

Е.В. Леонова, А.В. Чантурия, Ф.И. Висмонт

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ

Допущено Министерством образования Республики Беларусь в качестве
учебного пособия для студентов высших учебных заведений
по медицинским специальностям

Издание второе

Минск
«Высшая школа»

УДК 616.15-092 (075.8)
ББК 54.11 я 73
Л47

Р е ц е н з е н т ы :

1. Зав. кафедрой клинической гематологии и трансфузиологии БелМАПО, доктор мед. наук Л.А. Смирнова;
2. Зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований гемобластозов и гемопатий Республиканского научно-практического центра гематологии и трансфузиологии, доктор мед. наук, проф. А.И. Свирновский;
3. Зав. кафедрой патологической физиологии ВГМУ, доктор мед. наук В.И. Шебеко;
4. Профессор 2-й кафедры детских болезней БГМУ, доктор мед. наук В.А. Кувшинников.

Леонова Е.В.

Л 47 Патопфизиология системы крови: учебное пособие /Е.В. Леонова, А.В. Чантурия, Ф.И. Висмонт / Мн.: Выш. шк., 2013.- 166с.

Приводятся современные сведения о кроветворении, нарушениях процессов эритро-, лейко-, тромбоцитопоэза. Рассматриваются типовые виды и реактивные изменения общего объема крови, систем форменных элементов, а также вопросы, касающиеся этиологии и патогенеза анемий, эритроцитозов, лейкозов, гемостазиопатий, их гематологической картины.

Для студентов высших учебных заведений по медицинским специальностям, будет полезно преподавателям, научным работникам, клиницистам.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Кровь представляет собой чрезвычайно сложную, особо жизненно важную систему во многом определяющую целостность организма. Для врача любой специальности, и в особенности для клинициста, знание основ гематологии, патофизиологических аспектов нарушений системы крови имеет существенное значение. Именно этому вопросу и посвящено данное пособие. Оно содержит сведения по наиболее актуальным вопросам патофизиологии системы крови. Их выбор обусловлен широким распространением соответствующих видов патологии и стремительным ростом новых данных и подходов к изучению обсуждаемых проблем. Пособие включает современные сведения о кроветворении, нарушении процессов эритро-лейко-тромбоцитопоэза, системы гемостаза, о типовых формах патологии и реактивных изменениях общего объема, соотношения плазмы и форменных элементов крови, систем эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гемостаза, а также вопросы, касающиеся этиологии, патогенеза, гематологической картины и основных проявлений наиболее распространенных видов анемий, эритроцитозов, лейкозов, гемостазиопатий.

Целесообразность издания настоящего пособия обусловлена быстрым развитием гематологии, обогащением ее новыми достижениями и представлениями, не нашедшими соответствующего отражения в учебной литературе, необходимостью изложения их в доступной для студентов форме.

Овладение приведенным материалом даст возможность студенту проводить патофизиологический анализ гемограмм (оценка состояния эритроцитарного, лейкоцитарного, тромбоцититарного ростков) и на основе этого формулировать заключение о наличии и виде типовой формы патологии системы крови, о возможных ее причинах, механизмах развития и исходе. В этом и заключается цель данного пособия.

Материал изложен в соответствии с типовой программой по патофизиологии. Пособие предназначено для студентов III курса всех факультетов, осваивающих базовые положения гематологии, будет полезно и студентам выпуск-

никам, изучающим клинические аспекты этой дисциплины, а также стажерам, аспирантам, преподавателям, научным работникам, врачам, специализирующимся в этой области.

АВТОРЫ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АПТВ	– активированное парциальное тромбопластиновое время
АСГ	– антиген стареющих клеток
АТ	– антитела
АФС	– антифосфолипидный синдром
БАВ	– биологически активное вещество
БОЕ	– бурстообразующая единица
БОЛ	– бифенотипический острый лейкоз
ВК	– время кровотечения
ГИМ	– гемопозиндуцирующее микроокружение
ГКСФ	– гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
Г-6-ФДГ	– глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ГУС	– гемолитико-уремический синдром
ИАП	– ингибитор активатора плазминогена
ИТП	– иммунная тромбоцитопения потребления
КОЕ	– колониеобразующая единица
КОЕ-Б	– колониеобразующая единица базофильного ряда
КОЕ-Г	– колониеобразующая единица гранулоцитарного (нейтрофильного ряда)
КОЕ-ГМ	– колониеобразующая единица гранулоцитарно-моноцитарного ряда
КОЕ-ГЭММ	– колониеобразующая единица гранулоцитарно-эритроцитарно-моноцитарно-мегакариоцитарного ряда
КОЕ-Л	– колониеобразующая единица лимфопоэза
КОЕ-М	– колониеобразующая единица моноцитарного ряда
КОЕ-МГЦЭ	– колониеобразующая единица мегакариоцитарно-эритроцитарного ряда
КОЕ-Э	– колониеобразующая единица эритроидного ряда
КОЕ-ЭО	– колониеобразующая единица эозинофильного ряда
КСФ	– колониестимулирующий фактор
ЛДЖ	– латентный (тканевой) дефицит железа
МДС	– миелодиспластический синдром
МКА	– моноклональные антитела
ПГ	- пикограм

МКБ-10	– международная классификация болезней десятого пересмотра
НЭ	– неспецифическая эстераза
ОМЛ	– острый миелобластный лейкоз
ПВ	– протромбиновое время
ПСКК	– полипотентная стволовая кроветворная клетка
СД	– кластер дифференцировки
СКГ (МСНС)	– средняя концентрация гемоглобина в эритроците
СОК (МСV)	– средний объем эритроцита
ССГ (МСН)	– среднее содержание гемоглобина в эритроците
ТВ	– тромбиновое время
ТТП	– тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
ФВ	– фактор Виллебранда
ФЛ	– фемтолитр
ФНО- α	– фактор некроза опухолей α
ЦИК	– циркулирующие иммунные комплексы
ШИК	– метод Шиффа + йодная кислота

ВВЕДЕНИЕ

Представление о крови как о системе было создано Г.Ф. Лангом в 1939 г. В эту систему были включены четыре компонента: а) периферическая кровь, циркулирующая по сосудам, б) органы кроветворения, в) органы кроверазрушения, г) регулирующий нейрогуморальный аппарат.

Кровь представляет собой одну из важнейших систем жизнеобеспечения организма, обладающую рядом особенностей. Высокая митотическая активность гемопоэтической ткани обуславливает ее повышенную чувствительность к действию повреждающих факторов, а генетическая детерминированность размножения, дифференцировки, структуры и обмена веществ кровяных клеток создают предпосылки как для геномных нарушений, так и для изменений генетической регуляции.

Своеобразие системы крови состоит и в том, что патологические изменения в ней возникают вследствие нарушения функций не только отдельных ее компонентов, но и других органов и систем организма в целом. Любое заболевание, патологический процесс, а также ряд физиологических сдвигов могут в той или иной степени отразиться на количественных и качественных особенностях состава циркулирующей крови. Этим и определяется огромное значение необходимости изучения крови (как «кровенного зеркала организма») и раскрытия закономерностей ее изменений при различных заболеваниях.

Нарушения в системе крови проявляются в типовых формах патологии и реактивных изменений:

- общего объема, соотношения плазмы и форменных элементов крови;
- в системе эритроцитов;
- в системе лейкоцитов;
- в системе тромбоцитов;
- в системе гемостаза.

Глава 1. ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ И РЕАКТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ОБЩЕГО ОБЪЕМА, СООТНОШЕНИЯ ПЛАЗМЫ И ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КРОВИ

Общий объем крови у взрослого человека составляет 5–8% массы тела, т.е. в среднем 4,5–5 л. При этом 3,5–4 л циркулирует в сосудистом русле (циркулирующая фракция – ОЦК); 1,5–2 л находится в кровяных депо (депонированная фракция). Форменные элементы составляют в среднем 36–48% от общего объема крови (гематокрит, или гематокритное число – отношение объема форменных элементов крови к объему плазмы; у мужчин колеблется в пределах 40–48%, у женщин – 36–42%).

В условиях патологии может изменяться как общий объем крови, так и соотношение форменных элементов и плазмы. Различают три основные группы типовых форм нарушений (рис.1).

Нормоволемия (лат. – *norma* (образец) + фр. *volumen* (объем) + греч. *haima* (кровь)) – состояние, при котором сохраняется нормальный объем крови, но изменяется соотношение форменных элементов и плазмы. Выделяются:

1. Простая нормоволемия – состояние, при котором имеет место нормальный объем крови и нормальное соотношение форменных элементов и плазмы;

2. Олигоцитемическая нормоволемия (гемодилюция) характеризуется нормальным объемом крови при уменьшении числа форменных элементов (главным образом эритроцитов), что сопровождается падением величины гематокрита ниже 36%. Возникает при массивном гемолизе эритроцитов, угнетении гемопоэза, после острой потери крови, когда объем крови быстро нормализуется за счет поступления тканевой жидкости в сосуды, а число эритроцитов еще остается сниженным. Проявляется это состояние гипоксией, которая зависит от степени снижения числа эритроцитов. Значительное уменьшение числа тромбоцитов может вызвать понижение свертываемости крови и геморрагический синдром, а длительное уменьшение числа лейкоцитов – снижение противоинфекционной и противоопухолевой резистентности.

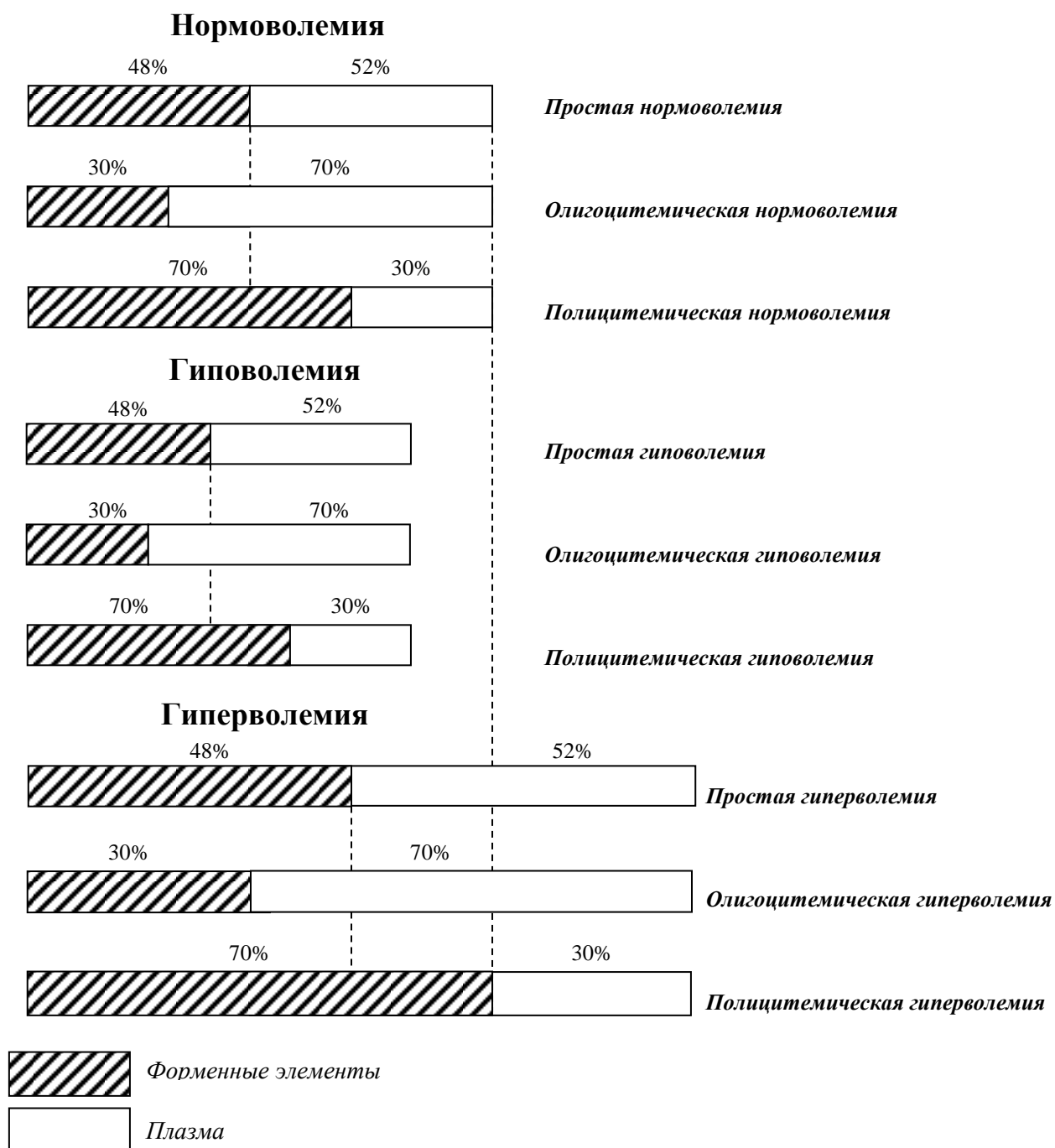


Рис. 1. Изменения общего объема крови

3. Полицитемическая нормоволемия (гемоконцентрация) характеризуется нормальным общим объемом крови при увеличении числа форменных элементов более 48%. Причинами ее могут быть хронические гипоксические состояния. Проявляется расстройствами микроциркуляции в связи со сгущением

крови, повышением ее вязкости, образованием тромбов, приводящим к замедлению кровотока, снижению интенсивности транскапиллярного обмена. При значительной полицитемии может развиваться артериальная гипертензия.

Гиперволемиа (от греч. hyper – над, сверх нормы + волемиа) – состояние, характеризующееся увеличением общего объема крови и чаще всего нарушением соотношения форменных элементов и плазмы.

1. Простая (нормоцитемическая) гиперволемиа – увеличение общего объема крови при сохранении нормального процентного соотношения плазмы и форменных элементов. Встречается в течение короткого времени при переливании больших количеств донорской крови, при большой физической нагрузке, при острых гипоксиях, в начале действия высокой температуры окружающей среды, когда в кровеносное русло из депо поступает депонированная кровь, а из тканей – межклеточная жидкость. Такое состояние может привести к снижению сосудистого тонуса, перегрузке сердца, развитию сердечной недостаточности.

2. Олигоцитемическая гиперволемиа (гидремиа) – увеличение объема крови за счет преимущественного возрастания ее жидкой части, при этом показатель гематокрита ниже 36%. Возникает при нарушении выделительной функции почек и задержке жидкости в кровеносном русле, патологической жажде, избыточном введении физиологического раствора или кровезаменителей, при гиперпродукции антидиуретического гормона. В результате может наступить расстройство кровообращения вследствие перерастяжения сосудов, полостей сердца, и нарушения микроциркуляции.

3. Полицитемическая гиперволемиа – состояние, при котором увеличивается объем циркулирующей крови преимущественно за счет форменных элементов (эритроцитов), в связи с чем показатель гематокрита превышает 48%. Возникает при пороках сердца, хронической недостаточности кровообращения, альвеолярной гиповентиляции, снижении кислородной емкости крови и эффективности биологического окисления, экзогенной (гипо- и нормобарической) гипоксии, а также при эритремии (болезни Вакеза) – лейкозе с преимуществен-

ным поражением красного ростка костного мозга (см. ниже). Заболевание сопровождается повышением вязкости крови, артериального давления, увеличением нагрузки на сердце с последующей гипертрофией левого желудочка и др.

Гиповолемия (от греч. *hupo* – под, ниже нормы + *волемия*) – состояние, характеризующееся уменьшением общего объема крови и нарушением соотношения форменных элементов и плазмы.

1. В большинстве случаев простая (нормоцитемическая) гиповолемия характеризуется уменьшением ОЦК при нормальном гематокрите. Причинами являются острые кровотечения, шоковые состояния, вазодилляционный коллапс. В последних двух случаях происходит депонирование значительного количества крови в венозных (емкостных) сосудах и значительное снижение ОЦК, показатель гематокрита еще не изменен. Опасность состояния заключается в снижении артериального давления, нарушении периферического кровотока, приводящих к гипоксии и нарушению обмена веществ в тканях.

2. Олигоцитемическая гиповолемия характеризуется уменьшением общего объема крови с преимущественным снижением числа форменных элементов и снижением гематокрита ниже 36%. Наблюдается сразу после потери крови, когда ее поступление из депо и тканевой жидкости еще не устраняет гиповолемию, а выход клеток крови из органов гемопоэза – дефицит эритроцитов. Проявляется расстройством кровообращения в различных сосудах, превышением потребности органов и тканей в кровоснабжении над его уровнем, снижением кислородной емкости крови в связи с эритропенией.

3. Полицитемическая гиповолемия (ангидремия) наблюдается при снижении общего объема крови вследствие преимущественного уменьшения объема плазмы, уровень гематокрита при этом превышает нормальный. Наиболее частыми причинами этого состояния являются различные формы дегидратации; неукротимая рвота, профузные поносы, полиурия, повышенное потоотделение, обширные ожоги, водное голодание, гипертермия, несахарный диабет и др.

Наблюдаются расстройства центральной, органотканевой и микрогемодициркуляции.

Наибольшее клиническое значение из всех указанных состояний имеет кровопотеря.

КРОВОПОТЕРЯ

Кровопотеря – состояние, возникающее в результате утраты части крови (кровотечение), характеризующееся сложным комплексом патологических и приспособительных реакций, ведущее к выраженным в различной степени расстройствам жизнедеятельности организма. Причинами кровотечения могут быть: 1) разрыв сосуда (механическое повреждение) – *hemorrhagia per rhexin*; 2) разрушение стенки сосуда патологическим процессом (язва желудка, опухоль, атеросклероз крупных сосудов) – *hemorrhagia per diabrosin*; 3) повышение проницаемости сосудистой стенки (лучевая болезнь, гематосаркома, экстрамедуллярные очаги кроветворения, некоторые инфекционные процессы) – *hemorrhagia per diapedesin*.

Характер течения и исход кровопотери определяют следующие факторы:

1. Объем потерянной крови. Потеря крови до 15–22% ОЦК считается легкой, малоопасной, компенсируется включением экстренных механизмов компенсации. При потере до 25–35% ОЦК (средняя тяжесть) происходят выраженные расстройства центральной, органотканевой и микрогемодициркуляции. Тяжелая степень развивается при потере 50% и выше от общего объема крови, она может оказаться смертельной.

2. Скорость кровотечения. Чем она меньше, тем менее выражены расстройства жизнедеятельности. Внезапная острая потеря 50% крови является смертельной, а умеренная (в течение нескольких дней) утрата такого же объема крови может и не привести к смертельному исходу, т.к. успевают включиться приспособительные реакции. Острые потери крови до 25–50% ОЦК считаются угрожающими для жизни, могут привести к развитию геморрагического шока.

3. Реактивность организма (возраст, пол, тип высшей нервной деятельности, функциональное состояние коры больших полушарий в момент кровотечения, соотношение свертывающей и противосвертывающей систем крови и др.).

Величина смертельной потери крови относительна. Она может быть и больше (60–70% ОЦК) и меньше (15–20%) в зависимости от особенностей реактивности организма. Экспериментальные исследования показали, что собаки, подвергшиеся предварительному перегреванию или охлаждению оказались очень чувствительными к потере крови. Для таких животных смертельной оказалась потеря всего лишь 15% крови. Устойчивость к потере крови снижается и в состоянии глубокого наркоза, при болевом раздражении. Сочетание указанных раздражителей с потерей крови может оказаться чрезмерно сильным для центральной нервной системы, быстро привести к истощению клеток коры больших полушарий головного мозга и подкорковых центров. Женщины менее чувствительны к потере крови, взрослые переносят ее легче, чем дети, повторная потеря небольших объемов крови может оказывать «тренирующий» эффект, повышать резистентность организма к потере крови.

Изменения в организме при кровопотере условно делят на три стадии: начальную, стадию компенсации и терминальную.

Начальная стадия характеризуется уменьшением ОЦК, развитием простой гиповолемии, снижением притока венозной крови к сердцу, ударного и минутного выброса крови сердцем, падением уровня артериального давления, перфузионного давления в сосудах органов и тканей, развитием капилляротрофической недостаточности, циркуляторной гипоксии, нарушением энергетического и пластического обеспечения клеток. Расстраивается жизнедеятельность организма (рис.2).

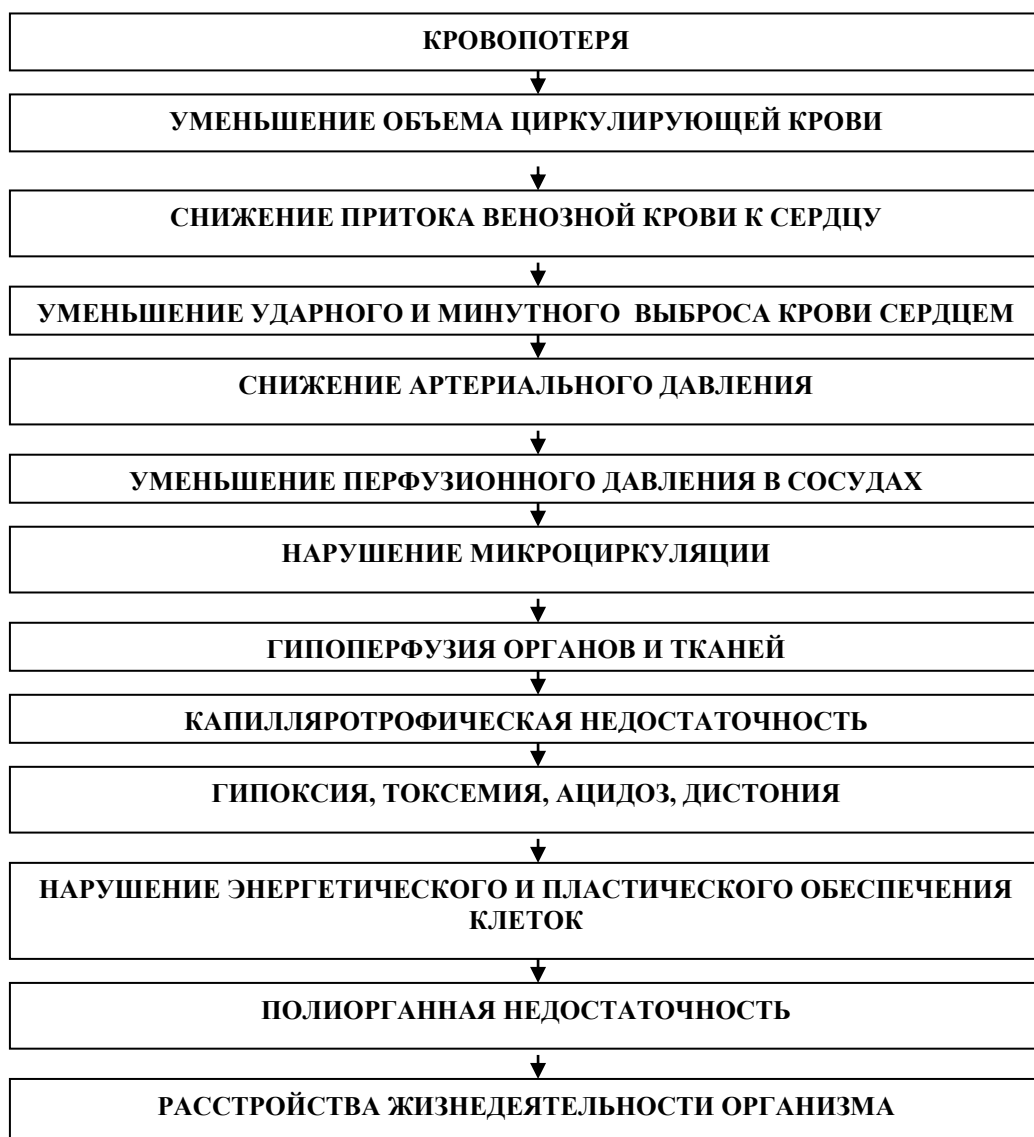


Рис 2. Основные звенья патогенеза постгеморрагических состояний (по Л.Ф. Литвицкому)

Описанные изменения являются сигналом для включения и активации защитно-приспособительных реакций и перехода процесса *во вторую (компенсаторную) стадию*. Компенсаторные реакции направлены на восстановление объема крови, нормализацию гемодинамики, обеспечения организма кислородом. Различают срочные и несрочные механизмы компенсации. Сразу после острой потери крови, на фоне вызванного ею стресса, включаются срочные гемодинамические механизмы компенсации. Вследствие раздражения рецепторных сосудистых зон, повышения тонуса симпатической нервной системы, выброса надпочечниками катехоламинов, возникает рефлекторный спазм мелких

артерий и артериол. Это приводит к повышению сопротивления в сосудах внутренних органов (кроме головного мозга и сердца) и кожи. Происходит перераспределение крови – уменьшается кровоснабжение кожи, мышц, внутренних органов, что способствует поддержанию кровотока в сердце и головном мозге (централизация кровообращения).

Этому способствует также накопление в указанных органах вазоактивных метаболитов (аденозин, кинины), недоокисленных продуктов обмена, выход из клеток катионов калия. Повышение тонуса сосудов этих органов обуславливают выход крови из депо в кровеносное русло, в результате чего повышается артериальное давление и частично восстанавливается ОЦК. Приспособительное значение имеет ослабление потока депрессорных и усиление потока прессорных сосудистых рефлексов, что также способствует повышению тонуса сосудов и мобилизации депонированной крови. В связи с активацией в условиях гипоксии симпатoadреналовой системы и снижением сердечного выброса происходит рефлекторное повышение частоты и усиление сокращений сердца, что частично увеличивает сердечный выброс, а также рефлекторное учащение и углубление дыхания, способствующее устранению дефицита кислорода в организме. Вследствие усиления диссоциации оксигемоглобина при развившемся ацидозе повышается способность гемоглобина присоединять кислород и отдавать его тканям, увеличивается коэффициент утилизации кислорода.

Параллельно с гемодинамической компенсацией включается гидремическая компенсация. Снижение ОЦК активировывает синтез и секрецию в задних ядрах гипоталамуса фактора, стимулирующего продукцию альдостерона в клубочковой зоне коры надпочечников, что ведет к активации реабсорбции ионов натрия в дистальных отделах почечных канальцев и повышению осмотического давления плазмы крови (волюм-рефлекс). Гиперосмия крови «включает» осморекс: возбуждение осморецепторов сосудистого русла активировывает нейросекрецию АДГ в гипоталамусе, транспорт его в заднюю долю гипофиза и затем в кровь. АДГ повышает проницаемость стенок почечных канальцев для жидко-

сти, и она поступает в кровь по градиенту осмотического давления (гипернатриемия). Одновременно по градиенту осмотического давления происходит ток жидкости из клеток в межклеточное пространство, а затем в лимфатические капилляры и в кровь (аутогемодилюция). Происходит разжижение крови и повышение ОЦК (олигоцитемическая нормоволемия или гиповолемия). Происходит активация системы гемостаза, выражающаяся в повышении свертываемости крови, что способствует прекращению кровотечения. Повреждение сосудистой стенки, наблюдающееся при кровотечении, сопровождается активацией тромбоцитарного и плазменного компонентов гемостаза, а снижение АД может привести к остановке периферического кровотока, стазам крови в системе микроциркуляции с последующим развитием ДВС-синдрома.

Несрочные механизмы компенсации проявляются в более поздние сроки. К ним относится усиление эритропоэза под влиянием увеличенной продукции эритропоэтина. На 4–5 сутки после кровотечения в периферической крови появляются регенеративные формы эритроцитов (см. ниже), стимулируется также пролиферация и созревание клеток лимфоцитарного и тромбоцитарного ростка гемопоэза (костномозговая компенсация).

Белковый состав крови начинает увеличиваться через 2–3 дня после кровотечения за счет мобилизации тканевых ресурсов, но нормализация его наступает на 8–10 день за счет увеличения синтеза белков в печени (белковая компенсация).

Терминальная стадия кровопотери может наступить при недостаточности приспособительных реакций, связанной с тяжелыми заболеваниями, при действии неблагоприятных экзогенных и эндогенных факторов, обширной травме, острой массивной кровепотере, превышающей 50–60% ОЦК и отсутствии лечебных мероприятий. Патологические изменения при этом проявляются наряду с общеанемическим синдромом (постгеморрагическая анемия – см. ниже) такими как бледность, слабость, похолодание кожи, одышка, учащение сердцебиений (до 140–150 в мин.), понижением артериального давления, сла-

бым пульсом, зевотой, чувством страха, общим угнетением, расширением зрачков, помрачением и потерей сознания, судорожным подергиванием, произвольным мочеиспусканием и дефекацией, появлением аритмий и другими расстройствами важнейших функций организма, связанных с развитием циркуляторной, гемической и тканевой гипоксии. Смерть при кровопотере наступает от паралича дыхательного центра, сопровождающегося иногда одновременной остановкой сердца.

Основное значение принадлежит гипоксии, вызывающей нарушение обмена в клетках центральной нервной системы, коры больших полушарий, а затем и в подкорковой области, истощение центров и глубокое парабактериальное торможение, паралич жизненно важных центров, смерть организма.

Глава 2. ГЕМОПОЭЗ. ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ

Кроветворение (гемопоз) – процесс, при котором происходит серия клеточных дифференцировок, приводящих к образованию зрелых клеток периферической крови. Это осуществляется в кроветворных органах (Приложение, схема). Последние представляют собой сложную систему, продуцирующую клетки крови или принимающую участие в иммунных реакциях. Кроветворная система обладает способностью быстро реагировать на потребности организма и компенсировать потерю клеток крови в результате кровотечения или инфекции. На различных этапах онтогенеза гемопоз локализуется по-разному.

Различают *три периода кроветворения*: желточный, печеночный, костномозговой.

Желточный (мезобластический, ангиобластический) период начинается на 2–3 неделе антенатальной жизни, при этом в сосудах желточного мешка (интраваскулярно) образуются первичные примитивные эритробласты – мегалобласты (мегалобластический эритропоз), и к концу периода появляются первые элементы нормобластического ряда и белой крови (экстраваскулярно).

На 2-м месяце (после 6-й недели) начинается второй период – *печёночный*. Кроветворение происходит в печени и тимусе экстраваскулярно по мегало-, нормо-, миело-, лимфо-, монобластическому и мегакариобластическому типам.

К началу 4-го месяца мегалобластический тип кроветворения постепенно исчезает. Начинается третий – *костномозговой (миелоидный) период*.

Кроветворение осуществляется в красном костном мозге, лимфатических узлах, тимусе, селезёнке, лимфоидной ткани кишечника экстраваскулярно. Эритроциты образуются по нормобластическому, гранулоциты (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы) – по миелобластическому, лимфоциты – по лимфобластическому, моноциты – по монобластическому, тромбоциты – по мегакариобластическому типам кроветворения.

В постнатальной жизни основным кроветворным органом становится

костный мозг. В нём содержится основная масса стволовых кроветворных клеток, и образуются все клетки крови. Интенсивность гемопоэза в остальных органах после рождения быстро снижается.

Исследования селезеночных колоний, радиационных хромосомных маркеров, клонирования позволило экспериментально подтвердить сформулированное в 20-х годах XX в. А.А. Максимовым представление об унитарном происхождении всех клеток крови.

Установлено, что родоначальником всех клеток системы крови являются полипотентные стволовые кроветворные клетки – ПСКК (J.E. Till, E.A. Cullloch, 1961, А.И. Воробьев, И.Л. Чертков, 1973, 1981), составляющие *первый класс кроветворных клеток*. ПСКК – морфологически не распознаваемы, могут быть идентифицированы иммуноморфологическими методами. Маркёром этих клеток является поверхностный антиген CD34.

ПСКК – долгоживущие клетки. Каждая из них претерпевает митотическое деление (примерно один раз в 10 дней) и может за свою жизньделиться до 100 раз. Эти клетки способны к длительному (но не бесконечному, они не бессмертны) самоподдержанию, пролиферации, дифференцировке по всем росткам.

Направление дифференцировки ПСКК выбирается либо стохастически в соответствии с генетически заданной для неё вероятностью дифференцировки, либо регулируется влиянием её микроокружения. ПСКК закладываются в желточном мешке в период формирования плода. Они обеспечивают стабильное кроветворение, постепенно расходуется в течение всей жизни. Несмотря на то, что эти клетки составляют лишь 0,01% ядросодержащих клеток костного мозга, этого оказывается достаточно для восстановления нормального гемопоэза и воссоздания всей периферической крови даже при аплазии костного мозга (см. «Апластическая анемия. Синдром костномозговой недостаточности).

В последние годы интенсивно проводятся исследования по культивированию эмбриональных клеток. Это направление представляется весьма перспективным, поскольку установлено, что в таких культурах содержатся клетки-

предшественницы для различных тканей и органов, в том числе и для гемопоэтической ткани. Оказалось, что стволовые клетки нервной ткани могут дифференцироваться не только в нейроны, но и в клетки крови, сосудов, печени. Стволовые клетки могут «строить» сосуды (эндотелий и гладкие мышцы), клетки печени, мышечные клетки. При трансплантации в экспериментальных условиях можно выявить участие различных стволовых клеток в построении тканей, не свойственных органу, из которого они получены. Подобные исследования открывают совершенно новые клинические возможности восстановления утраченных тканей за счёт собственных стволовых клеток из других органов.

Клетки второго класса – полипотентные клетки-предшественницы – колониобразующие единицы. Под влиянием колониестимулирующего фактора стволовых клеток (КСФ), интерлейкинов ИЛ-1, ИЛ-6 ПСКК превращается в полустволовую (мультипотентную) клетку-предшественницу лимфопоэза (КОЕ-Л), а под влиянием КСФ, ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6 и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ) – в клетку-предшественницу миелопоэза (КОЕ-ГЭММ), а также в полустволовую, мультипотентную клетку.

Третий класс составляют бипотентные клетки-предшественницы, дифференцирующиеся по двум росткам. Они образуют крупные колонии-бурсты (БОЕ) или более мелкие, более зрелые колонии (КОЕ). Эти клетки не способны к длительному самоподдержанию, интенсивно пролиферируют и дифференцируются, обеспечивают «шунтовое» кроветворение.

Клетка-предшественница лимфопоэза пре-*T* лимфоцит дает начало *T*-лимфоцитам, а пре-*B* лимфоцит – *B* лимфоцитам.

Клетка-предшественница миелопоэза (КОЕ-ГЭММ) может давать три линии дифференцировки колониобразующих единиц:

- эозинофильного (КОЕ-ЭО), базофильного (КОЕ-Б), гранулоцитарного – нейтрофильного (КОЕ-Г), моноцитарного (КОЕ-М), и эритроидного (КОЕ-Э) рядов;
- гранулоцитарно-моноцитарного ряда (КОЕ-ГМ),
- эритроцитарно-мегакариоцитарного (КОЕ-МГЦЭ) ряда.

Дифференцировка всех клеток-предшественниц осуществляется под влиянием ростовых факторов, специфичных для каждой линии (прил. 2, табл. 1).

Совершив ряд митозов *клетки третьего класса* превращаются в *клетки четвертого класса* – унипотентные клетки-предшественницы, специфические для каждой гемопоэтической линии. Они не самоподдерживающиеся, после деления дифференцируясь, переходят в клетки *пятого класса* – в морфологически распознаваемые клетки, представленные лимфо-миело-эритро-мегакариобластами. Последние дифференцируются в направлении одной определенной клеточной линии и различаются морфологически, иммунофенотипически и цитохимически.

Из морфологически идентифицируемых костно-мозговых предшественников эритропоэза способны к пролиферации пронормобласты, базофильные нормобласты и на ранних стадиях развития полихроматофильные нормобласты. Все они обычно проходят три-семь делений, но если изменяется их функциональное состояние, число делений может быть меньше, тогда уменьшается и количество эритроцитов («перескок-деления»). Пролиферативная активность эритроидных клеток является важнейшей функциональной характеристикой общего эритропоэза.

Клетки шестого и седьмого классов составляют соответственно созревающие и зрелые, специфически функционирующие клетки кроветворных органов и периферической крови отдельных гемопоэтических ростков. Это высокодифференцированные клетки, имеющие короткий период жизни, неспособные к пролиферации и дифференцировке в другом направлении (рис. 3).

