы, позволяющие максимально удалить эритроциты и иммуносортеры, с помощью которых получают фракцию стволовых клеток, имеющих CD34<sup>+</sup> маркер. При гемобластозах и других опухолях очистку аутоотрансплантатов стволовых клеток от примесей клеток опухолей проводят на иммуносорбентах с моноклональными антителами к поверхностным опухолевым антигенам и другими способами.

Культивирование стволовых клеток в присутствии гемопоэтических факторов роста используется для наращивания стволовых клеток, что позволяет увеличить их количество в 10–100 раз. Подготовленный трансплантат консервируют замораживанием. Клеточный концентрат вводят пациентам внутривенно через широкий катетер.

Важным этапом трансплантации стволовых клеток является химио- и лучевая подготовка пациента, направленная на устранение патологических клеток в костном мозге и подавление реакции отторжения трансплантата. Также разрабатываются щадящие методики мини-трансплантации иммунокомпетентных клеток при лечении лейкозов для повышения противоопухолевого иммунитета и уменьшения отрицательных последствий подавления собственного кроветворения у пациентов.

Внедрение метода пересадки стволовых клеток и новых способов комбинированной терапии позволило добиться излечения или длительной ремиссии у 30–80 % пациентов с различными болезнями крови, которые ранее были неизлечимы: острые миело- и лимфолейкозы, миелодиспластический синдром, апластическая анемия, наследственные иммунодефициты и гемолитические анемии.

Разрабатываются методы генной, иммунной, вакцинотерапии и направленного транспорта противоопухолевых препаратов для лечения лейкозов.

## ГЛАВА 7

# ОСНОВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И МЕХАНИЗМЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

**Гемостаз** – защитная реакция организма, направленная на поддержание целостности сосудистой стенки, жидкого состояния крови, предупреждение и остановку кровотечения.

Система гемостаза является частью клеточно-тканевого гомеостаза и включает следующие структурно-функциональные компоненты:

- сосудистая стенка;
- клетки крови (главным образом, тромбоциты);
- плазменные факторы свертывания крови и физиологические антикоагулянты;
- фибринолитическая система.

Взаимодействие всех систем обеспечивает жидкое состояние циркулирующей крови и ее быстрое свертывание при повреждении стенки сосуда. Процесс остановки кровотечения условно делят на два этапа (рис. 26).



*Рис. 26. Развитие гемостатических реакций в системе кровотока после повреждения сосудистой стенки [2]*

**Сосудисто-тромбоцитарный (первичный) гемостаз** начинается в первые секунды после повреждения сосуда с рефлекторного спазма сосуда, адгезии (прикрепления к эндотелию) и агрегации (склеивания) тромбоцитов. В результате образуется тромбоцитарный тромб (первичная тромбоцитарная гемостатическая пробка). Первичный гемостаз играет ведущую роль в остановке кровотечения из капилляров, мелких артериол и венул.

**Коагуляционный (вторичный) гемостаз**, или свертывание крови, протекает в течение нескольких минут и представляет каскад реакций между плазменными белками, заканчивающийся образованием нитей фибрина. В этой сети задерживаются тромбоциты, лейкоциты, эритроциты и белки плазмы, формируя тромб. Фибрин стабилизирует рыхлый агрегат клеток, в результате образуется сгусток крови (вторичная гемостатическая пробка),

который уплотняется благодаря самопроизвольному сжатию (ретракции) сгустка крови. В последующем по мере заживления раны активируется фибринолитическая система и сгусток фибрина растворяется. Вторичный гемостаз обеспечивает остановку кровотечения из крупных сосудов и предотвращает его возобновление через несколько часов или суток.

Механизмы первичного и вторичного гемостаза взаимосвязаны, регулируются по принципу положительной и отрицательной обратной связи, а также взаимодействуют с другими защитными реакциями организма – репарацией тканей и воспалением.

## **СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ**

---

### **Роль сосудистой стенки в гемостазе**

В физиологических условиях неповрежденная сосудистая стенка способствует поддержанию жидкого состояния крови, т. к. эндотелий содержит на своей поверхности и выделяет в кровоток вещества, препятствующие тромбообразованию.

Антикоагулянтные свойства эндотелия обусловлены синтезом веществ, предотвращающих агрегацию тромбоцитов и спазм сосудов: простаглицина, оксида азота, АДФазы, расщепляющей индуктор агрегации тромбоцитов АДФ. Кроме того, эндотелий синтезирует тромбомодулин – рецепторный белок, инактивирующий тромбин, антикоагулянты (гепарансульфат и другие гликозаминогликаны), активаторы фибринолиза.

При повреждении или воспалении эндотелий активируется, у него обнажаются субэндотелиальные структуры, экспонируются и освобождаются белки, обеспечивающие адгезию клеток крови к субэндотелию и свертывание крови. Эндотелий превращается в поверхность с мощным тромбогенным потенциалом. Прокоагулянтные свойства эндотелия связаны с синтезом сосудосуживающих эндотелинов, адгезивных белков для тромбоцитов (ФВ – фактор Виллебранда) и лейкоцитов (селектины), тканевого фактора – рецептора VII плазменного фактора свертывания крови и инициатора коагуляции, ингибитора активатора плазминогена. Белок внеклеточного матрикса субэндотелия коллаген – основной индуктор адгезии и активации тромбоцитов, внутреннего пути свертывания крови.

### **Образование, структура и функции тромбоцитов**

Ключевая роль в процессе гемостаза и его регуляции принадлежит тромбоцитам. Тромбоциты образуются в костном мозге из СКК (см. главу 1, рис. 1).

#### **Тромбоцитопоз**

Первой морфологически распознаваемой клеткой этого ряда является **мегакариобласт**. Его размер составляет 20 мкм, ядро занимает большую часть клетки, окрашивается в красно-фиолетовый цвет, с грубой структурой, содержит 1–2 ядрышка. Цитоплазма базофильная.

Промегакариоцит возникает в результате нескольких эндомитозов (удвоение ДНК в клетке без ее деления). Имеет полиморфное ядро, красновато-сиреневую цитоплазму с обильной азурофильной зернистостью.

**Мегакариоцит** – крупная клетка размером 60–120 мкм, ядро полиморфное, цитоплазма красновато-сиреневая с обильной азурофильной зернистостью.

Тромбоциты формируются в цитоплазме мегакариоцитов, а затем отшнуровываются и поступают из синусов костного мозга в русло циркулирующей крови. В среднем в одном мегакариоците образуется до 3000 тромбоцитов. Ядро мегакариоцитов, лишённое цитоплазмы, распадается на отдельные фрагменты и фагоцитируется.

**Тромбоцит**, или кровяная пластинка, – безъядерная сферическая клетка диаметром 2–4 мкм (средний объём  $7,5 \text{ мкм}^3$ ), в центральной зоне находятся 5–20 азурофильных зерен. Циркулирующие в крови тромбоциты имеют форму диска или пластинки с гладкой поверхностью, активированные клетки приобретают звездчатую форму. Кроме зрелых форм, составляющих основную массу тромбоцитов, в периферической крови встречаются юные тромбоциты размером свыше 3 мкм, со скудной зернистостью и нерезкими контурами и старые микротромбоциты менее 2 мкм, с неровными очертаниями; патологически изменённые тромбоциты, возникновение которых связано с нарушением кроветворения.

В норме в периферической крови содержится  $180,0\text{--}320,0 \cdot 10^9$ /л тромбоцитов. Продолжительность их жизни составляет 7–10 дней. Стареющие клетки разрушаются макрофагами в костном мозге и, в меньшей степени, в селезенке и печени.

Около 30 % циркулирующих тромбоцитов депонируется в селезенке. Поэтому при удалении селезенки (спленэктомии) число тромбоцитов в крови повышается. Кратковременный тромбоцитоз может быть вызван физической нагрузкой, стрессом. Напротив, увеличение селезенки (спленомегалия) сопровождается значительным снижением количества тромбоцитов (тромбоцитопения).

### **Структура тромбоцитов**

На наружной поверхности тромбоцита располагаются рецепторы к адгезивным белкам (фактор Виллебранда, коллаген, фибронектин, фибриноген и др.), а также физиологическим стимуляторам (тромбин, АДФ, адреналин, серотонин и др.). Мембрана клетки образует сеть многочисленных канальцев, связанных с внеклеточным пространством, так называемую открытую канальцевую систему (ОКС) (рис. 27). Плотное кольцо микротрубочек под мембраной, другие белки цитоскелета тромбоцита, связанные с мембраной и пронизывающие тромбоцит во всех направлениях, обеспечивают экзоцитоз содержимого гранул и быстрое изменение формы тромбоцитов.

В цитоплазме неактивированных тромбоцитов находятся различные по размеру и составу гранулы:  $\alpha$ -гранулы, плотные тельца, лизосомы и пероксисомы. Наиболее многочисленные  $\alpha$ -гранулы содержат около 30 биологически активных веществ, участвующих в гемостазе, репарации и воспалении.

Плотные гранулы служат депо АДФ, АТФ, кальция и серотонина, которые регулируют адгезию, сокращение, секрецию тромбоцитов, активацию фосфолипаз. Лизосомальные гранулы содержат гидролитические ферменты,

а пероксисомы — каталазу. Лизосомы секретируют хранящийся в них секрет только при необратимой активации.



Рис. 27. Строение тромбоцита (продольный и поперечный разрез) [13]

### Функции тромбоцитов и механизм сосудисто-тромбоцитарного гемостаза

Основными функциями тромбоцитов являются:

- образование тромбоцитарной пробки в зоне повреждения сосуда;
- выделение вазоконстрикторов для уменьшения кровотока в месте повреждения;
- ускорение реакций гуморальной системы свертывания;
- инициирование репарации тканей и регуляция местной воспалительной реакции.

В процессе формирования первичной тромбоцитарной пробки выделяют 3 стадии: адгезия тромбоцитов к субэндотелиальным структурам; активация тромбоцитов с выбросом медиаторов из гранул; агрегация тромбоцитов (рис. 28, 29).

Повреждение мелких сосудов сопровождается рефлекторным спазмом. Он продлевается серотонином, тромбоксаном  $A_2$ , катехоламинами и другими вазоконстрикторами. Спазм поврежденного сосуда ограничивает потерю крови и способствует накоплению гемостатических веществ в зоне повреждения.

**Адгезия тромбоцитов** начинается при обнажении субэндотелиального внеклеточного матрикса. Гликопротеиновые рецепторы тромбоцитов связываются с коллагеном и прочно «приклеиваются» к сосудистой стенке другими молекулами адгезии (фактор Виллебранда, фибронектин), взаимодействуя как с коллагеном, так и с тромбоцитами.

**Активация тромбоцитов** выражается в секреции содержимого плотных и  $\alpha$ -гранул и существенном изменении формы тромбоцитов. При кратковременном воздействии слабого стимула (АДФ, адреналин, вазопрессин, серотонин) активация тромбоцитов может быть обратимой: происходят лишь частичные конформационные изменения, обратимое соединение с другими клетками и частичная секреция гранул. Длительная или сильная стимуляция (коллаген, тромбин, большие дозы АДФ) вызывает необратимую активацию. Происходит «реакция освобождения гранул» и их большая часть исчезает.