В процессе пролиферации и дифференцировки клеток костного мозга изменяется метаболизм ДНК, что ведет к существенным сдвигам обмена РНК и внутриклеточных белков. Чем моложе ядродержащие клетки эритроидного ряда, тем интенсивнее в них образуется РНК. В отличие от ДНК, содержание РНК в клетках не постоянно и зависит от их стадии развития – оно снижается по мере созревания клетки.

В связи с тем, что срок жизни эритроцитов больше чем лейкоцитов, красная кровь обновляется медленнее белой и интенсивность эритропоэза в костном мозге ниже, чем лейкопоэза.

Кроме гемопоэтических элементов всех уровней дифференцировки, в состав костного мозга входят и стромальные клетки, образующие систему микроокружения, в которую входят эндотелиальные и адвентициальные клетки, адипоциты, фибробласты, остеобласты, микрососуды и нервы, осуществляющие связь между стромальными элементами и кровеносными сосудами, а также внеклеточный матрикс – продукт жизнедеятельности и распада клеток. Последний состоит из ламинина, фибронектина, гемонектина, коллагена, тромбоспадина, гликозаминогликанов и играет важную роль в функционировании системы микроокружения, которая поддерживает клетки костного мозга, сохраняя его структуру в кровотоке, индуцирует пролиферацию и дифференцировку стволовых клеток, передает информацию о потребностях организма на периферии, продуцирует различные ростовые факторы, т.е. осуществляет локальный контроль гемопоэза. Влияние микроокружения важно как для выживания и самообновления пула стволовых клеток, так и для детерминации гемопоэтических клеток. Под контролем гемопоэзиндуцирующего микроокружения (ГИМ) созревают ПСКК.

В условиях патологии (тяжелые анемии, лейкозы), когда уровень ростовых факторов, стимулирующих гемопоэз или пролиферативный потенциал самих гемопоэтических клонов очень высок, могут возникать очаги экстрамедуллярного кроветворения (в печени, селезёнке, кишечнике, матке, эндотелии сосудов и др.).

Патология кроветворения может проявляться:

- нарушением процесса созревания клеток;
- выходом в кровь незрелых клеточных элементов;
- появлением в периферической крови несвойственных данной возрастной категории клеточных элементов.

Глава 3. СИСТЕМА ЭРИТРОЦИТОВ (ЭРИТРОН) И ЕЕ НАРУШЕНИЯ

Вся масса эритроидных клеток организма, включая ядерные костномозговые формы, ретикулоциты и зрелые эритроциты, объединяются понятием эритрон. Таким образом, эритрон включает клетки родоначальные, пролиферирующие, созревающие, зрелые, специфически функционирующие и разрушающиеся. Он представляет собой функциональную систему, выполняющую высоко специализированную газотранспортную функцию, которая обуславливает производство и поддержание на достаточном уровне общей массы эритроцитов, содержащих гемоглобин и обеспечивающих ткани кислородом.

ЭРИТРОПОЭЗ

Эритропоэз – процесс структурной, метаболической и функциональной дифференцировки, начиная от образования полипотентной стволовой клетки и заканчивая формированием зрелого эритроцита.

Различают мегало- и эритробластический типы кроветворения.

Мегалобластический эритропоэз сводится к следующему. В процессе созревания клеток в их цитоплазме постепенно накапливается гемоглобин (*Hb*), происходит конденсация ядерного хроматина, а также инволюция ядра. Характерной особенностью этого типа кроветворения является ранняя гемоглобинизация при сохранении еще нежной структуры ядра. В зависимости от степени гемоглобинизации различают базофильные, полихроматофильные и оксифильные (ортохромные) клетки. Исчезновение ядра происходит обычно путем карioreкиса и последующего лизиса его остатков (рис. 1).

В начале образуется *промегалобласт* – первая морфологически распознаваемая клетка этого ряда. Она округлая или неправильной формы (25–30 мкм). Цитоплазма базофильная (*Hb* не содержит). Ядро занимает большую часть клетки, круглое или овальное с нежной сеточкой хроматина, окрашивается в

красно-фиолетовый цвет, имеет 2–5 ядрышек.

Затем формируется *мегалобласт базофильный* (20–30 мкм). Его цитоплазма имеет перинуклеарную зону просветления. Ядро занимает 2/3 клетки, располагается чаще эксцентрично, имеет нежную сеточку хроматина, окрашивается в фиолетовый или красно-фиолетовый цвет.

Далее появляется *мегалобласт полихроматофильный* (16–25 мкм). Цитоплазма окрашивается в серо-сиреневый (серо-розовый) цвет. Ядро такое же как у мегалобласта базофильного или более компактное.

Потом образуется *мегалобласт оксифильный* – овальной формы. Цитоплазма интенсивно-розовая. Ядро компактное, пикнотичное, темно-фиолетовое, эксцентрично расположенное.

На последнем этапе формируется *мегалоцит* (12–15 мкм) – безядерная клетка овальной или неправильной формы, без просветления в центре, содержит много гемоглобина (*HbF*) и потому окрашивается в интенсивно-розовый цвет. Длительность жизни мегалоцита 2–3 недели; эта клетка легко подвергается гемолизу.

Мегалобласты не способны превращаться в нормальный эритроцит. Лишь незначительная их часть преобразуется в мегалоциты, поступающие в циркулирующую кровь. Большинство мегалобластов с завершённой гемоглобинизацией не лишается ядра, не поступая в циркулирующую кровь, разрушается в органах кроветворения.

Эритробластический (нормобластический) эритропоэз. Родоначальником исключительно эритроцитов является унипотентная бурст-образующая единица костного мозга (БОЕ). Она дает в культуре большую колонию эритроидных предшественников, реагирует на регуляторные воздействия эритропоэтина в высоких дозах (см. далее). Более зрелой формой является единица, образующая меньшую по численности эритроидную колонию – КОЕ. Последняя высоко чувствительна к эритропоэтину, реагирует даже на небольшие его дозы. Под влиянием эритропоэтина, действующего на рецепторы поверхности эрит-

роидных клеток, последние превращаются в эритробласты.

По степени гемоглобинизации различают базофильные, полихроматофильные и оксифильные элементы. *Hb*, первоначально появляясь в перинуклеарной зоне, затем распространяется по всей цитоплазме, и она в результате приобретает смешанную окраску (полихромазия), которая постепенно уступает место розовому (оксифильному) тону. Параллельно идет конденсация ядерного хроматина, вследствие чего ядро становится колесовидным, а затем грубо пикнотичным и вскоре исчезает путём прямого выталкивания из клетки (энуклеация) (прил. 1, рис. 2).

В начале образуется *эритробласт* (15–25 мкм) – первая морфологически распознаваемая клетка нормобластического ряда. Цитоплазма темно-синяя с перинуклеарной зоной просветления. Ядро с нежной сеточкой хроматина, содержит 1–3 ядрышка, занимает большую часть клетки, окрашивается в красно-фиолетовый цвет.

Следующая стадия развития – *пронормобласт (пронормоцит)* – 12–18 мкм, цитоплазма базофильная, ядро красно-фиолетового цвета, меньше по размерам, с грубой структурой, ядрышек не содержит.

Эта клетка постепенно превращается в *нормобласт (нормоцит) базофильный* (10–18 мкм), ядро еще меньше, с грубой, радиальной (колесовидной) структурой.

Далее формируется *нормобласт (нормоцит) полихроматофильный* (9–12 мкм). Цитоплазма окрашивается в серо-сиреневый (серо-розовый) цвет (воспринимает и кислые и основные красители). Ядро с колесовидной структурой и признаками пикноза.

На следующем этапе появляется *нормобласт (нормоцит) оксифильный (ортохромный)* – 7–10 мкм, ядро плотное, грубопикнотичное («вишневая косточка», «чернильная клякса»), окрашивается в темно-фиолетовый цвет.

В норме оксифильных нормобластов сравнительно мало. Выталкивая на этой стадии ядро, клетка превращается в *эритроцит*, в котором всегда сохра-

няются остатки базофилии за счет небольшого количества РНК, исчезающей в течение первых суток. Такой молодой эритроцит с остатками базофилии называется полихроматофилом (серо-сиреневый эритроцит размером 9–11 мкм). При применении специальной прижизненной окраски (бриллиантовым крезиловым синим) клетка приобретает голубовато-синеватый цвет и выявляется базофильная субстанция в виде сеточки, нитей, зерен (*substantia granulo-reticulo-filamentosa*). Тогда эту клетку называют ретикулоцитом (прил. 1, рис. 3).

Зрелый эритроцит (7–8 мкм, в 1,5–2 раза меньше мегалоцита) представляет собой безъядерную, двояковогнутую, дисковидную клетку, окрашивается в розовый цвет с просветлением в центре, содержит *HbA*. Длительность жизни эритроцита – 100–120 дней.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭРИТРОНА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

Эритропоэтическая ткань организма человека занимает 20–30% костного мозга. В нормальных условиях клетки крови первых VI классов находятся в кроветворных органах, а клетки VII класса – в периферической крови. Они могут быть недепонированными – (находятся в циркулирующей периферической крови) и депонированными (располагаются в кровяных депо).

У здорового человека соотношения объемов отдельных частей эритрона стабильны, что обеспечивается постоянным пополнением истощающегося пула клеток, причем общее число циркулирующих эритроцитов составляет $(25 - 30) \times 10^{12}$. При продолжительности жизни эритроцита 120 дней костный мозг должен продуцировать в течение часа 10^{10} эритроцитов. Для поддержания постоянного количества эритроцитов, циркулирующих в крови, такое же их количество должно выводиться из кровотока или разрушаться.

При изменении условий жизнедеятельности общий эритропоэз увеличивается или уменьшается в зависимости от потребностей организма в эритроцитах в данный момент. Количество эритроидных клеток, созревающих до

стадии эритроцита, характеризует величину эффективного эритропоэза, а продуцирование функционально неполноценных эритроцитов и процесс внутримозгового разрушения эритроидных ядродержащих клеток обозначается неэффективным эритропоэзом. Последний в нормальных условиях представляет собой один из физиологических механизмов регуляции равновесия процессов, происходящих в системе эритрона в условиях меняющихся потребностей организма в эритроцитах. У здоровых людей в костном мозге разрушается 5–20% эритроидных предшественников; при анемиях различного происхождения интенсивность неэффективного эритропоэза достигает 50% и более. При этом разрушаются как старые, функционально неполноценные эритроциты, так и ядродержащие клетки костного мозга.

Эритроцит – специализированная клетка периферической крови, содержащая важнейший дыхательный пигмент *Hb* и обеспечивающая доставку кислорода от легочных альвеол ко всем клеткам тела и углекислоты от клеток к легким. Благодаря форме эритроцитов для них характерно высокое соотношение поверхности и объема, в связи с чем в них любая молекула *Hb* находится близко к поверхности, что обеспечивает максимально ускоренный газообмен.

Важным свойством эритроцитов является их способность к деформации: циркулируя с кровью они взаимодействуют друг с другом, со стенками сосуда и без потери нативности могут удлиняться, перегибаться, закручиваться. Форма эритроцитов и их высокая деформируемость играют важную роль в выполняемых ими функциях и имеют непосредственное отношение к газообмену. Объем эритроцита, соответствующий диску, может умеренно изменяться без растяжения клеточной мембраны, что и обуславливает его высокую деформируемость. Поэтому от формы эритроцитов частично зависит их стойкость к осмотическому гемолизу, к аутогемолизу, в меньшей степени – к механической травме. Белки цитоскелета и плазматической мембраны эритроцита (спектрин, анкерит, аддуцин, гликоферин) обеспечивают механические свойства и поддерживают форму его. При дефектах этих белков возникают аномалии формы эритроцитов

и укорачивается срок их жизни.

Старение эритроцитов связано со снижением активности их ферментных систем. Начиная с 60-го дня после выхода эритроцитов в периферическую кровь в них прогрессирующе снижается активность глюкозо-6-фосфаткиназы и других ферментов, что приводит к уменьшению энергетической обеспеченности эритроцитов АТФ. Кроме того, нарушается способность эритроцитов поддерживать градиент натрия и калия, существующий в норме на их мембране, в последней накапливается кальций, увеличивается содержание метгемоглобина и окисленного глутатиона. По мере старения эритроцит принимает сферическую форму. В конце своего жизненного цикла эритроциты характеризуются меньшими размерами, большей концентрацией гемоглобина, сниженным содержанием сиаловой кислоты, липидов в плазматической мембране, экспрессией особого гликопротеина-антигена, не характерного для молодых и зрелых клеток, неспецифического антигена стареющих клеток (АСК). Способность сфероцитарного эритроцита к деформации, стойкость к внешним воздействиям снижаются. Стареющие сфероцитарные эритроциты, как и сфероциты в условиях патологии, не способны проникать через внутриэндотелиальные синусы селезенки. Появление АСК служит «сигналом» для онтогенетически запрограммированного устранения состарившихся элементов крови в результате чего возникает иммунный ответ (физиологические антитела к АСК постоянно присутствуют в сыворотке крови в небольших титрах). Состарившиеся эритроциты подвергаются иммунно опосредованному гемолизу и фагоцитозу. Ежедневно в норме разрушается около $200,0 \times 10^9$ /л (0,8 %) эритроцитов и столько же выходит в периферическую кровь.

Разрушению (эритродиерезу) подвергается, кроме стареющих эритроцитов, часть ядросодержащих клеток костного мозга (внутрикостномозговой неэффективный эритропоэз), функционально неполноценные эритроциты, вышедшие в периферическую кровь (периферический компонент неэффективного эритропоэза). В нормальных условиях эритродиерез происходит внутри моно-

нуклеарных фагоцитов. Дефектные эритроциты подвергаются диерезу в селезёнке.

Выделяют три основных механизма разрушения эритроцитов:

1. Фагоцитоз (внутриклеточный, внесосудистый гемолиз), который характерен для физиологического гемолиза. Существует порог интенсивности внутриклеточного гемолиза, при котором последний не уравнивается эритропозом – он соответствует сроку жизни эритроцитов менее 18 дней. Таким образом, очень ранняя экспрессия АСК на эритроцитах, совершающаяся при их повреждении, наследственных дефектах, при мегалобластическом кроветворении способствует развитию гемолитических анемий.

2. Фрагментация как способ гибели эритроцитов возникает при механическом воздействии на них в процессе их микроциркуляции; при этом появляются обломки клеток.

3. Внутрисосудистый (внеклеточный) гемолиз связан с воздействием гемолитических ядов, химических и физических факторов, паразитов и т.п. В норме представлен минимально. Для гемолизированных эритроцитов характерны снижение соотношения их поверхности и объема, нарушение целостности мембраны, экспрессирование неоантигенов, возрастание вязкости цитоплазмы, обусловленное агрегацией гемоглобина, дегидратацией клеток.

Гемоглобин составляет около 95% белка эритроцитов. Он относится к сложным белкам-хромопротеидам. В его состав входит железосодержащая простатическая группа – гем (4%) и простой белок типа альбумина – глобин (96%). Синтез *Hb* происходит на ранних стадиях развития эритробластов. Гем – активная группа гемоглобина, начинает активно синтезироваться позднее. Синтез глобина и гема протекает в эритроидных клетках независимо друг от друга. У всех видов животных гем одинаков; различия свойств *Hb* обуславливаются особенностями строения белковой части его молекулы, т.е. глобина. У взрослого человека в норме в крови содержится три типа гемоглобина: *HbA* (96–98 %); *HbA₂* (2–3%) и *HbF* (1–2%). Глобин человека состоит из 574 остатков различ-

ных аминокислот, образующих четыре попарно одинаковые полипептидные цепи: две α -цепи – по 141 аминокислотному остатку и две β -цепи – по 146 остатков аминокислот. Общая формула молекулы гемоглобина человека – $HbA-\alpha_2\beta_2$. В состав HbA_2 входят две α и две δ -цепи ($\alpha_2\delta_2$), а HbF -две α - и две γ -цепи ($\alpha_2\gamma_2$). Синтез цепей гемоглобина обуславливается структурными генами, ответственными за каждую цепь, и генами-регуляторами, осуществляющими переключение синтеза одной цепи на синтез другой.

На ранних стадиях эмбриогенеза (с 19-го дня по 6-ю неделю) синтезируются в основном эмбриональные гемоглобины (табл. 1): Гоуэр1 ($\xi_2\varepsilon_2$), Гоуэр2 ($\alpha_2\varepsilon_2$) и Портланд ($\xi_2\gamma_2$).

Таблица 1

Гемоглобины человека

Стадия онтогенеза	Гемоглобин	Структура
Эмбрион	Гоуэр1	$\xi_2\varepsilon_2$
	Гоуэр2	$\alpha_2\varepsilon_2$
	Портланд	$\xi_2\gamma_2$
Плод	F	$\alpha_2^G\gamma_2$ $\alpha_2^A\gamma_2$
Взрослый человек	A	$\alpha_2\beta_2$
	A_2	$\alpha_2\delta_2$

В течение указанного времени кроветворение постепенно переключается с желточного мешка на печень. При этом выключается синтез ξ и ε цепей и включается синтез γ , β , δ цепей. К 4-му месяцу эритроциты печеночного происхождения доминируют в циркулирующей крови и содержат fetalный гемоглобин F .

Гемоглобины различаются по биохимическим, физико-химическим, иммунобиологическим свойствам. Так, HbF по сравнению с HbA более устойчив к щелочам, менее – к температурным влияниям, обладает более высоким сродством к кислороду и способен быстрее отдавать углекислоту. Благодаря этим особенностям ткани плода и ребенка снабжаются кислородом в различных

условиях существования. К моменту рождения у ребенка имеются оба типа *Hb* (*HbF* и *HbA*). Затем «утробный» *Hb* постепенно сменяется «взрослым» *Hb* и к концу 2-го года жизни обычно исчезает. Иногда у взрослых может обнаруживаться минимальное (до 2%) количество *HbF*, что не имеет патологического значения.

При мутациях в структурных генах, контролирующих синтез *Hb*, когда заменяются аминокислоты, в полипептидных цепях глобина образуются аномальные гемоглобины.

Известно более 400 аномальных *Hb*, для которых характерны нарушения первичной структуры той или иной полипептидной цепи *HbA* (гемоглобинопатии, или гемоглобинозы). Основными видами таких *Hb* являются:

- серповидно-клеточный гемоглобин (*HbS*) – возникает при замене глутаминовой кислоты на валин в β -цепи; в этом случае развивается серповидно-клеточная анемия (см. ниже);

- метгемоглобины (около 5 разновидностей) образуются, если гистидин заменяется на тирозин; в этом случае окисление *Hb* в метгемоглобин, постоянно происходящее в норме, становится не обратимым, что не характерно для здорового человека; если замена касается β -цепи, то лишь α -цепи могут обратимо связывать кислород, а в β -цепях постоянно присутствует трехвалентное железо, с которым тирозин образует стабильный комплекс; другие аминокислотные замены, происходящие вблизи железа гема, также могут привести к появлению метгемоглобина;

- гемоглобины проявляющие слабое сродство к кислороду, интенсивную отдачу кислорода тканям, репрессию продукции эритропоэтина и вызывающие анемию (*Hb* Сиэтл, *Hb* Йошизука); слабым сродством к кислороду обладает и *Hb* Канзас, в результате того, что β -цепи в положении 102 содержат треонин вместо аспарагина, вследствие чего у больных развивается цианоз без образования метгемоглобина;

– гемоглобины, проявляющие высокое сродство к кислороду приводят к развитию доминантной полицитемии, т.к. снижение интенсивности отдачи кислорода тканям обуславливает гипоксию, вызывающую компенсаторное повышение образования эритропоэтина; у большей части таких гемоглобинов (10 видов) заменены аминокислоты, занимающие положение в точках контактов между α - и β -цепями;

– нестабильные гемоглобины, приводящие к развитию хронической гемолитической анемии, компенсируемой повышенной активностью эритропоэза; при этом различные окисляющие медикаменты (сульфаниламиды и др.) могут вызывать образование метгемоглобина и тяжелые гемолитические кризы;

– термолабильные гемоглобины (15 разновидностей), приводящие к гемолизу;

– очень быстрые гемоглобины, быстро мигрирующие с большой электрофоретической подвижностью; у них лизин заменяется глутаминовой кислотой (*HbY*, *HbN*, *HbN* Сиэтл);

– очень медленные гемоглобины, с низкой электрофоретической подвижностью; у них глутаминовая кислота заменяется лизином (*HbF*, *HbC*, *HbO*);

– полимеризованный гемоглобин (*Hb* Порте Алегре). В положении 9 на поверхности β -цепи серин заменяется цистеином.

На земном шаре насчитывается около $100 \cdot 10^6$ человек – носителей указанных аномальных *Hb*.

В регуляции эритропоэза принимает участие большое количество факторов. По конечному эффекту они делятся на стимуляторы и ингибиторы эритропоэза.

Среди стимуляторов эритропоэза основное место занимает эритропоэтин (ЭРП) – главный физиологический стимулятор эритропоэза. Эритропоэтин – гликопротеид, у плода образуется в печени, где его синтез в минимальном объеме сохраняется после рождения. После рождения он синтезируется, главным образом, в почках, но может появляться в аденогипофизе и кишечнике. Считают, что имеется предшественник эритропоэтина – эритрогенин, который стано-

вится активным после вступления в комплекс с α -глобулином плазмы. Период полужизни ЭРП составляет 4–13 часов. Основными стимуляторами образования эритропоэтина являются гипоксия, андрогены, продукты гемолиза, монооксид углерода. Действует эритропоэтин только на коммитированные эритропоэтинчувствительные клетки. При хронических заболеваниях почек, нефросклерозе, после гипофизэктомии, гипопитуитаризме уровень ЭРП снижается, что лежит в основе патогенеза соответствующих анемий.

Механизм действия эритропоэтина:

- ускорение и усиление перехода стволовых клеток в эритробласты;
- стимуляция митотической активности клеток эритроидного ряда;
- ускорение созревания неделящихся клеток – нормобластов, ретикулоцитов;
- продление срока жизни незрелых предшественниц клеток эритроидного ряда;
- блокада апоптоза эритроидных клеток-предшественниц в костном мозге, замедление темпов гемолиза после возникновения острого малокровия, и тем самым – уменьшение степени величины «неэффективного» эритропоэза;
- исключение одного или нескольких циклов митотических делений эритроидных клеток в костном мозге в результате чего большее количество делящихся клеток достигает дифференцированной стадии при меньшем числе митозов.

В основе этих эффектов лежит усиление синтеза ДНК, РНК всех классов, усиление транспорта РНК из ядра в цитоплазму с последующим возрастанием синтеза гемоглобина. Концентрация эритропоэтина в крови определяет интенсивность эритропоэза.

Основным физиологическим ингибитором эритропоэза является эритроцитарный кейлон, выделенный из зрелых эритроцитов. Он предотвращает вступление клеток в генерационный цикл, снижая тем самым пролиферативную активность эритрона. В то же время существует и эритроцитарный антикейлон, который стимулирует вступление делящихся клеток в фазу синтеза ДНК. Пола-

гают, что система кейлон-антикейлон регулирует пролиферативную активность эритробластов; при влиянии экстремальных факторов к действию приступает эритропоэтин.

Эритропоэз зависит и от целой группы метаболических факторов, витаминов и микроэлементов. Важнейшими из них являются:

- витамины B_{12} и фолиевая кислота – необходимы для нормального течения метаболизма нуклеиновых кислот, влияя на синтез тимидилатов и на превращение рибозы в дезоксирибозу; кроме того, витамин B_{12} необходим для образования метаболически активной формы фолиевой кислоты – тетрагидрофолата;

- внутренний антианемический фактор Касла – гексозамин, содержащий мукопротеин обкладочных клеток фундальной части слизистой желудка; образует с витамином B_{12} (внешним фактором) комплекс, защищающий витамин B_{12} от разрушения в кишечнике;

- витамин B_2 – участвует в функционировании эритроцитарной глутатионредуктазы, предохраняющей эритроциты от аутоокисления;

- фермент дегидрогеназа δ -аминолевулиновой кислоты – участвует в начальных этапах синтеза гема;

- витамин *H*-кофермент карбоксилаз и витамин *C* – компонент редокс-системы глутатиона обуславливают резистентность эритроидных клеток к аутоокислению;

- витамин *E* – сдерживает процессы эритродиереза, вызываемого активными кислородными радикалами;

- железо – составная часть активного центра гемоглобина, необходимая для синтеза гемоглобина;

- медь – необходима для эритропоэза, участвует в стимуляции созревания ретикулоцитов, активируя цитохромоксидазу гемопоэтических клеток, модулируя захват железа трансферрином, что необходимо для включения железа в гем, ускоряя тем самым синтез гемоглобина и участвуя в синтезе железопорфиринов.

Определенное значение для клеточного деления и синтеза белка в эритроците имеют никель и кобальт (компоненты витамина В₁₂), молибден (входит в состав ферментов, обеспечивающих некоторые этапы пуринового обмена), марганец (входит в состав амино-ацил-т-РНК-синтетаз), селен (входит в состав антиоксидантной системы клеток), при дефиците последних элементы эритроциты повреждаются активными кислородными радикалами, и сокращается срок жизни эритроцитов.

При дефиците белка, особенно незаменимых аминокислот, также нарушается эритропоэз, в частности возникает недостаток лизина – важного компонента глобина.

Нервная регуляция кроветворения, в частности, эритропоэза, предполагаемая еще С.П. Боткиным (1884), подтверждается результатами экспериментальных и клинических наблюдений. Так, при экспериментальных невросах развивается анемия и ретикулоцитопения. Стимуляция заднего гипоталамуса стимулирует, а переднего – тормозит эритропоэз, после удаления мозжечка может развиваться макроцитарная анемия.

Анемия развивается и при нарушении целостности различных структурных образований нервной системы (денервация синокаротидной рефлексогенной зоны, селезенки, почек, тонкой кишки и др.). Определенное влияние на эритропоэз оказывает и симпатическая нервная система.

Эритропоэз регулируется также эндокринной системой. В экспериментах на животных установлено, что гипофизэктомия вызывает развитие микроцитарной анемии, ретикулоцитопении; гиперфункция гипофиза сопровождается полицитемией.

АКТГ (адренокортикотропный гормон) – увеличивает содержание эритроцитов и гемоглобина в периферической крови; соматотропин потенцирует реакцию эритропоэтин чувствительных клеток на эритропоэтин; гормоны надпочечников обладают способностью стимулировать эритропоэз; мужские половые гормоны стимулируют, а женские тормозят эритропоэз, чем отчасти и

объясняется разное число эритроцитов у мужчин и женщин.

Таким образом, поддержание постоянного уровня гемоглобина и количества эритроцитов в крови обеспечивается как за счет выработки в организме специфических веществ, стимулирующих и угнетающих эритропоэз, так с помощью нейроэндокринных регулирующих механизмов и различных метаболических факторов, включая витамины и микроэлементы.

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ

Изменения эритроцитов могут быть количественными (уменьшение, увеличение числа) и качественными (изменение величины, формы, окраски, появление включений).

Различают регенеративные формы эритроцитов, появление которых в периферической крови свидетельствует о хорошей или повышенной кроветворной функции костного мозга, и дегенеративные, являющиеся показателем извращенного, нарушенного кроветворения.

Регенеративные формы эритроцитов появляются в периферической крови после острой кровопотери, при остром гемолитическом кризе, успешном лечении целого ряда анемий. Об усилении процессов регенерации свидетельствуют:

– появление ядерных предшественников эритроцитов – нормобластов (нормоцитов) полихроматофильных и оксифильных;

– увеличение количества полихроматофилов – полихроматофилия;

– увеличение содержания ретикулоцитов (норма – 0,2–1,0 %) – ретикулоцитоз. Ретикулоциты в 500 раз сильнее, чем эритроциты проявляют сродство к трансферрину (переносчик железа). Они восстанавливают транспорт железа в костный мозг. В зависимости от густоты расположения грануло-ретикулофиламентозной субстанции различают пять групп ретикулоцитов:

I – венчиковобразные, преимущественно ядродержащие ретикулоциты – базофильное вещество располагается в виде венчика;

II – базофильное вещество в виде клубка – клубкообразные ретикулоциты;

III – «полносетчатые» ретикулоциты – базофильное вещество в виде густой сетки;

IV – «неполносетчатые» ретикулоциты – базофильное вещество имеет вид отдельных нитей;

V – «пылевидные» ретикулоциты – базофильное вещество в виде мелких зернышек.

В физиологических условиях большинство ретикулоцитов в периферической крови представлено IV и V группами. Ретикулоциты других групп появляются при усиленной регенерации эритроцитов, например, при гемолитических кризах. Грануло-ретикуло-филаментозная субстанция обнаруживается при суправитальной окраске и в тех эритроцитах, которые при окраске по Романовскому–Гимзе кажутся совершенно однородными. Таким образом, суправитальная окраска выявляет скрытую базофилию цитоплазмы.

Количество ретикулоцитов периферической крови является важным показателем функционального состояния костномозгового эритропоэза, регенераторных возможностей эритрона, поскольку повышенное поступление ретикулоцитов из костного мозга обычно сочетается с усилением физиологической регенерации эритроцитов. Однако иногда повышенный периферический ретикулоцитоз является не признаком повышенного эритропоэза, а повышенного эритропедеза – диапедеза эритроцитов из костного мозга в циркулирующую кровь (например, при раздражении костного мозга раковыми метастазами): поэтому, оценивая периферический ретикулоцитоз, следует иметь в виду, что он имеет положительное значение лишь тогда, когда он преходящ и предшествует повышению количества эритроцитов. Ретикулоцитоз, который держится длительно и не сопровождается повышением количества эритроцитов, не исключает гипопластическое состояние костного мозга.

Дегенеративные формы эритроцитов приведены в табл. 2.

Дегенеративные формы эритроцитов

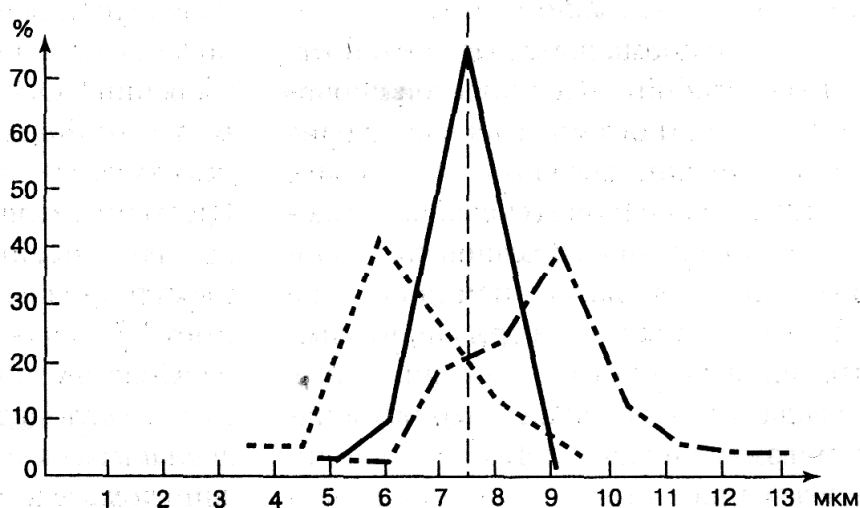
Название и описание клетки	Клиническое проявление
<i>Изменение размеров (анизоцитоз)</i>	
Микроцит. СОК (MCV) уменьшен. Гипохромия.	При железодефицитных анемиях и талассемии.
Макроцит (круглой или овальной формы). СОК (MCV) увеличен. Бледный участок в центре выражен слабо.	При мегалобластных анемиях, при алкогольных поражениях печени, после спленэктомии.
Мегалоцит. СОК (MCV) увеличен (диаметр 12-15 мкм), нередко неправильной формы, ССГ (MCH) повышено (HbF), интенсивно окрашен.	При мегалобластических анемиях
Анизоцитоз обнаруживается практически при всех видах анемий, степень его выраженности соответствует тяжести анемии	
<i>Изменения формы (пойкилоцитоз, часто сочетается с анизоцитозом)</i>	
Пойкилоциты. Клетки причудливой формы – вытянутые, грушевидные, сферические и др.	При мегалобластных, железодефицитных анемиях, талассемии, ожогах и др.
Сфероцит, может быть микро-, нормо-, макроцитарным. Бледная область в центре отсутствует. Чаще микроцит с повышением СКГ (MCHC) и уменьшением СОК (MCV).	При наследственном сфероцитозе и других гемолитических анемиях, при которых мембрана эритроцита удаляется в селезёнке или РЭС, а количество гемоглобина остается постоянным
Эхиноцит – зубчатая клетка, напоминающая по форме морского ежа	При уремии, раке желудка, пептической язве, осложненной кровотечением, трансфузии крови, содержащей старые эритроциты, иногда – артефакт.
Акантоцит – листоподобная, шпорообразная клетка. Имеет выпячивания различной величины, располагающиеся на поверхности клетки на разных расстояниях друг от друга.	При алкогольном поражении печени, гипоспении.
Дегмацит («надкусанная» клетка). Эритроцит выглядит так, будто его надкусили.	При дефиците Г-6-ФДГ; нестабильности гемоглобина, при удалении телец Гейнца с частью мембраны и гемоглобина в РЭС.
Шистоцит (каскаобразная клетка, фрагментированная клетка)	При гемолитических анемиях любой этиологии с внутрисосудистым гемолизом

Название и описание клетки	Клиническое проявление
Дрепаноцит – серповидная клетка	При серповидноклеточной анемии
Овалоцит (эллиптоцит). Клетка овальной или удлинённой формы. Бледность в центре не видна. Аномалии гемоглобина или мембраны приводят к изменению формы клетки	При наследственном эллиптоцитозе (овалоцитозе), талассемии, мегалобластической анемии, дефиците железа.
Кодоцит (тороцит) – мишеневидный эритроцит, колоколоподобная клетка. Если смотреть на клетку сбоку, то она похожа на две соединённые мексиканские шляпы.	При талассемии, дефиците железа, после удаления селезёнки, болезнях печени. Осмотическая резистентность клеток повышена, что обусловлено утолщением мембраны.
Стоматоцит (ротообразная клетка) – чашеобразный эритроцит	При наследственных сфероцитозе и стоматоцитозе, алкоголизме, патологии печени, при действии лекарственных препаратов.
Дакриоцит (слёзоподобная клетка, напоминает каплю или головастика)	При миелофиброзе, талассемии, анемии при миелофтизе, миелоидной метаплазии.
Пузырчатая клетка. Выглядит так, будто на ее поверхности имеется пузырек или волдырь	При иммунной гемолитической анемии. Механизм образования неясен.
<i>Внутриклеточные включения в эритроциты</i>	
Тельца Жолли (Хауэлла – Жолли). Остаток ядра в виде 1 – 2 – 3 базофильных глыбок	При отсутствии селезёнки, интенсивном гемолизе, мегалобластической анемии, свинцовой интоксикации; результат нарушения инволюции ядра.
Кольца Кабо (Кэбота). Остаток ядерной оболочки в виде кольца, восьмерки, образуются из митотических нитей или ядерной мембраны.	При мегалобластной, гемолитических анемиях, свинцовой интоксикации; результат нарушения инволюции ядра.
Базофильная зернистость (пунктация). Рассеянные гранулы синего цвета, выявляемые при окраске по Романовскому – Гимзе.	При свинцовой и других интоксикациях, сидеробластных и мегалобластных анемиях, талассемии; остатки базофильной субстанции цитоплазмы – результат нарушения ее инволюции.
Тельца Гейнца. Синие округлые, единичные или множественные включения, образованные из денатурированного гемоглобина. Выявляются при суправитальной окраске кристал-виолет-ацетил-фенил гидразином.	При недостаточности Г-6-ФДГ эритроцита, действии гемолитических ядов

Название и описание клетки	Клиническое проявление
Тельца Паппенгеймера (сидерозные гранулы) – темно-синие гранулы трехатомного железа. Содержащие их эритроциты – сидероциты. Увеличение сидерозных гранул – признак переполнения организма железом или неспособности его утилизировать. Отсутствие – признак железодефицита.	Увеличение при сидеробластной, гемолитической анемиях, гиперспленизме; отсутствие при железодефицитных анемиях.
<i>Изменения окраски</i>	
Гипохромия – бледно окрашенные эритроциты, имеют форму кольца (анулоциты). Уменьшение ССГ (МСН).	Следствие ненасыщения нормальных по объему эритроцитов гемоглобином, либо микроцитоза (ложная гипохромия). Показатель дефицита железа в организме или его неусвоения эритроцитами при нарушении синтеза гема. При всех железодефицитных и железонасыщенных (сидеробластных, сидероахрестических) анемиях.
Гиперхромия – интенсивно окрашенные эритроциты. Увеличение ССГ (МСН) зависит от увеличения СОК (МСV), но не от повышенного насыщения эритроцитов гемоглобином. Всегда сочетается с макро-мегалоцитозом.	При мегалобластных и макроцитарных анемиях.

Эритроциты в норме распределяются по диаметру в виде так называемой кривой Прайс–Джонса.

Медиана кривой приходится на 7,2 мкм, размах составляет не более 4 мкм (5–9 мкм). При микроцитарных (средний диаметр эритроцита до 7,2 мкм) и макроцитарных (средний диаметр — более 8,1 мкм) состояниях имеются соответствующие сдвиги кривой Прайс–Джонса.



Кривые Прайс–Джонса (распределение эритроцитов по диаметру) в норме и при патологии. Сплошная линия — норма, пунктирная линия слева — при микроцитарной анемии, штрихпунктирная линия справа — при макроцитарной анемии (по Л. В. Козловской, М. А. Мартыновой)

Для определения степени насыщения эритроцитов Hb и выявления нормо-, гипер- и гипохромии используется цветовой показатель (ЦП), а чаще более современный и более информативный показатель MCH (ССГ) – среднее содержание гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin).

Если в крови 160 г/л Hb и $5,0 \times 10^{12}/л$ эритроцитов, то ЦП равен 1,0. В норме ЦП равен 0,8–1,0. Вычисляют ЦП следующим образом.

$$\text{ЦП} = \frac{Hb \text{ г/л}}{160 \text{ г/л}} : \frac{\text{Эр/л}}{5,0 \cdot 10^{12} \text{ л}}, \text{ если } \text{Эр} = \alpha \cdot 10^{12}/л,$$

$$\text{то } \text{ЦП} = \frac{Hb \text{ г/л} \cdot 5,0 \cdot 10^{12} / л}{160 \text{ г/л} \cdot \alpha \cdot 10^{12} / л} = \frac{5,0 \cdot Hb}{160 \cdot \alpha} = \frac{5 \cdot Hb}{1,6\alpha \cdot 10^2} = \frac{3Hb}{\alpha \cdot 10^2}$$

MCH в норме = 25,4 – 34,6 пг (10^{-15} кг), рассчитывается по формуле:

$MCH = \frac{Hb}{RBC}$, где Hb – количество гемоглобина в крови (г/л), RBC – число эритроцитов в 1 л крови (red blood cells).

К дегенеративным формам эритроцитов относят и клетки мегалобластического типа кроветворения.

ТИПОВЫЕ ВИДЫ НАРУШЕНИЙ И РЕАКТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В СИСТЕМЕ ЭРИТРОЦИТОВ

Выделяют две основные группы типовых видов нарушений и реактивных изменений в системе эритроцитов: анемии и эритроцитозы.

АНЕМИИ. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА. КЛАССИФИКАЦИЯ

Анемия (малокровие) – состояние, характеризующееся уменьшением общего объема эритронов, протекающее с понижением в единице объема крови количества эритроцитов и (или) *Hb*, нередко сопровождающееся их качественными изменениями. Это в большинстве случаев синдром, развивающийся при различных заболеваниях, иногда являющийся основным, центральным проявлением болезни.

Истинные анемии представляют собой олигоцитемические гипо- или нормоволемии, характеризующиеся снижением гематокрита. От них следует отличать ложные анемии, относящиеся к олигоцитемическим гиперволемиям, которые также протекают с пониженным гематокритом и являются следствием гипергидратации и гемодилуции (разведения крови).

При анемии страдает основная функция эритроцитов – перенос кислорода к тканям организма, что вызывает нарушение окислительных процессов и развитие гипоксии. Больше всего гипоксия отражается на функциях центральной нервной системы и сердца: быстро наступает утомляемость, слабость, головокружение, ухудшается память и развивается дистрофия миокарда. На развитие гипоксии влияют степень малокровия и скорость его развития, а также степень и скорость адаптации организма к изменившимся условиям существования. Последнее достигается включением компенсаторных механизмов, направленных на обеспечение физиологической потребности тканей в кислороде. В борьбу с анемическим состоянием включаются нервные, сердечно-сосудистые, дыхательные, гемические и тканевые компенсаторные приспособления.

Существует множество **классификаций анемий**, основанных на различных принципах. Широко используемой является классификация по патогенетическому принципу (табл. 3).

Таблица 3

Виды анемий

Критерий	Анемии	Примечания
Этиология	1. Первичные (наследственные, врождённые) 2. Вторичные (приобретенные)	
Патогенез	1. Постгеморрагические (следствие кровопотери) 2. Дизэритропоэтические (следствие нарушения кроветворения) 3. Гемолитические (следствие усиления кроворазрушения)	По международной классификации болезней (МКБ-10) – анемии, связанные с питанием, дефицитные.
Тип кроветворения	1. Эритробластические (нормобластические, нормоцитарные) 2. Мегалобластические (мегацитарные)	
Цветовой показатель	1. Нормохромные 2. Гиперхромные 3. Гипохромные	0,85 – 1,05 >1,05 <0,85
Средний объем эритроцитов (MCV)	1. Нормоцитарные 2. Микроцитарные 3. Макроцитарные 4. Мегалоцитарные	80 – 100 фл (10^{-15} /л) <80 фл >80 – 100 фл >120 – 150 фл
Скорость развития и продолжительность	1. Острые 2. Хронические	Развиваются в течение нескольких суток; Длятся несколько недель, лет
Регенераторная способность эритроцитарного ростка гемопоэза (по ретикулоцитарному индексу – РЦИ; $N - 0,2-1\%$)	1. Регенераторные, гиперрегенераторные 2. Гипорегенераторные, арегенераторные (апластические)	>1%, полихроматофильные и оксифильные нормобласты <0,2% – 0%
Степень тяжести по Hb	1. Легкие 110 – 90 г/л 2. Средней тяжести 89 -70 г/л 3. Тяжелые < 70 г/л	

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ОТДЕЛЬНЫХ ФОРМ АНЕМИЙ

Постгеморрагические анемии

Острая постгеморрагическая анемия

Возникает в результате острой массивной потери крови в объеме от 5мл/кг массы тела и выше (травма, хирургическое вмешательство, желудочные, маточные, кишечные кровотечения, разрыв фаллопиевых труб, нарушение гемостаза и др.). Сразу после потери крови вследствие уменьшения ее массы появляются общеанемические признаки – тахикардия, одышка, бледность кожных покровов и слизистых оболочек, падение АД. Содержание эритроцитов и гемоглобина снижается равномерно (нормоцитемическая гиповолемия), развивается нормохромная анемия. Изменения периферической крови носят стадийный характер. На 2–3 сутки после кровотечения в кровь поступает тканевая жидкость, масса ее восстанавливается (гидремическая фаза), а количество эритроцитов и гемоглобина снижается, падает гематокрит, но в связи с выходом эритроцитов из депо цветовой показатель сохраняется в норме (нормохромная анемия) развивается лейкопения (утрата лейкоцитов во время кровотечения, гемодиллюция), тромбоцитопения (утрата тромбоцитов при потере крови, потребление при образовании тромба). Наблюдается умеренный анизоцитоз и пойкилоцитоз эритроцитов. Возникшая гипоксия ведет к повышению уровня эритропоэтина и на 4–5-е сутки после кровотечения активизируется функция костного мозга (костномозговая фаза компенсации) появляются регенеративные формы эритроцитов – полихроматофилы, единичные нормобласты (полихроматофильные, оксифильные), ретикулоцитоз. Анемия приобретает гипохромный характер, т.к ускоренная регенерация опережает созревание эритроцитов из-за возникшего дефицита железа. Развивается нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево по регенеративному типу.

Нарушения обусловлены уменьшением объема циркулирующей крови и гипоксией. В ответ на кровопотерю включаются механизмы компенсации,

направленные на восстановление утерянного объема крови и на борьбу с анемическим состоянием (гипоксией).

Картина крови. На 1–2-е сутки после кровопотери развивается нормохромная анемия. На 4–5-е сутки возникает ретикулоцитоз, появляются полихроматофилы, полихроматофильные и оксифильные нормобласты (нормоциты). Вследствие недостаточной гемоглобинизации эритроцитов анемия приобретает гипохромный характер, сопровождается умеренным нейтрофильным лейкоцитозом со сдвигом влево по регенеративному типу.

Хроническая постгеморрагическая анемия

Развивается в результате длительно повторяющихся небольших кровотечений. Является вариантом железодефицитных анемий, патогенез и проявления обусловлены нарастающим дефицитом железа.

Дизэритропоэтические анемии (вследствие нарушения эритропоэза)

К данной группе заболеваний относятся:

а) анемии, объединенные общим механизмом возникновения, связанным с нарушением или прекращением эритропоэза в результате дефицита веществ, необходимых для нормального кроветворения – дефицитные анемии (B_{12} -, B_6 -, B_2 - фолиево-дефицитные, железо-медь-кобальт-дефицитные, белково-дефицитные), а также анемии, возникающие при неспособности костного мозга усваивать гемопоэтические факторы – ахрестические анемии (сидероахрестические, B_{12} -ахрестические и др.);

б) анемии, вызванные поражением костного мозга токсическими и лекарственными веществами, ионизирующим излучением (гипо- и апластические анемии);

в) анемии при лейкозах, метастазах опухолей в костный мозг (метапластические анемии).

Железодефицитная анемия (ЖДА)

Железо – один из важнейших микроэлементов, входящих в состав организма человека. Взрослому человеку требуется железа 15–18 мг/сутки, из кото-

рых всасывается 2–2,5 мг. При этом биодоступность содержащегося в пище гемового железа существенно выше, чем негемового железа. Основные депо железа – печень (гепатоциты и макрофаги), костный мозг, селезёнка, мышцы. Если метаболизм железа нормален, 30–40 % нормобластов костного мозга содержат гранулы ферритина (сидеробласты). Отсутствие сидеробластов характерно для железодефицита. Избыток гранул в сидеробласте служит признаком переполнения организма железом (гемосидероз) или неспособность утилизировать его (сидеробластная анемия, см. далее).

Дефицит железа в организме существует в двух формах, представляющих собой две последовательные стадии одного процесса: латентный (тканевый) дефицит железа (ЛДЖ) и собственно железодефицитная анемия (ЖДА).

ЖДА составляет около 80–90% всех случаев анемий и является одной из самых распространенных ее форм. Женщины страдают чаще, чем мужчины, поскольку запасы железа у последних значительно превышают (на 100–200%) таковые у женщин. Явный и скрытый дефицит железа отмечается почти у 60% женщин земного шара. Железодефицитные анемии встречаются во всех возрастных группах. Различают «истинные» ЖДА – при абсолютном дефиците железа и «ложные» ЖДА – при нарушении включения железа в гем, в отсутствии первичного истинного железодефицита.

Причиной развития ЖДА могут быть: 1) хронические, даже необильные и скрытые кровопотери (маточные, желудочно-кишечные, почечные, легочные, носовые, десневые и пр.); 2) недостаточное поступление железа с пищей; в экономически развитых странах у взрослых встречается редко, гораздо чаще – в развивающихся странах, у детей – при искусственном вскармливании коровьим или козьим молоком; у новорожденных является следствием дефицита железа у матери во время беременности, у недоношенных, при многоплодии; 3) усиленный расход железа в период роста и созревания, в период беременности, лактации; 4) пониженное всасывание железа после резекции желудка, части тонкого кишечника, заболеваниях кишечника; синдроме мальабсорбции; 5) нарушение обмена и утилизации железа при инфекциях, интоксикациях, глистных инвази-

ях; последние особенно часто встречаются в странах жаркого климата (анкилостомидоз, шистосомоз и пр.); 6) обширные хронические очаги инфекции, быстро растущие опухоли (перераспределительный дефицит железа); при эритремии может развиваться значительный тканевой дефицит железа в связи с частыми лечебными кровопусканиями и сосредоточением железа в гемоглобине неопластически увеличенного эритрона. Этот ЛДЖ протекает на фоне высоких показателей *Hb* и эритроцитов; 7) нарушение транспорта железа (гипо-, атрансферринемия). Нередко действуют комбинации указанных факторов, вызывающих отрицательный баланс железа. Примером ЖДА, развивающейся вследствие комплексного влияния нескольких факторов является хлороз – от греч. «хлорос» – бледно-зеленый или «бледная немочь». Название связано со специфическим цветом лица таких больных. При ЖДА уменьшается содержание железа в плазме крови, костном мозге и в тканевых депо.

Болезнь возникает при нарушении процессов синтеза гема и гемоглобинизации эритроцитов вследствие истинного или перераспределительного дефицита железа в организме. При этом снижается содержание сывороточного железа, повышается общая и особенно латентная железосвязывающая способность сыворотки крови с уменьшением процента насыщения переносчика железа – трансферрина (сидерофилина). Снижается также интенсивность транспорта железа в костный мозг, его содержание в митохондриях эритроидных клеток, костного мозга, что тормозит синтез гема, соединение его с глобином, образование гемоглобина. В костном мозге отсутствуют сидеробласты или снижено их содержание (в норме 20–40%).

Важнейшим лабораторным показателем в диагностике ЖДА является сывороточный ферритин. Его показатели от 0 до 12 нг/мл соответствуют желездефицитной анемии, а содержание от 12 до 20 нг/мл соответствует ЛДЖ.

Содержание *Hb* колеблется в зависимости от тяжести анемии от 30 до 100-110 г/л. Количество эритроцитов снижено в меньшей степени, чем уровень *Hb* (но может быть даже нормальным). Снижение количества эритроцитов объ-

ясняют снижением пролиферативной активности эритрона, возрастанием интенсивности неэффективного эритропоэза, некоторым укорочением продолжительности жизни эритроцитов. ЦП резко снижен (0,6–0,3), гипохромия, микроцитоз, анизо- и пойкилоцитоз эритроцитов (рис. 4). Нередко развивается нейтропения (в результате уменьшения содержания железосодержащих ферментов в лейкоцитах). СОЭ незначительно увеличена. Содержание железа в сыворотке снижено (сидеропения) – до 2,0–5,0 мкМ/л (норма – 12–32 мкМ/л).

Уровень тромбоцитов может быть незначительно повышен (на фоне кровотечений). Ретикулоцитарный индекс чаще соответствует гипорегенеративному состоянию.

Клиническая картина складывается из двух основных синдромов: общеанемического и сидеропенического.

Общеанемический синдром проявляется симптомами, характерными для всех видов анемии: бледность, общая слабость, быстрая утомляемость, обмороки, одышка, тахикардия, систолический шум.

Сидеропенический синдром характеризуется рядом трофических нарушений. Отмечаются: сухость и трещины кожи, преждевременные морщины, ломкость ногтей, койлонихия (катлонихия) – ложкообразные ногти, ангулярный стоматит, атрофия слизистых оболочек рта, пищевода, желудка, дыхательных путей. Нарушается иммунитет, что приводит к хронизации инфекций, частым ОРЗ; развивается мышечная слабость, слабость физиологических сфинктеров. Может возникнуть извращение вкуса (поедание несъедобных продуктов – мела, бумаги и др.), пристрастие к необычным запахам (ацетон, бензин, краска). Нарушается память, концентрация внимания. При дефиците железа резко усиливается абсорбция свинца, и у детей на этом фоне развивается необратимая задержка интеллектуального развития. Нарушение проницаемости мелких сосудов ведет к отекам лица. Иногда возникает «сидеропенический субфебрилитет».

Железонасыщенная (сидероахрестическая, сидеробластная, железо-ре-фрактрная) анемия

Объединяет группу наследственных или приобретенных анемий, при которых нарушается активность ферментов, участвующих в синтезе порфиринов и гема.

Из *наследственных форм* чаще встречается анемия, передающаяся рецессивным геном, локализующимся в X-хромосоме; реже – анемия, передающаяся путем рецессивно-аутосомного наследования.

Генетически детерминированное нарушение активности ферментов и коферментов, принимающих участие в синтезе гема, приводит к снижению количества образующихся протопорфиринов и активности процесса связывания железа. Последнее накапливается в организме и откладывается в органах, что обуславливает соответствующую клиническую картину (при отложении железа преимущественно в печени развивается ее цирроз, а в сердечной мышце – недостаточность кровообращения и т.д.).

Развитие анемии, обусловленной геном, локализующимся в X-хромосоме, связано с дефектом пиридоксальфосфатазы (пиридоксин-зависимая). Это подтверждается благоприятным лечебным эффектом пиридоксальфосфата и витамина B₆.

Анемии, возникающие вследствие нарушения других ферментных систем, являются пиридоксин-резистентными.

Приобретенные формы развиваются при применении противотуберкулезных препаратов, обладающих антагонистическим действием по отношению к пиридоксину; при дефиците витамина B₆, хроническом алкоголизме, при свинцовом отравлении (сатурнизме) в результате блокирования свинцом сульфгидрильных групп ферментов, участвующих в синтезе гема, при хронических заболеваниях.

В таких случаях анемия бывает различной степени тяжести. Количество эритроцитов снижается в меньшей степени, чем содержание Hb. ЦП достигает

0,6–0,4. Имеет место выраженная гипохромия, базофильная пунктация цитоплазмы (иногда кодоцитоз), анизоцитоз, пойкилоцитоз эритроцитов. Содержание железа в сыворотке крови значительно увеличено (60–90 мкмоль/л). Содержание лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарная формула остаются нормальными, если не нарушается функция печени. Увеличивается количество сидеробластов в костном мозге.

Клиническая картина при свинцовом отравлении характеризуется поражением нервной системы (энцефалопатии, полиневриты, парезы) и желудочно-кишечного тракта (снижение аппетита, «свинцовые» колики, лиловая кайма на деснах – следствие отложения в клетках свинца).

Анемии, связанные с дефицитом витамина В₁₂ и фолиевой кислоты

Объединяют обширную группу наследственных, врожденных и приобретенных анемий, развивающихся в результате нарушения синтеза нуклеиновых кислот, общим признаком их является появление в костном мозге и периферической крови мегалобластов. Чаще наблюдаются анемии вследствие дефицита витамина В₁₂, реже – дефицита фолиевой кислоты. У детей чаще встречается дефицит фолиевой кислоты. Анемии вследствие комбинированного дефицита витамина В₁₂ и фолиевой кислоты встречаются редко.

В₁₂ – дефицитная анемия. Классическая разновидность – анемия при болезни Аддисона – Бирмера (злокачественная, пернициозная), проявляется триадой симптомов: 1) нарушением процесса кроветворения; 2) атрофическими изменениями слизистой желудочно-кишечного тракта; 3) нарушениями со стороны нервной системы.

Этиология. Экзогенная недостаточность витамина В₁₂ встречается редко. Эндогенная недостаточность может возникнуть при уменьшении или полном подавлении выработки гастромукопротеина париетальными клетками желудка, что обуславливается: а) наследственным дефектом, передающимся аутосомно-рецессивно (выявляется у 1/3 больных); б) иммунными механизмами (у 50 % больных обнаруживается антитела против внутреннего антианемического фак-

тора или париетальных клеток желудка); в) токсическим воздействием на слизистую желудка; г) гастроэктомией; д) раком желудка и пр. Эндогенная недостаточность возникает и при нарушении процесса всасывания витамина В₁₂ в кишечнике (резекция тонкого кишечника, энтеропатии и пр.), при повышенном расходовании витамина В₁₂ (беременность, инвазия лентеца широкого).

Патогенез. В норме витамин В₁₂ (внешний антианемический фактор) образует комплекс с гастромукопротеином (внутренним антианемическим фактором), который взаимодействует со специфическими рецепторами в нижней и средней частях подвздошной кишки, что обеспечивает всасывание витамина В₁₂. Около 1% витамина В₁₂ может всосаться независимо от внутреннего фактора. Один из коферментов витамина В₁₂ – метилкобаламин участвует в нормальном кроветворении. С его участием из уридинмонофосфата образуется тимидинмонофосфат, входящий в состав ДНК. Для синтеза тимидинмонофосфата необходима также фолиевая кислота. При отсутствии метилкобаламина ДНК не образуется, нарушаются процессы деления активно регенерирующих клеток, наиболее резко проявляющиеся со стороны эритропоэза; нормобластический тип кроветворения переходит в мегалобластический. Для последнего характерны сравнительно меньшее число митозов (вместо трех митозов свойственных нормобластическому эритропоэзу, происходит один митоз), удлинение времени митотического цикла, ранняя гемоглобинизация мегалобластов, снижение осмотической резистентности мегалоцитов, сокращение продолжительности их жизни, увеличение неэффективного эритропоэза, сокращение продолжительности жизни эритроцитов, повышение активности гемолитических свойств плазмы крови, что ведет к развитию билирубинемии. Появляются экстрамедуллярные очаги мегалобластического кроветворения. Нарушается также лейко- и тромбоцитопоэз. Второй кофермент – дезоксиаденозилкобаламин участвует в обмене жирных кислот, в превращении метилмалоновой кислоты в янтарную. При дефиците витамина В₁₂ в организме накапливается метилмалоновая кисло-

та, вызывающая дистрофию заднебоковых столбов спинного мозга, развитие фуникулярного миелоза, нарушение функции центральной нервной системы.

Картина крови характеризуется резко выраженной гиперхромной анемией (ЦП $> 1,0$). Количество эритроцитов снижается в большей степени, чем *Hb*, лейкопения с нейтропенией, относительный лимфоцитоз, тромбоцитопения. В мазке выявляются мегалобласты, мегалоциты, анизоцитоз, пойкилоцитоз, макроцитоз, эритроциты с тельцами Жолли, кольцами Кабо, базофильной зернистостью, гигантские полисегментоядерные нейтрофилы, снижается число ретикулоцитов (увеличение его свидетельствует о ремиссии), СОЭ увеличивается. В костном мозге иногда отсутствуют оксифильные мегалобласты, преобладают базофильные формы («синий костный мозг»). В клетках отмечаются дегенеративные изменения (рис. 5).

Нарушения в желудочно-кишечном тракте и нервной системе усугубляют течение анемии. Развиваются глоссит Гунтера (воспаление с последующим формированием «лакированного» языка в связи с атрофией его сосочков), стоматит, гастроэнтероколит. Неврологический синдром проявляется психическими расстройствами (бред, галлюцинации), шаткой походкой, парестезиями, болевыми ощущениями, онемением конечностей, парапарезами, возникновением патологических рефлексов и др.

Фолиево-дефицитная анемия. Метаболически активной (коферментной) формой фолиевой кислоты является тетрагидрофолевая кислота, необходимая для регуляции образования тимидинмонофосфата, входящего в структуру ДНК, синтеза глутаминовой кислоты, пиримидиновых и пуриновых оснований.

Причиной развития данного заболевания является недостаточное поступление в организм фолиевой кислоты с пищей (голодание, особенно в детском возрасте при одностороннем вскармливании козьем молоком; часто встречается в жарких странах); нарушение всасывания (кишечная мальабсорбция, алкоголизм, энтериты, энтеропатии, применение некоторых лекарственных препаратов); повышенные потребности в фолиевой кислоте и расходование её (бере-

менность, лактация, состояние напряжённой адаптации и др.).

Недостаточность фолиевой кислоты в организме вызывает нарушения процесса синтеза и структуры ДНК, что обуславливает переход нормобластического типа кроветворения к мегалобластическому со всеми вытекающими отсюда последствиями.

Картина крови и клинические проявления данного заболевания аналогичны таковым при В₁₂-дефицитной анемии, однако отсутствуют гастроэнтероколитический и неврологический синдромы.

В₁₂ - ахрестическая анемия

При данной анемии процесс выработки внутреннего антианемического фактора не нарушается, отсутствуют изменения со стороны пищеварительной и нервной систем. Развитие этой анемии связывают с нарушением метаболизма метилкобаломина, в результате чего костный мозг утрачивает способность утилизировать гемопоэтические вещества, возникает мегалобластический эритропоэз. Картина крови, как при В₁₂ и фолиево-дефицитной анемиях. Содержание витамина В₁₂ в плазме крови бывает нормальным или повышенным.

В тропических и субтропических странах встречается тяжелый прогрессирующий энтероколит инфекционной природы – СПРУ. Он протекает с нарушением всасывания в кишечнике витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, дизбактериозом, синдромом мальабсорбции, пенистым поносом, истощением, белковым голоданием. Все эти явления связаны со снижением вплоть до полного подавления процесса выработки воспаленной кишечной стенкой белка-акцептора, ответственного за перенос витамина В₁₂ и фолиевой кислоты через кишечную стенку, быстрым прохождением витаминов по кишечнику из-за диареи, а также нарушением образования фолиевой кислоты вследствие дизбактериоза. Картина крови аналогична таковой при В₁₂ и фолиево-дефицитных анемиях.

Апластические анемии. Синдром костно-мозговой недостаточности

Анемии этой группы могут быть приобретенными (вторичными) и наследственными, врожденными (первичными).

Приобретенные формы могут развиваться под влиянием физических (ионизирующее излучение); химических (бензол, мышьяк и пр.) факторов, лекарственных препаратов (некоторые антибиотики – левомецин, сульфаниламиды, антиметаболиты – метотрексат и пр.), а также вследствие недостатка гормонов (микседема, гипофизарная недостаточность); возникновения злокачественных опухолей; вирусных инфекций (острый вирусный гепатит, ВИЧ-инфекция, миллиарный туберкулез и др.); действия аутоантител.

При данном заболевании преимущественно повреждаются стволовые клетки или клетки-предшественницы миелопоэза. Высокие дозы ионизирующего излучения приводят к гипоплазии костного мозга, необратимому повреждению и гибели стволовых клеток, вплоть до их полного исчезновения. Химические факторы, лекарственные препараты могут нарушать синтез нуклеиновых кислот и белка в стволовых клетках, нарушать их клеточное и (или) физико-химическое микроокружение, обуславливать расстройство механизма их пролиферации, вызывать повреждение и гибель стволовых клеток в связи с образованием иммунных лимфоцитов и (или) антител.

Наследственная апластическая (конституциональная, анемия Фанкони) передается по аутосомно-рецессивному типу. Патология гемопоэтических клеток, обуславливается дефектом фермента γ -эндонуклеазы, участвующей в работе репаразной антимутационной системы клеточных ядер.

При этом нарушаются процессы репарации ДНК стволовых клеток, обладающих повышенной мутабельностью, о чем свидетельствуют факты высокой частоты лейкозов у пациентов с анемией Фанкони.

Апластические анемии являются главным проявлением *синдрома костно-мозговой недостаточности*. Для такого состояния характерны:

- уменьшение объема гемопоэтической ткани;
- замещение костного мозга жировой тканью;
- панцитопения в периферической крови (выраженная анемия, Hb – 20–30 г/л; нормохромия, макроцитоз, сниженное количество ретикулоцитов, повышенное содержание HbF , лейкопения, абсолютная нейтропения, относительный

лимфоцитоз, тромбоцитопения, повышенная СОЭ);

- общеанемический синдром (бледность, вялость, одышка и др.);
- иммунодефицитный синдром (инфекции, сепсис);
- геморрагический синдром (петехии, кровоподтеки, кровотечения);
- гемолитический синдром (короткоживущие эритроциты);
- увеличение содержания железа в сыворотке крови, как следствие нарушения включения железа в гемоглобин (насыщение им трансферрина достигает 100 %);
- высокий уровень эритропоэтина в крови при сниженной эффективности его действия на костный мозг.

В таких случаях повреждаются клетки-предшественницы миелопоэза. Иногда формируются антитела к клеткам красного ряда, что дает основание предполагать аутоиммунный механизм развития такого рода анемий.

Метапластическая анемия

Данная патология возникает при разрастании в костном мозге клеток, не имеющих отношения к эритропоэзу (острый лейкоз, множественная миелома, миелофиброз, остеомиелосклероз, метастазы опухолей). Картина крови определяется основным заболеванием.

Анемия, обусловленная неполноценностью формирования и функционирования гемопоэтического микроокружения.

Развитие этой патологии связано с расстройством межклеточных взаимодействий стволовых кроветворных клеток, с нарушением у последних процессов дифференцировки и пролиферации. Проявляется макроцитозом, нейтропенией, дефицитом тучных клеток. Обнаружена в эксперименте. Полагают возможность подобного механизма и у человека.

Гемолитические анемии (ГА)

Группа анемий, наследственно обусловленных (40%) или приобретенных (60%), общим признаком которых является укорочение жизни эритроцитов.

При этом имеет место стойкое (хроническая ГА) или массивное (острая ГА) преобладание разрушения эритроцитов над их образованием. Проявляется заболевание синдромами усиленного гемолиза и компенсаторного усиления эритропоэза. Усиление гемолиза (гемолитические кризы) наблюдается при всех ГА и нередко развивается после интеркуррентных заболеваний, большой физической нагрузки, в результате стрессов, интоксикаций и т.д. В ряде случаев провоцирующий агент установить не удастся (рис. 6).

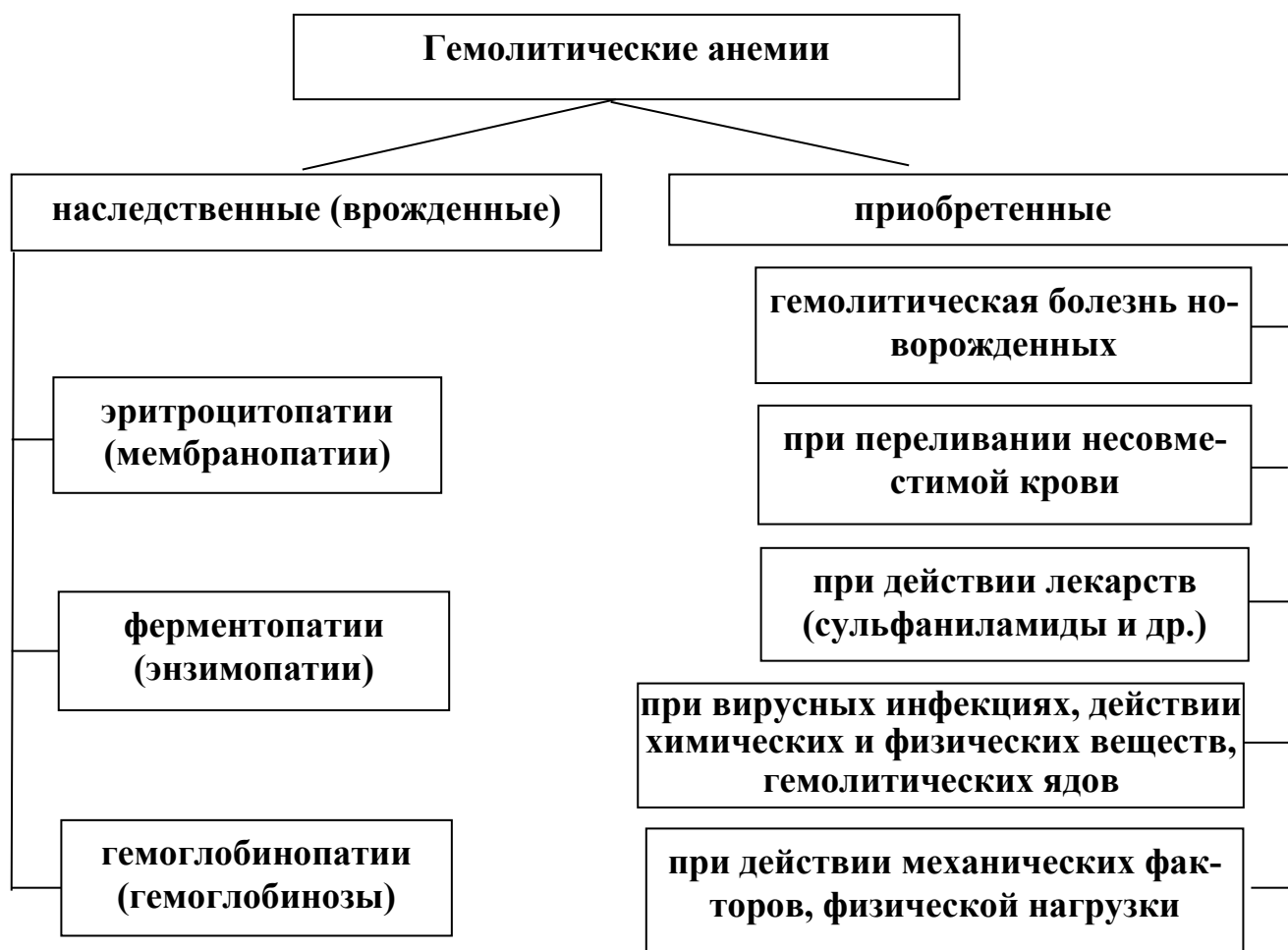


Рис.6. Классификация гемолитических анемий

Развитие наследственных ГА обуславливается внутренними аномалиями эритроцитов (эндоэритроцитарные); приобретенных – влиянием факторов, действующих вне эритроцита (экзоэритроцитарные).

Наследственно-обусловленные гемолитические анемии (первичные)

Эритроцитопатии. Наиболее часто встречается – *наследственный семейный сфероцитоз* (микросфероцитоз, болезнь Минковского – Шоффара, белковозависимая мембранопатия).

Заболевание наследуется аутосомно-доминантным путем. В основе его развития лежит дефект структуры мембраны эритроцитов, что приводит к изменению их формы с дискоидной на сферическую. Такие эритроциты не деформируются и при прохождении через узкие капилляры теряют часть мембранного вещества, уменьшаются в размерах, разрушаются. Их мембрана становится высоко проницаемой для ионов натрия и воды. На удаление натрия расходуется больше энергии (глюкозы, АТФ), чем в норме. В крови, где глюкозы достаточно, натриевый насос обеспечивает выведение избытка натрия. В межсинусовых пространствах селезёнки, где содержание глюкозы снижено, натрий не выводится, что приводит к осмотическому гемолизу эритроцитов. Основными клиническими проявлениями заболевания являются периодические гемолитические кризы, анемия, желтуха, спленомегалия, уробилинемия, уробилинурия, повышение температуры, трофические язвы голени в результате микротромбоза.

При этом содержание *Hb* и эритроцитов в крови уменьшается, развивается нормохромия, микросфероцитоз, ретикулоцитоз (10% и более), снижается осмотическая резистентность эритроцитов. Во время гемолитических кризов наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз.

К наследственно-обусловленным эритроцитопатиям (мембранопатиям) относятся также *овалоцитоз (эллиптоцитоз), стоматоцитоз, акантоцитоз* и другие ГА, получившие свое название от присущей им характерной формы эритроцитов (см. выше).

Ферментопатии (энзимопатии) объединяют группу ГА, которые проявляются недостаточностью активности ферментов эритроцитов, участвующих в процессе их энергетического обеспечения. В странах, прилегающих к Средиземному морю, Латинской Америки, Африки, Азии часто встречается *анемия*,

вызванная дефицитом активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) эритроцитов. Существуют две основные мутантные формы данного фермента. Одна из них (форма *B*) распространена среди европейцев, другая (форма *A*) – среди негритянского населения Африки. Заболевание передается по кодоминантному типу, сцеплено с *X*-хромосомой. Ген, отвечающий за продуцирование Г-6-АДГ эритроцитов, располагается в *X*-хромосоме рядом с геном цветного зрения и геном гемофилии. Для болезни характерно раннее проявление, нередко в период новорожденности. Она может сочетаться с гемофилией и дальтонизмом и клинически проявляется главным образом у мужчин. У женщин яркая клиника возможна только в случае наличия у них гомозиготности по данному гену.