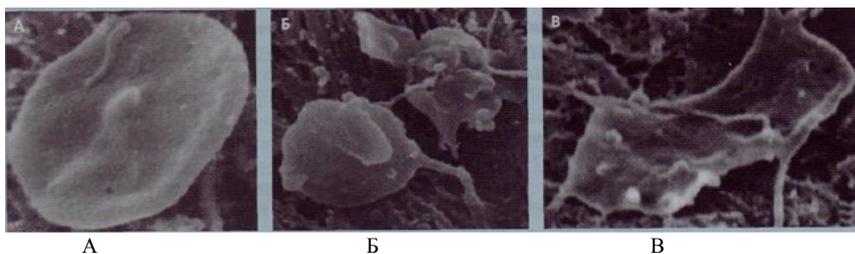


Рис. 28. Стадии контактной активации тромбоцитов: А – неактивный тромбоцит (дискоцит) – тромбоциты в обратимой стадии контактной активации (шаровидной формы с псевдоподиями); В – тромбоцит в необратимой стадии адгезии (распластанная форма без внутреннего содержимого – «тень тромбоцита») [2]

В активированных тромбоцитах из мембранных фосфолипидов под действием фосфолипазы А<sub>2</sub> и циклооксигеназы синтезируется тромбоксан А<sub>2</sub>, который оказывает сосудосуживающий эффект и является мощным стимулятором адгезии тромбоцитов. На наружной поверхности клетки значительно возрастает концентрация «мембранного фосфолипидного фактора 3», который является катализатором активации плазменного фактора X, образования протромбиназы. Образуется прокоагулянтная поверхность для фиксации, активации и взаимодействия плазменных белков гемостаза.

Активация тромбоцитов регулируется системами вторичных посредников и изменением внутриклеточной концентрации Ca<sup>2+</sup>. Секретируемые с началом активации тромбоцитов АДФ и серотонин, в свою очередь, активируют близлежащие тромбоциты.

**Агрегация тромбоцитов.** Выделение содержимого гранул запускает каскад самоактивации тромбоцитов (синтез тромбоксана А<sub>2</sub>, фактора активации тромбоцитов, фибриногена, рецепторов к фибриногену), активирует эндотелий, образование тромбина, которые усиливают агрегацию тромбоцитов. Появляется тромбоцитарный агрегат, прошитый фибриногеновыми мостиками. Тромбоспондин, высвобождаемый активированными тромбоцитами, увеличивает его прочность и переводит агрегацию тромбоцитов из обратимую в необратимую. Тромбоцит прочно фиксируется к другим клеткам или внеклеточным структурам. Сокращение белков цитоскелета сближает тромбоциты и уплотняет тромбоцитарную пробку.

Тромбоциты в значительной степени способствуют генерированию тромбина, катализируя и обеспечивая факторы для реакций гуморального коагуляционного каскада (из α-гранул тромбоцитов выделяются V, VIII, XIII, факторы свертывания, фактор Виллебранда, фибриноген, адгезивные гликопротеины). Кроме того, тромбоциты ограничивают коагуляционный каскад, связывая активаторы антикоагуляционного протеина С (тромбин и тромбо-модулин), а также выделяя в микросреду активатор тканевого плазминогена.

Участие тромбоцитов в воспалительном процессе и репарации тканей обусловлено, в первую очередь, выделением тромбоцитарного фактора роста, который стимулирует пролиферацию фибробластов и гладкомышечных клеток, усиливает продукцию элементов соединительной ткани.

В гемостатических и воспалительных реакциях в зоне повреждения сосуда кроме тромбоцитов участвуют другие клетки крови, являющиеся источником про- и противовоспалительных цитокинов, факторов свертывания крови и модуляторов гемостаза – нейтрофильные лейкоциты, моноциты, эритроциты.

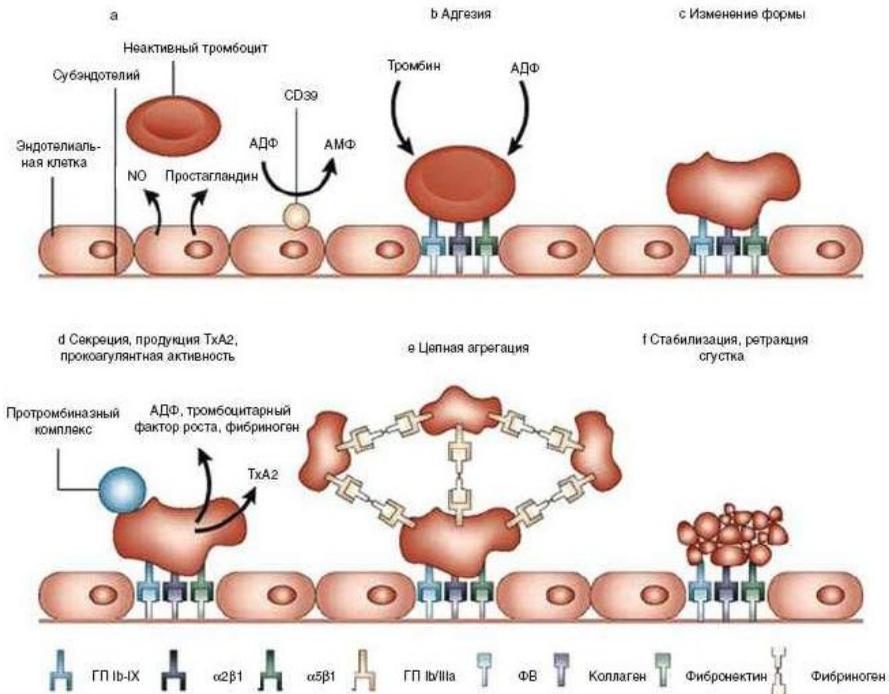


Рис. 29. Механизм образования первичной тромбоцитарной пробки

## КОАГУЛЯЦИОННЫЙ ГЕМОСТАЗ

### Плазменные факторы свертывания крови

Большинство плазменных факторов свертывания крови являются проферментами, их активация происходит главным образом за счет протеолиза и сопровождается отщеплением пептидных ингибиторов. Неактивные факторы свертывания крови обозначаются римскими цифрами, активированные – присоединением к его номеру буквы «а» (например, фактор IIa). Плазменные факторы делят на 2 группы: витамин К-зависимые (образуются преимущественно в печени под влиянием витамина К) и витамин К-независимые (для синтеза которых витамин К не требуется). По функциональной активности шесть факторов являются проферментами протеиназ (II, VII, IX, X, XI и XII, прекалликреин); неферментными активаторами протеиназ, ускоряющими свертывание в тысячи раз, служат V, VIII факторы, высокомолекулярный кининоген; XIII фактор обладает транслуминазной активностью (стабилизирует фибрин). Прекалликреин (ПК) и высокомолекулярный кининоген (ВМК), которые

функционально объединяют свертывающую и кинин-калликреиновую системы крови, не имеют цифрового обозначения (см. Приложение – табл. 7).

### **Каскадный механизм свертывания крови**

В процессе свертывания крови начальный стимул инициирует образование активного фермента, который расщепляет следующий фактор свертывания, каждая реакция усиливает начальный сигнал. Последовательность этих ускоряющихся реакций активации называется каскадом свертывания крови. На поверхности поврежденных клеток и активированных тромбоцитов формируются комплексы, состоящие из профермента, фермента и кофактора, запускается каскад образования активных протеиназ. Связывание и активация многих факторов крови происходит на фосфолипидах клеточных мембран при участии ионов кальция. Эти процессы протекают в три стадии: образование протромбиназы, превращение протромбина в тромбин, трансформация фибриногена в фибрин.

Согласно каскадной схеме, свертывание крови осуществляется в результате взаимодействия факторов, содержащихся в плазме, клетках крови и тканей, сосудистой стенке. Пути активации свертывания крови условно подразделяют на внешний и внутренний (рис. 30).

**Внешний путь** является основным физиологическим механизмом запуска процесса свертывания крови для остановки кровотечения. Индуцируется тканевым фактором (ТФ), который поступает в кровь при повреждении клеток. ТФ является трансмембранным гликопротеином клеточных мембран и служит рецептором и кофактором плазменного фактора VII. В первую фазу (инициации) под влиянием комплекса ТФ/VIIa,  $Ca^{2+}$  на поверхности субэндотелия образуется небольшое количество протромбиназы (фактор Ха/активатор Va,  $Ca^{2+}$ , фосфолипиды мембраны) и тромбина (IIa). Тромбин активирует тромбоциты, кофакторы V и VIII, контактный фактор XI. Далее во вторую фазу (распространения или тромбиновой вспышки) ТФ/VIIa,  $Ca^{2+}$  превращает фактор IX в IXa.

На поверхности активированных тромбоцитов формируется комплекс IXa/VIIIa,  $Ca^{2+}$  и фосфолипиды, который в 50–100 раз ускоряет образование протромбиназы и тромбина.

**Внутренний путь** начинается с активации контактных факторов, находящихся в плазме крови: XII, XI, ПК вместе с кофактором ВМК.

В лабораторных условиях *in vitro* активация происходит на отрицательно заряженных поверхностях (стекло, каолин и др.). Аутоактивация XII фактора и его взаимоактивация с ПК генерируют активную форму XIIa, который приводит к образованию фактора XIa, активирующего фактор IX. Фактор IXa превращает фактор X в его активированную форму, Ха переводит протромбин в тромбин.

*In vivo* контактная активация является компонентом внутреннего пути. Предполагают, что она происходит при контакте крови с коллагеном субэндотелия, а также на мембранах клеток крови и эндотелия. Играет большую роль в процессе воспаления и взаимодействии системы свертывания крови

с другими протеолитическими системами – кинин-калликреиновой, фибринолитической, ренин-ангиотензинной, системой комплемента. Калликреин образуется из ПК под действием фактора XIIа или протеаз из поврежденных клеток. Образовавшийся калликреин превращает ВМК в ВМКа и брадикинин – мощный медиатор воспаления, активирует фактор XII и взаимодействует с различными субстратами: плазминогеном, проренином и C1 компонентом системы комплемента.

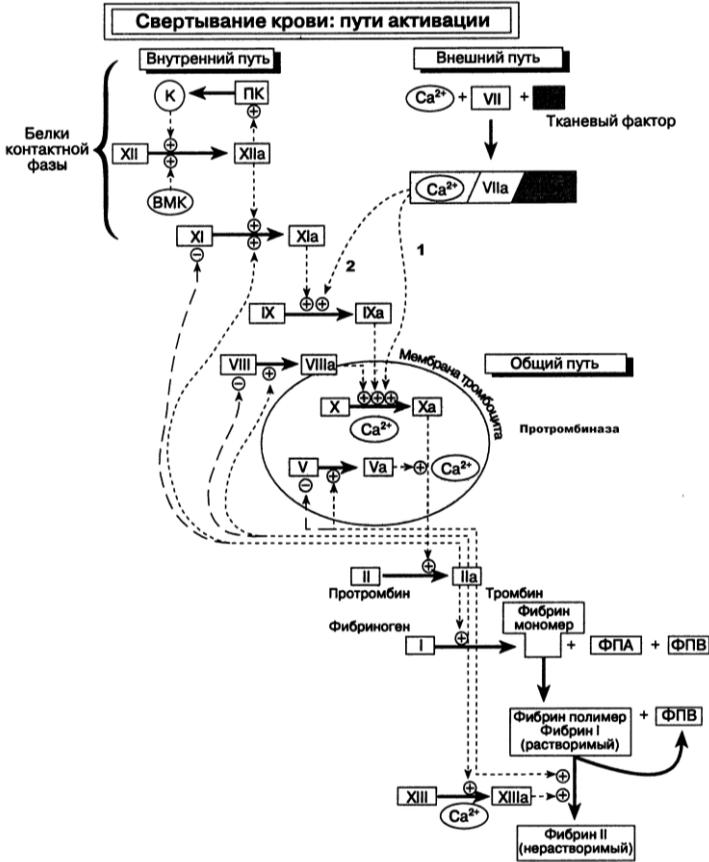


Рис. 30. Упрощенная схема свертывания крови: 1 – фаза инициации; 2 – фаза распространения внешнего пути. Стрелки в виде мелкого пунктира и знака «+» означают положительную обратную связь (усиление начальных реакций). Стрелки в виде крупного пунктира и знака «-» показывают отрицательную обратную связь (ингибирование реакций) [13]

Таким образом, *in vivo* внешний и внутренний пути имеют много общего, дополняют друг друга и приводят в конечном итоге к появлению одного и того же активного фермента – протромбиназы (Xa). Кроме того, комплекс

ТФ/VIa внешнего пути активирует фактор IX, а факторы XIIa и XIa могут активировать фактор VII. Фактор XI активируется не фактором XII, как происходит *in vitro*, а тромбином, образовавшимся по внешнему пути при участии гликопротеина активированных тромбоцитов, а затем усиливает активацию фактора IX. Далее от момента образования фактора XIa до образования фибрина свертывание крови идет по общему пути.

Конечный этап коагуляции – переход фибриногена в фибрин. Тромбин отщепляет от фибриногена фибринопептиды A и B, образуются мономеры фибрина, которые затем полимеризуются в фибриллы растворимого фибрина I. Фактор XIIIa (активированный тромбином) в присутствии  $Ca^{2+}$  стабилизирует фибрин, образуя между нитями фибрина поперечные сшивки, и переводит его в нерастворимый фибрин II, устойчивый к фибринолитическим агентам. В образовавшейся фибриновой сети в месте повреждения сосуда удерживаются агрегаты тромбоцитов, лейкоцитов и эритроцитов. Сокращение тромбоцитов, связанных с нитями фибрина, приводит к уплотнению сгустка. Формирование окончательного тромба наступает на 10–15-й минуте после полимеризации фибрина. Фибрин переводит первичную нестабильную тромбоцитарную пробку в стабильную гемостатическую.

Тромбин выполняет важную роль в регуляции гемостаза, причем может выполнять противоположные по физиологической значимости функции. С одной стороны, он усиливает свое образование, активируя факторы V, VIII и XI, тромбоциты, способствует стабилизации фибрина, активируя фактор XIII, с другой – ограничивает гемостаз. Он облегчает инактивацию этих же факторов ингибиторами и активирует фибринолиз. Кроме того, тромбин стимулирует эндотелиальные клетки, нейтрофильные лейкоциты, моноциты, которые также участвуют в свертывании крови и процессе репарации тканей.

### **Физиологические антикоагулянты**

В циркулирующей крови имеются все факторы, необходимые для образования тромба, но в физиологических условиях кровь остается жидкой благодаря естественным противосвертывающим веществам (антикоагулянтам) и фибринолитической системе. Естественные антикоагулянты делят на первичные, которые всегда присутствуют в циркулирующей крови и вторичные – образующиеся в результате протеолиза факторов свертывания крови.

Первичные антикоагулянты служат физиологическими регуляторами гемостаза и являются ингибиторами протеаз. Ингибитор внешнего пути свертывания тормозит образование фактора XIa по внешнему механизму коагуляции. Основным быстродействующим ингибитором образования тромбина является антитромбин. Он обеспечивает 75 % всей антикоагуляционной активности плазмы, инактивирует тромбин, IXa, XIa, XIIa факторы. Скорость ингибирования тысячекратно повышается антикоагулянтом гепарином. Другой важный компонент системы ограничения коагуляции – протеин С, который вместе с протеином S и тромбомодулином сосудистой стенки инактивирует Va и VIIIa факторы. Белок С, в свою очередь, активируется тромбином и, тем самым, реализуется самотормозящийся механизм свертывания крови.

Вторичные антикоагулянты – продукты деградации фибриногена и фибрина – обладают мощным антиагрегационным и противосвертывающим действием, а также стимулируют фибринолиз, ограничивают внутрисосудистое свертывание крови и распространение тромба по сосудам.

### **Фибринолитическая система**

Фибринолиз (разрушение фибрина) является неотъемлемой частью системы гемостаза и важной защитной реакцией: предотвращает закупорку кровеносных сосудов сгустками фибрина, обеспечивает реканализацию сосудов и восстановление кровотока после остановки кровотечения, контролирует заживление ран.

Фибрин разрушается протеолитическим ферментом плазмином, который циркулирует в неактивном состоянии в виде профермента плазминогена. Образовавшийся в результате активации плазмин расщепляет фибрин на низкомолекулярные фрагменты, называемые продуктами деградации фибрина (ПДФ).

Кроме фибрина плазмин может разрушать фибриноген и другие плазменные факторы свертывания крови, тромбоцитарные гликопротеины, активировать компоненты системы комплемента.

Фибринолиз, как и процесс свертывания крови, активируется по внешнему и внутреннему механизму. Внешний механизм активации фибринолиза осуществляется при участии активаторов, которые синтезируются главным образом в эндотелии сосудов (тканевый активатор плазминогена) и урокиназа (синтезируется также почками). Внутренний механизм активации фибринолиза осуществляется плазменными активаторами (фактором XIIIa, компонентами кинин-калликреиновой системы) и активаторами форменных элементов крови – лейкоцитов, тромбоцитов и эритроцитов.

Нефизиологическими активаторами плазминогена служат бактериальные киназы (стрептокиназа, продуцируемая гемолитическим стрептококком и др.). Препараты, активирующие фибринолиз, используются как тромболитические средства для лечения острого тромбоза.

В плазме находятся и ингибиторы фибринолиза, влияющие как на ранние, так и на поздние стадии образования фибрина. Важнейшими из них являются  $\alpha$ 2-антиплазмин,  $\alpha$ 1-протеазный ингибитор, а также ряд ингибиторов активатора плазминогена, синтезируемых эндотелием, макрофагами, моноцитами и фибробластами.

## ГЛАВА 8 ПАТОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Нарушения механизмов нормального гемостаза могут быть вызваны аномалиями любого компонента системы гемостаза: тромбоцитов, сосудистой стенки, факторов свертывающей и фибринолитической систем или их сочетанием.

Выраженный дисбаланс системы гемостаза приводит к гипокоагуляции и повышенной кровоточивости (геморрагии) или, напротив, к гиперкоагуляции и прижизненному свертыванию крови в просвете сосуда (тромбоз). Склонность к тромбообразованию называется тромбофилия. Декомпенсированное состояние системы гемостаза сопровождается диссеминированным (распространенным) внутрисосудистым свертыванием крови (рис. 31).



Рис. 31. Гемостатический баланс и его нарушения [2]

Выделяют следующие основные формы патологии гемостаза:

- геморрагические нарушения, обусловленные гипокоагуляцией, проявляющиеся геморрагическим синдромом;
- тромботические нарушения, связанные с гиперкоагуляцией, проявляющиеся тромботическим синдромом;
- комплексное двухфазное нарушение гемостаза, при котором фаза гиперкоагуляции сменяется гипокоагуляцией – ДВС-синдром, или тромбогеморрагический синдром.

Нарушения системы гемостаза могут быть первичными и развиваться в результате наследственного дефекта, нередко проявляющегося сразу после рождения. Вторичные изменения гемостаза встречаются значительно чаще, сопровождают другие заболевания и становятся важным звеном механизма развития болезни, могут быть причиной опасных для жизни осложнений – тяжелых кровотечений, кровоизлияний в жизненно важные органы, тромбозов и тромбоемболий.

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

---

К этой группе относятся нарушения различных звеньев системы гемостаза, основным проявлением которых является повышенная кровоточивость или склонность к ее возникновению. Известно более 300 нарушений, сопровождающихся геморрагическим синдромом различной степени тяжести.

Этиопатогенетическая классификация геморрагических нарушений.

### 1. Нарушения тромбоцитарного звена:

- тромбоцитопении наследственные и приобретенные;
- тромбоцитопатии наследственные и приобретенные;
- сочетанные нарушения тромбоцитов.

### 2. Нарушения сосудистой стенки (вазопатии):

- болезнь Рандю-Ослера;
- геморрагический васкулит.

### 3. Нарушения плазменных факторов свертывания крови (коагулопатии):

- наследственные;
- приобретенные.

**Геморрагический синдром** проявляется самопроизвольными (без видимой причины) или повторными кровоизлияниями и кровотечениями после незначительной травмы (порез, ушиб, укол, чистка зубов и др.). Небольшие хирургические операции могут стать причиной тяжелой кровопотери и постгеморрагической анемии. Для нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза характерен микроциркуляторный тип кровоточивости – мелкие (петехии) и крупные (синяки, пурпура) кровоизлияния в кожу, кровотечения из слизистых оболочек. Обширные кровоизлияния в мышцы, полости, суставы типичны для нарушений коагуляционного гемостаза – гематомный тип кровоточивости.

## Нарушения тромбоцитов

**Тромбоцитопения** – уменьшение содержания тромбоцитов в крови ниже  $150,0 \cdot 10^9/\text{л}$ . Кровоточивость развивается при выраженной тромбоцитопении – менее  $50,0 \cdot 10^9/\text{л}$ . Наследственные формы встречаются крайне редко, приобретенные нарушения сопровождают многие заболевания. Геморрагический синдром проявляется множественными точечными или пятнистыми кровоизлияниями в кожу или различными кровотечениями из слизистых оболочек: носовые, десневые, желудочно-кишечные и др.

### Механизм развития и причины приобретенных тромбоцитопений:

- недостаточное образование тромбоцитов костным мозгом (при аплазии костного мозга, метастазах опухолей, облучении, приеме цитостатиков);
- задержка тромбоцитов в селезенке при спленомегалии (портальная гипертензия, болезни печени, инфильтрация селезенки опухолевыми клетками при лейкозах);
- усиленное потребление тромбоцитов (при массивных тромбозах, кровопотере, ДВС-синдроме);

- усиленное разрушение тромбоцитов (при аномалиях и протезировании сосудов, клапанов сердца, васкулитах, гемолитическом уремическом синдроме, под влиянием аутоантител).

Самостоятельное заболевание, в основе которого лежит усиленное разрушение тромбоцитов антителами к их мембранным антигенам, называется **идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (болезнь Верльгофа, или болезнь пятнистых геморрагий)**. Эта распространенная патология встречается с частотой от 1 до 10 случаев на 100 000 населения и составляет до 40 % всех геморрагических заболеваний. Чаще болеют дети и молодые люди. У детей острая форма геморрагического синдрома обычно развивается после перенесенных вирусных или бактериальных инфекций, прививок. Для взрослых (в основном женщин) типична хроническая форма заболевания, проявляющаяся без видимой причины.

Тромбоциты, покрытые антителами, быстро фагоцитируются макрофагами селезенки и других тканей. В результате разрушения тромбоцитов продолжительность их функционирования сокращается до нескольких часов. Тяжесть геморрагического синдрома зависит от скорости развития и степени тромбоцитопении. Типичны кровоизлияния в кожу и слизистые, носовые и десневые кровотечения, в случае резкой тромбоцитопении (менее  $20 \cdot 10^9/\text{л}$ ) развиваются профузные кровотечения.

Вторичные аутоиммунные тромбоцитопении возникают после приема некоторых лекарств (хинин, гепарин и др.), на фоне аутоиммунных, лимфо-пролиферативных, инфекционных заболеваний.