При недостаточной активности Г-6-ФДГ в эритроцитах нарушается аэробное окисление глюкозы, что ослабляет процессы образования восстановленного НАДФ и восстановления глутатиона, необходимого для защиты *Hb* и мембраны эритроцитов от окислителей, в том числе и лекарственных веществ. При приеме обычных лечебных доз лекарств – окислителей (противомалярийных препаратов, сульфаниламидов, производных салициловой кислоты и др.) происходит окисление *Hb*, гем исчезает из его молекулы, выпадают в осадок цепи глобина в виде телец Гейнца. Эритроциты освобождаются от них в селезенке. При этом утрачивается часть их мембранного вещества, в результате чего они подвергаются гемолизу, развивается гемолитический криз, прекращающийся после того, как все эритроциты с дефицитом Г-6-ФДГ разрушаются (явление «самоограничения» гемолиза). Аналогичная картина наблюдается также при приеме с пищей конских бобов (фавизм – «багдадская весенняя лихорадка»), распространена в Ираке в период цветения бобовых растений), иногда при вирусных инфекциях, гиповитаминозах Р, С, Е, отравлениях анилином, бензоллом, фенилгидразином, в результате приема с пищей в больших количествах голубики, черники, вдыхания пыльцы трав, деревьев и т.д. (болезнь встречается в Беларуси).

Для гемолитических кризов характерны: высокая температура, головная боль, адинамия, гемоглобинурия, желтуха, гепатомегалия. Эти явления обу-

словливаются освобождающимися при повреждении эритроцитов медиаторами воспаления, в том числе и пирогенными цитокинами.

В картине крови отмечаются: анемия тяжелой степени, ретикулоцитоз, эритроциты с тельцами Гейнца, анизоцитоз, пойкилоцитоз, дегмациты, шизоциты, базофильная пунктация эритроцитов, нормобластоз, нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево (до миелоцитов).

ГА, сходные по характеру с описанными выше могут возникать также при дефиците любого из ферментов гликолиза, ферментов системы глутатиона и ферментов нуклеинового обмена.

Гемоглинопатии (гемоглинозы) возникают в результате наследственных нарушений синтеза глобина. Они могут быть качественные, обусловленные изменением первичной структуры *Hb* (серповидноклеточная анемия), и количественные, обусловленные нарушением скорости процесса синтеза одной из цепей глобина (талассемии). Большинство гемоглинопатий наследуется аутосомно-доминантно. Данная патология встречается главным образом в странах жаркого климата: в Центральной Африке, Азии, на Кубе. В некоторых районах Центральной Африки носительство гена серповидноклеточной анемии достигает 40–45 %. Гомозиготное носительство дает высокую детскую смертность.

Серповидноклеточная анемия (гемоглинопатия S, дрепаноцитоз) – наиболее частая форма патологии, связанная с аномалией структуры *Hb*. Распространена она во многих тропических районах Африки, где малярия носит эндемический характер. Возникает эта патология, когда в β -цепи *Hb* глутаминовая аминокислота заменяется на валин, что ведет к изменению физико-химических свойств молекулы гемоглобина (*HbS*). В восстановленном состоянии растворимость *HbS* резко снижается, молекулы агрегируют, и в результате образуется гель и кристаллы. Появляющиеся при этом полимеры представляют собой длинные нити, группирующиеся в так называемые тактоиды. Последние изменяют форму эритроцита, в результате чего формируются серповидные эритроциты (дрепаноциты), которые легко подвергаются гемолизу.

Клинически заболевание проявляется в том случае, если содержание *HbS* в эритроцитах превышает 45 % или менее того, но при попадании больного в

условия сниженного парциального давления кислорода (высокогорье, высотный полет и т.п.). При этом периодически возникают гемолитические, апластические, полиурические, никтурические, острые болевые, окклюзионные секвестрационные кризы. Их провоцируют гипоксия и ацидоз любого происхождения. Болевые приступы связаны с агрегацией дрепаноцитов в кровеносном русле, формированием микроэмболов, микротромбозом сосудов с развитием инфарктов различных органов, инсультов, «грудного синдрома» (окклюзия ветвей легочной артерии), ишемией и отслойкой сетчатки. Секвестрационный криз обусловлен внезапным скоплением крови в селезенке, реже в печени. Эта кровь из-за окклюзии сосудов, быстро изолируется из кровотока. Это угрожающее жизни осложнение чаще развивается у детей младшего возраста. Развивается гиповолемический шок, гепато- или спленомегалия.

Хроническая гипоксия и нарушение текучести крови приводят к гиперфункции миокарда и перегрузочной сердечной недостаточности. У больных отмечается вторичный иммунодефицит, повышенная восприимчивость к инфекциям, особенно в детском возрасте.

Для картины крови данного заболевания характерны анемия со значительным снижением числа эритроцитов и *Hb*, гипо- или нормохромия, анизоцитоз, пойкилоцитоз, базофильная пунктация эритроцитов, наличие дрепаноцитов, ретикулоцитоз, иногда нормобластоз, во время гемолитического криза – нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, тромбоцитоз.

Талассемии (болезнь Кули, средиземноморская анемия). Объединяют группу наследственных анемий, при которых наличие мутантного гена приводит к торможению синтеза цепей глобина, дефициту *HbA*.

Различают α - и β -талассемию. Чаще встречается β -талассемия, при которой отсутствует или уменьшен синтез β -цепей глобина. В этом случае уменьшается количество *HbA*, в состав которого входят по две α - и β -цепи, а содержание *HbA₂* (по две α - и δ -цепи) и *HbF* (по две α - и γ -цепи) возрастает. Избыточно синтезирующиеся α -цепи образуют нестабильный *Hb*, возникают его

преципитаты, содержащие их эритроциты удаляются клетками макрофагально-фагоцитарной системы. При этом повреждается мембрана эритроцитов, лишние α -цепи взаимодействуя с SH-группами этой мембраны, увеличивают ее проницаемость, что также способствует повышению гемолиза эритроцитов. Нарушается синтез гема и метаболизм железа.

У гомозигот развивается тяжелая гемолитическая анемия (большая талассемия, болезнь Кули), приводящая к высокой детской смертности на 1-м или 5-8-м году жизни. Характерен «монголоидный» тип лица, бледность и желтушность кожных покровов, язвы на нижних конечностях, спленомегалия, отстаивание в росте и развитии; рентгенологически у больных выявляется череп «ежика» (игольчатый периост теменных и лобных костей).

У гетерозигот β -талассемия протекает значительно легче, чем другие формы.

При нарушении синтеза α -цепей возникает α -талассемия. Гомозиготное носительство приводит к внутриутробной гибели плода, гетерозиготное – к гемолитической анемии различной тяжести.

В картине крови отмечаются гипохромная анемия (ЦП = 0,5 – 0,4), анизоцитоз, микроцитоз, пойкилоцитоз, гипохромия, большое количество мишеневидных эритроцитов (тороцитов), базофильная пунктация эритроцитов; ретикулоцитоз (5–10 %), умеренный нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, повышение уровня сывороточного железа. Существует двойное гетерозиготное носительство аномальных алельных (структурных) и неалельных (структурных и регуляторных) генов, которое приводит к тяжелой гемолитической анемии. Например, аномальный *HbE* и β -талассемия, *HbS*/ β -талассемия, *HbH*/ α -талассемия и др. Близкородственные браки среди людей с высоким уровнем носительства аномальных гемоглобинов могут привести к увеличению числа гомозигот и двойных гетерозигот.

Распространение гемоглобинозов совпадает с так называемыми малярийными поясами Земли. Оказалось, что носители *HbS* и больные талассемией ли-

бо не болеют тропической малярией, либо переносят ее в легкой форме. Устойчивость больных гемоглобинозами к малярии объясняется тем, что возбудители ее являются внутриклеточными (внутриэритроцитарными) паразитами. Они потребляют большое количество кислорода, провоцируя тем самым ускоренный гемолиз эритроцитов, в процессе которого и сами погибают. Причина смерти малярийного плазмодия в таких клетках объясняется также сниженной концентрацией калия, возникающей в эритроците в состоянии дезоксигенации HbS из-за повреждения плазматической мембраны. Паразиты в эритроцитах у больных исчезают, а у гетерозиготных носителей сморщиваются. Агрегаты Hb могут физически повреждать паразитов. Поскольку бессимптомное носительство *HbS* или малые формы талассемии не наносят организму серьезный вред, можно говорить о том, что одна менее тяжелая патология (легкие формы гемоглобинозов) становится защитным фактором по отношению к другому более тяжелому заболеванию (малярия).

Приобретенные гемолитические анемии

Возникают при появлении аутоантител к собственным эритроцитам организма (аутоиммунные); воздействии изоиммунных антител (переливание несовместимой крови, гемолитическая болезнь новорожденных); лекарственных веществ (сульфаниламиды и пр.); механическом повреждении эритроцитов (протезирование клапанов сердца, маршевая гемоглобинурия и пр.); вирусных инфекциях, действии химических и физических факторов (соли свинца, яды змей, ожоги, ультрафиолетовое облучение и пр.).

Общий механизм гемолиза эритроцитов заключается в дезорганизации фосфолипидно-белковой структуры их мембраны и может быть представлен следующим образом (рис. 7).

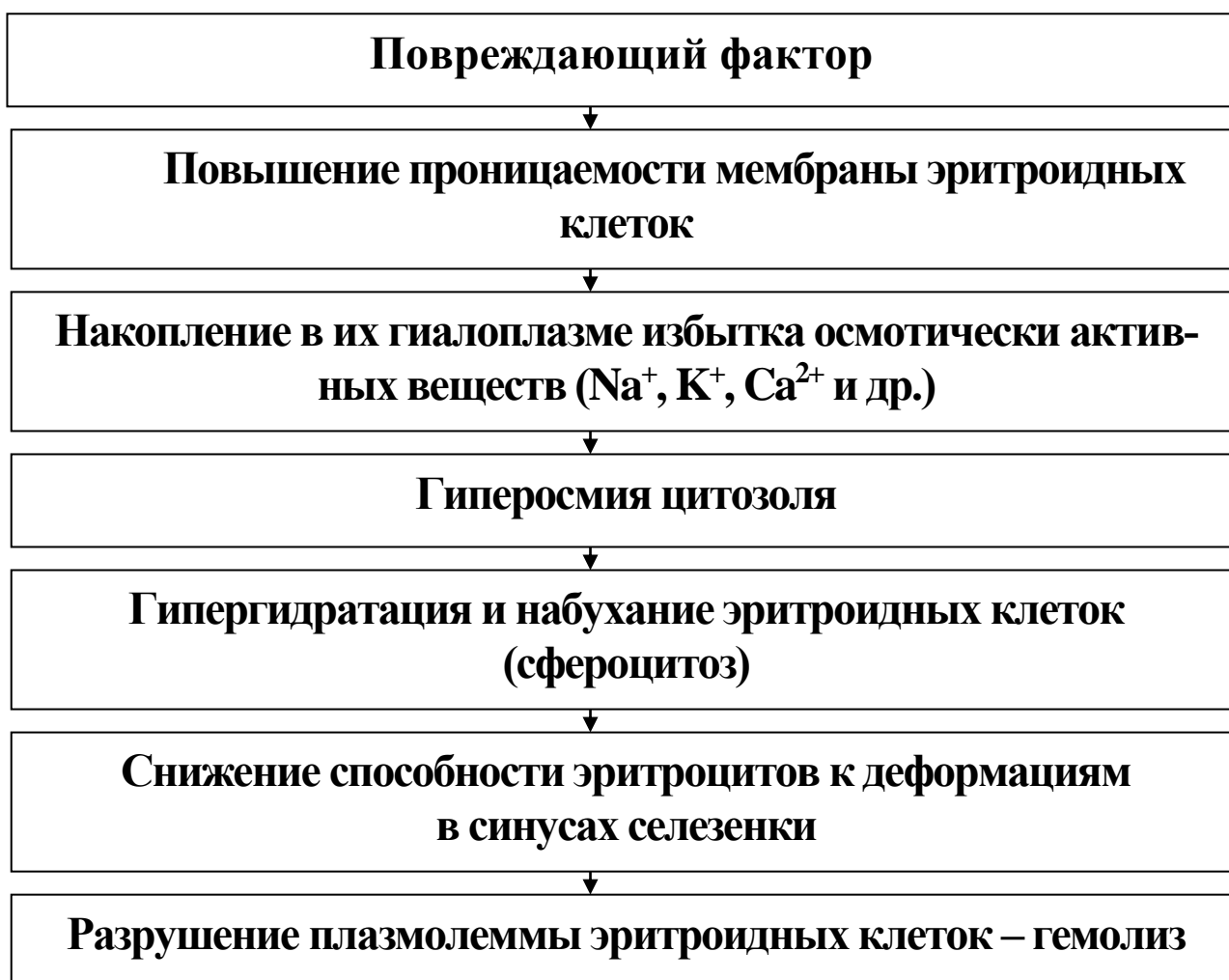


Рис 7. Изменения в эритроцитах, ведущие к их гемолизу

В картине крови в первые часы развития анемии отмечается кратковременная «ложная» гиперхромия, затем развивается анемия нормохромная или гипохромная, нормобластическая регенераторная или гиперрегенераторная с полихроматофилией, ретикулоцитозом, нормобластозом, иногда с пойкилоцитозом; лейкоцитоз. В крови увеличивается содержание непрямого билирубина. Синдром усиленного гемолиза сочетается с синдромом усиления эритропоэза. В костном мозге увеличивается число клеток эритроидного ростка.

ЭРИТРОЦИТОЗЫ

Эритроцитоз – состояние, характеризующееся увеличением количества эритроцитов и *Hb* в единице объема крови, повышением гематокрита. Различа-

ют эритроцитозы абсолютные (истинные) и относительные (ложные).

Абсолютные эритроцитозы возникают в результате усиления эритропоэза и сопровождаются увеличением массы циркулирующих эритроцитов. Они бывают первичными и вторичными.

Первичные эритроцитозы представляют собой самостоятельные нозологические формы – болезни. К ним относится: 1) эритремия (истинная полицитемия, болезнь Вакеза) – злокачественное заболевание, рассматриваемое в группе гемобластозов; при этом заболевании усиленная пролиферация клеток эритрона не связана с повышением концентрации эритропоэтина, а является результатом «внутреннего» дефекта, позволяющего пролиферирующим клеткам ускользать от нормальных регулирующих воздействий или избегать апоптоза; 2) «семейные» (наследуемые) эритроцитозы, проявляющиеся неопухоловой активацией пролиферации эритроидных клеток костного мозга. Эти формы мало изучены.

Вторичные эритроцитозы являются симптомом того или иного заболевания. Чаще всего они развиваются при гипоксии и усилении процесса выработки эритропоэтинов (заболевания органов дыхания, сопровождающиеся дыхательной недостаточностью, врожденные пороки сердца, рак паренхимы почки и др.). При этом имеют место умеренная полицитемическая гиперволемиа, повышение гематокрита, вязкости крови, артериального давления, может развиться гипертрофия миокарда, нарушение ритма и сократительной функции сердца, кожный зуд, тромбгеморрагический синдром. Кроме эритроцитоза в периферической крови отмечается ретикулоцитоз.

Относительные эритроцитозы (ложные) развиваются вследствие уменьшения объема плазмы и сгущения крови без усиления эритропоэза. Причины относительного эритроцитоза: обезвоживание организма при усиленном потоотделении, ожогах, профузных поносах, рвоте и пр. При ложных эритроцитозах ухудшаются реологические свойства крови, нарушается микроциркуляция, что способствует развитию стаза и тромбоза. Все перечисленные эрит-

роцитозы являются патологическими.

К физиологическим эритроцитозам относятся эритроцитоз у жителей высокогорья, у альпинистов в период акклиматизации на больших высотах и после нее, а также в других аналогичных ситуациях адаптации к хронической гипоксии.

Глава 4. СИСТЕМА ЛЕЙКОЦИТОВ (ЛЕЙКОН) И ЕЕ НАРУШЕНИЯ

Лейкон (белая кровь) представляет собой совокупность белых клеток крови, находящихся на всех стадиях развития, а также механизмы их образования и разрушения. В лейконе выделяют миелоидный и лимфоидный отделы. Миелоидный отдел состоит из грануло- и моноцитарного подотделов.

Белые кровяные клетки – лейкоциты – представляют собой гетерогенную популяцию ядросодержащих клеток, отличающихся морфологически и функционально, они делятся на гранулоциты и агранулоциты. Гранулоциты содержат цитоплазматические гранулы, хорошо различимые в световом микроскопе. По цвету гранул гранулоциты подразделяются на нейтрофилы, эозинофилы, базофилы.

Агранулоциты подразделяются на лимфоциты и моноциты.

В норме число лейкоцитов у человека составляет $4 - 9 \times 10^9/\text{л}$. Процентное соотношение отдельных их видов называется лейкоцитарной формулой. Абсолютное количество лейкоцитов каждого вида в единице объёма крови называется лейкоцитарным профилем (Приложение).

ЛЕЙКОПОЭЗ

Лейкоциты – гранулоциты и агранулоциты образуются в костном мозге; созревают лимфоциты в основном в лимфоидных органах, частично в костном мозге.

Гранулоцитопоз (прил. 1, рис. 6, 7, 8)

Миелобласт – крупная клетка величиной 12–20 мкм в диаметре. Цитоплазма клетки гомогенна, в различной степени базофильна, не зернистая. Ядро клетки большое, круглое или овальное, занимает бóльшую часть клетки, содержит нежный, сравнительно правильно переплетающийся хроматин и ядрышки (2–6). Идентифицируется клетка по положительной реакции на пероксидазу и кислую фосфатазу.

Промиелоцит – клетка крупнее миелобласта, достигает 27 мкм в диаметре. Отличается от миелобласта появлением в цитоплазме грубых азурофильных зерен вишневого цвета (первичные гранулы). Их количество нарастает по мере созревания клетки. Они служат источником катионных антибиотических белков нейтрофильных гранулоцитов (главные из них – дефензины). В азурофильных гранулах имеется хромсодежащий фермент миелопероксидаза (основной компонент окислительно-цитотоксической системы нейтрофилов, расцениваемая как маркер гранулоцитов и моноцитов), а также кислая фосфатаза, эстеразы, β -глюкокоронидаза и другие ферменты. Наряду с азурофильными зёрнами в цитоплазме могут быть нейтрофильные, базофильные и эозинофильные зёрна.

Ядро промиелоцита большей частью имеет овальную, иногда бобовидную форму и часто располагается эксцентрично. Оно содержит нежный, переплетающийся в виде сети хроматин. В ядре еще могут быть ядрышки (нуклеоли).

Миелоциты – клетки величиной 10–15 мкм в диаметре, чаще круглой или овальной формы. Ядро клетки меньше, чем у промиелоцита, имеет более грубую структуру. Ядрышки отсутствуют. Миелоциты по характеру зернистости подразделяются на нейтрофильные, эозинофильные, базофильные. В нормальных условиях они локализуются лишь в костном мозге.

В нейтрофильном миелоците появляются специфические вторичные гранулы розового цвета или «нейтральные». Они не содержат миелопероксидазу и кислую фосфатазу, но содержат лизоцим и другие основные белки, а также щелочную фосфатазу, коллагеназу, лактоферрин (железосвязывающий бактерицидный белок).

Юный лейкоцит (метамиелоцит) – округлой формы, 9–12 мкм в диаметре. Его цитоплазма занимает большую часть клетки, ядро бобовидной или колбасовидной формы, богато хроматином. Метамиелоциты также бывают нейтро-, эозино- и базофильные.

В *палочкоядерном лейкоците* (9–12 мкм в диаметре) ядро имеет форму палочки или буквы S. Оно однородное по толщине, хроматин в нем располага-

ется более компактно. В зависимости от характера зернистости, заполняющей цитоплазму клетки, палочкоядерный лейкоцит также может быть нейтро-, эозино- или базофильный.

Сегментоядерный нейтрофил (9–12 мкм в диаметре), ядро состоит из 2–5 сегментов, соединенных тонкими перемычками. Цитоплазма занимает большую часть клетки, она оксифильна с мелкой пылевидной зернистостью бледно-розового или фиолетового цвета, трудно различимой и представлена в основном вторичными нейтрофильными специфическими гранулами, частично третичными. Последние распознаются с помощью электронно-микроскопических и гистохимических методов исследования. Они содержат желатиназу, небольшое количество лизоцима и других гидролитических энзимов, а также адгезивных белков. Предполагается, что третичные гранулы играют важную роль в эмиграции нейтрофилов из сосудов.

Эозинофил – в большинстве случаев крупнее нейтрофильного лейкоцита. Цитоплазма его слегка заметна из-за слабого окрашивания и наличия большого количества зерен. Зерна круглые, грубые одинаковой величины, сильно преломляют свет, окрашиваются в оранжево- или желто-красный цвет («кетовая икра», «спелая малина»). Ядро эозинофила в большинстве случаев состоит из двух широких, округлых сегментов, изредко из трех.

Базофил представляет собой несколько меньшую по сравнению с нейтрофилом клетку (8–10 мкм в диаметре). В цитоплазме имеются крупные, различной величины зерна, окрашивающиеся в темно-фиолетовый или темно-синий цвет. Зернистость часто бывает очень обильная, покрывает ядро, поэтому оно отчетливо не выявляется.

Лимфопоэз

Лимфобласт – клетка диаметром 15–18 мкм. Цитоплазма не зернистая, базофильная окрашивается в бледно-синий цвет. Реакция на пероксидазу отрицательная, на кислую фосфатазу – иногда положительная. Ядро нежное, округлое или овальное, содержит 1–2 ядрышка.

Пролимфоцит – крупная клетка размером 12–15 мкм. Цитоплазма базофильная, не зернистая, голубого цвета (“небо в ясный солнечный день”). Ядро по сравнению с ядром лимфобласта содержит более плотный хроматин, иногда – еще и ядрышки. Вокруг ядра – светлая перинуклеарная зона.

Лимфоцит – небольшая клетка диаметром 8–10 мкм. Цитоплазма базофильная, узким ободком или серповидно окружает ядро. Ядро плотное, занимает почти всю клетку, очень темного цвета, округлой или бухтообразной формы. Вокруг ядра – светлая перинуклеарная зона.

Моноцитопоз

Монобласт представляет собой клетку диаметром 12–16 мкм. Цитоплазма ее занимает сравнительно небольшой объём, она базофильна, не зернистая, окрашивается в сине-голубой или серо-синий цвет. Ядро круглое, часто с вдавлением имеет 1–2 ядрышка. Реакция на пероксидазу – слабopоложительная; на кислую фосфатазу – высокоположительная.

Моноцит – самая крупная клетка периферической крови (12–22 мкм в диаметре), она богата цитоплазмой, которая окрашивается в дымчато-серый (сине-серый) цвет («небо в пасмурный день»). В цитоплазме мелкая азурофильная зернистость, видна лишь при хорошей окраске мазка. Ядро большое, рыхлое, полиморфное, в виде подковы, фасоли, трилистника, иногда в виде бабочки с развернутыми крыльями.

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ЛЕЙКОЦИТОВ

Нейтрофил с гиперсегментацией ядер. Наличие более пяти сегментов в ядрах нейтрофилов обуславливается нарушением в них биосинтеза нуклеиновых кислот. Такая патология возникает при лучевой болезни или в результате применения лекарств, нарушающих процесс синтеза ДНК (гидроксимочевина), в гигантских нейтрофилах при дефиците витамина В₁₂ и фолиевой кислоты («стареющие» клетки).

Нейтрофил с гипосегментацией ядра (аномалия Пельгера – Хьюэта).

Наследственное доброкачественное аутомно-доминантное нарушение формирования ядер гранулоцитов, приводящее к образованию несегментированных (у гомозигот) в виде эллипса, боба, гимнастической гири, или в виде двухсегментных (у гетерозигот) в виде пенсне ядер при нормальной зрелой цитоплазме. При наследственных формах заболевания функция лейкоцитов сохраняется в норме. Приобретенные нарушения могут иметь место при лейкозах инфекциях, при действии лекарственных препаратов.

Лейкоцит с токсической зернистостью. Грубая, темного цвета зернистость, появляется в цитоплазме в результате коагуляции белков при тяжелых инфекциях, интоксикациях. При этом в ней могут быть вакуоли.

Лейкоциты с вакуолизацией ядра и цитоплазмы («дырявые», «простреленные» лейкоциты). Наблюдаются при сепсисе, тяжелых интоксикациях, инфекциях (может сочетаться с токсической зернистостью), синдроме Джордана (семейной аномалии гранулоцитов, при которой вакуолизация присутствует постоянно, вне связи с инфекцией и интоксикацией). Это признак жировой дегенерации клеток.

Гранулоциты с кольцевыми ядрами. Образуются при хроническом алкоголизме.

Лейкоциты с тельцами Князькова–Деле. В цитоплазме обнаруживаются светло-синие глыбки различных размеров и формы. Они представляют собой РНК из фрагментов шероховатого эндоплазматического ретикулума. Обнаруживаются при инфекционных заболеваниях в сочетании с токсической зернистостью или цитоплазматическими вакуолями. При наследственной аномалии Мей-Хегглина в цитоплазме гранулоцитов и моноцитов обнаруживаются особо крупные, темные, веретеновидные, центрально-расположенные тельца Князькова-Деле.

Зерна Амато – бледно-голубые образования с красновато-фиолетовой сердцевинкой. Впервые обнаружены при стрептококковой инфекции в цитоплазме нейтрофилов. Могут встречаться и при других инфекциях.

Гранулы Альдера - Рейли – встречаются при наследственных мукополисахаридозах в цитоплазме нейтрофилов и других лейкоцитов. Представляют собой лизосомы со скоплениями негидролизованых гликозаминогликанов, имеющих темно-сиреневый цвет.

Тельца Боткина–Гумпрехта–Клейна (клеточные тени). Раздавленные при приготовлении мазков неполноценные, хрупкие лимфоциты или лимфобласты. Обнаруживаются при хроническом лимфолейкозе (изредка и при остром).

Клетки Риддера. Представляют собой лимфоциты с почкообразным или двухдольчатым ядром. Встречаются при лимфолейкозах.

Тельца Ауэра – аномальные, палочковидной формы азурофильные гранулы красноватого цвета, обнаруживаемые в цитоплазме бластов (недеференцированных клеток) при остром миелобластном лейкозе.

Филадельфийская хромосома – цитогенетическая аномалия бластных клеток, укорочение длинного плеча хромосомы 22-й пары, возникающая в результате реципрокной транслокации между 9-й и 22-й хромосомами. Обнаруживается у 90% больных хроническим миелоидным лейкозом и реже (5-30%) у больных острым лимфобластным лейкозом.

Клетки Дауни (виروциты) – атипичные большие лимфоциты, похожие на моноциты – «лимфомоноциты», встречаются при некоторых видах лейкомоидных реакций лимфоидного типа (болезнь Филатова-Пфейфера).

Кроме указанных изменений при тяжелых интоксикациях и лейкозах могут встречаться анизоцитоз лейкоцитов, увеличение числа и размеров нуклеол в бластных клетках, повышенная базофилия цитоплазмы, деформация контуров ядра (мостики, выросты, шипы, «барабанные палочки» и др.), отшнуровка от него отдельных фрагментов (фрагментация ядра); гипохроматоз – потеря ядрами способности нормально окрашиваться, при этом оно может сохранять четкие контуры (хроматинолиз), утрачивать их (кариолиз); пикноз (уплотнение структуры хроматина), рексис ядра (распад его на отдельные не связанные друг с другом части) и др.

ТИПОВЫЕ ВИДЫ НАРУШЕНИЙ И РЕАКТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СИСТЕМЫ ЛЕЙКОЦИТОВ

К типовым изменениям количества лейкоцитов в единице объема крови относятся лейкопения и лейкоцитозы. Они не являются самостоятельными заболеваниями, а представляют собой симптомы различных болезней, патологических процессов состояний, имеют определенное диагностическое значение.

ЛЕЙКОПЕНИИ

Лейкопения – это снижение количества лейкоцитов в единице объема крови менее $4 \times 10^9/\text{л}$.

Лейкопения бывает:

– абсолютная (уменьшение абсолютного числа отдельных видов лейкоцитов) и относительная (уменьшение процентного содержания отдельных видов лейкоцитов за счет увеличения других их видов);

– физиологическая и патологическая.

Физиологическая (конституциональная безвредная лейкопения) встречается в 2–12 % у практически здоровых людей европейской расы. У таких людей содержание лейкоцитов не превышает $2 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии признаков подавления лейкопоэза или иммунодефицита. Физиологической является перераспределительная лейкопения, возникающая при перемещении значительной части лейкоцитов в какие-либо участки сосудистого русла.

Патологические лейкопении бывают первичные (врожденные, наследственные) и вторичные (приобретенные).

К *первичным лейкопениям* (главным образом к нейтропениям) относятся лейкопении при синдромах «ленивых» лейкоцитов и Чедиака – Хигаси, а также семейные нейтропении, хроническая гранулематозная болезнь и др.

Вторичные лейкопении развиваются вследствие действия ионизирующего излучения, некоторых лекарственных средств (сульфаниламиды, барбитураты, левомецетин, циклофосфан и другие цитостатики) при длительном их приме-

нении. Они могут развиваться и при болезнях иммунной аутоагрессии, генерализованных инфекциях (брюшной тиф, паратиф, грипп, корь, гепатит), при кахексии и др.

В основе патогенеза лейкопении лежат следующие процессы:

– нарушение и/или угнетение лейкопоэза; это может быть связано с генетическим дефектом клеток лейкопоэза, расстройством его нейрогуморальной регуляции, недостатком компонентов, необходимых для лейкопоэза (дефицит белков, витамина В₁₂, фолиевой кислоты и др.), с длительным применением лекарственных средств (амидопирин и др.);

– чрезмерное разрушение лейкоцитов в сосудистом русле или органах гемопоэза (проникающая радиация, антилейкоцитарные антитела, токсические факторы);

– перераспределение лейкоцитов в сосудистом русле (носит временный характер); наблюдается при шоке, тяжёлой, длительной мышечной работе, развитии феномена «краевого стояния» лейкоцитов (рожа, флегмона), при выходе большого количества лейкоцитов в ткани при их массовом повреждении (перитонит, плеврит, механическое повреждение мягких тканей);

– повышенная потеря лейкоцитов организмом наблюдается при хронической кровопотере, плазмо- и лимфорее (обширные ожоги, хронические гнойные процессы – остеомиелит, перитонит);

– гемодилюционная лейкопения (встречается редко), развивается при трансфузии большого объема плазмы крови или плазмозаменителей, а также при потоке жидкости из ткани в сосудистое русло (гипергликемия, гиперальдостеронизм).

При выраженной лейкопении снижается противоопухолевая и противoinфекционная резистентность, поскольку лейкоциты участвуют в реализации гуморального и клеточного звеньев иммунитета. В таких случаях часто отмечается генерализация септического процесса, инфицирование организма, могут развиваться новообразования.

Агранулоцитоз – клинико-гематологический синдром, характеризующийся уменьшением или даже исчезновением из крови гранулоцитов, лейкопенией и появлением инфекционных осложнений («агранулоцитарная ангина», стоматиты, некротическая энтеропатия, уросепсис и др.). Поскольку агранулоцитоз чётко не отличается от гранулоцитопении, клинически протекающей бессимптомно, условно за агранулоцитоз принимают состояние при котором содержание в крови гранулоцитов менее $0,75 \times 10^9/\text{л}$, а общего числа лейкоцитов – менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$.

Основными формами агранулоцитоза являются: миелотоксический и иммунный (гаптеновый).

Причинами *миелотоксического агранулоцитоза* являются цитостатические препараты, алиментарные факторы (употребление в пищу перезимовавших на полях злаков) а также все виды ионизирующего излучения, подавляющего клетки-предшественницы миелопоэза вплоть до стволовой клетки, в связи с чем в крови уменьшается число не только гранулоцитов, но и эритроцитов, агранулоцитов, тромбоцитов.

Причинами *иммунного агранулоцитоза* может являться необычная чувствительность организма к некоторым лекарствам (сульфаниламидам, амидопирину и его производным, барбитуратам и др.). При этом образуются антилейкоцитарные антитела. Они, фиксируясь на поверхности лейкоцитов, разрушают, главным образом, зрелые гранулоциты (иногда, и ранние стадии гранулопоэза). Как правило, при иммунном агранулоцитозе снижается содержание только лейкоцитов.

Панмиелофтиз (истощение костного мозга, «чахотка» костного мозга) – подавление всех функций костного мозга: эритро-, лейко- и тромбоцитопоэтической. При этом происходит тотальное опустошение костного мозга – в его пунктатах обнаруживаются лишь единичные ядерные элементы. В крови отмечаются нарастающая необратимая апластическая анемия гипо-, нормо- или ги-

перхромного характера, а также лейкопения с агранулоцитозом и тромбоцитопения.

ЛЕЙКОЦИТОЗЫ

Лейкоцитоз – состояние, характеризующееся увеличением числа лейкоцитов в единице объема крови выше нормы (более $9 \times 10^9/\text{л}$). Число лейкоцитов в крови не постоянно и зависит от функционального состояния организма. Оно возрастает во второй половине дня и снижается утром, возрастает в горизонтальном и уменьшается в вертикальном положении тела.

Лейкоцитозы бывают физиологические и патологические, абсолютные и относительные.

Физиологический лейкоцитоз наблюдается у здоровых новорожденных, при беременности, при физической нагрузке («миогенный»), пищеварении («пищеварительный»), при психических переживаниях («эмоциональный»), при смене часовых полюсов («акклиматизационный»). В большинстве случаев физиологический лейкоцитоз носит перераспределительный характер.

Патологические лейкоцитозы имеют различную этиологию и встречаются при различных патологических процессах и заболеваниях. Они всегда вторичны по отношению к первичному заболеванию и не постоянны.

Абсолютный лейкоцитоз проявляется увеличением абсолютного числа отдельных видов лейкоцитов, **относительный** – увеличением их процентного содержания за счет уменьшения других видов лейкоцитов.

Установлено несколько механизмов развития лейкоцитозов.

1. Усиление нормального лейкопоэза под влиянием лейкопоэтинов (истинные, абсолютные лейкоцитозы). Это бывает при инфекциях, гнойно-септических процессах, при асептическом воспалении (аллергические реакции, аутоиммунные болезни, ожог, отморожение, травма, инфаркт миокарда), кровотечениях, отравлениях, при облучении.

2. Перераспределение лейкоцитов в сосудистом русле (ложные, относительные лейкоцитозы). Может наблюдаться при травматическом, анафилакти-

ческом шоке (увеличивается число лейкоцитов в крови микрососудов легких, печени, стенках кишечника), значительной физической нагрузке, при скоплении большого числа зрелых лейкоцитов в каком-либо органе и отсутствии признаков гиперплазии лейкопоэтической ткани, сохранении нормального числа лейкоцитов в крови. Это явление носит временный характер и не сопровождается увеличением молодых форм лейкоцитов.

3. Гиперпродукция лейкоцитов при опухолевом поражении гемопоэтической ткани (лейкозах) является результатом увеличения общего числа лейкоцитов за счет активации пролиферации опухолевых клеток и стимуляции деления и созревания нормальных лейкоцитов вследствие появления в организме опухолевых антигенов.

4. Гемоконцентрация. Её обуславливает гипогидратация организма с развитием гиповолемии (повторная рвота, диарея, полиурия). При общем нормальном количестве лейкоцитов содержание их в единице объема крови увеличено; повышено также и количество других форменных элементов крови.

При лейкоцитозах изменяется не только общее число лейкоцитов но и лейкоцитарная формула.

По морфологическим признакам различают нейтрофильный, эозинофильный, базофильный лейкоцитозы, лимфоцитоз и моноцитоз.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ВИДОВ ЛЕЙКОЦИТОВ, ИХ РОЛЬ ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ

Самая большая группа лейкоцитов – нейтрофилы (50–75%). Продолжительность их жизни около 15 дней. В их жизни выделяются три периода:

1. Жизнь в костном мозге (митотическая и постмитотическая фазы); это особый резерв, численно превосходящий количество циркулирующих нейтрофилов в 90 раз. По «требованию» организма они выбрасываются в кровь.

2. Жизнь в крови (миграционная фаза); в ней циркулирует не более 1% имеющихся в организме нейтрофилов.

3. Жизнь в тканях (тканевая фаза) – здесь сосредоточена основная масса этих клеток.

Основная функция нейтрофилов заключается в защите организма от инфекции, от всего чужеродного и того, что отжило свой век. Этот процесс включает хемотаксис, фагоцитоз и уничтожение микроорганизмов ("пограничники").