**Тромбоцитопатии** – геморрагические нарушения, обусловленные качественной неполноценностью и дисфункцией тромбоцитов. Количество тромбоцитов в единице объема крови, как правило, нормальное, наблюдается несоответствие между выраженностью геморрагического синдрома и нормальным содержанием тромбоцитов, плазменных факторов свертывания крови. Кровоточивость связана с недостаточностью адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов, проявляющейся петехиально-синячковым типом геморрагий. В большинстве случаев геморрагический синдром выражен не сильно и редко угрожает жизни. Сильное кровотечение может быть спровоцировано хирургическим вмешательством и травмой. Исключение составляют некоторые наследственные формы тромбоцитопатий (тромбастиения Гланцмана и синдром Бернара–Сулье), при которых развиваются тяжелые кровотечения и внутричерепные кровоизлияния. Повышенная кровоточивость обычно проявляется в младенческом или раннем детском возрасте.

**Наследственные тромбоцитопатии** – большая группа заболеваний, неоднородных по патогенетическим механизмам. Возникают из-за мутаций генов, контролирующих синтез рецепторов мембраны тромбоцитов к стимуляторам адгезии и агрегации, гранул тромбоцитов, регуляторов их секреции и других структурно-функциональных компонентов клетки.

Дисфункции тромбоцитов, лежащие в основе большого числа геморрагических нарушений, условно подразделяют на следующие основные группы:

- нарушения адгезии (болезнь Виллебранда – аномалиями ФВ, синдром Бернара–Сулье – отсутствие рецептора к ФВ и др.);

- нарушения агрегации (тромбастения Гланцмана – отсутствие рецептора к фибриногену и др.);
- нарушения секреции и передачи сигнала (отсутствие плотных и  $\alpha$ -гранул, аномалии образования простагландинов, тромбосана А<sub>2</sub>; обмена нуклеотидов, кальция и др.).

Аномалии и дисфункции тромбоцитов развиваются также при наследственных генерализованных дефектах соединительной ткани.

**Болезнь Виллебранда** – наиболее распространенная форма наследственного геморрагического заболевания. Встречается у 1–2 % населения, но клинически проявляется лишь у 10–30 % носителей, наследуется аутосомно-доминантно или аутосомно-рецессивно. Причиной болезни являются мутации гена фактора Виллебранда, которые ведут к количественным или качественным нарушениям ФВ. По сути это дефект гуморальной системы свертывания, однако, в первую очередь, он проявляется дисфункцией тромбоцитов, поэтому болезнь Виллебранда относят к тромбоцитопатиям. ФВ синтезируется клетками эндотелия и мегакариоцитами, содержится в плазме и депонируется в  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов. Он обеспечивает адгезию тромбоцитов к поврежденной стенке сосуда, а также стабилизирует плазменный фактор свертывания VIII.

Характер и тяжесть геморрагического синдрома зависят от степени снижения количества ФВ в плазме (менее 50, 10, 1 %) и нарушений его функциональной активности.

**Приобретенные тромбоцитопатии** развиваются вторично при длительном приеме аспирина и нестероидных противовоспалительных препаратов, при аутоиммунных, опухолевых заболеваниях, патологии сердца и сосудов, уремии, ДВС-синдроме и других патологических процессах.

### **Вазопатии**

**Вазопатии** – вторичные нарушения свертываемости крови вследствие аномалий сосудов и соединительной ткани.

**Наследственная телеангиоэктазия (Болезнь Рандю–Ослера)** – одно из заболеваний, относящихся к геморрагическим мезенхимальным дисплазиям. Встречается с частотой 1 случай на 2500–50 000 человек, наследуется аутосомно-доминантно.

Нарушения структуры сосудистой стенки – отсутствие эластической и мышечной оболочек – развиваются из-за дефекта эндоглина – белка, участвующего в ангиогенезе и репарации тканей. На коже, слизистой желудочно-кишечного тракта и других органов образуются типичные постоянно расширенные мелкие сосуды (телеангиоэктазии и ангиомы), которые легко повреждаются и кровоточат. Характерны обильные носовые кровотечения, которые обычно возникают в детском возрасте, желудочно-кишечные, легочные, маточные и другие кровотечения присоединяются позже.

**Приобретенные вазопатии** являются результатом инфекционно-воспалительных, иммунных повреждений кровеносных сосудов, выраженного дефицита витамина С, **тяжелый геморрагический иммунный микротромбоваскулит (Болезнь Шенлейна–Геноха)** – развивается при поражении сосу-

дов кожи и внутренних органов иммунными комплексами. Тип кровотечения – васкулитно-пурпурный (возвышающиеся над поверхностью кожи геморрагии, симметричное поражение кожи конечностей). Чаще встречается у детей (23–25 на 10 000 населения); сопутствует вирусным, бактериальным, паразитарным инфекциям, а также лекарственной и пищевой аллергии.

### **Коагулопатии**

**Гемофилия** – наиболее распространенная наследственная коагулопатия, связана с дефицитом VIII (гемофилия А) или XI (гемофилия В) факторов свертывания крови. Наследуется рецессивно, Х-сцеплено, женщины являются носителями гена; заболевание развивается у лиц мужского пола. Гемофилия А встречается с частотой от 3 до 20 случаев на 100 000 мужского населения и составляет около 80 % всех случаев гемофилии, гемофилия В наблюдается в 4–5 раз реже. Нарушения гемостаза возникают при полной недостаточности или снижении синтеза, образовании аномальной молекулы VIII или IX факторов свертывания крови. Гемофилия А и В имеют сходные клинические проявления.

При гемофилии первичный тромбоцитарный гемостаз не нарушен, поэтому при травмах мелких сосудов кровотечения останавливаются. Клиническая картина зависит от степени тяжести заболевания. У больных с тяжелой гемофилией (активность фактора свертывания крови менее 1 % от нормы) спонтанные кровотечения проявляются в раннем детстве, типичны кровоизлияния в суставы и гематомы мышц. Рецидивирующие кровоизлияния приводят к мышечной дистрофии и артрозам крупных суставов, ранней инвалидности. При умеренной и слабой степени гемофилии кровотечения возникают после травмы. Для лечения гемофилии используют заместительную терапию концентратами факторов свертывания крови; разрабатываются методы генной терапии гемофилии А.

Наследственный дефицит других факторов свертывания крови, проявляющийся геморрагическим синдромом, встречается редко. Недостаток активности факторов контактной активации прекалликреин и высокомолекулярного кининогена клинически не проявляется. Исключение составляет высокая частота встречаемости дефицита фактора XII (1,5–3 % в популяции), наследуемого аутосомно-рецессивно. Причем у большинства больных нет повышенной кровоточивости, а у некоторых пациентов наблюдается склонность к тромбозам.

**Приобретенные коагулопатии** развиваются как нарушения, сопутствующие многим патологическим процессам. Основные механизмы приобретенных нарушений активности факторов свертывания крови обусловлены:

- снижением синтеза факторов свертывания крови и компонентов системы фибринолиза (дефицит витамина К, передозировка антикоагулянтов, патология печени);
- усиленным потреблением коагуляционных факторов и активацией фибринолиза (ДВС-синдром, массивная кровопотеря);
- циркуляцией специфических антител-ингибиторов к VIII, IX (приобретенная гемофилия) и другим факторам свертывания крови при аутоиммунных, онкологических, инфекционных заболеваниях, приеме некоторых лекарственных препаратов.

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ТРОМБОТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

**Тромбофилия** – наследственная или приобретенная склонность к тромбозу. Считается комбинированным нарушением, возникающим вследствие действия нескольких патогенетических факторов: стимуляция и повреждение сосудистой стенки, активация тромбоцитов, факторов свертывания крови, дефицит антикоагулянтов, снижение активности фибринолиза, реологические нарушения и стаз.

**Тромбоз** – прижизненное свертывание крови в просвете сосуда. Основными факторами, способствующими тромбообразованию, являются изменения сосудистой стенки, замедление тока крови и нарушения свертывающей системы крови. *Дисбаланс между тромбогенными факторами и защитными механизмами гемостаза ведет к тромботическому состоянию.*

Для артериальных тромбозов основными факторами риска являются аномалии сосудистой стенки и патологическая активация тромбоцитов. Наиболее частая причина – атеросклероз, а также поражение эндотелия при инфекционно-воспалительных процессах (рис. 32 А). Тромбоз артерий приводит к ишемии и может стать причиной инфаркта сердца, мозга и других органов, гангрены конечностей. Тромботические осложнения атеросклероза являются ведущей причиной смертности населения развитых стран мира.

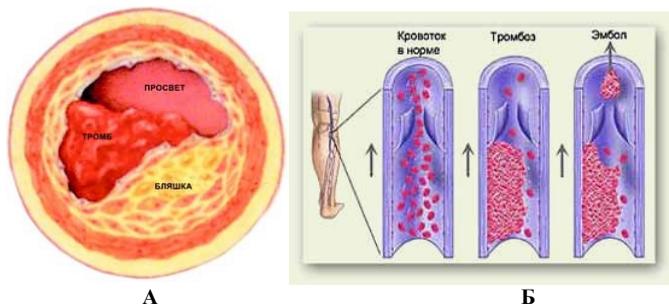


Рис 32. А – пристеночный тромб в просвете артериального сосуда с атеросклеротической бляшкой; Б – образование тромба в вене нижних конечностей

При венозном тромбозе основные факторы риска – повышенная активация свертывания крови с нарушенным механизмом ингибирования и стазом (рис. 32 Б). Опасным осложнение тромбоза вен является тромбоз эмболия легочной артерии (ТЭЛА).

### **Наследственные тромбофилии**

Генетические дефекты выявляются у 30–50 % пациентов с тромботическим состоянием. Основное проявление наследственной тромбофилии – венозный тромбоз различной локализации, тромбоз эмболия легочной артерии; характерны повторные венозные тромбозы и эмболии в возрасте до 30 лет.

Наследственные тромбофилии чаще возникают вследствие молекулярных нарушений в системе ингибиторов свертывания крови: антитромбина, протеина С, протеина S. Дефицит этих факторов наследуется аутосомно-доминантно, болеют в основном гетерозиготы, у которых уровень фактора

снижен до 50 %. У людей с гомозиготной недостаточностью протеина С тяжелой тромбоэмболией с некротическими изъязвлениями тканей проявляется т. наз. злокачественной пурпурой новорожденных.

Наиболее частой причиной наследственной тромбофилии является резистентность V фактора свертывания крови к активированному протеину С (АПС-резистентность). АПС-резистентность обусловлена специфической (лейденской) мутацией гена, кодирующего V фактор свертывания крови. Она выявляется у 20–65 % больных с необъяснимой венозной тромбоэмболией и 80–100 % больных с семейным венозным тромбозом. У гетерозигот риск венозных тромбозов и эмболии повышается в течение жизни в 7 раз, при сочетании с беременностью или приемом пероральных контрацептивов риск возрастает в 15 раз, а при гомозиготности – в 20 раз.

Значительно реже тромбофилии являются результатом молекулярных нарушений прокоагулянтов и фибринолитической системы при наследственной гипергомоцистеинемии.

### **Приобретенные тромбофилии**

Тромботическое состояние развивается при многих патологических процессах: после тяжелых травм и операций, при пороках сердца и сосудов, злокачественных заболеваниях и химиотерапии, миелопролиферативных и других заболеваниях крови, инфекционных, аутоиммунных болезнях, нефротическом, антифосфолипидном синдроме, лечении высокими дозами эстрогенов, патологии печени, атеросклерозе, сахарном диабете, других формах патологии. Пожилой возраст, ожирение, длительная иммобилизация, беременность повышают риск тромбоза. Например, при антифосфолипидном синдроме (АФС) вырабатываются антитела к фосфолипидам, происходит активация эндотелия, его антитромботические свойства снижаются. Тромботические осложнения возникают у 30 % больных АФС. У беременных с АФС высокий риск спонтанных аборт, мертворождения или внутриутробной гибели плода.

**Тромбоцитоз** является одним из факторов риска тромбоза. Тромбоцитозом считают увеличение содержания тромбоцитов свыше  $400 \cdot 10^9/\text{л}$ , он может быть первичным и вторичным. **Первичный тромбоцитоз** возникает вследствие дефекта в гемопоэтических стволовых клетках при хронических миелопролиферативных заболеваниях. Выраженный тромбоцитоз ( $800 \cdot 10^9/\text{л}$ ) характерен для эссенциальной тромбоцитемии и болезни Вакеза, что повышает риск тромботических нарушений; артериальный и венозный тромбоз являются основной причиной смерти больных.

**Вторичный (реактивный) тромбоцитоз** (до  $600,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ) сопровождается различными патологические процессы и развивается после острого массивного кровотечения, гемолиза эритроцитов, спленэктомии, некоторых злокачественных и воспалительных заболеваний. В сочетании с другими факторами риска способствует образованию тромбов.

## **ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ДВС-СИНДРОМА**

---

**ДВС-синдром** – системное тромбгеморрагическое нарушение гемостаза (коагулопатия потребления). В его основе лежит чрезмерная активация свертывающей системы крови с образованием множества микросгустков и

агрегатов клеток крови, блокирующих микроциркуляцию в органах и тканях, которая сопровождается падением уровня тромбоцитов, физиологических антикоагулянтов и факторов свертывания крови, активацией фибринолиза.

ДВС-синдром развивается как осложнение многих тяжелых патологических процессов: массивное повреждение тканей при механической травме, ожогах, обморожениях, хирургических операциях, патология беременности (преждевременная отслойка плаценты, внутриутробная гибель плода), злокачественные новообразования, аллергия, генерализованные инфекции, острая гипоксия, некроз печени, поджелудочной железы и др.

При ДВС-синдроме нарушается как сосудисто-тромбоцитарный, так и коагуляционный гемостаз. В процессе развития острого ДВС-синдрома выделяют последовательно сменяющие друг друга стадии: гипер- и гипокоагуляцию.

**В стадии гиперкоагуляции** массивное поступление в кровь прокоагулянтов, системное поражение сосудистого эндотелия и снижение его антитромботического потенциала, активация тромбоцитов ведут к образованию значительного количества тромбина. Образуются фибриновые микротромбы, которые закупоривают сосуды микроциркуляторного русла и вызывают нарушения кровоснабжения органов-мишеней (мозг, надпочечники, почки, печень, желудок и кишечник) с развитием дистрофических и деструктивных нарушений.

Тромбин вызывает системную активацию и усиленное потребление плазменных факторов свертывания крови, тромбоцитов, антикоагулянтов и активирует фибринолиз. Из-за чрезмерной активации факторов, вызывающих гиперкоагуляцию, происходит истощение основных физиологических антикоагулянтов и компонентов фибринолитической системы, динамическое равновесие гемостаза не достигается. Одновременно и последовательно развивается тромбоз и склонность к кровотечению.

**Стадия гипокоагуляции** характеризуется прогрессирующей тромбоцитопенией, гемолизом эритроцитов, дальнейшим истощением факторов как свертывающей, так и противосвертывающей систем с развитием полной несвертываемости крови и тяжелого геморрагического синдрома.

Важной патогенетической особенностью ДВС-синдрома является активация не только системы свертывания крови, но и фибринолитической, кининкалликреиновой, системы комплемента. При этом в кровь поступает большое количество продуктов протеолиза, многие из которых вазотоксичны, действуют на сосудистую стенку, усугубляют нарушения микроциркуляции, способствуют кровоточивости. Нарушается барьерная функция слизистой оболочки желудка и кишечника, развивается тяжелая эндогенная интоксикация.

Исход ДВС-синдрома зависит от степени нарушений микроциркуляции в органах и тканях, тромбоэмболических осложнений. Частым осложнением ДВС-синдрома является шоковое легкое, острая почечная недостаточность, нарушения мозгового кровообращения, тромбоэмболии и другие тяжелые нарушения. При острой форме ДВС-синдрома летальность достигает 30–60 %.

ДВС-синдром может иметь также подострое и хроническое течение. Подострая форма развивается с длительным периодом гиперкоагуляции, сопровождается тромбоэмболическими осложнениями, кровоточивость встречается редко. Для хронической формы типична постоянная умеренная активация гемостаза, достаточная для развития микроциркуляторных нарушений.

## ГЛАВА 9 АНАЛИЗ ГЕМОГРАММ

Стандартный общий анализ крови представлен в виде гемограммы – комплекса показателей, включающих содержание гемоглобина, цветовой показатель, количество эритроцитов, лейкоцитов, лейкоцитарную формулу, определение скорости оседания эритроцитов, гематокрит (табл. 4).

Таблица 4

### Нормальные показатели периферической крови стандартного анализа крови

Показатель		Значения нормальных колебаний	
Эритроциты:	Женщины	$3,8-4,5 \times 10^{12}/л$	
	Мужчины	$4,5-5,0 \times 10^{12}/л$	
Гемоглобин:	Женщины	120–140 г/л	
	Мужчины	130–160 г/л	
Ретикулоциты		0,6–1,2 %	
Цветовой показатель		0,85–1,05	
Лейкоциты		$4,0-9,0 \times 10^9/л$	
Лейкоцитарная формула		% содержание	абсолютное количество
Базофилы		0–1 %	$0-0,065 \times 10^9/л$
Эозинофилы		0,5–5 %	$0,02-0,3 \times 10^9/л$
Нейтрофилы			
Миелоциты		0 %	
Юные		0 %	
Палочкоядерные		1–6 %	$0,04-0,35 \times 10^9/л$
Сегментоядерные		47–72 %	$2,0-5,5 \times 10^9/л$
Лимфоциты		19–37 %	$1,2-3,0 \times 10^9/л$
Моноциты		3–11 %	$0,09-0,6 \times 10^9/л$
Тромбоциты		$180-320 \times 10^9/л$	
СОЭ:	Женщины	2–15 мм/час	
	Мужчины	1–10 мм/час	
Показатель гематокрита:			
Женщины		0,36–0,42 л/л	
Мужчины		0,40–0,52 л/л	

При рутинном анализе для подсчета лейкоцитарной формулы и исследования морфологии клеток периферической крови мазки окрашивают смесью красителей, обладающих кислыми (эозин) и основными (метиленовый синий, азур) свойствами. Применяются различные модификации окраски: метод Романовского–Гимза, Папенгейма, Райта и Нохта. В случае необходимости анализ крови дополняется подсчетом количества тромбоцитов и ретикулоцитов, при этом используются специальные методы окрашивания проб крови.

В настоящее время в клинико-гематологических лабораториях анализ крови проводится с помощью полуавтоматических и автоматических анализаторов. Они отличаются по техническим характеристикам, количеству анализируемых параметров и пропускной способности.

Современные гематологические анализаторы позволяют провести развернутый анализ крови по 20 и более параметрам (табл. 5) в небольшом объеме крови (около 150 мкл) со скоростью около 100 проб в час. С помощью измерения различий электропроводности или оптической плотности форменных элементов подсчитывается не только общее количество клеток, но и размер каждой клетки периферической крови. Благодаря этому кроме стандартных показателей общего анализа крови автоматические анализаторы также оценивают средний объем эритроцитов (MCV – *mean corpuscular volume*), рассчитывают среднее содержание гемоглобина (MCH – *mean corpuscular hemoglobin*) и среднюю концентрацию гемоглобина (MCHC – *mean corpuscular hemoglobin concentration*) в эритроците. Подсчитывается лейкоцитарная формула и абсолютное количество отдельных видов лейкоцитов в единице объема крови. Даются распределения эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов по размерам клеток в виде гистограмм. Вариабельность объема эритроцитов (RDW – *red cell distribution width*, ширина распределения красных клеток) и тромбоцитов (PDW – *platelet cell distribution width*, ширина распределения тромбоцитов) служит показателем анизоцитоза клеток. Выявленные изменения гистограмм отмечаются как ANISO (анизоцитоз), MICRO (микрцитоз) и т. д.

Таблица 5

**Показатели периферической крови,  
определяемые гематологическими анализаторами**

Показатель		Значения нормальных колебаний
HGB	Содержание гемоглобина ( <i>hemoglobin</i> )	Ж 140 ± 20 г/л М 150 ± 20 г/л
RBC	Количество эритроцитов ( <i>red blood cells</i> )	Ж 4,8 ± 0,6 × 10 <sup>12</sup> /л М 5,4 ± 0,8 × 10 <sup>12</sup> /л
HCT	Гематокрит ( <i>hematocrit</i> )	Ж 42 ± 5 % М 47 ± 5 %
MCV	Средний объем эритроцита (СрОЭ) ( <i>mean corpuscular volume</i> )	87 ± 5 мкм <sup>3</sup> (фл)
MCH	Среднее содержание Hb в эритроците (ССГЭ) ( <i>mean corpuscular hemoglobin</i> )	29 ± 2 пг
MCHC	Средняя концентрация Hb в 100 мл эритроцитов (СКГЭ) ( <i>mean corpuscular hemoglobin concentration</i> )	34 ± 2 г/дл
RDW	Показатель анизоцитоза эритроцитов ( <i>red cell distribution width</i> )	11,5–14,5 %
WBC	Количество лейкоцитов ( <i>white blood cells</i> )	4,0–9,0 × 10 <sup>9</sup> /л
NEUT	Количество нейтрофилов	48–78 % 2,04–5,8 × 10 <sup>9</sup> /л
EO	Количество эозинофилов	0,5–5 % 0,02–0,3 × 10 <sup>9</sup> /л

BASO	Количество базофилов	0–1 % 0–0,065 × 10 <sup>9</sup> /л
MONO	Количество моноцитов	3–11 % 0,09–0,6 × 10 <sup>9</sup> /л
LYMPH	Количество лимфоцитов	19–37 % 1,2–3,0 × 10 <sup>9</sup> /л
PLT	Количество тромбоцитов	180–320 × 10 <sup>9</sup> /л
PDW	Показатель анизотропии тромбоцитов ( <i>platelet cell distribution width</i> )	11,5–15,5 %
MPV	Средний объем тромбоцитов ( <i>mean platelet volume</i> )	8–12 фл

В специализированных гематологических лабораториях проводят более детальный морфологический, цитохимический анализ клеток, определяют осмотическую резистентность эритроцитов к различным концентрациям гипотонического раствора хлорида натрия, исследуют костный мозг, нарушения обмена железа, витамина В<sub>12</sub>, структуры и свойств гемоглобина и другие показатели, необходимые для дифференциальной диагностики болезней системы крови.

### АЛГОРИТМ АНАЛИЗА ГЕМОГРАММ

Анализ гемограммы является заключительным, сложным и очень важным этапом усвоения студентами учебного материала. Он требует не только базовых знаний о нарушениях в системе кроветворения, но и умения анализировать взаимосвязь изменений различных кроветворных ростков, выявлять самые существенные нарушения и анализировать их возможные причины. В этом разделе приводится последовательность и дается краткая характеристика основных этапов анализа гемограмм, а также набор гемограмм для самостоятельной работы студентов. Материалы, размещенные в Приложении, иллюстрируют изменения в картине периферической крови, характерные для распространенных форм патологии системы крови – анемий и лейкозов.