Нейтрофилы являются наиболее мощными из всех лейкоцитов ферментообразователями. Они:

- секретируют в окружающую среду лизосомные катионные белки и гистоны; продуцируют интерферон, осуществляя тем самым противовирусное действие;

- синтезируют фермент ацил-оксиацилгидролазу, разрушающую липид А
- компонент эндотоксинов грамотрицательной микрофлоры;

- участвуют в процессах гемостаза, входят в состав белого тромба, выделяют прекалликреин и фактор активации тромбоцитов, способствуют включению последних в этот процесс;

- транспортируют витамин В₁₂, связывают белок; его концентрация в сыворотке повышается при миелолейкозах и снижается при нейтропении;

- вырабатывают нейтрофильный кейлон, ингибирующий их собственную пролиферацию, поэтому их гибель в очаге воспаления в определенной степени стимулирует и повышение их продукции в костном мозге;

- являются важнейшими микрофагами, очищают очаг воспаления, от микробов и продуктов распада;

- выходят в большом количестве из костного мозга в периферическую кровь под влиянием медиаторов воспаления – ИЛ-1; ИЛ-8; ФНО-α; КСФ; это касается не только зрелых но и более молодых нейтрофилов. Последние не содержат полного набора ферментов и других биологически активных веществ, обладают сравнительно меньшими локомоторными способностями. Поэтому глубокое омоложение популяции нейтрофилов снижает их функциональную

активность, в связи с чем гиперрегенеративные сдвиги влево являются прогностически неблагоприятными.

Для большинства инфекций, в особенности кокковых (стрепто- и стафилококковое воспаление – фурункул, карбункул, крупозная пневмония, менингит, острый аппендицит и др.) характерен **нейтрофильный лейкоцитоз (нейтрофилия)**. Он развивается также при раковых метастазах в костный мозг, при инфаркте миокарда, острой кровопотере и др. Эта патология может сопровождаться ядерными сдвигами лейкоцитарной формулы.

Различают следующие разновидности нейтрофильного лейкоцитоза.

1. Без ядерного сдвига – увеличение в крови количества зрелых сегментоядерных нейтрофилов на фоне общего лейкоцитоза.

2. Сдвиг лейкоцитарной формулы влево – наличие в крови несегментированных форм нейтрофилов (миелоцитов, метамиелоцитов), увеличение процентного содержания палочкоядерных нейтрофилов. Он бывает следующих видов:

– регенеративный – на фоне абсолютной нейтрофилии и увеличения процентного содержания палочкоядерных клеток обнаруживаются метамиелоциты при сохранении между формами нормального процентного соотношения. Патологические формы нейтрофилов отсутствуют. Прогноз благоприятный, отражает высокий уровень резистентности организма. Возникает при гнойно-септических процессах;

– гиперрегенеративный – высокий лейкоцитоз ($\approx 30-50 \times 10^9$), абсолютная нейтрофилия, высокое процентное содержание миелоцитов, метамиелоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, наличие патологических форм нейтрофилов. Лейкоцитарная формула не сбалансирована. Крайняя степень напряжения гранулопоза, неблагоприятный прогностический признак, указывающий на возможность септических состояний, развитие эндотоксемии, ДВС-синдрома. Гиперрегенеративный сдвиг, обнаруживаемый при лейкомоидных реакциях миелоидного типа называется **лейкемоидным гиперрегенеративным сдвигом**. В

крови – миелобласты (неопухолевые), значительное содержание миелоцитов, промиелоцитов. Опасен последующим развитием костномозговой недостаточности. При хронических миелолейкозах в стадии обострения наблюдается **лейкемический гиперрегенеративный сдвиг**. При этом миелобласты и клетки гранулоцитопоза являются атипичными (лейкозными). Содержание лейкоцитов может достигать $100 \cdot 10^9/\text{л}$ и более.

– гипорегенеративный (простой) – небольшое увеличение палочкоядерных нейтрофилов (до 10%), отсутствие миелоцитов и метаиелоцитов, умеренный нейтрофильный лейкоцитоз. Наблюдается при легком течении воспаления и интоксикации;

– дегенеративный – увеличение числа палочкоядерных нейтрофилов, их патологических форм при отсутствии миелоцитов и метаиелоцитов, абсолютная нейтропения или нормальное содержание нейтрофилов отражает угнетение гранулоцитопоза после предшествующей его стимуляции. Прогностический неблагоприятный признак;

– регенеративно-дегенеративный – нарастание числа палочкоядерных нейтрофилов, метаиелоцитов с признаками дегенерации, абсолютная нейтрофилия. Наличие в крови дегенеративных форм нейтрофилов. Показатель угнетения функции костного мозга, прогностически неблагоприятный признак.

3. Сдвиг лейкоцитарной формулы вправо – на фоне лейкопении и абсолютной нейтропении в крови появляются гигантские полисегментоядерные нейтрофилы при уменьшении их несегментированных форм. Указывает на первичное угнетение гранулопоза (лучевая болезнь, цинга, болезнь Аддисона – Бирмера). Проявляется анемией, гранулоцитопенией, тромбоцитопенией, неблагоприятный прогностический признак.

Описанные сдвиги лейкоцитарной формулы влево могут представлять собой последовательные стадии в динамике развития инфекции (чаще гнойной) у одного больного от возрастающей стимуляции гранулопоза (очаговое поражение) до последующего истощения ресурсов регенерации и перехода в деге-

нерацию (сепсис).

Сдвиг лейкоцитарной формулы характеризуется индексом ядерного сдвига (ИЯС) – отношением суммы всех несегментированных нейтрофилов (миелоцитов, метамиелоцитов, палочкоядерных) к количеству сегментоядерных клеток (индекс Боброва).

$$\text{ИЯС} = \frac{\text{Миелоциты} + \text{Метамиелоциты} + \text{Палочкоядерные}(\%)}{\text{Сегментоядерные}(\%)}$$

В норме ИЯС равен 0,05–0,1. При регенеративных сдвигах индекс увеличивается до 0,9 и выше; при гиперрегенеративном сдвиге он возрастает до 1–2. При сдвиге вправо – ИЯС менее 0,06.

Состояние, при котором абсолютное число нейтрофилов менее 2000 в 1 мкл крови – нейтропения. По числу нейтрофилов и риску возникновения инфекций различают нейтропении: легкую – (1000–2000) в 1 мкл; средней тяжести – (500–1000) в 1 мкл; тяжелую – 500 в 1 мкл. Тяжелая острая нейтропения представляет опасность для жизни. Она может быть селективной (когда количество других лейкоцитов не изменяется) или как проявление панцитопении – дефицита всех форменных элементов крови.

Селективная нейтропения бывает врожденной, наследственной и приобретенной.

К врожденным, наследственным, формам нейтропении относятся:

– младенческий агранулоцитоз (синдром Костанна), связанный с аутосомно-рецессивной мутацией, обуславливающей утрату чувствительности промиелоцитов к дальнейшему действию КСФ; характеризуется микроцефалией, задержкой психического развития, низкорослостью, повышенным риском миелолейкоза;

– врожденная циклическая нейтропения, наследуемая аутосомно-доминантно, проявляется периодически – один раз в 3–5 недель;

– доброкачественная этническая семейная нейтропения; встречается у выходцев из Ближнего и Среднего Востока, у негроидов;

– нейтропения, описанная в раннем детстве при рецидивирующих ин-

фекциях; характеризуется появлением двуядерных нейтрофилов.

Приобретенная нейтропения обуславливается угнетением процесса продуцирования нейтрофилов, ускорением их гибели, выраженной маргинацией и эмиграцией этих клеток; бывает при инфекциях (вирусные гепатиты, инфекционный мононуклеоз, краснуха, грипп, ОРВИ, ВИЧ-инфекция, коклюш, брюшной тиф, лейшманиоз и др.).

При длительно протекающей инфекции (стрептококковой, туберкулезной, менингококковой) может развиваться «нейтропения истощения». Это неблагоприятный прогностический признак.

К нейтропении могут привести также аутоаллергия к нейтрофильным антигенам (системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др.), изоиммунный конфликт матери и плода по антигенам нейтрофилов, токсическое поражение нейтрофилов лекарственными средствами (сульфаниламиды – бисептол, некоторые антибиотики, амидопирин, аминазин и др.), а также отравление миелотоксическими лизосомальными токсинами тканевого происхождения (алиментарная токсическая алейкия) и другие факторы.

Количество **эозинофилов** в соответствии с лейкоцитарной формулой составляет 2–5%. Они функционируют главным образом в тканях; их соотношение в крови и численность в тканях 1:100.

Процесс продуцирования эозинофилов и их выхода в кровь стимулируются цитокинами ИЛ-5 и ИЛ-3. Гранулы эозинофилов человека содержат:

- миелопероксидазу (оказывает токсическое действие на паразитов);
- катионные белки, в частности, эозинофильный катионный белок (не обладает бактерицидной активностью, но способствует сокращению гладких мышц); является основным белком эозинофилов, оказывает паразитоцидное действие;
- β -глюкоронидазу; кислую β -глицерофосфатазу;
- противовоспалительные медиаторы (снижают интенсивность гиперергического воспаления и аллергии); фосфатазы (разрушают фактор активации тромбоцитов); гистаминазу (инактивирует гистамин); арилсульфатазу (разрушает лейкотриены) и др.

Эозинофилы способны к хемотаксису и фагоцитозу. Их фагоцитарная активность проявляется в отношении иммунных комплексов и паразитов, они играют защитную роль в противогельминтном иммунитете. Эозинофильная пероксидаза оказывает цитотоксическое действие на гельминтов.

Кроме того, эозинофилы выбрасывают плазминоген, тем самым, участвуя в процессе фибринолиза.

Увеличение в крови относительного содержания эозинофилов (выше 5%) или абсолютное их содержание более $0,45 \times 10^9/\text{л}$ – **эозинофилия**. Значительный эозинофильный лейкоцитоз (выше 15–20%, абсолютное число выше $1,5 \times 10^9/\text{л}$) называется большой эозинофилией.

Эозинофилия развивается при следующих состояниях:

– аллергических процессах (бронхиальная астма, сенная лихорадка, поллинозы, атонический дерматит, отек Квинке, крапивница, лекарственный анафилактический синдром);

– паразитарных и глистных заболеваниях (трихинеллез, аскаридоз, эхинококкоз, дифиллоботриоз, цистицеркоз, лямблиоз, чесотка, филяриатозы);

– инфекциях – период реконвалесценции – «розовая заря выздоровления» (скарлатина, болезнь кошачьих царапин, безлихорадочные формы туберкулеза, тонзиллогенная инфекция);

– иммунопатологических заболеваниях (грибковый аллергический альвеолит, бронхолегочный аспергиллёз, отравление лизолом и другие астмаподобные синдромы, развивающиеся в ответ на пенициллин, сульфаниламиды и другие медикаменты, буллёзная пузырчатка, ревматоидный артрит);

– иммунодефицитных состояниях (изолированный дефицит IgA, пневмоцистная пневмония, кокцидиомикоз);

– эндокринопатиях (первичный гипокортицизм, болезнь Аддисона, пангипопитуитаризм);

– хронических кожных болезнях (псориаз, ихтиоз, разноцветный лишай, рецидивирующий гранулематозный дерматит);

- лейкозах и других неоплазмах (см. раздел. 4.5);
- изолированной семейной эозинофилии и наследственном мастоцитозе.

Состояние, при котором снижается относительное содержание эозинофилов в крови (ниже 2%) или их абсолютное число менее чем $0,09 \times 10^9/\text{л}$ – **эозинопения**. Полное отсутствие эозинофилов называется **анэозинофилией**. Эозинопения и анэозинофилия бывает при агранулоцитозе (на фоне нейтропении), при сепсисе, в начале развития острых инфекционных заболеваний. Снижение числа эозинофилов при нарастающем лейкоцитозе указывает на обострение процесса, анэозинофилия с лимфопенией является неблагоприятным признаком.

На долю **базофилов** приходится 0–1% в лейкоцитарной формуле. Они, как и эозинофилы, выполняют дезинтоксикационную функцию. Первичные гранулы базофилов крупные, окружены мембраной, идентичной плазматической мембране. Мембрана гранул, как и плазматическая мембрана базофилов обладает высокой активностью фосфолипаз и липооксигеназы, поэтому базофилы являются важным источником лейкотриенов (лейкотриен B_4 продуцируется только базофилами). Гранулы базофилов содержат пероксидазу, гепарин и другие кислые сульфатированные гликозаминогликаны; гистамин, калликреин, фактор хемотаксиса эозинофилов, фактор активации тромбоцитов. Гепарин базофилов препятствует свёртыванию крови в очаге воспаления, а гистамин расширяет капилляры, способствуя рассасыванию и заживлению.

Базофилия может быть относительной и абсолютной. Относительная базофилия – увеличение в крови относительного содержания базофилов (более 1% всех белых клеток). Абсолютная базофилия – состояние, при котором в крови обнаруживается более $0,15 \times 10^9/\text{л}$ базофилов.

Базофилия бывает при анафилактических, аллергических реакциях, при аутоиммунных заболеваниях (неспецифический язвенный колит, коллагенозы), некоторых гельминтозах (анкилостомидоз); ряде аутоиммунных эндокринопатий (микседема, тиреоидит, сахарный диабет первого типа), миелопролиферативных болезнях (эритремия, тромбоцитемия, миелоидная метаплазия, хрони-

ческий миелолейкоз), гемофилии, пролиферативной фазе острого воспаления, вирусных заболеваний (ветрянка, грипп), хронических инфекциях (туберкулез), дефиците железа в организме, при раке. Она может быть и у здоровых женщин в период лактации и в начале менструации, и у лиц, перенесших спленэктомию. Отсутствие базофилов в периферической крови (абазофилия) – зарядное явление, не отклонение от нормы.

Моноциты имеют общую с гранулоцитами предшественницу (КОЕ – ГМ), а также предшественницу только моноцитарного ростка (КОЕ – М). Моноциты после выхода из костного мозга циркулируют в кровотоке в течение 20–40 часов, затем уходят в ткани, где происходит их окончательная специализация.

Выйдя из кровяного русла, они не возвращаются в циркуляцию. Поступившие из кровяного русла в ткани моноциты представляют собой макрофаги (гистиоциты соединительной ткани, купферовские клетки печени, альвеолярные макрофаги, свободные и фиксированные макрофаги селезёнки, костного мозга, лимфоузлов, перитонеальные макрофаги, плевральные макрофаги, остеокласт, клетки микроглии нервной системы). В тканях длительность их жизни колеблется от нескольких месяцев до нескольких лет.

Моноциты способны к амёбовидному движению и фагоцитозу. Они фагоцитируют остатки собственных погибших клеток, малярийные плазмодии, различные микроорганизмы и грибы, а также пораженные вирусами и стареющие собственные клетки, в том числе и форменные элементы крови; очищают очаг воспаления, подготавливая его для репарации («дворники организма»). Однако в крови *in vivo* они практически не осуществляют фагоцитарные функции. Кроме фагоцитоза, моноциты выполняют секреторную и синтетическую функцию. Они синтезируют и выделяют ряд «медиаторов» воспаления: интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6), интерферон- α , ФНО- α , факторы ангиогенеза, роста фибробластов, ряд прокоагулянтов, белков системы комплемента и др.

Увеличение количества моноцитов в крови: относительное (более 8%, а

для детей раннего возраста выше 10%) или абсолютное (выше $0,800 \times 10^9/\text{л}$ – у детей, $0,720 \times 10^9/\text{л}$ – у взрослых) – **моноцитоз**. Основными этиологическими факторами моноцитоза являются:

– бактериемия и инфекционное воспаление, вызванное возбудителями, фагоцитируемыми, главным образом, моноцитами (микобактериоз, бруцеллез, сифилис, брюшной тиф, сап, протозойные инфекции – амебиаз, лейшманиоз, токсоплазмоз; оспа, сыпной тиф, корь, малярия);

– диссеминированный туберкулез, проказа.

С лимфомоноцитарной реакцией протекают сифилис, туберкулез, гистоплазмоз, малярия, трипаносомозы (сонная болезнь).

Неинфекционными причинами моноцитоза являются: неспецифический язвенный колит, хронический гранулематозный колит, некоторые формы аутоиммунного тиреоидита, иммунопатологического цирроза печени. С моноцитозом протекают ряд гемобластозов (хронический миелолейкоз, лимфогранулематоз, острый миелоидный лейкоз подтипов M_4 и M_5). Моноцитоз имеет место при врожденной нейтропении, состоянии регенерации костного мозга после его подавления, а также при действии некоторых лекарственных препаратов.

Уменьшение в крови процентного содержания или абсолютного числа моноцитов – моноцитопении. Они бывают при всех заболеваниях и синдромах, при которых происходит депрессия миелоидного ростка кроветворения (лучевая болезнь, агранулоцитоз, сепсис и т.п.). Транзиторная моноцитопения сопровождается глубокими лейкоидными сдвигами в картине крови. Наследственные или приобретенные стойкие моноцитозы не описаны.

Лимфоциты – главные клетки иммунной системы. Они координируют и осуществляют иммунный ответ за счет продуцирования воспалительных цитокинов и антигенспецифических связывающих рецепторов, отвечают за формирование специфического иммунитета, осуществляют функцию иммунного надзора в организме, обеспечивают защиту от всего чужеродного, сохраняя генетическое постоянство внутренней среды. Лимфоциты – нефагоцитирующие

лейкоциты, не имеют ферментативно-рецепторного аппарата фагоцитоза, что используется для дифференцировки лимфоидных и миелоидных клеток-предшественниц.

Различают *B*-, *T*- и *NK* – лимфоциты. В периферической крови имеется сборная группа (нулевые – ни *T*-, ни *B*-лимфоциты), не имеющие признаков *T*- и *B*-лимфоцитов (незрелые лимфоциты, которые еще не коммитированы в *B*- или *T*- линию).

B-лимфоциты дифференцируются в костном мозге, являются предшественниками плазмоцитов – антителопродуцентов. Они отвечают за биосинтез антител. Популяция *B*-лимфоцитов сравнительно недолговечна. Эти клетки живут не более 10 дней (если не активируются).

B-лимфоциты, не подвергшиеся воздействию антигена и образующиеся в костном мозге иммунологически незрелы. Ранние стадии их дифференцировки характеризуются экспрессией фермента ТДТ (терминальная дезоксирибонуклеотидтрансфераза). Этот фермент отсутствует в нелимфоидных клетках, что используется для дифференциальной диагностики в практической гематологии.

К *B*-лимфоцитам относятся антителообразующие клетки плазматического ряда. После встречи с антигеном *B*-лимфоциты мигрируют в костный мозг, селезёнку, лимфатические узлы, где пролиферируют и трансформируются в плазматические клетки, которые являются продуцентами антител – иммуноглобулинов. Конечными их стадиями являются: плазмобласт, проплазмоцит, плазмоцит. Эти клетки продуцируют большое количество иммуноглобулиновых молекул строго определенной специфичности. Стимулированные *B*-лимфоциты становятся *B*-клетками долговременной памяти, сохраняют информацию о ранее встречавшемся антигене, быстро пролиферируют и при повторной встрече с известным антигеном продуцируют иммуноглобулины. *B*-лимфоциты осуществляют гуморальный иммунитет, участвуют во всех видах гиперчувствительности немедленного типа, во всех антителоопосредованных формах иммунитета (нейтрализация токсинов и вирусов, опсонизация при фагоцитозе и др.).

Они опосредуют аутоиммунные и аутоаллергические реакции, способность к которым передается сывороткой сенсibilизированного донора. Кроме того, *B*-лимфоциты способны «изготавливать» гомотела – иммунологические копии экзогенных и эндогенных биологически активных соединений, например, гормонов.

T-лимфоциты, образуются из стволовых клеток костного мозга, дифференцируются в тимусе в результате чего формируются зрелые функционально полноценные *T*-клетки, осуществляющие клеточный иммунитет. Важное значение в стимуляции их роста и созревания имеют цитокины ИЛ-2; ИЛ-3; ИЛ-4.

T-лимфоциты – долгоживущие клетки. Их индивидуальное существование может продолжаться до 20 лет и более. Большая часть из них не покидает тимуса, погибает там вследствие апоптоза (как и *B*-лимфоциты); останки их используются для синтеза других лимфоцитов. Апоптоз наступает в том случае, если в лимфоцитах не произошла перестройка генов рецепторов или, если они становятся аутореактивными. Некоторое количество *T*-лимфоцитов покидает тимус, и циркулирует по организму, переходя из лимфы и крови в ткани и обратно (рециркуляция). Они могут трансформироваться в иммунобласты. *T*-лимфоциты выполняют ряд функций: являются носителями иммунологической памяти, передавая ее *B*-лимфоцитам; вступают в реакции клеточного типа (отторжение трансплантата, реакции "трансплантат против хозяина", реакции гиперчувствительности замедленного типа); воздействуют на опухоли и клетки, инфицированные вирусами.

Выделяют следующие типы *T*-лимфоцитов:

– *T*-киллеры (обуславливают реакцию отторжения трансплантата и играют определенную роль в противоопухолевом иммунитете);

– *T*-хелперы (принимают участие во всех иммунных реакциях – гуморальных и клеточных – продуцируют различные цитокины, необходимые как для гуморального, так и клеточного иммунного ответа, т.е. являются «помощниками» в иммунных реакциях, но сами антител не образуют);

– Регуляторные *T*-лимфоциты (блокируют процесс продуцирования антител *B*-клетками, воздействуют на их рецепторы и препятствуют их контакту с антигенами);

– *NK* – лимфоциты (естественные киллеры) образуются в костном мозге из предшественников лимфоидных клеток; участвуют в неспецифической цитотоксичности по отношению к внутриклеточно расположенным патогенам; проявляют цитотоксичность без предварительной антигенной стимуляции; атакуют аномальные клетки (поврежденные клетки, клетки инфицируемые вирусом, раковые клетки); выделяют цитотоксические гранулы, способные убивать непосредственно или за счет антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности.

Состояние, характеризующееся увеличением количества лимфоцитов в крови – абсолютного (более $3000 \times 10^9/\text{л}$) или относительного (свыше 40%), – **лимфоцитоз**.

Физиологический лимфоцитоз наблюдается на 4–5-ый день после рождения (по количеству лимфоциты преобладают над гранулоцитами – «первый перекрест») и продолжается до 4–5 лет, когда происходит выравнивание относительного содержания лимфоцитов и нейтрофилов на уровне 40–45% («второй перекрест»).

Относительный лимфоцитоз может сохраняться до 8–10 лет. Он затягивается при железодефиците, рахите, гипотрофии. У дошкольников число лейкоцитов в норме не превышает $9000 \times 10^9/\text{л}$, у детей школьного возраста – $7200 \times 10^9/\text{л}$.

Патологический лимфоцитоз обуславливается иммунным ответом на инфекционный или неинфекционный антиген либо иммуностимулятор. Наблюдается при вирусных инфекциях (герпес, ветряная оспа, свинка, коклюш, опоясывающий лишай, вирусный гепатит и др.), а так же при невирусных (болезнь «кошачьих царапин» – доброкачественный лимфоретикулёз, листериоз, токсоплазмоз), а также при хронически протекающих инфекциях (туберкулёз, си-

филис), при некоторых эндокринопатиях (тиреозидизм, микседема, евнухоидизм, акромегалия), при неврастении и других заболеваниях центральной нервной системы, при алиментарной дистрофии. Лекарственные лимфоцитозы могут возникнуть при приеме ПАСКа, новарсенола, атофана и др. Относительный лимфоцитоз отмечается при брюшном тифе, гриппе, иммунном агранулоцитозе, преимущественно углеводном питании.

Состояние, при котором в периферической крови содержится менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$ лимфоцитов, – **лимфопения**. Если число лимфоцитов менее $1 \times 10^9/\text{л}$, говорят о выраженном иммунодефиците. Лимфопения развивается при угнетении лимфоцитопоэза, ускоренной гибели лимфоцитов, нарушении миграции или при сочетании этих факторов. Ограничение процессов образования лимфоцитов наступает чаще всего при дефиците белков, например, при голодании, в частности, при квашиоркоре. Снижение в крови содержания лимфоцитов ниже $1,2 \times 10^9/\text{л}$ считается абсолютным признаком дефицита белка в организме, если нет других причин лимфопении. Ограничение лимфопоэза бывает при костно-мозговой недостаточности, лучевом поражении, применении иммунодепрессантов, наследственных смешанных и *T*-клеточных иммунодефицитах, лимфогранулематозе, миелоидных лейкоидных реакциях, вызванных действием цитокинов. Ускоренная гибель лимфоцитов бывает при поражающих их инфекциях (лимфотропные вирусы – коревой, полиомиелитный, вирус иммунодефицита человека); при действии цитостатиков; действии антилимфоцитарных антител (коллагенозы); потеря лимфоцитов отмечается при свищах и дренировании грудного лимфатического протока, экссудативных энтеропатиях, тяжелой застойной сердечной недостаточности. Нарушение миграции лимфоцитов может наблюдаться при стрессе и гиперкортицизме, когда происходит переход их в ткани и усиливается апоптоз лимфоидных клеток.

ЛЕЙКОЗЫ. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Лейкоз – системное клональное неопластическое заболевание, при котором мутантный опухолевый клон исходит из родоначальных кроветворных кле-

ток, возникает первично в костном мозге; проявляется безудержной пролиферацией и омоложением кроветворных элементов с задержкой их созревания и метаплазией кроветворной ткани. («Формула» лейкоза: плюс рост, минус дифференцировка).

Лейкозы являются разновидностью гемобластозов – опухолевых заболеваний кроветворной ткани. Подтверждением опухолевой природы лейкозов служат опухолевая прогрессия, быстрое размножение клеток, их атипичное строение, инфильтрирующий рост, метастазирование, нарушение процессов обмена, кахексия и частая гибель организма.

Этиология лейкозов аналогична таковой большинства злокачественных новообразований. В их развитии определенную роль играют генетические, иммунологические, средовые факторы. Патогенез лейкозов осуществляется по общим принципам, характерным для механизмов опухолевого роста, включает развитие анаплазии, гиперплазии, метаплазии, опухолевой прогрессии, паранеопластического синдрома. При лейкозах происходит пролиферация атипичного клона гемопоэтических клеток, у которых подавлена способность к дифференцировке и превращению в нормальные клетки. Они проявляют тенденцию к экспансии и замещению нормальных миелоидных и лимфоидных линий. Лейкозный клон продуцирует цитокины, угнетающие пролиферацию нормальных стволовых клеток. Разрастающиеся опухолевые клетки инфильтрируют костный мозг, приводя его к функциональной аплазии. При одновременном поражении факультативных органов кроветворения (селезёнки, лимфатических узлов) значительно ограничиваются возможности нормального гемопоэза, нарушаются и подавляются нормальные функции эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, что способствует развитию инфекции, геморрагий, анемий.

Лейкозные клетки не тождественны бластным и более зрелым элементам, присутствующим в процессе нормального кроветворения. У этих патологических, опухолевых клеток удлиняется срок жизни, уменьшается элиминация на периферии, а самое главное они отличаются гистохимическими, иммунофено-

типическими особенностями и в большинстве своем хромосомными аномалиями. Последние играют роль центрального звена патогенеза лейкозов, так как соматические мутации приводят к гиперэкспрессии онкогенов и/или делеции антионкогенов (прил. 2).

При лейкозах опухолевая прогрессия отличается рядом следующих особенностей (А.И. Воробьев, 2002):

- трансформация из моноклональной формы в поликлональную;
- угнетение нормального кроветворения всех ростков или избирательно-гранулоцитарного, эритроцитарного или тромбоцитарного;
- появление экстрamedулярных метастазов в коже, почках, печени, мозговых оболочках и т.д., отражающих появление новых субклонов;
- наличие бластного криза при хронических формах, т.е. смены дифференцированных клеток бластами;
- нарастание клеточного атипизма (изменение ядра и цитоплазмы бластных клеток – вместо круглых ядер появляются ядра неправильной формы, увеличивается площадь ядра и цитоплазмы);
- утрата ферментативной специфичности;
- переход от лейкопении к лейкоцитозу;
- формирование устойчивости к антибластому лечению, возникающей при его применении скачкообразно или постепенно.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕЙКОЗОВ¹

В основу классификации лейкозов положены следующие принципы:

- гисто (cito) генез опухолевых клеток (их гистогенетическая характеристика);
- степень дифференцировки (зрелости) лейкозных клеток и характер течения лейкоза;

По гистогенетической характеристике лейкозных клеток выделяются (МКБ-10):

¹ Приводятся основные классификации и наиболее распространенные виды лейкозов

– злокачественные иммунопролиферативные болезни (неоплазмы из клеток лимфоидной линии), к которым относят: плазмоклеточный, острый лимфобластный, хронический лимфоцитарный, пролимфоцитарный, волосатоклеточный (редкий) лейкозы и другие.²

– неоплазмы из клеток миелоидной линии (миелопролиферативные болезни – синдромы, общим признаком которых является пролиферация миелоидного ростка): хронический миелоидный лейкоз, промиелоцитарный, хронические миеломоноцитарный и моноцитарный лейкозы, хроническая эритремия, эссенциальная тромбоцитемия и др.²

По степени дифференцировки (зрелости) лейкозных клеток различают острые и хронические лейкозы.

Острые лейкозы представляют собой гетерогенную группу опухолевых заболеваний системы крови, субстратом которых являются молодые незрелые кроветворные клетки, вытесняющие нормальные элементы. Все острые лейкозы возникают из одной мутировавшей кроветворной клетки. В результате повреждения в генетическом материале клоногенной кроветворной клетки нарушается контроль за клеточным циклом, изменяются процессы транскрипции и продукции ряда ключевых белков. Вследствие бесконтрольной пролиферации и отсутствия дифференцировки накапливаются патологические клетки. Лейкозные клетки несут на своей поверхности маркёры, характеризующие определенные этапы дифференцировки нормальных гемопоэтических клеток; на нормальных клетках гемопоэза не определяется аберрантная экспрессия антигенов; существует группа острых лейкозов, клетки которых несут маркёры разных линий кроветворения (миело- и лимфопоэза), а в период ремиссии обнаруживаются клетки с характерным лейкоэмическим иммунофено- или генотипом.

Существует несколько классификаций острых лейкозов. В клинической практике часто руководствуются классификацией острых лейкозов, разработанной группой гематологов Франции, США, Великобритании – FAB (ФАБ), осно-

² Представленный перечень лейкозов – выборка из общего списка ВОЗ

ванной на цитологической характеристике доминирующей популяции бластов с учетом цитохимических реакций и ультраструктуры лейкозных клеток. Ряд вариантов острых миелолейкозов выделены ВОЗ (1999). А.И. Воробьев (2000) вносит поправки к указанным классификациям. Сравнительная их характеристика приведена в таблице 6 (приложение).

Европейская группа иммунологов предложила иммунологическую классификацию острых лейкозов (EGIL, 1995), в основе которой лежит характеристика каждого этапа дифференцировки клеток-предшественниц гемопоэза по наличию на их мембране определенного набора антигенов дифференцировки – СД (cluster of differentiation – кластер дифференцировки).

К антигенам, выявляющимся на клетках лимфоидной линии относятся *CD1 – CD5, CD7 – CD10, CD20, CD22, CD23, CD53, CD57*, миелоидной – *CD11, CD13 – CD15, CD33, CD36, CD41, CD42, CD65, HLA-DR*, стволово-клеточный антигенный маркер *CD34*.

При острых лейкозах субстрат опухоли составляют бластные клетки, представляющие собой результат неопластической моноклональной пролиферации стволовых гемопоэтических клеток; в костном мозге обнаруживается более 30% лейкозных бластов, они по численности преобладают и в периферической крови, характерна полная задержка созревания, отсутствуют или значительно уменьшены созревающие и дифференцированные формы лейкоцитов (лейкемический провал – *hiatus leucemicus*, особенно выраженный при остром миелоидном лейкозе). Резко падает содержание *Hb*, развиваются необратимая анемия и геморрагический диатез (нарушение гемопоэза уже в начале заболевания) – рис.9.

В развитии острых лейкозов различают следующие стадии: дебют (атаку), ремиссию, рецидив, терминальную стадию, выздоровление (состояние полной ремиссии на протяжении 5 лет и более).

При хронических лейкозах частично задерживается созревание клеток, субстрат опухоли составляют созревающие и зрелые клетки, которые в основ-

ном и обнаруживаются в периферической крови, анемия в большинстве случаев развивается по мере прогрессирования заболевания. Более медленное течение хронических лейкозов прогностически не оказывается более благоприятно. Во многих случаях острые лейкозы успешно лечатся, в то время как хронические оказываются резистентными к терапии.

Острые и хронические лейкозы развиваются на разной клональной и неидентичной мутационной основе (Приложение). Острый лейкоз с течением времени не переходит в хронический, поскольку утраченную раннее способность к дифференцировке неопластический клон вновь не приобретает. Однако хронический лейкоз может трансформироваться в острый.

По количеству лейкоцитов в периферической крови, на той или иной стадии течения лейкозы характеризуют как:

- лейкемические (резкое увеличение количества лейкоцитов – свыше $100,0 \cdot 10^9/\text{л}$ и выше);
- сублейкемические (увеличение числа лейкоцитов до $100,0 \cdot 10^9/\text{л}$);
- алейкемические (число лейкоцитов не изменяется);
- лейкопенические (число лейкоцитов уменьшается ниже $4 \cdot 10^9/\text{л}$);

ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ (ОЛЛ)

ОЛЛ – опухоль, развивающаяся из клетки-предшественницы лимфопоэза. У взрослых она бывает редко; в детском возрасте составляет 80% всех форм лейкозов. Пик заболеваемости приходится на возраст 4–5 лет. Заболевают чаще дети с иммунологической недостаточностью, с хромосомными аномалиями.

Различают (по FAB, 1976) 3 морфологических варианта ОЛЛ – L_1 , L_2 , L_3 , дифференциальным признаком которых является размер, форма ядер, структура ядерного хроматина, степень выраженности нуклеол, ядерно-плазматические соотношения, вакуолизация цитоплазмы лейкемических клеток. В соответствии с иммунологической классификацией (Приложение) различают по 4 варианта

T-ОЛЛ и *B-линейных ОЛЛ*. Лейкозные лимфобласты вытесняют миелоидные элементы из костного мозга и замещают их в периферической крови. Обнаруживаются бластные клетки с аномальным кариотипом (анэуплоидия, изменение структуры хромосом). Наиболее важной аномалией является транслокация $t(9;22)$ – филадельфийская хромосома, первоначально описанная как характерная для хронического миелолейкоза. Бласты с такой аномалией встречаются у 5% больных ОЛЛ детей и 30% взрослых. Для пациентов, бласты которых несут подобную транслокацию прогноз неблагоприятный.

В картине крови при ОЛЛ отмечаются анемия, тромбоцитопения, гранулоцитопения, лимфобласты $L_1 - L_3$ морфологических типов; значительно снижено содержание дифференцированных лимфоцитов – абсолютная лимфопения. При низком уровне лейкоцитов не всегда выявляются бласты. Только исследование костного мозга может подтвердить диагноз ОЛЛ. Кроме того, в его клинической картине присутствуют анемический, геморрагический, инфекционно-септический синдромы, паранеопластические симптомы, обусловленные цитокинами, выделяемыми клетками иммунной системы, лейкозными бластами (анорексия, исхудание, остеопороз, костные боли). Обнаруживаются также лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, менингеальные явления, нейролейкемия. Наиболее прогностически благоприятна форма L_1 , менее – L_3 ; при L_2 прогноз промежуточный, вероятность стойкой ремиссии 50%.