При анализе гемограммы рекомендуется:

1) дать оценку состояния красного ростка кроветворения: сравнить с нормальными значениями количество гемоглобина, эритроцитов, ретикулоцитов, вычислить цветовой показатель. Оценить и проанализировать изменения морфологических свойств эритроцитов, способность костного мозга к регенерации;

2) оценить изменения общего количества лейкоцитов (лейкоцитоз, лейкопения) и лейкоцитарной формулы (процентного содержания различных видов лейкоцитов);

3) подсчитать абсолютное содержание каждого вида лейкоцитов в единице объема крови и выяснить, для каких видов лейкоцитов они являются абсолютными (увеличение или уменьшение содержания в единице объема крови) или относительными (изменение процентного содержания и нормальное количество в абсолютных цифрах);

4) если есть изменения в соотношении зрелых и незрелых форм нейтрофилов, то определить характер ядерного сдвига;

5) обратить внимание на изменения морфологических свойств лейкоцитов, появление низкодифференцированных форм лейкоцитов (бластов) в периферической крови;

6) оценить показатели количества тромбоцитов, СОЭ;

7) проанализировать показатели всех кроветворных ростков, оценить степень выраженности этих изменений. Дать обоснованное заключение о состоянии системы кроветворения и классифицировать нарушения. Указать их возможные причины, механизм развития, оценить компенсаторно-приспособительные возможности системы кроветворения и дать прогноз обнаруженным отклонениям (табл. 6).

Таблица 6

### Пример анализа гемограммы

Показатель	Значение	Характеристика отклонений
Эритроциты	$2,8 \times 10^{12}/л$	Умеренная эритропения
Гемоглобин	70 г/л	Содержание гемоглобина уменьшено
Ретикулоциты	8,0 %	Ретикулоцитоз
Цветовой показатель	$ЦП = \frac{70 \times 3}{280} = 0,75$	Гипохромия
Лейкоциты	$12,0 \times 10^9/л$	Умеренный лейкоцитоз
Базофилы	0	В норме
Эозинофилы	2 %	В норме
Нейтрофилы:		Абсолютная нейтрофилия, т. к. все формы нейтрофилов составляют 77 %, что в абсолютных числах соответствует $9,2 \times 10^9/л$ нейтрофилов
Миелоциты	0	В норме
Юные	7 %	Увеличено
Палочкоядерные	17 %	Увеличено
Сегментоядерные	53 %	Регенеративный сдвиг лейкоцитарной формулы влево, т. к. пропорционально увеличено содержание юных и палочкоядерных форм нейтрофилов
Лимфоциты	17 %	Относительная лимфопения (процентное содержание лимфоцитов незначительно снижено, в абсолютных числах в норме и составляет $2 \times 10^9/л$ )
Моноциты	4 %	В норме
Тромбоциты	$150 \times 10^9/л$	Нижняя граница нормы
СОЭ	18 мм/ч	В норме
В мазке: полихроматофилы, единичные нормоциты		Незрелые формы эритроцитов, которые вместе с ретикулоцитозом характерны для усиления эритропоэза

**Заключение.** В гемограмме наблюдаются изменения показателей эритро- и лейкопоза. Со стороны красного ростка анемия средней тяжести (снижено содержание эритроцитов и гемоглобина до 70 г/л), гипохромная (цветовой показатель – 0,75), нормоцитарная (нет указаний на изменение размера эритроцитов), регенеративная (ретикулоцитоз, появления нормоцитов и полихроматофилов являются признаками регенерации красного ростка).

Со стороны белого ростка умеренный нейтрофильный лейкоцитоз (абсолютная нейтрофилия) с регенеративным сдвигом лейкоцитарной формулы влево (пропорционально повышено содержание юных и палочкоядерных форм нейтрофилов, индекс ядерного сдвига 0,45).

Содержание базофилов, эозинофилов и моноцитов в пределах нормы, лимфопения относительная (абсолютное содержание лимфоцитов в пределах нормы).

Таким образом, основным изменением показателей гемограммы является анемия с признаками усиленного эритропоза, которая сопровождается нейтрофильным лейкоцитозом с регенеративным сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Функциональная активность костномозгового кроветворения по данным периферической крови повышена, что можно трактовать как компенсаторную реакцию в ответ на острую потерю крови. Такая картина крови характерна для острой постгеморрагической анемии на 4–5-е сутки после кровопотери в период начала развития костномозговой фазы компенсаторных реакций.

## ГЕМОГРАММЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ

№ 1		№ 2	
Эритроциты	$3,0 \times 10^{12}/л$	Эритроциты	$1,1 \times 10^{12}/л$
Гемоглобин	50 г/л	Гемоглобин	58 г/л
Цветовой показатель		Цветовой показатель	
Лейкоциты	$5,1 \times 10^9/л$	Лейкоциты	$2,8 \times 10^9/л$
Базофилы	0	Базофилы	0
Эозинофилы	2 %	Эозинофилы	0
Нейтрофилы:		Нейтрофилы:	
Миелоциты	0	Миелоциты	0
Юные	0	Юные	0
Палочкоядерные	5 %	Палочкоядерные	1 %
Сегментоядерные	51 %	Сегментоядерные	42 %
Лимфоциты	38 %	Лимфоциты	55 %
Моноциты	4 %	Моноциты	2 %
Тромбоциты	$180,0 \times 10^9/л$	Тромбоциты	$30,0 \times 10^9/л$
СОЭ	15 мм/час	СОЭ	28 мм/час
В мазке: гипохромные эритроциты, анизоцитоз, микроцитоз, пойкилоцитоз		В мазке: мегалоциты, макроцитоз, анизоцитоз, пойкилоцитоз, эритроциты с тельцами Жолли, кольцами Кабо, полисегментоядерные нейтрофилы	

№ 3		№ 4	
Эритроциты	$2,9 \times 10^{12}/л$	Эритроциты	$1,9 \times 10^{12}/л$
Гемоглобин	110 г/л	Гемоглобин	45 г/л
Цветовой показатель		Цветовой показатель	
Ретикулоциты	35 %	Ретикулоциты	12 %
Лейкоциты	$6,1 \times 10^9/л$	Лейкоциты	$7,8 \times 10^9/л$
Базофилы	0	Базофилы	0,5 %
Эозинофилы	0	Эозинофилы	1,5 %
Нейтрофилы:		Нейтрофилы:	
Миелоциты	0	Миелоциты	0
Юные	0	Юные	0
Палочкоядерные	3 %	Палочкоядерные	4 %
Сегментоядерные	60 %	Сегментоядерные	60 %
Лимфоциты	32 %	Лимфоциты	28 %
Моноциты	5 %	Моноциты	6 %
Тромбоциты	$200,0 \times 10^9/л$	Тромбоциты	$350,0 \times 10^9/л$
СОЭ	19 мм/час	СОЭ	1 мм/час
В мазке: микросфероцитоз эритроцитов, осмотическая резистентность эритроцитов понижена		В мазке: серповидные эритроциты, менискоциты	

№ 5

№ 6

Эритроциты	$3,1 \times 10^{12}/л$	Эритроциты	$7,2 \times 10^{12}/л$
Гемоглобин	73 г/л	Гемоглобин	170 г/л
Цветовой показатель		Цветовой показатель	
Ретикулоциты	20 %	Ретикулоциты	3 %
Лейкоциты	$6,4 \times 10^9/л$	Лейкоциты	$15,0 \times 10^9/л$
Базофилы	0,5 %	Базофилы	0,5 %
Эозинофилы	2 %	Эозинофилы	7,5 %
Нейтрофилы:		Нейтрофилы:	
Миелоциты	0	Миелоциты	0
Юные	0	Юные	2 %
Палочкоядерные	3 %	Палочкоядерные	8 %
Сегментоядерные	54,5 %	Сегментоядерные	62 %
Лимфоциты	35 %	Лимфоциты	17 %
Моноциты	5 %	Моноциты	3 %
Тромбоциты	$150,0 \times 10^9/л$	Тромбоциты	$600,0 \times 10^9/л$
СОЭ	20 мм/час	СОЭ	1 мм/час
В мазке: анизоцитоз, пойкилоцитоз, мишеневидные эритроциты, микроцитоз, базофильная пунктация эритроцитов		Гематокрит	0,7 л/л
		В мазке: полихроматофилы, единичные нормоциты	

№ 7

№ 8

Эритроциты	$5,5 \times 10^{12}/л$	Эритроциты	$4,3 \times 10^{12}/л$
Гемоглобин	160 г/л	Гемоглобин	120 г/л
Цветовой показатель		Цветовой показатель	
Ретикулоциты	5 %		
Лейкоциты	$8,0 \times 10^9/л$	Лейкоциты	$15,0 \times 10^9/л$
Базофилы	0	Базофилы	0
Эозинофилы	1 %	Эозинофилы	5 %
Нейтрофилы:		Нейтрофилы:	
Миелоциты	0	Миелоциты	0
Юные	0	Юные	4 %
Палочкоядерные	5 %	Палочкоядерные	7 %
Сегментоядерные	66 %	Сегментоядерные	61 %
Лимфоциты	24 %	Лимфоциты	18 %
Моноциты	4 %	Моноциты	5 %
Тромбоциты	$280,0 \times 10^9/л$	Тромбоциты	$200,0 \times 10^9/л$
СОЭ	8 мм/час	СОЭ	30 мм/час

№ 9

Эритроциты	$4,2 \times 10^{12}/л$
Гемоглобин	125 г/л
Цветовой показатель	
Лейкоциты	$17,0 \times 10^9/л$
Базофилы	0
Эозинофилы	0,5 %
Нейтрофилы:	
Миелоциты	0
Юные	5 %
Палочкоядерные	10 %
Сегментоядерные	65 %
Лимфоциты	15 %
Моноциты	4,5 %
Тромбоциты	$250,0 \times 10^9/л$
СОЭ	25 мм/час

№ 10

Эритроциты	$3,2 \times 10^{12}/л$
Гемоглобин	75 г/л
Цветовой показатель	
Лейкоциты	$30,0 \times 10^9/л$
Базофилы	0
Эозинофилы	0
Нейтрофилы:	
Миелоциты	6 %
Юные	17 %
Палочкоядерные	30 %
Сегментоядерные	42 %
Лимфоциты	4 %
Моноциты	1 %
Тромбоциты	$220,0 \times 10^9/л$
СОЭ	45 мм/час
В мазке: токсическая зернистость нейтрофилов	

№ 11

Эритроциты	$3,8 \times 10^{12}/л$
Гемоглобин	116 г/л
Цветовой показатель	
Лейкоциты	$11,0 \times 10^9/л$
Базофилы	0
Эозинофилы	2 %
Нейтрофилы:	
Миелоциты	0
Юные	0
Палочкоядерные	5 %
Сегментоядерные	23 %
Лимфоциты	60 %
Моноциты	10 %
Тромбоциты	$180,0 \times 10^9/л$
СОЭ	25 мм/час

№ 12

Эритроциты	$4,4 \times 10^{12}/л$
Гемоглобин	130 г/л
Цветовой показатель	
Лейкоциты	$7,0 \times 10^9/л$
Базофилы	0
Эозинофилы	17 %
Нейтрофилы:	
Миелоциты	0
Юные	0
Палочкоядерные	4 %
Сегментоядерные	52 %
Лимфоциты	22 %
Моноциты	5 %
Тромбоциты	$200,0 \times 10^9/л$
СОЭ	10 мм/час

№ 13

Эритроциты	$2,4 \times 10^{12}/л$
Гемоглобин	70 г/л
Цветовой показатель	
Лейкоциты	$3,4 \times 10^9/л$
Базофилы	3 %
Эозинофилы	0
Нейтрофилы:	
Миелоциты	0
Юные	0
Палочкоядерные	22 %
Сегментоядерные	43 %
Лимфоциты	26 %
Моноциты	6 %
Тромбоциты	$100,0 \times 10^9/л$
СОЭ	29 мм/час
В мазке: анизоцитоз, пойкилоцитоз, токсическая зернистость эритроцитов	

№ 14

Эритроциты	$3,0 \times 10^{12}/л$
Гемоглобин	100 г/л
Цветовой показатель	
Лейкоциты	$1,0 \times 10^9/л$
Базофилы	0
Эозинофилы	0
Нейтрофилы:	
Миелоциты	0
Юные	0
Палочкоядерные	0
Сегментоядерные	15 %
Лимфоциты	68 %
Моноциты	17 %
Тромбоциты	$40,0 \times 10^9/л$
СОЭ	49 мм/час
В мазке: токсическая зернистость нейтрофилов. Примечание: ангина с некротическими налетами	

№ 15

Эритроциты	$3,8 \times 10^{12}/л$
Гемоглобин	120 г/л
Цветовой показатель	
Лейкоциты	$1,0 \times 10^9/л$
Базофилы	0
Эозинофилы	0
Нейтрофилы:	
Миелоциты	0
Юные	0
Палочкоядерные	0
Сегментоядерные	0
Лимфоциты	82 %
Моноциты	18 %
Тромбоциты	$180,0 \times 10^9/л$
СОЭ	17 мм/час

№ 16

Эритроциты	$0,5 \times 10^{12}/л$
Гемоглобин	30 г/л
Цветовой показатель	
Лейкоциты	$0,9 \times 10^9/л$
Базофилы	0
Эозинофилы	0
Нейтрофилы:	
Миелоциты	0
Юные	0
Палочкоядерные	0
Сегментоядерные	12 %
Лимфоциты	86 %
Моноциты	2 %
Тромбоциты	$10,0 \times 10^9/л$
СОЭ	40 мм/час
В мазке: анизоцитоз, пойкилоцитоз, токсическая зернистость эритроцитов, нейтрофилов	

№ 17

Эритроциты	$3,5 \times 10^{12}/л$
Гемоглобин	110 г/л
Цветовой показатель	
Лейкоциты	$150,0 \times 10^9/л$
Базофилы	6 %
Эозинофилы	7,2 %
Миелобласты	1 %
Промиелоциты	2 %
Нейтрофилы:	
Миелоциты	25 %
Юные	22,2 %
Палочкоядерные	18 %
Сегментоядерные	14,6 %
Лимфоциты	3,7 %
Моноциты	0,3 %
Тромбоциты	$500,0 \times 10^9/л$
СОЭ	35 мм/час

№ 18

Эритроциты	$3,2 \times 10^{12}/л$
Гемоглобин	87 г/л
Цветовой показатель	
Лейкоциты	$38,0 \times 10^9/л$
Миелобласты	1 %
Промиелоциты	1 %
Нейтрофилы:	
Миелоциты	5,5 %
Юные	4,5 %
Палочкоядерные	4,5 %
Сегментоядерные	45,5 %
Базофилы	8 %
Эозинофилы	3 %
Лимфоциты	24 %
Моноциты	3 %
Тромбоциты	$380,0 \times 10^9/л$
СОЭ	35 мм/час

№ 19

Эритроциты	$2,4 \times 10^{12}/л$
Гемоглобин	75 г/л
Цветовой показатель	
Лейкоциты	$3,0 \times 10^9/л$
Миелобласты	30 %
Промиелоциты	1 %
Нейтрофилы:	
Миелоциты	0
Юные	0
Палочкоядерные	4 %
Сегментоядерные	30 %
Базофилы	0
Эозинофилы	0
Лимфоциты	30 %
Моноциты	5 %
Тромбоциты	$75,0 \times 10^9/л$
СОЭ	55 мм/час

№ 20

Эритроциты	$2,5 \times 10^{12}/л$
Гемоглобин	78 г/л
Цветовой показатель	
Лейкоциты	$200,0 \times 10^9/л$
Миелобласты	97 %
Промиелоциты	0,5 %
Нейтрофилы:	
Сегментоядерные	2,5 %
Базофилы	0
Эозинофилы	0
Лимфоциты	0
Моноциты	0
Тромбоциты	$18,0 \times 10^9/л$
СОЭ	60 мм/час

№ 21

Эритроциты	$1,1 \times 10^{12}/л$
Гемоглобин	37 г/л
Цветовой показатель	
Лейкоциты	$8,3 \times 10^9/л$
Базофилы	0
Эозинофилы	0
Нейтрофилы:	
Миелоциты	0
Юные	0
Палочкоядерные	2 %
Сегментоядерные	10 %
Лимфобласты	62 %
Лимфоциты	20 %
Моноциты	6 %
Тромбоциты	$20,0 \times 10^9/л$
СОЭ	52 мм/час

№ 22

Эритроциты	$2,8 \times 10^{12}/л$
Гемоглобин	68 г/л
Цветовой показатель	
Лейкоциты	$300,0 \times 10^9/л$
Базофилы	0
Эозинофилы	1 %
Нейтрофилы:	
Миелоциты	0
Юные	0
Палочкоядерные	1 %
Сегментоядерные	2 %
Лимфобласты	1 %
Лимфоциты	94 %
Моноциты	1 %
Тромбоциты	$100,0 \times 10^9/л$
СОЭ	45 мм/час
В мазке в большом количестве тени Боткина-Гумпрехта	

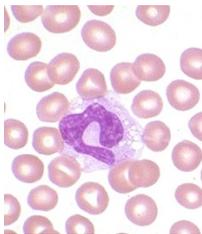
№ 23

Эритроциты	$3,8 \times 10^{12}/л$
Гемоглобин	115 г/л
Цветовой показатель	
Лейкоциты	$40,0 \times 10^9/л$
Базофилы	0,5 %
Эозинофилы	3 %
Нейтрофилы:	
Миелоциты	0
Юные	0
Палочкоядерные	1 %
Сегментоядерные	25,5 %
Лимфоциты	8 %
Моноциты	62 %
Тромбоциты	$180,0 \times 10^9/л$
СОЭ	25 мм/час
В мазке единичные монобласты	

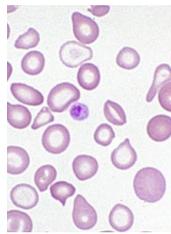
**Характеристика основных видов анемий**

Вид анемии	ЦП	Диаметр эритроцита, мкм	Объем эритроц., мкм <sup>3</sup>	Характеристика
Острая постгеморрагическая	$\leq 0,8-1,05$	7,2-7,5 (норма)	80-90 (норма)	Нормо- или гипохромная нормоцитарная, регенеративная
Железодефицитная	$< 0,8$	$< 6$	$< 80$	Гипохромная, микроцитарная, гипорегенеративная
В <sub>12</sub> -фолиеводефицитная	$> 1,1$	$> 8$ $> 12$ мегалоцитарная	$> 100$	Гиперхромная, макроцитарная или мегалоцитарная, гипорегенеративная
Гемолитическая	$\leq 0,8-1,05$	$< 6$ или норма	$< 80$ или норма	Гипо- или нормохромная, Микро- или нормоцитарная, гипо- или регенеративная

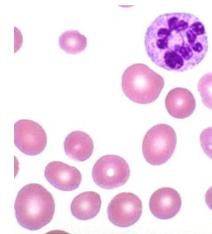
**Картина крови при анемиях и лейкозах**



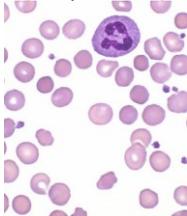
Норма.  
В центре моноцит



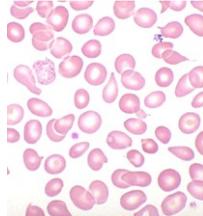
Железодефицитная



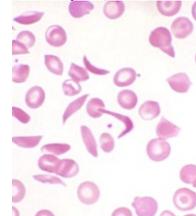
Витамин В<sub>12</sub>-фолиеводефицитная



Микросфероцитарная

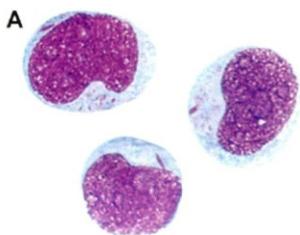


Талассемия

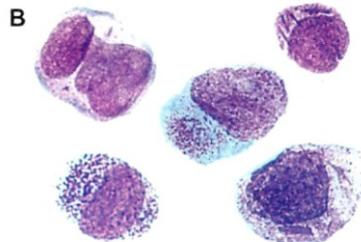


Серповидноклеточная

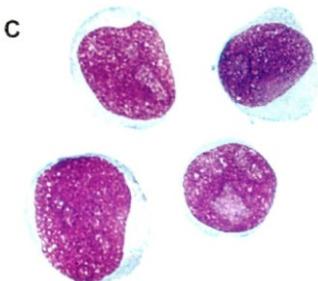
Рис. 33. Анемии [15]