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ (ХЛЛ)

ХЛЛ (прил.1, рис. 11) подразделяется на *B-* (85% случаев) и *T-*формы и является генетически обусловленной опухолью иммунокомпетентной системы, её периферических органов, относится к лимфомам (классификация ВОЗ, 1995). При развитии данного заболевания на уровне предшественницы *B*-клетки происходит хромосомная aberrация, приводящая к трисомии 12-й хромосомы или структурным нарушениям 6-й, 11-й, 13-й или 14-й хромосом. При этом патологические клетки дифференцируются и превращаются в рециркулирующие *B*-клетки. Их нормальными клеточными аналогами являются длительно живущие,

иммунологически ареактивные, митотически пассивные В-клетки. В результате последующего деления генетически нестабильных лимфоцитов могут появиться их новые мутации и биологические свойства, т.е. субклоны лейкозных клеток, что клинически выражается интоксикацией организма. При этом характерно резкое снижение или извращение гуморального иммунитета, что проявляется снижением содержания в крови иммуноглобулинов, способности к выработке антител и интерферона, а также уменьшением сопротивляемости к бактериальным и вирусным инфекциям. Кроме того, лимфоциты отличаются дефектностью иммунологического ответа, снижается их способность к бласттрансформации, появляются извращенные иммунологические реакции, аутоиммунные осложнения, частые инфекционные осложнения, повторные инфекции, отличающиеся затяжным тяжелым течением. В периферической крови возрастает содержание лимфоцитов (до 80–90%) с наличием молодых форм (пролимфоциты, иногда лимфобласты). Характерно обнаружение в препарате раздавленных при приготовлении мазка неполноценных лимфоцитов (расплывчатые пятна, остатки ядерного хроматина), обозначаемых как тельца (тени) Боткина – Гумпрехта – Клейна. Они свидетельствуют о повышенной хрупкости лимфоцитов. Количество лейкоцитов при лейкемической форме достигает $100,0 \times 10^9/\text{л}$ и более. По мере развития заболевания прогрессируют анемия и тромбоцитопения, повышается СОЭ. В механизме развития анемии при ХЛЛ существенную роль играют аутоиммунный гемолиз эритроцитов и тромбоцитов, сокращение срока их жизни, связанное с повреждающим действием увеличенной селезенки и отсутствием компенсаторной реакции в ответ на преждевременную гибель эритроцитов в виде повышенной эритропоэтической активности костного мозга.

В терминальной стадии ХЛЛ резко нарастает число бластных клеток в костном мозге (более 30%) и в крови, возникают тяжелые инфекционные осложнения.

При гистохимических исследованиях выявляются положительная PAS-реакция (на гликоген) в виде гранул, отрицательная реакция на миэлопероксидазу.

Цитогенетическими маркерами при данном заболевании служат делеция длинного плеча хромосомы 13 (13q), делеция длинного плеча хромосомы 11 (11q), трисомия по 12-й хромосоме, удлинение длинного плеча 14-й хромосомы (14q).

Характерен иммунофенотип – *CD5*, *CD19*, *CD20*, *CD23*, *CD24*, иногда *CD10*, а основным морфологическим субстратом хронического В-лимфолейкоза – *CD5* (положительные В-лимфоциты).

Выделяют следующие основные клинические формы ХЛЛ (А.И.Воробьёв, 2002):

– доброкачественная – выявляется медленно, лимфоузлы и селезёнка увеличены незначительно, их размеры с годами не меняются, характерен очаговый рост опухоли в костном мозге; достоверных сведений о превращении этой формы в злокачественную нет;

– прогрессирующая – несмотря на хорошее самочувствие размеры лимфатических узлов и лейкоцитоз нарастают, узлы мягкие, селезёнка увеличивается; путем трепанобиопсии обнаруживается диффузный рост опухоли в костном мозге; перерождается в злокачественную форму в 1–3% случаев;

– опухолевая – характерны большие, образующие плотные конгломераты лимфатические узлы – шейные, подмышечные; лейкоцитоз невысокий (до $50,0 \times 10^9/\text{л}$), нарастает в течение недель или месяцев, в мазках костного мозга выявляется опухоль, представленная зрелыми лимфоцитами, в лимфатических узлах – диффузное разрастание однотипных клеток со светлыми ядрами; в отпечатках лимфоузлов субстрат опухоли представлен лимфоидными клетками типа пролимфоцитов.

– пролимфоцитарная – в периферической крови выявляется абсолютный лимфоцитоз, преобладают пролимфоциты, селезёнка увеличена, лимфоаденопатия умеренная.

ОСТРЫЙ МИЕЛОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ (ОМЛ)

ОМЛ представляет собой опухоль, исходящую из миелоидной стволовой клетки и клетки предшественницы миелопоэза, состоящую главным образом из

родоначальных элементов гранулоцитарного ряда – миелобластов, в значительной степени утративших способность к дифференцировке. Различные типы ОМЛ (см. табл. 4) отличаются по степени утраты способности к дифференцировке и по характеру пролиферирующих лейкозных «бластов», но они сходны по закономерностям своего развития.

ОМЛ часто развивается на почве предшествующих миелопролиферативных заболеваний – болезни Вакеза, миелодиспластических рефрактерных анемий с сидеробластами.

В этом случае в костном мозге обнаруживаются «бласты» с хромосомными аномалиями – делецией длинного плеча 5-ой хромосомы или моносомией по 7-ой хромосоме. Эти аномалии приводят к гиперпродукции клеточных протонкогенов и подавлению антионкогенов. Сидеробласты имеют вокруг ядра железосодержащие включения, окрашиваемые берлинской лазурью («кольцевые сидеробласты»).

В периферической крови – панцитопения, анемия с мегалобластическими и гипохромными красными клетками, резистентными как к железу, так и к микроэлементам и фолиевой кислоте, лейкозные бласты присутствуют в крови, во внутренних органах, в мозговых оболочках, в деснах, в костном мозге их количество превышает 30%, лейкоэмический провал, нормально созревающие клоны вытесняются лейкозными клетками из костного мозга и периферической крови. В цитоплазме бластов и более зрелых клетках обнаруживаются тельца Ауэра – аномальные палочковидные формы азурофильных гранул красноватого цвета, формируется дефицит функционально полноценных лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов. Главный дефект лейкозных клеток при ОМЛ – неспособность лейкоэмической стволовой клетки нормально дифференцироваться, у миелобластов утрачена способность самоиндуцировать запрограммированную гибель.

Клинические проявления: общие симптомы – утомляемость, бледность, потеря веса, одышка; отмечается склонность к тяжелым бактериальным и гриб-

ковым инфекциям, боли в костях и суставах, органомегалия (вследствие инфильтрации органов лейкоэмическими клетками), лихорадка, пурпура, размягчение грудных и других костей (гиперплазия лейкоэмических клеток внутри костного мозга), кровотечения, проявления ДВС-синдрома (тромбоцитопения и секреция опухолевых прокоагулянтов); менингеальный синдром, поражения ЦНС, внутричерепные кровоизлияния, лейкостазы (окклюзия сосудов в разных органах, связанная с агрегацией лейкоцитов при лейкоэмических формах) и другие геморрагические, инфекционно-септические, гипоксические проявления.

Иногда наблюдается фиброзно-измененный, даже некротический костный мозг.

Вследствие распада клеток и неэффективного гемопоэза может возникнуть гиперурикемия и как ее осложнение – печеночная недостаточность.

Иногда обнаруживаются хлоромы – опухолевоподобные инфильтраты мягких тканей и костей, состоящие из миелоидных клеток (название связано с высоким содержанием в них миелопероксидазы, содержащей хром, придающий этим образованиям зеленоватый оттенок).

Описанные симптомы в различных вариантах обнаруживаются при разных типах ОМЛ.

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОИДНЫЙ ЛЕЙКОЗ (ХМЛ)

ХМЛ (прил.1, рис. 12) – опухолевое клоновое заболевание кроветворной ткани, возникающее в результате трансформации стволовой клетки или клетки-предшественницы миелопоэза.

Клоновая природа заболевания подтверждается наличием хромосомных изменений и результатами исследований клеточных ферментов. Доказательством происхождения ХМЛ из одного патологического клона служит выявление моноклонального типа экспрессии изоэнзима глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в клетках костного мозга. На уровне клетки предшественницы происходит реципрокная транслокация между 9-й и 22-й хромосомами – $t(9-22)$, возникает цитогенетическая аномалия – укорочение длинного

плеча хромосомы 22-й пары, которая обозначается как Ph^1 -хромосома (филадельфийская). Специфические изменения хромосом обуславливают активацию протоонкогенов. При этом происходит экспрессия мутантного гена $BCR-ABL$, кодирующего белок $p210$, обладающего свойствами тирозинкиназы. Эта экспрессия препятствует апоптозу клеток лейкозного клона и способствует увеличению пролиферативной активности миелоидных клеток-предшественниц. Экспрессия Ph^1 -позитивных клеток в костном мозге, периферической крови, экстрамедуллярных областях связана с расширением пула гранулоцитарных предшественников, утративших чувствительность к регуляторным стимулам и изменениям микроокружения, в результате чего они подвергаются диссеминации, нарушается продукция цитокинов и подавляется процесс нормального гемопоза. Период полужизни гранулоцитов при ХМЛ превышает таковой нормального гранулоцита в 10 раз. Стандартный (классический) тип транслокации – $t(9-22)$ обнаруживается у 90% больных ХМЛ. У 5–8% больных выявляются вариационные транслокации, при которых происходит обмен между 22-й и любой другой хромосомой (4-й, 12-й, 19-й, 21-й). Может встречаться сложный тип транслокации с вовлечением в перестройку 3-х и более хромосом.

Динамика цитогенетической картины в течение заболевания проявляется в формировании новых клонов, из нестабильных неопластических клеточных популяций.

По цитогенетической картине ХМЛ закономерно проходит две стадии заболевания: моно- и поликлональную – острую фазу (бластный криз).

За основу выделения клинических стадий ХМЛ приняты: а) степень гепатоспленомегалии; б) абсолютное количество незрелых гранулоцитов и их бластных форм в периферической крови и костном мозге.

Различают три клинические стадии ХМЛ: хроническую (развернутую) фазу, акселерации, терминальную (бластный криз).

В первой стадии отсутствует клиническая картина или имеется изолированная спленомегалия; в периферической крови отмечается умеренный лейко-

цитоз с эозинофилией, возрастает число незрелых гранулоцитов. Содержание бластных клеток в костном мозге не превышает 7%, содержание гемоглобина и эритроцитов может долгое время оставаться нормальными, иногда в начале заболевания возможен небольшой эритроцитоз.

Для второй стадии характерны разрастание белого ростка миелоидной ткани не только в костном мозге, но и в жировой, соединительной тканях, матке и др., а также замещение жира трубчатых костей миелоидной тканью.

Для гематологической картины характерны: лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево до бластов (10%) с наличием всех форм гранулоцитов, базофилия, эозинофилия (базофильно-эозинофильная ассоциация), тромбоцитоз или тромбоцитопения, увеличение СОЭ; нормохромная анемия с большим количеством нормобластов. В основе ее патогенеза – вытеснение, подавление эритробластического ростка кроветворной ткани лейкобластическим (метапластическая анемия). Состояние красной крови («барометр лейкемии») служит показателем степени тяжести процесса, диапазона лейкемической инфильтрации.

Клиническими признаками ХМЛ являются общая слабость, чувство тяжести и боли в левом подреберье, субфебрильная температура, симптомы интоксикации, геморрагический синдром. Возможны поражения сердечно-сосудистой, дыхательной систем, печени, селезёнки, желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, мочевыделительной системы с соответствующей симптоматикой. При большой базофилии возникает кожный зуд, периодическое чувство жара, понос, что связано с увеличением содержания в крови гистамина, продуцируемого базофилами. Инфильтраты из бластных клеток могут локализоваться в костях, вызывая патологические переломы.

При иммунологическом исследовании больных выявляется снижение содержания *T*-хелперов, *T*-супрессоров, уменьшение секреции лимфокинов, угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов.

Для третьей стадии – терминальной – характерны высокая температура,

прогрессирующее истощение, быстрое увеличение селезёнки. При значительной спленомегалии развивается инфаркт селезёнки, сопровождающийся острыми болями, иррадирующими в спину, а также тошнотой, рвотой. Поражение нервной системы проявляется нейрорлейкозом, мучительными болями и парезами; характерно резкое снижение или полное исчезновение щелочной фосфатазы в нейтрофилах крови и костного мозга, в сыворотке крови возрастает содержание витамина B_{12} и мочевой кислоты. Гематологические показатели характеризуются развитием бластного криза. С учетом морфологических, цитохимических, иммунофенотипических характеристик бластных клеток при ХМЛ различают несколько вариантов бластных кризов, чаще имеет место миелобластный или лимфобластный криз, реже – промиелоцитарный, монобластный, миеломонобластный, эритробластный, мегакариобластный.

В костном мозге содержание бластов достигает 60–95% ядродержащих клеток, обнаруживается выраженный фиброз.

Цитогенетическая характеристика лейкозных клеток: $t(9, 22)$, $(q34, q11)$, Ph -хромосома, добавочная Ph -хромосома, трисомия 8, изохромосома 17q.

МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ (МДС)

Этот синдром объединяет гетерогенную группу опухолевых заболеваний системы крови, имеющих клоновую природу с поражением мультипотентной стволовой клетки. При этом происходит нарушение созревания клеток гемопоэза с изменением их морфологических особенностей (дисплазией) и функциональных свойств. Процесс характеризуется количественными, качественными, кинетическими нарушениями 2–3 клеточных линий гемопоэза с признаками дисэритропоэза, дисгрануломоноцитопоэза, мегакариоцитопоэза, панцитемией в периферической крови.

Увеличенная продукция клеток при МДС сочетается с усиленной гибелью их посредством апоптоза (парадоксальное сочетание панцитопении с гипер- или нормоклеточным костным мозгом). Характерна пролиферация бластных клеток с дальнейшим развитием острого лейкоза.

Один из механизмов развития заболевания – дефект микроокружения. Обнаружены качественные и количественные изменения стромы костного мозга с нарушением продукции цитокинов. Большое значение придается нарушению иммунитета (снижена функция NK-лимфоцитов, лимфопения за счет Т и В лимфоцитов). Предполагают, что начальное звено развития процесса – точечные мутации ряда протоонкогенов и генов опухолевой супрессии, кодирующих белок p 53.

Заболевание может возникнуть у больных злокачественными опухолями после химио- или лучевой терапии, а также после техногенных канцерогенных воздействий (вторичной МДС).

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОМОНОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ (ХММЛ)

Заболевание относится к миелодиспластическому синдрому (МДС).

Для картины крови ХММЛ характерны: абсолютный моноцитоз (более $1 \times 10^9/\text{л}$), абсолютная или относительная нейтропения; патологические формы нейтрофилов (гипо- или гиперсегментация ядер, темные гранулы в цитоплазме – клетки Чедиака – Хигаси); гипогранулированные базофилы и эозинофилы; патологические формы моноцитов («изрезанные» контуры клеток); до 5% бластных клеток, тромбоцитопения, постепенно прогрессирующая анемия. В костном мозге обнаруживается до 20% монобластов, увеличено число моноцитов, промиелоцитов, миелоцитов.

При цитохимическом исследовании лейкозных бластов обнаруживается положительная реакция на пероксидазу и высокая активность неспецифической эстеразы.

Согласно цитогенетическим исследованиям для клеток неопластического клона характерны следующие особенности: делеция короткого плеча 12-й хромосомы ($12p$), делеция длинного плеча 7-й хромосомы ($7p$), трисомия 8-й хромосомы.

Основными клиническими проявлениями заболевания являются рецидивирующие инфекционные осложнения, аутоиммунный синдром, спленомега-

лия, гепатомегалия, геморрагии, слабость, одышка.

Иммунофенотип бластных клеток: миелоидный (*CD13*, *CD14*, *CD33*); лимфоидный (*TdT*, *CD19*, *CD10*); бифенотипический (бласты несут антигенные маркёры миелоидной и лимфоидной линии).

БОЛЕЗНЬ ВАКЕЗА (ЭРИТРЕМИЯ)

Эритремия (истинная полицитемия) – хронический лейкоз с поражением на уровне стволовой клетки или клетки-предшественницы миелопоэза. Встречается редко, обычно в пожилом возрасте, чаще у мужчин. Характеризуется тотальной гиперплазией клеток костного мозга с аномальной опухолевой пролиферацией эритроидного, миелоидного и мегакариоцитарного ростков (панмиелоз), главным образом эритроидного ряда (первичный абсолютный эритроцитоз) – необратимо возрастает количество эритроцитов при низком уровне эритропоэтина в крови и моче. Считают, что при заболевании имеются два клона эритроидных предшественников: зависимый от эритропоэтина и независимый, эритроидные колонии которого растут без эритропоэтина.

Обнаружены соматические мутации длинного плеча 22-й хромосомы, абберации, анеуплоидии и др. Однако признаки дифференцировки у эритроидных клеток сохраняются.

Заболевание начинается медленно, кожа и слизистые приобретают вишнево-красный цвет с цианотическим оттенком, отмечаются головокружения, головные боли, шум в ушах, инъекция сосудов сетчатки и конъюнктивы («кроличьи глаза»), резко повышается АД.

Симптомы объясняются возрастанием массы циркулирующей крови, возросшим количеством кровяных клеток (полицитемическая гиперволемиа), что обуславливает повышение вязкости крови, замедление кровотока, нарушение гемодинамики. Развивается гипоксия, нарушение метаболизма. Происходит депонирование избытка крови и разрастание миелоидной ткани в печени и селезенке, развивается гепатомегалия и спленомегалия. Иногда отмечаются явления гиперандрогенизма – малый рост, избыточное оволосение кожных покровов,

лобное облысение.

В гемограмме наблюдается эритроцитоз (до $6,0 - 12,0 \times 10^{12}/л$) гипохромия (высокая скорость использования железа, снижение его резервов), ретикулоцитоз, показатель гематокрита 60–80%; нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, тромбоцитоз с гигантскими формами. Содержание гемоглобина возрастает до 180–200 г/л, наблюдаются полихромазия, анизоцитоз, базофильная зернистость эритроцитов, нормобластоз, токсическая зернистость нейтрофилов. Снижена СОЭ. Происходит трансформация желтого костного мозга в красный; в миелограмме – увеличение количества элементов эритроцитарной, гранулоцитарной и мегакариоцитарной линии.

Основные осложнения: тромбгеморрагический синдром, коронарная и церебральная ишемия, инсульты, центральные параличи, слепота (тромбоз вен сетчатки). Тромбозы абдоминальных вен дают симптоматику «острого живота».

В терминальной стадии обычно происходит трансформация эритремии в миелофиброз, развивается панцитопения. Течение заболевания длительное: при лечении с момента постановки диагноза до летального исхода проходит 10–15 лет.

Возможна трансформация эритремии в миелолейкоз: одна из форм ОМЛ – эритролейкоз (болезнь ди Гульельмо).

ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ТРОМБОЦИТЕМИЯ

Эссенциальная тромбоцитемия (синонимы: первичная тромбоцитемия, идиопатическая тромбоцитемия, геморрагическая тромбоцитемия, хронический мегакариоцитарный лейкоз) – хроническое миелопролиферативное заболевание клональной неопластической природы с поражением на уровне стволовой клетки. Протекает с преимущественной пролиферацией мегакариоцитов и повышением процесса образования тромбоцитов. Проявляется резким возрастанием количества тромбоцитов (до $800,0 \times 10^9/л$ и более), лейкоцитозом, анемией, микроциркуляторными расстройствами, тромбозами артерий и вен, тромбоэмболическими осложнениями, кровотечениями, а также ишемией мозга, стенокардией, приступами острых болей в пальцах нижних и верхних конечностей, их оте-

ком, чувством жара, покраснением кожи, обусловленными повышенной агрегацией тромбоцитов в артериолах, что может осложниться гангреной пальцев.

ХРОНИЧЕСКИЙ ЭРИТРОМИЕЛОЗ

Заболевание характеризуется гиперплазией клеток красного ростка в костном мозге. Поражение происходит на уровне клетки-предшественницы миелопоэза. Развивается прогрессирующая норма- или гиперхромная анемия с мегалобластическими чертами, появляются миелоциты, промиелоциты, миелобласты. В костном мозге увеличивается число эритробластов, миелобластов, недифференцированных бластных клеток. Заканчивается эритромиелоз бластным кризом.

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ МИЕЛОФИБРОЗ

Идиопатический миелофиброз – хроническое неопластическое клоновое миелопролиферативное заболевание, проявляющееся ранним, значительным фиброзом костного мозга. Для него характерны прогрессирующая спленомегалия, обусловленная портальной гипертензией и миелоидной метаплазией, а также лейкоэритробластическая картина периферической крови: умеренный нейтрофильный лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг, единичные мета- и миелоциты.

Интенсивное накопление в костном мозге факторов роста, стимулирующих образование фиброзной ткани, обуславливаются гиперплазией мегакариоцитов и их повышенной деструкцией. В развитии миелофиброза принимают участие иммунные механизмы, что подтверждается повышением содержания уровня иммунных комплексов в плазме крови и лейкоцитах периферической крови, нарушением *T*-клеточного иммунитета, увеличением содержания иммунокомпетентных клеток в гистоморфологических препаратах костного мозга.

В клинической картине выделяются симптомы, вызванные увеличением селезёнки (чувство тяжести, ощущение сдавления желудка и кишечника, неустойчивый стул, периодические острые боли, возникающие в связи с инфарктом селезёнки и периспленитом); усилением клеточного метаболизма (сниже-

ние массы тела, повышение температуры и др.); нормо- или гипохромной анемией, с выраженным анизо- и пойкилоцитозом и тромбоцитемией, связанной с недостаточностью костного мозга; появлением малодифференцированных предшественников эритро- и лейкопоэтических рядов. Заболевание прогрессирует медленно, средняя продолжительность жизни больного с момента постановки диагноза около 10 лет.

КРИТЕРИИ ИДЕНТИФИКАЦИИ ЛЕЙКОЗОВ

Исходя из вышеизложенного, можно говорить о следующих критериях идентификации лейкозов:

- наличие и количество незрелых и бластных клеток в периферической крови, их количество в костном мозге;
- морфологические особенности лейкозных клеток-бластов (размер и форма ядер, структура ядерного хроматина, выраженность нуклеол, ядерно-цитоплазматические соотношения, вакуолизация цитоплазмы);
- наличие и характер отклонений в генотипе клеток (хромосомные аномалии);
- цитохимические особенности клеток;
- иммунофенотипическая характеристика лейкозных клеток костного мозга (выявление белковых маркёров) – кластеров дифференцировки (СД) с помощью моноклональных антител (МКА). Иммунофенотип лейкозных бластов является определяющим фактором установления разновидностей острых лейкозов;
- особенности клинического течения заболевания.

Однако встречаются такие варианты, когда клетки морфологически и цитохимически принадлежат к определенным линиям кроветворения (миелоидной или лимфоидной), но при иммунофенотипировании на их мембранах обнаруживается один или несколько маркёров другой линии кроветворения. В таком случае говорят об aberrантной экспрессии антигенов (коэкспрессия). При этом

прогноз острых лейкозов бывает сравнительно хуже.

ОБЩИЕ НАРУШЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ ПРИ ЛЕЙКОЗАХ.

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ СМЕРТИ

При лейкозах развиваются следующие синдромы, нередко приводящие к смерти больного:

- анемический (угнетение эритроидного ростка костного мозга);
- геморрагический (кровотечения из десен, носа, кишечника; кровоизлияния в жизненно важные органы) – обусловливается снижением интенсивности продуцирования тромбоцитов;
- инфекционный (функциональная неполноценность лейкозных лейкоцитов – снижение способности к фагоцитозу, угнетение синтеза антител);
- метастатический (нарушение функций органов и систем вследствие появления в них лейкемических инфильтратов);
- интоксикационный (наводнение организма токсическими продуктами, образующимися при распаде лейкемических клеток);
- остеоартропатический (болезненность костей, суставов, обусловленная опухолевой гиперплазией костно-мозговой гемопоэтической ткани).

Непосредственные причины смерти больного, страдающего лейкозом:

1. Массивные кровотечения и кровоизлияния, обусловленные:
 - снижением свертываемости крови;
 - возникновением в сосудистой стенке очагов экстрамедуллярных метастазов, что делает эту стенку хрупкой и ведет к ее разрыву; смерть наступает чаще всего от кровоизлияния в мозг или от неостанавливающегося легочного кровотечения.
2. Тромбоэмболические осложнения, связанные с повышенной свертываемостью крови при некоторых формах лейкоза (полицитемия, тромбоцитемия и др.). Локализация их в сосудах головного мозга и венечных сосудах может оказаться смертельной.

3. Присоединившиеся инфекции вследствие резкого снижения иммунитета.

4. Кахексия (если больные не погибают от первых трех причин и «доживают» до кахексии).

5. Тяжелая анемия, если больной не погибнет от одной из первых трех причин до того, как анемия станет несовместимой с жизнью.

ЛЕЙКЕМОИДНЫЕ РЕАКЦИИ

Лейкемоидные реакции (ЛР) представляют собой реактивные, в известной степени функциональные состояния кроветворного аппарата, лимфатической и иммунной систем организма, возникающие на фоне различных заболеваний. ЛР – не самостоятельное заболевание, а изменения периферической крови (лейкоцитоз и изменение лейкоцитарной формулы) и органов кроветворения, напоминающие лейкоз и другие опухоли, но не трансформирующиеся в них (табл. 5).

Выделяют три фазы течения ЛР: выраженную, спада и нормализации со следовыми реакциями.

Основными группами ЛР являются лейкемоидные реакции миелоидного, лимфоидного и смешанного типов.

Реакции миелоидного типа бывают двух основных видов:

а) с картиной крови, аналогичной таковой при хроническом миелозе (миелоцитарные, промиелоцитарные, нейтрофильные); развиваются при:

- инфекциях – сепсисе, скарлатине, роже, гнойных процессах, дифтерии, крупозной пневмонии, туберкулезе, дизентерии и др.;
- воздействии ионизирующего излучения;
- травмах черепа;
- интоксикациях (уремия, отравление СО);
- метастазах в костный мозг злокачественных опухолей;
- лимфогранулематозе;
- лечении кортикоидными гормонами.

б) эозинофильного типа («большие эозинофилии»), развиваются при аллергических процессах либо при заболеваниях с аллергическим компонентом, а также при глистных и паразитарных заболеваниях; характеризуются появлением огромного количества эозинофилов (до 90% при лейкоцитозе до 100×10^9), может наблюдаться гиперсегментация ядер эозинофилов.

Прогностическая оценка эозинофильной лейкомоидной реакции неоднозначна: при инфекционных процессах ее можно оценить как свидетельство наличия иммунных реакций, при коллагенозах как неблагоприятный признак; при паразитарных и глистных заболеваниях эозинофилия не определяет особенности их течения.

Реакции лимфоидного типа делятся на следующие виды:

1. **Лимфоцитарные с преобладанием лимфоцитов атипичной морфологии**, развивается при инфекционном мононуклеозе (болезнь Филатова – Пфейффера). Впервые описана в 1885 г. отечественным педиатром Н.В. Филатовым. Это заболевание вирусной этиологии. Начинается остро с внезапного повышения температуры, которая в течение суток держится на уровне 39–39,5°C. Иногда лихорадке предшествуют продромальные явления: недомогание, мышечные боли, головокружение, системное увеличение лимфатических узлов, достигающих наибольших размеров к 4–6-му дню заболевания; через 10–15 дней они уменьшаются, но их небольшое увеличение и болезненность могут держаться несколько недель, иногда месяцев. Кроме того, увеличивается селезёнка, развивается ангина с некротическими изменениями. В разгар болезни развивается лейкоцитоз ($10,0–25,0 \times 10^9$ /л лейкоцитов). В лейкограмме обнаруживается до 50–70 % лимфоцитов при высоком проценте моноцитов (от 12 до 40–50%). Характерно появление (30–95%) атипичных больших лимфоцитов – «лимфомоноцитов» (клетки больше лимфоцитов, но меньше моноцитов, с моноцитарной формой ядра и интенсивно базофильной цитоплазмой, в связи с чем данный вид лейкомоидных реакции ранее называли моноцитарно-лимфатическим). «Лимфомоноциты» (клетки Дауни) представляют собой мо-

дулированные *T* и *NK*-лимфоциты, которые выходят в кровоток при инфицировании *B*-лимфоцитов. Может наблюдаться умеренная анемия, иногда небольшая тромбоцитопения и нейтропения. Прогноз хороший; смертельные исходы редко имеют место.

2. **Лимфоцитарный с наличием лимфоцитов типичной морфологии (инфекционный лимфоцитоз)**, развивается при острых вирусных и бактериальных инфекциях; характеризуется лейкоцитозом с абсолютным лимфоцитозом, увеличением в костном мозге содержания лимфобластов и пролимфоцитов (в периферической крови их нет).

3. **Плазмоцитарный**; встречается при заболеваниях, вызванных простейшими (токсоплазмоз), при вирусных инфекциях (ветряная оспа, корь, краснуха) и др.; проявляется увеличением в крови и костном мозге плазматических клеток (до 2%).

4. **Иммуобластный** – при тяжелых вирусных инфекциях (цитомегаловирусных и др.). В костном мозге, лимфоузлах, периферической крови появляются иммуобласты – бласттрансформированные *B*-лимфоциты.

Таблица 5.

Отличие лейкозов от лейкоидных реакций

Критерии	Лейкозы	Лейкемоидные реакции
Категория	Самостоятельное заболевание	Симптомы основного заболевания
Причины возникновения	Канцерогены, вирусы, ионизирующее излучение, химические вещества	Биологические факторы – возбудители инфекции, БАВ, образующиеся при инфекционных, аллергических, опухолевых процессах; экзо- и эндогенная интоксикации, травма, ионизирующее излучение.
Механизм развития	Трансформация нормальной гемопоэтической клетки в опухолевую.	Активация нормального гемопоэза и поступление в сосудистое русло избытка форменных элементов крови или подавление нормального гемо-

		поза и торможение выхода в сосудистое русло форменных элементов.
--	--	--

Окончание табл. 5

Критерии	Лейкозы	Лейкемоидные реакции
<u>Проявления:</u> Костный мозг	Генерализованная опухолевая гиперплазия гемопоэтической ткани. Часто большое число бластных и незрелых лейкозных клеток.	Очаговая гиперплазия нормальных гемопоэтических клеток при пролиферативных и их гипоплазия при цитопенических формах.
Периферическая кровь	Увеличение числа клеток или цитопения. Наличие бластных лейкозных клеток. Отсутствие признаков дегенерации клеток. (Встречаются только при хронических В-лимфолейкозах). Базофильно-эозинофильная ассоциация, «лейкемический провал» при ОМЛ.	Наличие бластных и незрелых форм лейко-, эритро-, тромбоцитарного ряда при пролиферативных формах. Лейко-, эритро-, тромбоцитопения при цитопенических формах. Признаки дегенерации форменных элементов крови. Отсутствие базофильно-эозинофильной ассоциации, лейкемического провала при лейкемоидных реакциях миелоидного типа.
Прогноз	Неблагоприятный в большинстве случаев.	Благоприятный после купирования вызвавшего их первичного процесса.

Глава 5. СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА И ЕЕ НАРУШЕНИЯ (ГЕМОСТАЗИОПАТИИ)

Гемостаз – биологическая система, обеспечивающая предупреждение и остановку кровотечения, восстановления сосудистой стенки, а также сохранение жидкого состава крови, локальный характер и обратимость тромбоза, достаточное кровоснабжение органов. Это единство двух противоречивых процессов предопределяет их взаимосвязь, взаимозависимость, взаимодействие и сопряженное участие в механизмах гемостаза. Различают *три основные компонента гемостаза*:

– сосудистый – гемостатические механизмы сосудистой стенки, обеспечивающие спазм поврежденного сосуда, запускающие процессы свертывания крови и тромбообразования;

– клеточный (тромбоцитарно-лейкоцитарный) – формирование белого тромба;

– плазменный – а) система свертывания, продуцирующая фибрин, необходимая для образования красных и смешанных тромбов, представленная кальций-зависимыми сериновыми протеиназами и рецепторными пептидами, осуществляющими ступенчатый протеолиз, а также их регуляторами; б) противосвертывающая система, состоящая из антикоагулянтной и фибринолитической, представленная растворимыми в плазме ингибиторами коагуляции и активаторами фибринолиза, лизирующими, как фибриноген, так и фибрин.

Все три звена гемостаза запускаются одновременно в момент повреждения сосуда. Главным пусковым механизмом для клеточного и плазменного звеньев служит контакт крови с поврежденной стенкой сосуда или иными отрицательно заряженными полимерными молекулами и поверхностями.

Нарушения гемостаза классифицируются:

- по этиологии а) наследственные и б) приобретенные;
- по преимущественному поражению основных его компонентов:

- а) нарушения тромбоцитарно-сосудистого (первичного) гемостаза, в котором ведущая роль принадлежит тромбоцитам и микрососудам (под ним понимается остановка кровотечения из мелких сосудов, диаметр которых не превышает 100 мкм и
 - б) нарушения коагуляционного (вторичного) гемостаза, при котором определяющее значение имеют плазменные факторы, формируются фибриновые сгустки, образуется и закрепляется тромб в сосудах, происходит «борьба» с кровопотерей при повреждении более крупных артериальных и венозных сосудов, диаметр которых превышает 100 мкм. В осуществлении вторичного гемостаза принимают участие все звенья системы, главным образом, фибриновое;
- по направленности изменений:
- а) *гипокоагуляция* – понижение свертываемости крови (геморрагический синдром);
 - б) *гиперкоагуляция* – повышение свертываемости крови (локальное – тромбоз и генерализованное – ДВС-синдром).

Система гемостаза контролируется механизмами нейрогуморальной регуляции, среди которых особое значение имеют механизмы обратной связи, вследствие чего вначале активируется процесс свертывания, а затем нарастает антитромботический потенциал, что создает условия для самоограничения процесса свертывания.

Нарушение равновесия в системе гемостаза может обуславливаться патологией:

- тромбоцитов, (тромбоцитозами, тромбоцитопениями, тромбоцитопатиями);
- плазменных систем: свертывающей системы, обеспечивающей коагуляцию белков крови и тромбообразования; противосвертывающей системы, обуславливающей торможение или блокаду коагуляции белков крови и тромбообразования; системы фибринолиза, реализующей процессы лизиса фибрина;

– сосудистой стенки (вазопатиями).

Основными проявлениями этой патологии являются гемостазиопатии: геморрагическая и тромботическая, а также их сочетание – тромбогеморрагическая (ДВС).

ГЕМОМРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ (ГЕМОМРАГИЧЕСКАЯ ГЕМОСТАЗИОПАТИЯ, ГЕМОМРАГИЧЕСКИЙ ДИАТЕЗ)

Данный синдром проявляется кровоточивостью – склонностью к кровотечениям, к кровоизлияниям, возникающим спонтанно или после незначительных травм; подразделяются на 2 группы: 1) нарушения сосудисто-тромботического гемостаза (тромбоцитопении, тромбоцитопатии, вазопатии); 2) нарушения коагуляционного гемостаза (коагулопатии). Различают несколько типов кровоточивости.

1. Микроциркуляторный (петехиально-синячковый) – характеризуется петехиальными высыпаниями, синяками и экхимозами на кожных покровах и слизистых оболочках; часто сочетается с повышенной кровоточивостью слизистых оболочек (носовые кровотечения, меноррагии); возможно развитие тяжёлых кровоизлияний в головной мозг; этот тип кровоточивости характерен для тромбоцитопений и тромбоцитопатий.

2. Гематомный – характеризуется болезненными, напряженными кровоизлияниями в подкожную клетчатку, мышцы, крупные суставы, в брюшную полость и забрюшинное пространство; гематомы могут привести к сдавливанию нервов, разрушению хрящей и костной ткани, нарушению функций опорно-двигательного аппарата; иногда развиваются почечные и кишечно-желудочные кровотечения; характерны также длительные кровотечения – при порезах, ранениях, после удаления зубов и хирургических вмешательств, часто приводящие к развитию анемии; этот тип кровоточивости наблюдается при некоторых наследственных нарушениях свертываемости крови (гемофилии *A* и *B*,

выраженной недостаточности фактора VII), приобретенных коагулопатиях, и при передозировке антикоагулянтов.

3. Смешанный микроциркуляторно-гематомный – характеризуется петехиально-синячковыми высыпаниями, сочетающимися с обширными плотными кровоизлияниями и гематомами; наблюдаются при наследственных (выраженная недостаточность факторов VIII и XIII, тяжёлая форма болезни Виллебранда) и приобретенных (ДВС-синдром, значительная передозировка прямых и непрямых антикоагулянтов) нарушениях.

4. Васкулитно-пурпурный – проявляется геморрагическими или эритематозными (на воспалительной основе) высыпаниями; возможно развитие нефрита и кишечных кровотечений; наблюдается при инфекционных и иммунных васкулитах.

5. Ангиоматозный – характеризуется повторными, строго локализованными и привязанными к локальной сосудистой патологии кровотечениями; имеет место при вазопатиях: телеангиэктазиях, ангиомах, артериовенозных шунтах.

ТРОМБОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ (ТРОМБОТИЧЕСКАЯ ГЕМОСТАЗИОПАТИЯ)

Этот синдром проявляется тромбообразованием различной локализации. Развивается при наличии триады Вирхова:

- повреждения сосудистой стенки и утраты тромборезистентности эндотелия;
- дисбаланса между активностью свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической системами;
- замедления кровотока.

В процессе развития тромботического синдрома в различных участках сосудистого русла действуют специфические механизмы формирования тромбов, что обуславливает особенности клинических проявлений и исхода.

В частности тромбообразование в микроциркуляторном русле обусловливается, главным образом, повреждением эндотелия сосудов. Это проявляется капиллярно-трофической недостаточностью, нарушением функции одного органа или полиорганной недостаточностью, что характерно (в различной степени тяжести) для тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), гемолитико-уремического синдрома (ГУС), ДВС-синдрома, геморрагического васкулита (болезни Шенлейн – Геноха).

Тромбообразование в артериальных сосудах также обуславливается, главным образом, повреждением сосудистой стенки и проявляется ишемией органа или ткани развивающейся в результате частичной либо полной окклюзии питающей артерии или эмболизацией дистальных отделов сосудистого русла.

Это характерно для гипергомоцистемии, артериальной гипертензии, атеросклероза, гиперлипидемии, сахарного диабета, ожирения, приёма оральных контрацептивов, для васкулитов и некоторых коагулопатий (гиперфибриногенемии, повышенного уровня ФVII, антифосфолипидного синдрома и т.д.)

Тромбообразование в венозных сосудах обуславливается: преимущественно, наследственным или приобретенным дисбалансом между системами коагуляции, антикоагуляции и фибринолиза с преобладанием активности свертывающей системы крови, а также резким замедлением кровотока.

К наследственным нарушениям, приводящим к венозному тромбозу относятся дефицит антитромбина III, протеинов C или S, резистентность к активированному протеину C (АПС-резистентность), аномальные плазминоген и тромбомодулин, гипергомоцистемия и др.

Приобретенные нарушения возникают при обширных хирургических вмешательствах, травмах, злокачественных новообразованиях, антифосфолипидном синдроме, беременности и послеродовом периоде, приёме оральных контрацептивов и эстрогенотерапии и т.д.

Иммобилизация (в том числе, после операций), ожирение, сердечная недостаточность, дегидратация, повышенная вязкость крови (полицитемия), бе-

ременность, варикозное расширение вен являются факторами, обуславливающими локальный или общий венозный застой.

Венозный тромбоз проявляется тромбофлебитами вен нижних конечностей и последующей тромбоэмболией лёгочной артерии (до 90% случаев – при наследственных нарушениях коагуляционного гемостаза).

ТРОМБОЦИТЫ, ИХ РОЛЬ В ГЕМОСТАЗЕ

В норме в крови человека содержится $150,0 - 450,0 \times 10^9/\text{л}$ тромбоцитов. Продолжительность их жизни 8–11 дней. Ежедневно разрушается и заново обновляется 1/8 всей массы тромбоцитов.

Образование тромбоцитов осуществляется в костном мозге по мегакариобластическому типу кроветворения. Первой морфологически распознаваемой клеткой этого ряда является *мегакариобласт* – размером 20 мкм, цитоплазма базофильная, ядро занимает большую часть клетки, окрашивается в красно-фиолетовый цвет, имеет грубую структуру, содержит одно – два ядрышка.

Промегакариоцит – возникает в результате нескольких эндомитозов. Цитоплазма базофильная беззернистая. Ядро полиморфное, грубой структуры.

Далее формируется *мегакариоцит* (60–120 мкм). Цитоплазма клетки окрашивается в красновато-сиреневый цвет, имеет обильную азурофильную зернистость. Ядро полиморфное.

Тромбоциты формируются в цитоплазме мегакариоцитов и отделяются (отшнуровываются) от них. В результате отшнуровки тромбоцитов ядро мегакариоцитов, лишённое цитоплазмы, распадается на отдельные фрагменты и удаляется путем фагоцитоза.

Тромбоцит или кровяная пластинка, представляет собой полиморфное, безъядерное цитоплазматическое образование размером 3–4 мкм, окружённое мембраной, имеет центральную зону – грануломер, состоящий из 5–20 азурофильных зерен, и периферическую – гиаломер.

Кроме таких зрелых форм, составляющих основную (80–85%) массу тромбоцитов, в периферической крови встречаются юные тромбоциты размером 2,5–5 мкм со скудной зернистостью и нерезкими контурами; старые – размером 0,5–2,5 мкм с неровными очертаниями и плотным грануломером; патологически измененные тромбоциты, возникающие в связи с нарушением кроветворения.

Циркулирующие в крови тромбоциты имеют овальную или округлую форму, гладкую поверхность, активированные – звездчатую форму и нитевидные отростки – псевдоподии.

Основная физиологическая роль тромбоцитов – участие в процессах гемостаза – осуществляется благодаря следующим их функциям:

- ангиотрофической – обеспечение жизнеспособности и репарации эндотелиальных клеток («кормильцы» эндотелия) и поддержание нормальной структуры и функции стенок сосудов микроциркуляторного русла;

- адгезивно-агрегационной – участие в первичном гемостазе путем образования тромбоцитарной пробки или белого тромба;

- ангиоспастической – поддержание спазма поврежденных сосудов благодаря образованию серотонина, катехоламинов, *B*-тромбомодулина;

- коагуляционно-тромбоцитарной – участие в процессах свертывания крови и в регуляции фибринолиза – выделение тромбоцитарных факторов (ТФ);

- репаративной – ростовые факторы тромбоцитов стимулируют размножение и миграцию гладкомышечных клеток и эндотелиоцитов, и таким образом участвуют в патогенезе атеросклероза, ишемической болезни сердца, в реакции отторжения трансплантата, развитии опухолевых метастазов.

СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ, ЕГО НАРУШЕНИЯ

В механизме сосудисто-тромбоцитарного гемостаза важную роль играет функция эндотелия и тромбоциты.

В нормальных условиях эндотелий кровеносных сосудов обладает высокой тромборезистентностью, препятствует образованию тромба, поддерживает жидкое состояние крови. При его повреждении экзо- и эндотоксинами, иммунными комплексами, медиаторами воспаления и др. сохраняя морфологическую целостность, он утрачивает тромборезистентность, меняет свой потенциал на тромбогенный. При этом обнажается субэндотелий, содержащий коллаген, при контакте с которым происходит фиксация и активация тромбоцитов на стенке сосудов и образование тромбоцитарного (белого) тромба. Кроме того, коллаген активирует плазменные факторы свертывания крови с образованием коагуляционных (красных) тромбов.

Ключевые механизмы тромбообразования:

- повреждение сосудистого эндотелия; первичный (локальный) ангиоспазм;
- адгезия тромбоцитов к участку обнаженного субэндотелия;
- активация тромбоцитов; вторичный спазм сосудов;
- агрегация тромбоцитов;
- активация свертывающей крови, образование первичной (временной) гемостатической пробки.

При повреждении стенки микрососудов тромбоциты приклеиваются к поврежденным участкам сосудистой стенки (адгезия), подвергаются структурно-функциональным изменениям, выделяя содержимое своих гранул (реакция освобождения), склеиваются друг с другом (агрегация), что приводит к быстрому образованию тромбоцитарной пробки и остановке кровотечения в микрососудах. Одновременно под действием вазоконстрикторов тромбоцитарного, эндотелиального и плазменного происхождения развивается спазм поврежденного сосуда, что также способствует прекращению кровотечения. Нарушение этого механизма клинически определяет 80% кровотечений и 90% тромбообразований.

ТИПОВЫЕ ВИДЫ НАРУШЕНИЙ И РЕАКТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В СИСТЕМЕ ТРОМБОЦИТОВ

Выделяют следующие основные группы типовых видов нарушений и реактивных изменений в системе тромбоцитов:

- увеличение числа тромбоцитов в единице объема крови выше нормы – тромбоцитоз;
- уменьшение числа в единице объема крови ниже нормального уровня – тромбоцитопения;
- изменение функциональных свойств тромбоцитов (адгезии, агрегации, реакции освобождения) – тромбоцитопатия;
- сочетание указанных отклонений.

ТРОМБОЦИТОЗЫ

Тромбоцитозы подразделяются на первичные (опухолевые, эссенциальные) и вторичные (реактивные и развивающиеся после спленэктомии).

Первичные тромбоцитозы возникают в результате клонального дефекта гемопоэтических стволовых клеток. Они могут быть либо симптомом миелопролиферативных заболеваний (хронический миелолейкоз, эритремия, миелофиброз, острый мегакариобластный лейкоз и др.), либо самостоятельной нозологической формой (эссенциальная тромбоцитемия, на которую распространяются закономерности опухолевой прогрессии гемобластозов). При неопластическом моноклональном возрастании содержания тромбоцитов в крови (свыше $600 \cdot 10^9 / \text{л}$, иногда до 1000) пользуются термином тромбоцитемия.

Вторичные – реактивные тромбоцитозы – это количественные, доброкачественные, неопухолевые изменения без нарушения морфологии и функции тромбоцитов. Их генез не связан с неопластическим поражением гемопоэтических клеток. Возникают они в результате воздействия лекарственных препаратов (адреналин, норадреналин, винкристин, винбластин), при массивных кровотечениях, травмах, оперативных вмешательствах, острых и хронических

инфекциях, болезнях соединительной ткани, гемолизе, хроническом дефиците в организме железа, физических нагрузках, стрессах, либо после спленэктомии.

Выделяют также *абсолютные* (истинные, пролиферативные) тромбоцитозы, характеризующиеся возрастанием числа тромбоцитов в крови в результате их повышенного образования, и *относительные* (ложные, непролиферативные). Последние не сопровождаются увеличением общего числа тромбоцитов в крови (перераспределительные и гемоконцентрационные тромбоцитозы).

Тромбоцитозы могут иметь как компенсаторно-приспособительное, так и патогенное значение.

Компенсаторно-приспособительное значение реактивных тромбоцитозов заключается:

- в образовании тромбоцитарного сгустка и, в дальнейшем, тромба, например, при нарушении целостности сосуда (после травмы, оперативных вмешательств или кровопотери);

- поддержании оптимального метаболизма, восстановлении структуры и функции эндотелия при его механическом, цитокиновом или иммунном повреждении (например, при наследственных и приобретенных вазопатиях).

Патогенное значение тромбоцитозов обусловлено избыточной активацией процессов коагуляции белков крови и тромбообразования, что сопровождается нарушением микроциркуляции в тканях, например, при мегакариобластном лейкозе. В ряде случаев (болезнь Вакеза) тромбоцитоз обуславливает тромбгеморрагические проявления в сосудах микроциркуляторного русла.

ТРОМБОЦИТОПЕНИИ (ТП)

ТП – патологические состояния, при которых количество тромбоцитов в крови ниже $150 \times 10^9/\text{л}$. Тромбоцитопении могут являться самостоятельными заболеваниями или симптомами различных заболеваний, наследственно обусловленных или приобретенных. Они развиваются в результате:

- подавления тромбоцитарного роста;
- интенсификации процесса разрушения тромбоцитов;

– вовлечения тромбоцитов в процесс генерализованного тромбообразования;

– повышенного депонирования тромбоцитов в селезёнке;

– массивных кровопотерь.

Наследственные ТП подразделяются на:

– обусловленные недостаточным числом мегакариоцитов в костном мозге (синдром Фанкони, циклическая амегакариоцитарная ТП и др.);

– обусловленные неэффективным тромбоцитопоезом вследствие дефекта синтеза тромбопоэтина или дистрофии мегакариоцитов (синдром «серых» тромбоцитов, аномалия Мея – Хегглина и др.).

Приобретенные ТП бывают:

– костномозговые, обусловленные снижением интенсивности процесса продуцирования тромбоцитов в костном мозге: гипо- и аплазия гемопоэза, воздействие ионизирующего излучения, химических веществ – бензола, уретана, антибиотиков, цитостатиков, алкоголя; замещение костного мозга опухолевой тканью (лейкозы, лимфомы метастазы солидных опухолей); неэффективный тромбоцитопоез (B_{12} – фолиево-дефицитные анемии);

– обусловленные повышенной внекостномозговой деструкцией тромбоцитов: иммунные ТП, (гаптенные, гетероиммунные, изоиммунные), аутоиммунные (идиопатические, при лимфопролиферативных заболеваниях) и неиммунные ТП – синдром гиперспленизма (диспленизма) (при лейкозах, туберкулёзе, саркоидозе, малярии, брюшном тифе и др.); следствие механической травматизации тромбоцитов (катетеры, протезы клапанов сердца, экстракорпоральное кровообращение);

– обусловленные повышенным потреблением тромбоцитов: коагулопатии потребления (ГУС, тромбоцитопеническая пурпура – болезнь Мошкович, геморрагический васкулит и др.), тромбофилии;

– периферические, возникающие вследствие разведения (в том числе постгеморрагические) и перераспределения.

Тромбоцитопении проявляются:

а) в костном мозге: гиперплазия, увеличение числа мегакариобластов и

мегакариоцитов, что бывает при интенсивном разрушении их антителами или генерализованном «потреблении» тромбоцитов; гипоплазия – при лейкозах, лучевой болезни, метастазах опухолей (не относящихся к гемобластозам); снижение активности ферментов – лактатдегидрогеназ, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназ и др. в мегакариобластах и мегакариоцитах, что уменьшает продолжительность жизни тромбоцитов.

б) в периферической крови – уменьшение числа тромбоцитов и увеличение их размеров при нормальном количестве эритроцитов, *Hb*, лейкоцитов; при кровотечениях возможно развитие анемии.

в) в системе гемостаза – снижение концентрации и/или активности тромбоцитарных факторов свертывания; увеличение длительности кровотечения; снижение степени ретракции сгустка крови; развитие геморрагического синдрома.

По степени тяжести выделяют тромбоцитопении: легкую – $(40-50) \times 10^9/\text{л}$; геморрагии не возникают или возникают в местах травматизации кожи; средней тяжести – $(20-40) \times 10^9/\text{л}$; угроза возникновения геморрагии; тяжелую – $20 \times 10^9/\text{л}$ – геморрагический синдром; критическую – $10 \times 10^9/\text{л}$ и ниже – резко возрастает вероятность массивных спонтанных кровотечений.

ИММУННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ – ИММУННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА (ИТП)

ИТП – группа заболеваний, объединенных по принципу единого патогенеза тромбоцитопении. При данной патологии снижается продолжительность жизни тромбоцитов до нескольких часов, что обусловливается действием антител или другими иммунными механизмами их разрушения.

Выделяют аутоиммунную и гаптенную формы ИТП.

Аутоиммунные формы бывают: симптоматические (при системных заболеваниях соединительной ткани, хроническом лимфолейкозе, лимфогранулематозе, лимфомах и др.) и идиопатические (без связи с какими-либо предшествующими заболеваниями). К последним относится болезнь Верльгофа, характеризующаяся хроническим течением, обязательным наличием в костном мозге ме-

гакариоцитоза, гигантских тромбоцитов и антитромбоцитарных антител.

Гаптеновые формы связаны с действием некоторых лекарственных средств (хинина, хинидина, препаратов золота и др.).

Клиническая картина ИТП обуславливается нарушением сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Для неё характерны множественные петехиальные высыпания, синяки различной формы на коже; часто развиваются носовые, маточные кровотечения, иногда – из мочевыводящих путей и ЖКТ. Кровотечения возникают спонтанно, синяки провоцируются незначительными ушибами. При повторных кровотечениях заболевание может осложниться развитием железодефицитной анемии; возможно кровоизлияние в головной мозг.

При лабораторной диагностике ИТП обнаруживаются снижение до $50 - 30 \times 10^9 /л$ и ниже количества тромбоцитов в крови, увеличение времени кровотечения, нормальные показатели коагуляционного гемостаза (АПТВ, ПВ); нарушение ретракции кровяного сгустка; повышение титра *IgG*, появление антител к тромбоцитам, а также циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК).

НЕИММУННЫЕ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ ПОТРЕБЛЕНИЯ

1. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) – болезнь

Мошкович

Редкое заболевание, возникающее у людей юношеского и зрелого возраста, проявляющееся лихорадкой, гемолитической анемией, тромбоцитопенической пурпурой, поражением центральной нервной системы и почек. Этиология и патогенез заболевания не известен: существуют различные теории его происхождения и развития (вирусная, бактериально-аллергическая, токсическая и др.). Пусковые факторы разнообразны – беременность, системные заболевания соединительной ткани, инфекция, иммунологический васкулит, тотальное облучение тела, применение оральных контрацептивов и др. Возникает остро, иногда ему предшествует ОРЗ. Появляется лихорадка, боли в животе, рвота, головные боли, бледность, а затем иктеричность кожных покровов; на коже – петехии, экхимозы; могут быть мелена, гематурия, маточные кровотечения. Затем

присоединяются симптомы поражения головного мозга – резкие головные боли, возбуждение, бред, галлюцинации, судороги, локальные неврологические симптомы, спутанное сознание, комы. Развивается системный микроваскулярный тромбоз, ишемия внутренних органов, явления почечной недостаточности. Может возникнуть дистресс-синдром. В крови - лейкоцитоз со сдвигом влево, выраженная тромбоцитопения, анемия с ретикулоцитозом, пойкилоцитозом, анизоцитозом, шизоцитозом. Содержание билирубина повышено незначительно или нормально. Течение заболевания острое или подострое; опасны хронические формы.

2. Гемолитико-уремический синдром (ГУС) – синдром Гассера

Острое заболевание детей первых четырех лет жизни. Характеризуется триадой признаков: микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией, острой почечной недостаточностью. Развивается на фоне острых респираторных вирусных инфекций и желудочно-кишечных заболеваний, часто после острого гастроэнтерита, вызванного энтеротоксическими штаммами E.Coli. Передается от домашних животных через молоко, мясо и другие продукты. Предрасполагающим фактором является сахарный диабет, разрешающими – могут быть прививки против оспы, дифтерии, полиомиелита и др. Патогенез обусловлен первичным поражением эндотелия микрососудов почек микробными токсинами, что приводит к локальному свертыванию крови, сужению просвета сосудов вплоть до их облитерации и вследствие этого к развитию острой почечной недостаточности. В клинической картине наряду с респираторными или желудочно-кишечными явлениями обнаруживаются: желтушная окраска кожи, петехии, экхимозы; могут быть носовые кровотечения, тахикардия, приглушенность тонов сердца, систолический шум на верхушке, экстрасистолы, повышение АД; гепатомегалия, спленомегалия, парез кишечника, судороги, кома. Гематологическая картина обнаруживает нормохромную анемию, анизо-, пойкилоцитоз, лейкоцитоз со сдвигом влево вплоть до промиелоцитов,

выраженную тромбоцитопению. Отмечается снижение ретракции кровяного сгустка и удлинения времени кровотечения; повышается уровень непрямого билирубина. Выявляются признаки острой почечной недостаточности.

При тяжелых формах ТТП и ГУС возможен летальный исход.

ТРОМБОЦИТОПАТИИ

Тромбоцитопатии бывают:

– наследственные (первичные), которые развиваются при генных дефектах: (тромбастения Глянцмана, болезнь Виллебранда, болезнь Бернара – Сулье);

– приобретенные (симптоматические), вторичные – возникают при: заболеваниях и синдромах (опухоли, ДВС-синдром, пороки сердца, уремия, парапротеинемия, иммунные тромбоцитопении, диффузные заболевания соединительной ткани, заболевания печени и почек, мегалобластные анемии, острые лейкозы, миелопролиферативные заболевания) и при воздействии лекарственных препаратов (аспирин, курантил, нестероидные противовоспалительные средства и др.).

Различают следующие основные звенья патогенеза тромбоцитопатий:

– нарушение процессов синтеза и накопления в гранулах тромбоцитов биологически активных веществ;

– расстройство процессов дегрануляции и высвобождения тромбоцитарных факторов в плазму крови;

– нарушение структуры и свойств мембран тромбоцитов.

Тромбоцитопатии проявляются:

– геморрагическим синдромом – кровотечения носовые, десневые, почечные, желудочно-кишечные, маточные; кровоизлияния в кожу (мелкоточечная геморрагическая сыпь, экхимозы), мышцы, слизистые, подкожную жировую клетчатку, ЦНС, во внутренние органы, полости и др.;

– расстройствами микрогемоциркуляции, ведущими к нарушениям обмена веществ в тканях (капилляротрофическая недостаточность); дистрофиями, эрозиями, изъязвлениями; изменениями свойств тромбоцитов (адгезивных, агрегационных, прокоагуляционных); дефектами гранул тромбоцитов – отсут-

ствие или уменьшение их числа (например, при синдроме «серых» тромбоцитов), нарушениями высвобождения их содержимого, отклонением от нормы размера и формы мегакариоцитов и тромбоцитов;

– анемическим синдромом – общая слабость, бледность, головокружение, систолический шум на верхушке и др. (при кровотечениях).

1. ТРОМБАСТЕНИЯ ГЛАНЦМАНА

Развитие тромбоцитарной дисфункции обуславливается отсутствием или дефектом мембранного рецептора к фибриногену и гликопротеинам *IIb – IIIa*. Это приводит к резкому снижению интенсивности процесса связывания фибриногена с мембраной тромбоцита, в результате чего нарушается агрегация тромбоцитов. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно, проявляется уже в раннем детском возрасте, характеризуется петехиально-экхимозным типом кровоточивости, склонностью к кровотечению из слизистых оболочек (носовые, маточные кровотечения, кровоизлияния в склеру и сетчатку глаза), длительными кровотечениями после удаления зуба или ЛОР-операций.

При исследовании семейного анамнеза в родословной выявляется проба больных родственников в семьях обоих родителей «по горизонтали».

При лабораторной диагностике обнаруживается:

- увеличение времени кровотечения;
- нормальное количество тромбоцитов;
- в пределах нормы адгезия тромбоцитов, при изучении ристоцетин-индуцированной агрегации тромбоцитов выявляется отсутствие типичной двухфазной кривой;
- АПТВ в норме.

2. СИНДРОМ (БОЛЕЗНЬ) БЕРНАРА – СУЛЬЕ (МАКРОЦИТАРНАЯ ТРОМБОЦИТОДИСТРОФИЯ, СИНДРОМ ГИГАНТСКИХ ТРОМБОЦИТОВ)

При данной болезни в мембране тромбоцита отсутствует специфический гликопротеин, взаимодействующий с ФВ-VIII, ФV, ФIX и ристоцетином, а

также повышается содержание сиаловых кислот, снижается электрический заряд. Это приводит к нарушению адгезионных свойств тромбоцитов. Болезнь наследуется аутосомно-рецессивно, характеризуется укорочением продолжительности жизни тромбоцитов при их нормальном процессе продуцирования в костном мозге, следствием чего является развитие умеренной тромбоцитопении.

Основным морфологическим критерием заболевания является наличие в крови гигантских тромбоцитов, достигающих 6–8 мкм (в норме 2–4 мкм).

Клиническая картина характеризуется кровоточивостью петехиального типа, тяжесть которой варьирует в больших пределах – от относительно легких и латентных форм до тяжелых и даже фатальных случаев. Тяжесть кровоточивости зависит от содержания аномальных тромбоцитов: чем выше их процент, тем тяжелее и потенциально опаснее протекает геморрагический синдром.

При лабораторной диагностике определяются:

- увеличение времени кровотечения;
- тромбоцитопения, увеличение размера тромбоцитов;
- снижение адгезии тромбоцитов и ристоцетин-индуцированной агрегации;
- нормальные показатели коагуляционного гемостаза в том числе АПТВ.

3. БОЛЕЗНЬ ВИЛЛЕБРАНДА

В основе развития заболевания лежит дефицит или функциональная неполноценность фактора Виллебранда (ФВ), наследуется заболевание аутосомно-доминантно с неполной пенетрантностью или (реже) – аутосомно-рецессивно.

Дефицит и/или дефект структуры ФВ приводит к нарушению процесса адгезии тромбоцитов к коллагену сосудистой стенки и снижению интенсивности образования комплекса ФВ – ФVIII, а также к уменьшению периода его полусуществования за счет ускорения катаболизма и элиминации ФVIII из крови.

Клиническая картина болезни разнообразна, зависит как от фенотипического проявления патологического гена, так и от физиологического статуса ор-

ганизма (беременность, стресс, прием контрацептивов и т.д.). Дефицит и/или дефект структуры ФВ приводит к нарушению как сосудисто-тромбоцитарного, так и коагуляционного гемостаза. Это проявляется экхимозными, реже – гематомными кровоизлияниями, меноррагиями, кровоточивостью слизистых оболочек. Характерен высокий риск профузных кровотечений при хирургических вмешательствах.

При лабораторной диагностике устанавливается:

- увеличение времени кровотечения;
- нормальное количество тромбоцитов;
- снижение степени адгезии тромбоцитов к стеклу и ристоцетин-индуцированной агрегации;
- снижение содержания и/или активности ФВ; антигена ФВ;
- увеличение АПТВ;
- снижение уровня VIII Ф в плазме.

КОАГУЛЯЦИОННЫЙ ГЕМОСТАЗ, ЕГО НАРУШЕНИЯ

Коагуляционный гемостаз (вторичный) – многоступенчатая реакция, которая реализуется с участием свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем крови.

Свертывающая система крови представляет собой ряд взаимосвязанных реакций, протекающих при участии протеолитических ферментов, плазменных белков (прил. 2, табл. 7) (факторов свертывания) и обеспечивающих образование постоянного тромба.

Процесс свертывания крови протекает в три последовательные фазы:

1. Образование протромбиназы (комплекса фХа, фV, Ca²⁺, фосфолипида тромбоцитов). Может проходить по «внешнему» пути – с участием тканевого тромбопластина и «внутреннему» – без его участия. Однако, эффективный гемостаз возможен только при нормальном функционировании обоих механизмов.

2 Образование из протромбина тромбина под влиянием протромбиназного комплекса.

3. Образование фибрина из фибриногена под влиянием тромбина и ретракция кровяного сгустка. Образуется красный тромб, состоящий из нерастворимого фибрина и форменных элементов крови.

Таким образом, первичная (временная) гемостатическая (рыхлая) пробка превращается во вторичную гемостатическую пробку (тромб) и обеспечивает полную остановку кровотечения из артериол, артерий и вен.

ПАТОЛОГИЯ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ (КОАГУЛОПАТИИ)

Коагулопатии бывают наследственными и приобретенными.

Наследственные коагулопатии – это заболевания, обусловленные дефицитом факторов VIII и IX, являются наиболее распространенными наследственными коагулопатиями (более 95% случаев). Дефицит факторов VII, X, V, XI составляет до 1,5%; дефицит других факторов (XII, II, I, XIII) встречаются крайне редко (в единичных случаях).

Гемофилия А (дефицит фактора VIII) наследуется рецессивно, сцепленно с X-хромосомой. Болеют лица мужского пола (10 случаев на 100 тыс. мужчин).

Дефицит ФVIII приводит к резкому увеличению времени образования протромбиназного комплекса, что сопровождается длительным, практически не прекращающимся кровотечением при незначительной травматизации сосудов (прикусывание языка, ушибы и т.д.). Для гемофилии А характерен гематомный тип кровоточивости.

Клиническая картина заболевания зависит от степени его тяжести, которая определяется мерой сохранения активности фактора VIII. При легкой форме заболевания (более 5% активности) кровотечения возможны лишь при значительных травмах или оперативных вмешательствах. Болезнь протекает субклинически и часто не диагностируется. При тяжелой или очень тяжелой форме (2% и менее 1%, соответственно) развиваются рецидивирующие кровоизлияния

в крупные суставы (гемартрозы), приводящие к анкилозированию; крупные меж- и внутримышечные, забрюшинные гематомы с последующей деструкцией мягких тканей, тяжелые и частые спонтанные кровотечения, упорные рецидивирующие желудочно-кишечные и почечные кровотечения.

При лабораторной диагностике выявляются:

- значительное увеличение АПТВ; ПВ и ТВ – в норме;
- нормальные показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (ВК, количество тромбоцитов в крови и др.);
- частичное или полное отсутствие активности ФVIII в плазме крови.

Гемофилия В (болезнь Кристмаса, дефицит FIX) наследуется рецессивно, сцепленно с X-хромосомой. Данный дефект приводит к значительному замедлению формирования протробиназного комплекса, что обуславливает развитие кровоточивости гематомного типа.

Клиническая картина гемофилии В также, как и гемофилии А, характеризуется кровотечениями (гемартрозы, гематомы), но частота их в 5 раз ниже, чем при дефиците ФVIII.

Лабораторная диагностика свидетельствует, что:

- АПТВ увеличено, ПВ и ТВ в норме;
- показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в норме;
- уровень FIX в плазме снижен.

Гемофилия С (дефицит XI фактора) наследуется аутосомно-рецессивно. Причем у гетерозигот кровотечения бывают незначительны; у гомозигот с дефицитом FXI осложнений, связанных с кровоточивостью, отмечается не много. Но при травме или хирургическом вмешательстве не исключено возникновение сильного кровотечения с формированием гемартроза и гематомы.

При лабораторной диагностике выявляются следующие признаки:

- увеличение АПТВ, ПВ и ТВ в норме;
- нормальные показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза;
- уровень FXI в плазме снижен или равен нулю (при тяжелой форме).

Парагемофилия (дефицит ФV) наследуется аутосомно-доминантно или аутосомно-рецессивно. Для заболевания характерен геморрагический синдром, выраженность которого зависит от степени дефицита в плазме ФV. Наиболее тяжелая кровоточивость наблюдается у больных, у которых уровень ФV менее 2%. При средней тяжести он составляет 2 – 6%, при легкой – 6 – 16%. При данном заболевании отмечаются петехии, экхимозы, кровоподтёки, носовые, десневые, желудочно-кишечные кровотечения, меноррагии. У больных при выраженных формах заболевания часты длительные кровотечения после удаления зубов, при травмах, порезах.

При лабораторной диагностике выявляются:

- увеличение времени АПТВ и ПВ;
- нормальные показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза;
- снижение или полное отсутствие в плазме уровня ФV.

Приобретенная коагулопатия (диссеминированное внутрисосудистое свертывание, ДВС-синдром)

ДВС-синдром – неспецифический общепатологический процесс, характеризующийся генерализованной активацией системы гемостаза-антигемостаза, при котором происходит рассогласование систем регуляции агрегатного состояния крови.

Этиологическим фактором заболевания являются:

- генерализованные инфекции, септические состояния;
- шок любого происхождения;
- обширные хирургические вмешательства, в том числе акушерская патология (разрыв плаценты, эмболия околоплодными водами, криминальный аборт);
- злокачественные опухоли;
- обширные повреждения тканей, тканевая эмболия, ожоги;
- иммунные, аллергические и иммунокомплексные болезни;

- массивные кровопотери, трансфузии;
- отравления гемокоагулирующими змеиными ядами, химическими и растительными веществами, внутрисосудистый гемолиз любого происхождения;

- острые гипоксии, гипотермия, гипертермия с дегидратацией.

В основе патогенеза ДВС-синдрома лежат следующие механизмы:

- системное поражение и неполноценность сосудистого эндотелия;
- активация свертывающей системы и тромбоцитов;
- первичная или вторичная депрессия противосвертывающей системы (антикоагулянтной – дефицит антитромбина III и фибринолитической – резкое повышение антиплазминовой активности, дефицит плазминогена и его активаторов).

Таким образом, при ДВС-синдроме нарушается как сосудисто-тромбоцитарный, так и коагуляционный виды гемостаза.

Основными звеньями патогенеза тромботического синдрома являются:

- повреждение тканей, которое сопровождается поступлением в кровоток огромного количества прокоагулянтов (тканевого тромбопластина) и генерализованной активацией факторов свертывающей системы крови с преобладанием внешнего механизма свертывания;

- системное поражение сосудистого эндотелия, которое может быть обусловлено действием бактерий (менингококки), эндотоксинов, вирусов; оно сопровождается выделением эндотелиальных прокоагулянтных факторов, активацией тромбоцитов и гиперактивацией внутреннего механизма свертывания крови, нарастающего потребления и, как следствие, дефицита факторов противосвертывающей системы (антитромбина III, протеинов C и S и др.);

- стимуляция тромбоцитов и макрофагов, когда при бактериальных, вирусных инфекциях, действии иммунных комплексов, эндотоксинов происходит прямая или опосредованная (через активацию макрофагов и выделение цитокинов) активация тромбоцитов, которая сопровождается формированием внутри-

сосудистых тромбоцитарных микроагрегатов (тромбов); следствием этого являются тромбоцитопения потребления и нарастающая капилляро-трофическая недостаточность.

Для патогенеза геморрагического синдрома характерны:

– гиперактивация механизмов коагуляции крови, сопровождающаяся нарастающим потреблением факторов свертывающей системы и тромбоцитов, что приводит к тотальному дефициту факторов свертывания (коагулопатия и тромбоцитопения потребления) и к развитию геморрагического синдрома;

– образование тромбина в сосудистом русле, сопровождающееся значительной активацией фибринолитической системы, которая также играет важную роль в развитии практически не останавливающихся кровотечений.

В развитии ДВС-синдрома по гемостазиологической характеристике выделяют следующие стадии: 1) гиперкоагуляция и агрегация тромбоцитов; 2) переходная; 3) гипокоагуляция (коагулопатия потребления); 4) восстановительная.

В клинической картине ДВС-синдрома отмечают:

– в 1-й стадии – симптомы основного заболевания и признаки тромбогеморрагического синдрома (с преобладанием проявлений генерализованного тромбоза); гиповолемия, нарушение микроциркуляции, дисфункция и дистрофические изменения в органах, нарушения метаболизма;

– во 2-й стадии появляются признаки полиорганного повреждения и блокады системы микроциркуляции паренхиматозных органов, геморрагический синдром (петехиально-пурпурный тип кровоточивости);

– в 3-й стадии к указанным нарушениям присоединяются признаки полиорганной недостаточности (острая дыхательная, сердечно-сосудистая, печёночная, почечная, парез кишечника) и метаболические нарушения (гипокалиемия, гипопропротеинемия, метаболический ацидоз, алкалоз), а также анемический синдром, геморрагический синдром по смешанному типу (петехии, гематомы, кровоточивость из слизистых оболочек, массивные желудочно-кишечные, лёгоч-

ные, внутричерепные и другие кровотечения, кровоизлияния в жизненно важные органы);

– в 4-й стадии (при благоприятном исходе) основные витальные функции и показатели гемостаза постепенно нормализуются.

ДВС-синдром может протекать:

- молниеносно (от нескольких минут до нескольких часов или одних суток);
- остро (1–10 суток);
- подостро (до 1 месяца);
- хронически (более 1 месяца);
- рецидивирующе (волнообразно).

ПАТОЛОГИЯ ПРОТИВОСВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ

К факторам противосвертывающей системы крови относятся следующие основные ингибиторы протеиназ, т.е. факторы свертывающей системы:

- антитромбин III (гепариновый фактор I);
- гепариновый кофактор II;
- протеаза-нектин I;
- альфа-1-антитрипсин;
- C1 – ингибитор;
- протеины C и S;
- альфа-2-макроглобулин.

Дефицит тех или иных из указанных факторов обуславливает нарушения функции противосвертывающей системы. Эта патология может быть наследственной и приобретенной.

Наследственный дефицит факторов противосвертывающей системы (дефицит антитромбина III, протеинов C или S, резистентность к активированному протеину – C-АПС-резистентность) клинически проявляется развитием венозного тромбоза, резистентного к антикоагуляционной терапии. У большинства больных с наследственным дефицитом факторов противосвертываю-

шей системы тромбоз вен нижних конечностей приводит к тромбоэмболии легочной артерии.

К приобретенным нарушениям относится **антифосфолипидный синдром** (АФС), при котором в крови появляются антифосфолипидные (анти-ФЛ) антитела класса *Ig G, A* и *M*, проявляющийся венозным и артериальным тромбозом, рецидивирующими выкидышами, тромбоцитопенией. Различают первичный и вторичный АФС.