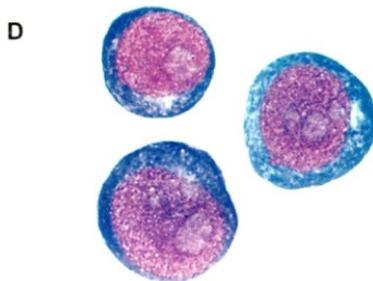
*Острый миелобластный*



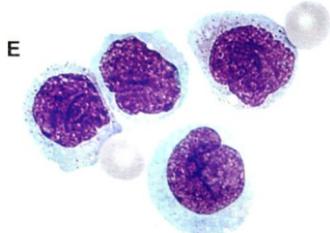
*Острый промиелоцитарный*



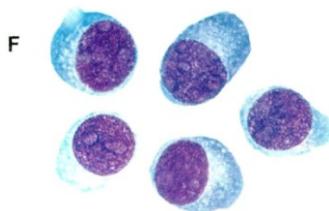
*Острый лимфобластный*



*Острый эритромиелоз*



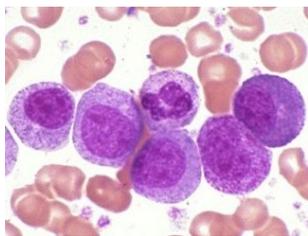
*Острый монобластный*



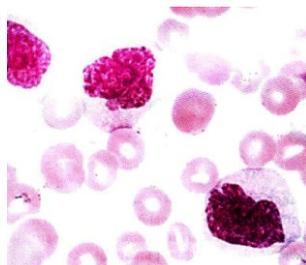
*Острый плазмобластный*

10 мкм

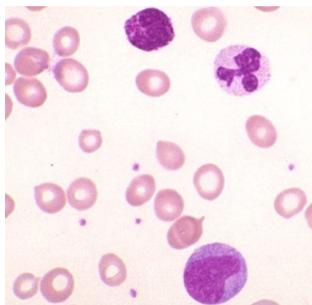
*Рис. 34. Острые лейкозы [1]*



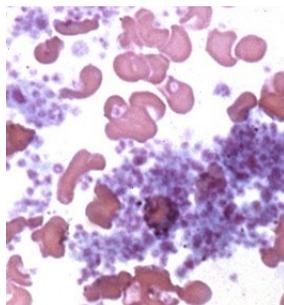
*Хронический миелоидный*



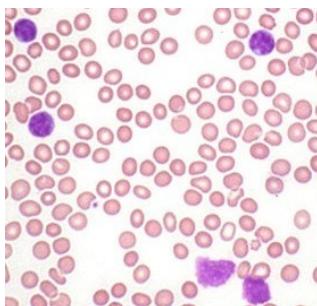
*Хронический моноцитарный*



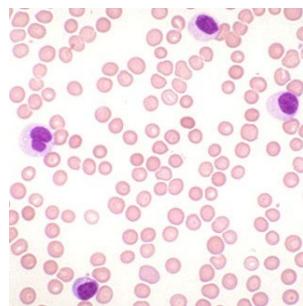
*Хронический миелофиброз*



*Тромбоцитемия*



*Хронический лимфоцитарный*



*Миеломная болезнь  
(периферическая кровь)*

*Рис. 35. Хронические лейкозы [16]*

## Плазменные факторы свертывания крови

№	Название	Функции	Место синтеза и особенности	Наследственная патология
1	2	3	4	5
I	Фибриноген	Профермент фибрина	Печень	Афибриногемия, гипо-, дисфибриногемия. Редкие геморрагические заболевания, наследуются АР
II	Протромбин	Профермент тромбина	Синтезируется в печени с участием витамина К	Гипо- и диспротромбинемия. Редкое геморрагическое заболевание, наследуется АР
V	Проакцеллерин	Кофактор Ха, служит высокомолекулярной подложкой для профермента, ускоряет образование тромбина	Печень. Высоколабилен	Парагемофилия. Редкое геморрагическое заболевание, наследуется АР
VII	Проконвертин	Профермент конвертина, участвует в образовании тромбина	Синтезируется в печени с участием витамина К. Стабилен	Гипопротромбинемия. Редкое геморрагическое заболевание. Наследуется АР
VIII	Антигемофильный глобулин А	Кофактор IXa, служит высокомолекулярной подложкой для профермента, ускоряет образование тромбина	Эндотелий, печень. В плазме крови связывается и стабилизируется фактором Виллебранда	Гемофилия А. Наследуется рецессивно, сцеплено с X хромосомой (частота: 1 случай на 10 000 мужского населения)
IX	Антигемофильный фактор В (фактор Кристмаса)	Профермент. Участвует в образовании протромбокиназы	Синтезируется в печени с участием витамина К	Гемофилия В. Наследуется рецессивно, сцеплено с X хромосомой (частота: 1 случай на 50 000 мужского населения)
X	Фактор Стюарта-Прауэра	Профермент протромбокиназы. Участвует в образовании тромбина из протромбина	Синтезируется в печени с участием витамина К	Болезнь Стюарта-Прауэра. Редкое геморрагическое заболевание. Наследуется АР
XI	Фактор Розенталя (антигемофильный глобулин С)	Профермент. Плазменный усилитель тромбопластина. Активирует фактор IX	Фактор контактной активации. Синтезируется в печени	Редкое геморрагическое заболевание, наследуется АР. Клинически отличается от гемофилии поэтому исключено из классификации гемофилий

1	2	3	4	5
XII	Фактор Хагемана	Профермент. Активирует фактор XI, фибринолиз, калликреин-кининовую систему	Фактор контактной активации. Синтезируется в печени. Активируется при контакте «чужеродной» поверхностью, коллагеном субэндотелия, каллекреином плазмы	Болезнь Хагемана – увеличение времени свертывания крови без геморагий. У некоторых пациентов склонность к тромбозам. Наследуется AP
XIII	Фибрин-стабилизирующий фактор	Профермент транслугутиназы. Полимеризует фибрин-мономер в полимер	Синтезируется в печени	Генетически обусловленный дефицит наследуется аутосомно-рецессивно
	Прекаллекреин (фактор Флетчера)	Профермент	Фактор контактной активации. Синтезируется в печени	Дефицит клинически не проявляется
	Высокомолекулярный кининоген (фактор Фитцджеральда)	Кофактор прекаллекреина и фактора XI, служит высокомолекулярной подложкой для профермента	Фактор контактной активации. Синтезируется в печени	Дефицит клинически не проявляется

**Примечания:** прежняя римская нумерация для тканевого фактора (III) и ионов  $\text{Ca}^+$  (IV) не используется. Фактор VI в классификации не употребляется, так как этим символом ошибочно был назван фактор Va. Сокращения: AP – аутосомно-рецессивное наследование заболевания.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Руководство по гематологии : в 3 т. / под ред. А. И. Воробьева. – М. : Ньюдиамед, 2002–2003, 2005.
2. Долгов, В. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В. В. Долгов, П. В. Свиринов. – М.; Тверь: Триада, 2005. – 227 с.
3. Основы клинической гематологии : справ. пособие / С. Ю. Ермолов [и др.]; под ред. В. Г. Радченко. – СПб. : Диалект, 2003. – 304 с.
4. Гематология. Новейший справочник / под общ. ред. К. М. Абдулкадырова. – М. : Эксмо; СПб. : Сова, 2004. – 928 с.
5. Болезни системы крови: механизмы развития, диагностические критерии и принципы терапии : учеб. пособие для студентов мед. вузов / Н. Н. Боровков [и др.]. – Н. Новгород : НГМА, 2002. – 141 с.
6. Алексеев, Н. А. Клинические аспекты лейкопений, нейтропений и функциональных нарушений лейкоцитов / Н. А. Алексеев. – СПб. : Фолиант, 2002. – 415 с.
7. Камышников, В. С. Клинические лабораторные тесты от А до Я и их диагностические профили : справ. пособие / В. С. Камышников. – Минск : Беларус. навука, 1999. – 415 с.
8. Методы клинических лабораторных исследований : учеб. пособие / под ред. В. С. Камышниковой. – Минск : Беларус. навука, 2001. – 695 с.
9. Патологическая физиология в рисунках, таблицах и схемах : учеб. пособие / под ред. В. А. Фролова. – М. : МИА, 2003. – 392 с.
10. Смирнова, Л. А. Клиническая трактовка общего анализа крови / Л. А. Смирнова, Н. Д. Баркар. – Минск, 1996. – 12 с.
11. Леонова, Е. В. Патофизиология системы крови: учеб. пособие для студентов по мед. специальностям / Е. В. Леонова, А. В. Чантурия, Ф. И. Висмонт. – Минск : БГМУ, 2009. – 127 с.
12. Плейфэр, Дж. Наглядная иммунология / Дж. Плейфэр; пер. с англ. – М. : Гостар Медицина, 2000. – 95 с.
13. Шиффман, Ф. Дж. Патофизиология крови: пер. с англ. / Ф. Дж. Шиффман. – СПб. : Невский диалог, 2000. – 446 с.
14. Бэйн, Б. Дж. Справочник гематолога: пер. с англ. / Б. Дж. Бэйн, Р. Гупта. – М. : БИНОМ, 2004. – 280 с.
15. Hematopathology Index [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://library.med.utah.edu/WebPath/HEMENTML/HEMEIDX.html> /. – Дата доступа: 14.02.2010.
16. Bloodline Image Atlas [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.bloodline.net/external/image-atlas.html>. – Дата доступа: 14.02.2010.
17. Луговская, С. А. Гематологический атлас [Электронный ресурс] / С. А. Луговская, М. Е. Почтарь. – Режим доступа: [http://topdownloads.ru/other/file/Lugovskaya\\_S-A-%2C\\_Pochtar%27\\_M-E-Gematologicheskij\\_atlas\\_%28ru/3787594.htm](http://topdownloads.ru/other/file/Lugovskaya_S-A-%2C_Pochtar%27_M-E-Gematologicheskij_atlas_%28ru/3787594.htm) /. – Дата доступа: 14.02.2010.
18. Color Atlas of Hematology. Practical Microscopic and Clinical Diagnosis / H. Thelml [et al.]. – Stuttgart–New York. : Thieme, 2004. – 208 p. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://ebooklibrary.thieme.com/SID000000000000/ebooklibrary/flexibook/pubid-1724768461/index.html> /. – Дата доступа: 14.02.2010.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	3
<b>ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КРОВЕТВОРЕНИИ .....</b>	<b>4</b>
Схема кроветворения.....	4
Регуляция гемопоэза.....	9
<b>ГЛАВА 2 МОРФОЛОГИЯ И СВОЙСТВА ЭРИТРОЦИТОВ .....</b>	<b>13</b>
Морфологически распознаваемые стадии эритропоэза .....	13
Структура и функции эритроцита .....	16
<b>ГЛАВА 3 НАРУШЕНИЯ ЭРИТРОПОЭЗА .....</b>	<b>20</b>
Изменения морфологических свойств эритроцитов .....	20
Эритроцитозы.....	25
Анемии.....	26
<b>ГЛАВА 4 МОРФОЛОГИЯ И ФУНКЦИИ ЛЕЙКОЦИТОВ .....</b>	<b>44</b>
Гранулоциты.....	44
Моноциты и макрофаги.....	50
Лимфоциты.....	53
<b>ГЛАВА 5 НАРУШЕНИЯ ЛЕЙКОПОЭЗА .....</b>	<b>59</b>
Изменения морфологии лейкоцитов .....	59
Изменения количества лейкоцитов .....	60
<b>ГЛАВА 6 ГЕМОБЛАСТОЗЫ.....</b>	<b>69</b>
Этиология и патогенез, классификация гемобластозов.....	69
Острые лейкозы.....	73
Хронические миелопролиферативные заболевания .....	76
Лимфопролиферативные заболевания .....	80
Современные подходы к лечению лейкозов и других болезней крови.....	84
<b>ГЛАВА 7 ОСНОВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И МЕХАНИЗМЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ .....</b>	<b>86</b>
Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз .....	87
Коагуляционный гемостаз.....	91
<b>ГЛАВА 8 ПАТОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА.....</b>	<b>96</b>
Этиология и патогенез геморрагических нарушений .....	97
Этиология и патогенез тромботических нарушений .....	101
Этиология и патогенез ДВС-синдрома .....	102
<b>ГЛАВА 9 АНАЛИЗ ГЕМОГРАММ.....</b>	<b>104</b>
Алгоритм анализа гемограмм .....	106
Гемограммы для самостоятельной работы студентов .....	109
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	119

**Учебное издание**

**Меркулова Инна Павловна**

**ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ**

**УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ**

Редактор *С. О. Сараева, С. М. Курбыко*  
Корректор *С. О. Сараева, С. М. Курбыко*  
Компьютерная верстка *С. М. Курбыко*

Подписано в печать 07.06.2012. Формат 60×90<sup>1</sup>/<sub>16</sub>.  
Бумага офсетная. Гарнитура Times. Ризография.  
Усл. печ. л. 7,5. Уч.-изд. л. 6,47.  
Тираж 99 экз. Заказ № 204.

Издатель и полиграфическое исполнение  
учреждение образования «Международный государственный  
экологический университет имени А.Д.Сахарова»

ЛИ № 02330/993 от 31.08.2011 г.  
Республика Беларусь, 220070, г. Минск, ул. Долгобродская, 23

E-mail: [info@iseu.by](mailto:info@iseu.by)  
<http://www.iseu.by>