Первичный имеет место при отсутствии какого-либо основного заболевания. Он встречается редко. Чаще развивается вторичный АФС, что происходит при аутоиммунных системных заболеваниях соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит), злокачественных новообразованиях, СПИДе и других вирусных и бактериальных инфекциях.

Патогенез тромбоза при АФС объясняется с точки зрения концепции «двойного удара». Первоначально анти-ФЛ АТ (*Ig G, A* и *M*) реагируют с отрицательно заряженными фосфолипидами (ФЛ), входящими в состав глико- и липопротеинов. При этом анионные молекулы ФЛ осаждаются на клетках крови – нейтрофилах, тромбоцитах и эндотелии стенки сосуда, затем к ним присоединяются такие ФЛ-связывающие белки как протромбин и β -2 гликопротеин. На втором этапе происходит взаимодействие тех же анти-ФЛ АТ с антигенами ФЛ-связывающих белков, адсорбированных на мембранах клеток-мишеней, и с *Fc*- рецепторами эндотелиоцитов и тромбоцитов. В результате значительно возрастает прокоагулянтная и утрачивается антикоагулянтная активность эндотелиальных клеток. Одновременно активируются тромбоциты. Активация прокоагулянтных свойств клеток-мишеней сопровождается дисбалансом активности плазменных систем крови, в частности, угнетением противосвертывающей системы (падает активность антитромбина III, протеинов *C* и *S*) и системы фибринолиза.

Клиническая картина указанной патологии проявляется венозным тромбозом, наиболее характерными симптомами являются тромбоз глубоких вен

нижних конечностей и лёгочная эмболия. В ряде случаев развивается тромбоз почечных или печёночных вен. Артериальный тромбоз проявляется поражением артерий, особенно коронарных, церебральных, реже – периферических. Развиваются преходящие ишемические приступы, нарушается зрение, наступает временная слепота, одиночные или рецидивирующие инфаркты мозга. Из других проявлений АФС отмечаются: васкулит, сыпь, артралгии, мигрень, отслойка сетчатки, эндокардит с поражением митрального клапана. При беременности высок риск выкидыша.

При лабораторной диагностике АФС обнаруживается:

- увеличение АПТВ, ПВ, что может быть обусловлено снижением скорости субстрат-энзимного взаимодействия при связывании анти-ФЛ АТ с фосфолипидным или белковым компонентом фактора свертывания;
- сниженное содержание тромбоцитов;
- увеличение времени кровотечения пропорционально выраженности тромбоцитопении;
- высокий уровень анти-ФЛ АТ, определяемый твердофазным ИФА.

ПАТОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ФИБРИНОЛИЗА

Фибринолитическая система осуществляет фибринолиз – растворение фибриновой пробки и восстановление сосудистой стенки. Эта система состоит из плазминогена (профермент, неактивная форма) и плазмина (протеолитический фермент, активная форма). Субстратами для плазмина являются фибриноген и фибрин, факторы Виллебранда, V, VIII, IX, XII, XIII.

Плазминоген активируется как по внутреннему, так и по внешнему пути. Внутренний путь активации плазминогена, как и свертывания крови, запускается факторами XII, XI, прекалликреином и высокомолекулярным кининогеном, внешний (тканевой) – тканевым активатором плазминогена, который образуется в эндотелиоцитах, тромбоцитах и других клетках крови. Кроме тканевого ак-

тиватора, существуют и другие физиологические (урокиназа) и нефизиологические (стрептокиназа, стафилокиназа, антистрептаза) активаторы плазминогена.

Ингибиторами системы плазминоген – плазмин являются: альфа-2-антиплазмин, альфа-2-макроглобулин, альфа-1-антитрипсин, антитромбин III.

Выделяют гипер- и гипофибринолитические состояния. Они могут быть приобретенные (встречаются чаще) и наследственные. Чаще встречаются приобретенные нарушения.

Гиперфибринолитические состояния проявляются геморрагическим синдромом и могут развиваться вследствие:

- а) избыточной активации фибринолиза, обусловленной:
 - повышенным выделением/введением в кровь активаторов плазминогена (тканевого активатора плазминогена, урокиназы, стрептокиназы);
 - нарушением ингибирования активаторов фибринолиза (при заболеваниях печени);
 - избыточным локальным выделением активатора фибринолиза (при меноррагии, простатэктомии);
 - вторичной активацией вследствие тромболитической терапии.
- б) нарушения ингибирования фибринолиза при:
 - ДВС-синдроме;
 - болезнях печени;
 - снижении уровня ингибитора плазминогена, $\alpha 2$ -антиплазмина;
 - образовании комплекса плазмина с антиплазмином и (или) плазмина с ингибитором активатора плазминогена (ИАП).

Гипофибринолитические состояния проявляются тромботическим синдромом и могут развиваться при:

- нарушении активации фибринолиза вследствие пониженного выделения тканевого активатора плазминогена (при антифосфолипидном синдроме, геморрагическом васкулите, гиперлипидемии с высоким уровнем липопротеина А, при наследственных нарушениях его синтеза);

- избыточном продуцировании ингибиторов активатора плазминогена (наследственно обусловлено);
- терапии антифибринолитическими средствами (ϵ -аминокапроновая кислота).

НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА СОСУДИСТОГО (ВАЗОПАТИИ) И СМЕШАННОГО ГЕНЕЗА

Выявляют наследственные и приобретенные вазопатии. Первые проявляются ангиоматозным, вторые – васкулитно-пурпурным типом кровоточивости.

БОЛЕЗНЬ РАНДЮ – ОСЛЕРА (НАСЛЕДСТВЕННАЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ТЕЛЕАНГИЭКТАЗИЯ)

Наиболее часто встречающаяся наследственная вазопатия наследуется по аутосомно-доминантному типу с различной пенетрантностью. При этом сниженное содержание коллагена в субэндотелиальном слое сосудистой стенки обуславливает очаговое истончение и расширение просвета микрососудов и неполноценный сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. В таких случаях причинами кровоточивости являются низкая резистентность, лёгкая ранимость сосудистой стенки, дисфункция эндотелия в местах ангиоэктазии, а также нарушение агрегационной функции тромбоцитов.

Для клинической картины данной болезни характерны кожные проявления: телеангиоэктазии в виде неправильной формы пятнышек, сосудистых пучков, ярко-красных круглых или овальных узелков. Они начинают формироваться к 6 – 10 годам жизни на крыльях носа, слизистых носа, губ, языка, коже волосистой части головы. С возрастом число и степень их распространенности возрастает, кровоточивость возникает чаще и протекает тяжелее. Кроме того на слизистых оболочках внутренних органов возникают рецидивирующие носовые, лёгочно-бронхиальные, желудочно-кишечные кровотечения из телеангиоэктазий, образуются артериовенозные аневризмы в сосудах лёгких, печени,

почках, селезёнке. Характерны также постгеморрагическая анемия, развивающаяся в результате упорных кровотечений из телеангиоэктазий слизистых и кровоизлияний во внутренние органы.

Из других проявлений болезни отмечаются: неполноценность мезенхимальных тканей, которая проявляется повышенной растяжимостью кожи («резиновая кожа»), слабостью связочного аппарата (привычные вывихи, пролабирование клапанов сердца).

Выявление семейного характера заболевания при наличии видимых телеангиоэктазий типичной локализации с рецидивирующими кровотечениями позволяет без труда определить данную патологию.

При лабораторной диагностике со стороны крови обнаруживается картина постгеморрагической анемии, умеренная гиперкоагуляция, тромбоцитоз; при множественных телеангиоэктазиях – тромбоцитопения.

БОЛЕЗНЬ ШЁНЛЯЙНА – ГЕНОХА

(ПРИБРЕТЕННЫЙ ГЕМОМРАГИЧЕСКИЙ ИММУННЫЙ МИКРОТРОМБОВАСКУЛИТ)

Это одно из самых распространенных геморрагических заболеваний. В основе его развития лежит множественный микротромбоваскулит, который поражает сосуды кожи и внутренних органов. Болезнь чаще всего встречается в детском возрасте. Она может быть спровоцирована инфекционными (вирусные, бактериальные, чаще стрептококковые инфекции) и неинфекционными факторами (прививки, лекарственные препараты, пищевые аллергены, паразитарные инвазии, холод).

В основе патогенеза заболевания лежит иммуннокомплексное воспаление сосудистой стенки. В состав иммунных комплексов, оседающих на стенках мелких сосудов, входят антитела класса *IgA*, С-3 компонент системы комплемента, пропердин. Иммунные комплексы фиксируются в стенках сосудов и активируют систему комплемента, процессы деструкции стенки сосуда с проявлениями в виде геморрагической сыпи (геморрагический синдром) и внутрисо-

судистым свертыванием крови (тромботический синдром). Одновременно ингибируется процесс фибринолиза.

Для клинической картины заболевания характерны:

– кожные проявления: симметричное поражение конечностей, разгибательных поверхностей рук, ягодиц папулёзно-геморрагической сыпью, возвышающейся над поверхностью кожи (пальпируемая пурпура), что может осложниться центральными некрозами и покрытием корочками;

– суставной синдром: боли разной интенсивности в крупных суставах (коленных, голеностопных);

– абдоминальный синдром: сильные, постоянные или схваткообразные боли в животе, обусловленные кровоизлияниями в стенку кишки, геморрагиями в субсерозный слой и брыжейку, что может сопровождаться кровавой рвотой, меленой, появлением свежей крови в кале, осложнениями такими как инвагинация, перфорация кишечника, перитонит.

– почечный синдром: развивается по типу острого или хронического гломерулонефрита с макро- или микрогематурией, протеинурией, цилиндрурией. Возможно развитие нефротического синдрома;

– неврологические проявления: головные боли, менингеальные симптомы, эпилептиформные припадки;

– лёгочные проявления, возникающие в результате поражения сосудов лёгких, обуславливающие тяжёлое (иногда смертельное) кровотечение.

Специфических лабораторных маркёров пурпуры Шёнляйна – Геноха нет.

В крови обнаруживается умеренный нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, при обильных кровотечениях – картина острой постгеморрагической анемии, содержание тромбоцитов увеличено или в пределах нормы, СОЭ ускорена.

Показатели коагулограммы: сдвиг в сторону гиперкоагуляции: время свертывания крови по Ли-Уайту укорочено или нормально, АПТВ также укорочено.

рочено, положительные паракоагуляционные тесты (этаноловый и протамин-сульфатный), содержание фибриногена и фактора Виллебранда повышено (последний показатель отражает степень тяжести повреждения эндотелия), уровень антитромбина III снижен, при иммунологическом исследовании обнаруживается повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов и *IgA*; у детей часто выявляется повышение титра антистрептолизина О.

Геморрагический диатез, обусловленный снижением механической прочности стенок кровеносных сосудов и их разрывами, может возникнуть при синдроме Иценко-Кувшинга, в условиях продолжительного лечения глюкокортикоидами, а также при амилоидозе и выраженном дефиците витамина С.

ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. *Патологическая физиология* / Под ред. Н.Н. Зайко и Ю.В. Быця – Киев, 2008.
2. *Патологическая физиология* / Под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. – Томск, 2009, 4 изд. В 3 т, Т. 2.
3. *Литвицкий П.Ф.* Патофизиология. В 2 т, Т.2 – Москва, ГЭОТАР МЕД, 2002 – с 19-104.

Дополнительная

1. *Гематология: рук.для врачей* / под.ред. М.М. Мамаева, С.И. Рябова. СПб.: СпецЛит, 2008. 543с.
2. *Алексеев Н.А.* Геморрагические диатезы и тромбофилии. Руководство для врачей / Н.А. Алексеев – СПб; Гиппократ, 2005.
3. *Баркаган З.С.* Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза./ Баркаган З.С., Момай А.И. М., 2001.
4. *Гематология. Новейший справочник* / под ред. К.М.Абдулкадырова М. 2004.
5. *Зайчик А.Ш.* Патофизиология, В 3 т. Т.3 / А.Ш.Зайчик, Чурилов. СПб., 2002.
6. *Иванов Е.П.* Руководство по гемастазиологии / Е.П.Иванов. Минск, 1991.
7. *Клиническая онкогематология: в 3 т. Т.3* / под ред. М.А.Волковой М, 2001.
8. *Козарезова Т.И.* Болезни крови у детей / Т.И. Козарезова, Н.Н. Климкович. Минск. 2001.
9. *Леонова Е.В.* Патофизиология системы крови / Е.В.Леонова, А.В.Чантурия, Ф.И.Висмонт. Минск, 2011.
10. *Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр, Т.1.* Всемирная организация здравоохранения, Женева, 1995.
11. *Руководство по гематологии в 3 т. Т.1.* / под ред. А.И.Воробьева. М., 2003.
12. *Уразова О.И.* Мононуклеары крови при инфекционном мононуклеозе у детей / О.И.Уразова, В.В.Новицкий, А.П.Помогаева. Томск, 2003.
13. *Чертков И.Л.* Взлеты и падения клеточной гематологии за три четверти века / И.Л.Чертков, Н.И. Дризе // Гематология и трансфузиология. 2001. № 3, С. 10-14.
14. *Шиффман Ф. Дж.* Патофизиология крови. / Ф. Дж. Шиффман; пер. с англ. М., 2009.



Рис. 1 Мегалобластический тип кроветворения
 1 – промегалобласт; 2 – базофильный мегалобласт; 3, 4 – полихроматофильные мегалобласты; 5, 6, 7 – оксифильные мегалобласты; 8 - мегалоцит

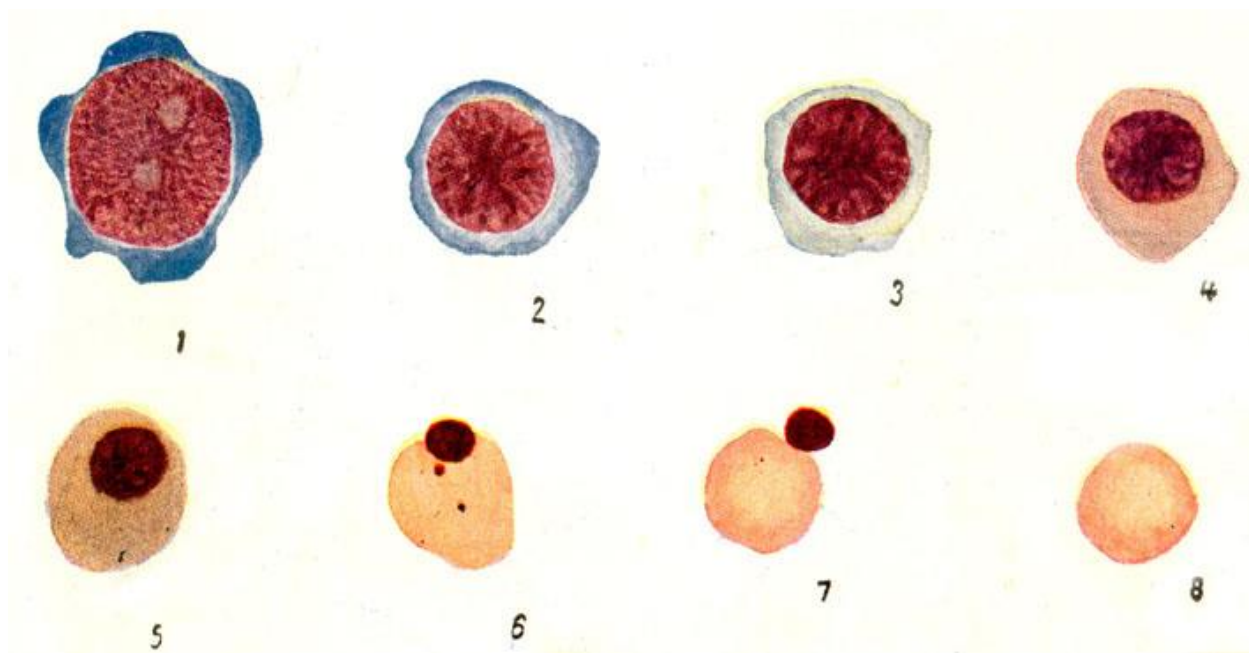


Рис. 2. Нормобластический тип кроветворения
 1- эритробласт; 2 – пронормобласт; 3 – базофильный нормобласт; 4, 5 – полихроматофильные нормобласты; 6, 7 – оксифильные нормобласты; 8 - эритроцит

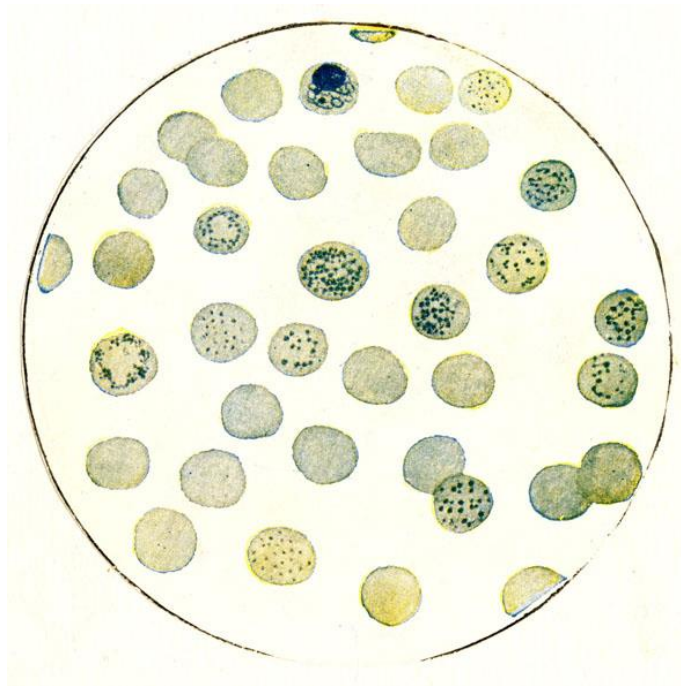


Рис. 3. Ретикулоциты периферической крови

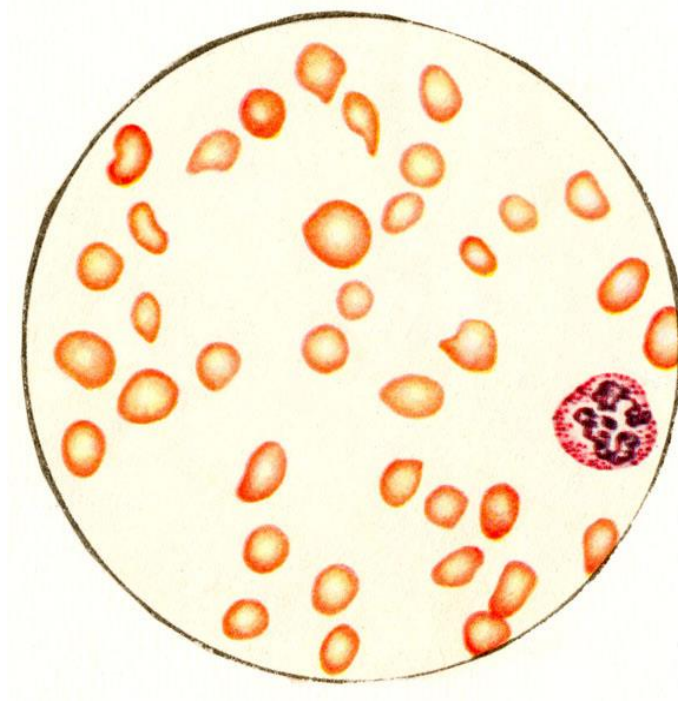


Рис. 4. Периферическая кровь при железодефицитной анемии

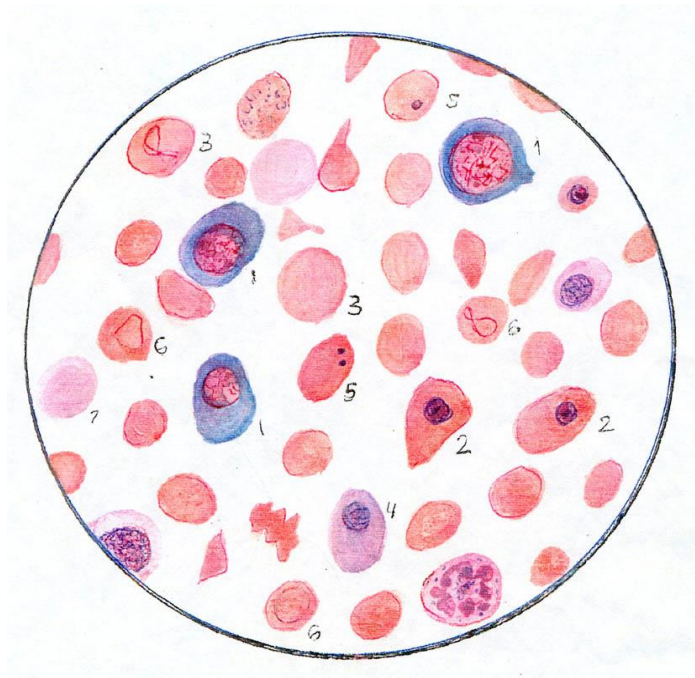


Рис. 5. Периферическая кровь при В₁₂ – дефицитной анемии

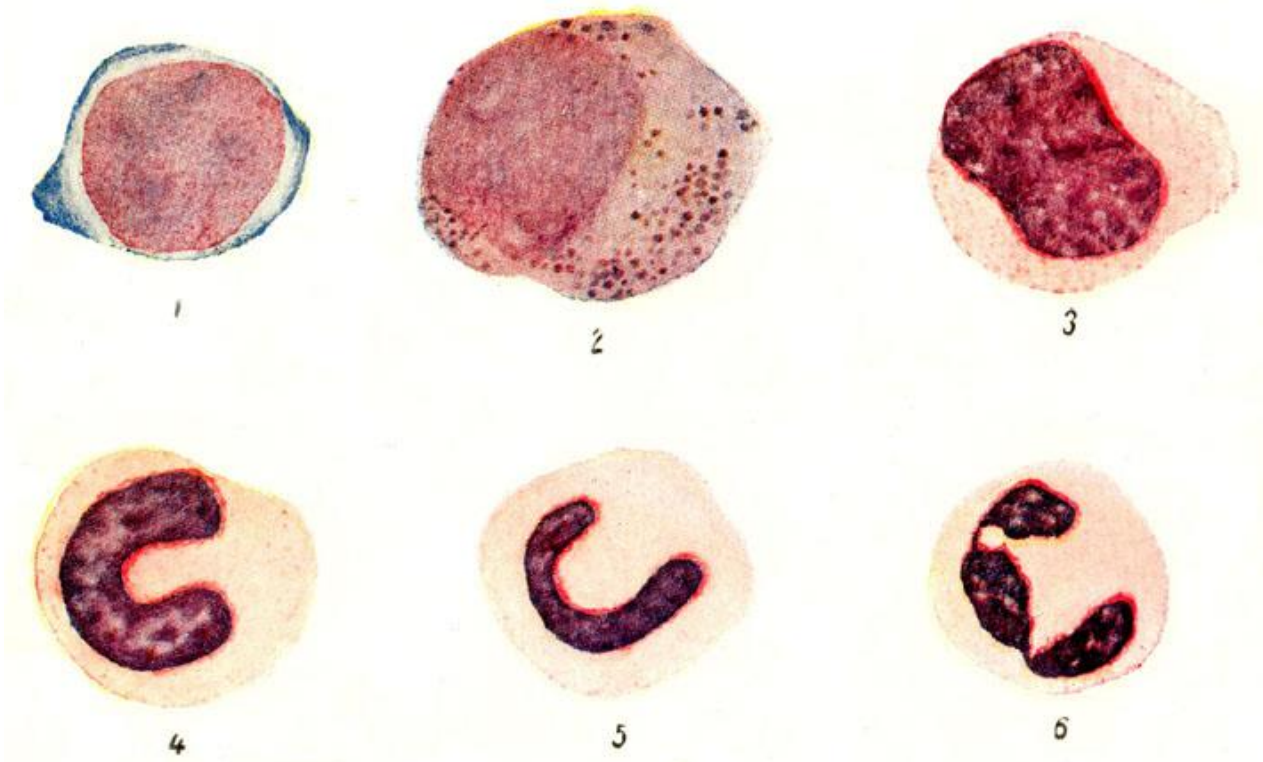


Рис. 6. Миелобластический тип кроветворения. Развитие нейтрофила:
 1. – миелобласт; 2 – промиелобласт; 3 – миелоцит; 4 – метамиелоцит (юный нейтрофил);
 5 – палочкоядерный нейтрофил; 6 – сегментоядерный нейтрофил



Рис. 7. Миелобластический тип кроветворения. Развитие эозинофила
 1 – миелобласт; 2 – промиелоцит; 3 – эозинофильный миелоцит; 4 – эозинофильный мета-
 миелоцит; 5 – палочкоядерный эозинофил; 6 – сегментоядерный эозинофил

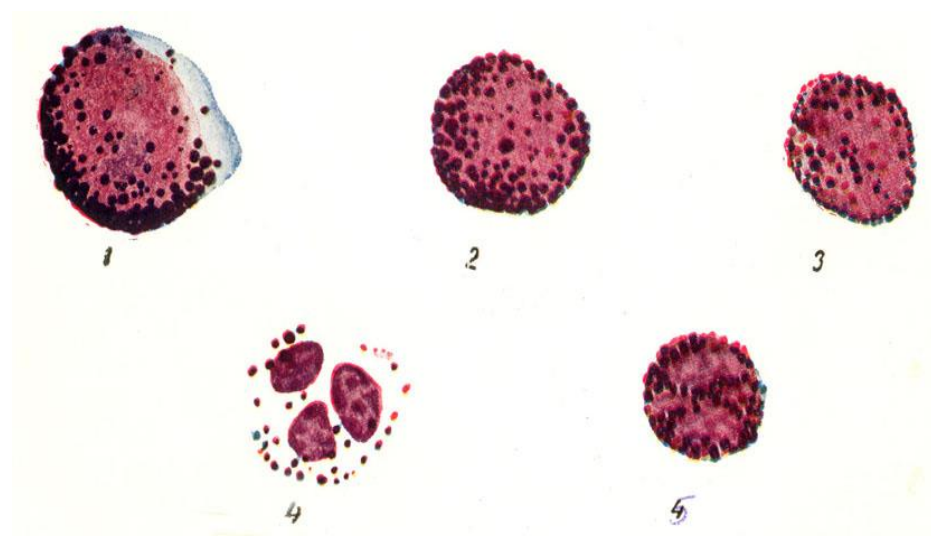


Рис. 8. Миелобластический тип кроветворения. Развитие базофила
 1 – промиелоцит; 2 – базофильный миелоцит; 3, 4, 5 - базофилы



Рис. 9. Острый лейкоз. Бластные клетки в периферической крови

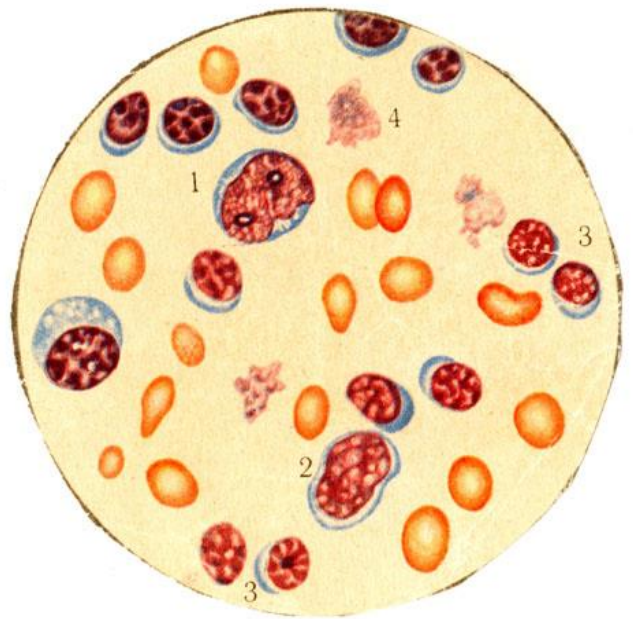


Рис. 10. Периферическая кровь при хроническом лимфолейкозе

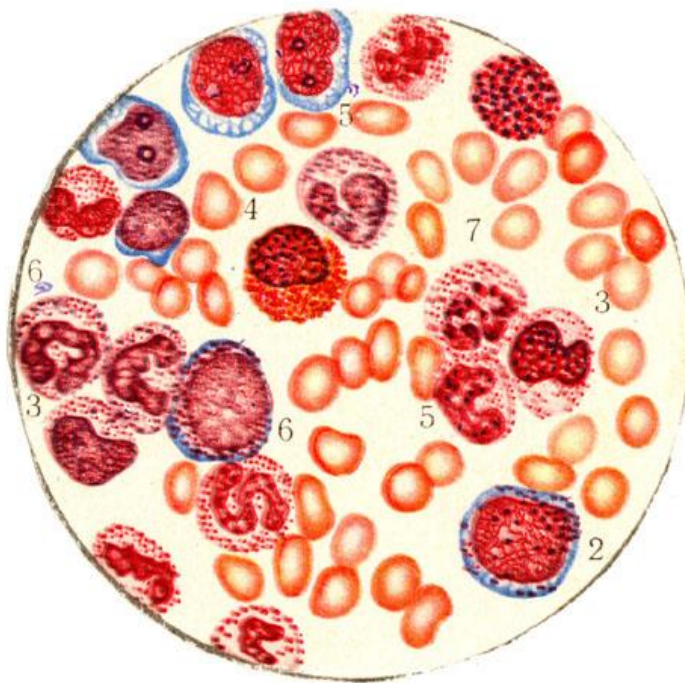
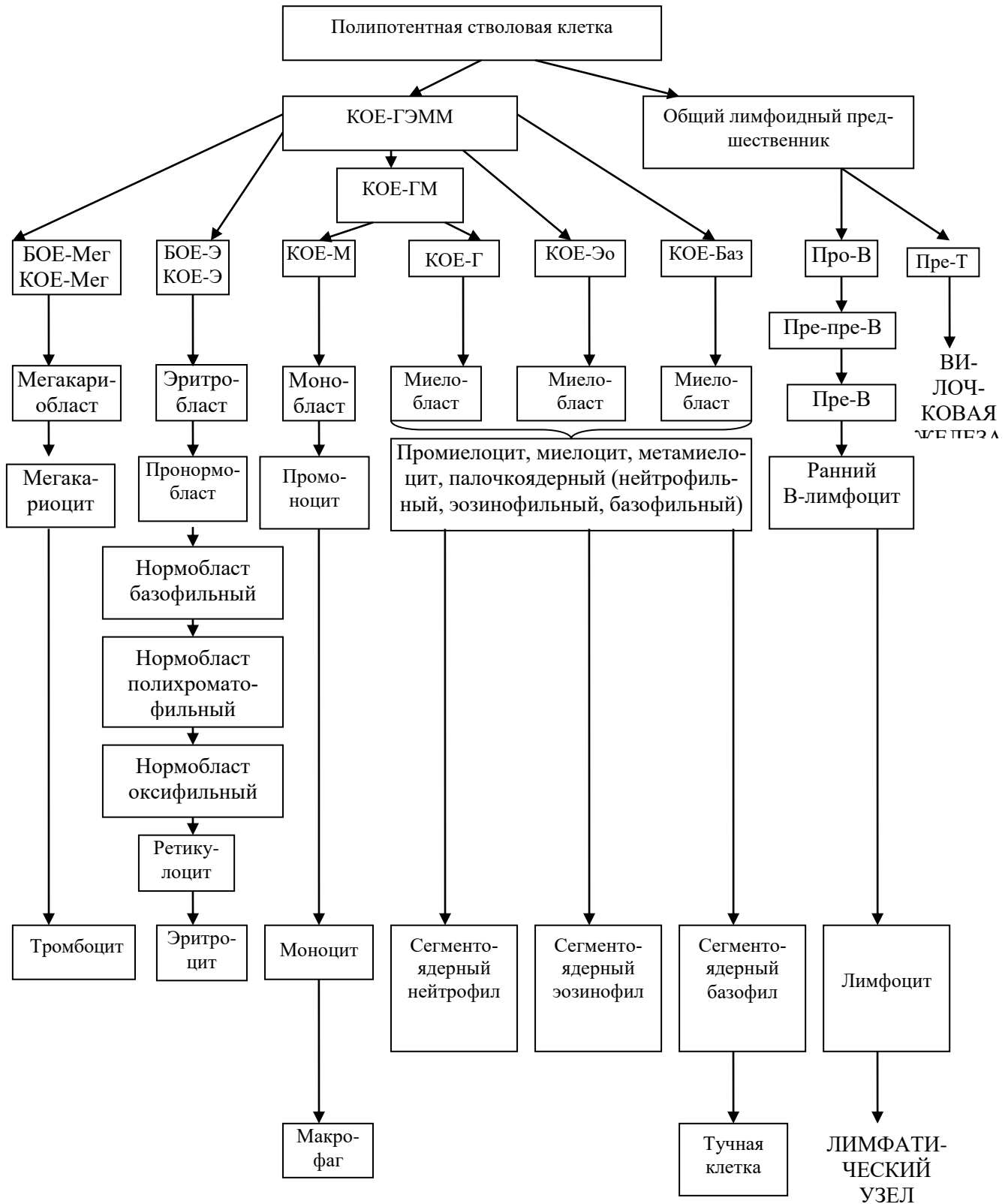


Рис. 11. Периферическая кровь при хроническом миелолейкозе

**КОСТНЫЙ
МОЗГ**



КРОВЬ

ТКАНЬ

Схема. Костномозговое кроветворение

Основные ростовые факторы гемопоэза

Наименование	Источники	Характеристики	Мишени
ЭРП (эритропоэтин)	Перитурбулярные интерстициальные клетки почек, макрофаги печени аденогипофиз	Гликопротеид с м.м. 30 кД, образуется в ответ на гипоксию и продукты гемолиза; стимулирует пролиферацию и ингибирует апоптоз	Эритроидные клетки-предшественницы, начиная с колониеобразующей в культуре клетки
<i>GM-CSF</i>	Активированные макрофаги, лимфоциты, фибробласты и эндотелиоциты в очагах воспаления и костном мозге	М.м. 25-30 кД, 127 аминокислот, гликополипептид, высвобождаются в ответ на стимуляцию лейкоцитов цитокинами, антигенами, эндотоксинами, а также из эндотелия и фибробластов. Стимулирует рост эритроидных, мегакариоцитарных клеток-предшественниц 2-го и 3-го классов, эозинофильных – 2, 3 и 4-го классов; рост и дифференцировку миелоидных и моноцитарных клеток-предшественниц со 2-го по 5-й класс. Стимулирует локальную пролиферацию макрофагов в очагах воспаления, усиливает их функции	Гемопоэтические клетки-предшественницы, лейкоциты в очагах воспаления
<i>G-CSF</i>	Активированные макрофаги, фибробласты в очагах воспаления и стромальные клетки в костном мозге	Среднемолекулярный гликопротеид; стимулятор пролиферации и дифференцировки, ингибитор апоптоза нейтрофилов, активатор их функций в очагах воспаления	Гемопоэтические клетки-предшественницы, лейкоциты в очагах воспаления
<i>M-CSF</i>	Активированные макрофаги, фибробласты в очагах воспаления, стромальные клетки тимуса и костного мозга	Среднемолекулярный гликопротеид; стимулятор пролиферации и дифференцировки, ингибитор апоптоза моноцитов, активатор их функций и пролиферации в очагах воспаления.	Гемопоэтические клетки-предшественницы, лейкоциты в очагах воспаления
<i>IL-1</i>	Макрофаги, фибробласты, дендритические клетки, тимоциты, эндотелиоциты, астроциты	М.м. 17 кД, 152 аминокислотных остатка; стимулятор размножения мультипотентных стволовых клеток, лимфопоэза, фиброгенеза.	Мультипотентные стволовые клетки, миелоидные полустволовые, лимфоидные клетки-предшественницы

			2–3-го классов, фибробласты
--	--	--	-----------------------------

Продолжение табл. 1

Наименование	Источники	Характеристики	Мишени
<i>IL-2</i>	<i>T</i> -лимфоциты	Стимулятор пролиферации	Стимулированные <i>T</i> -лимфоциты
<i>IL-3</i>	Тучные клетки, <i>T</i> -лимфоциты, микроглия	М.м. 28 – 30 кД, 152 аминокислотных остатка; стимулятор для нелимфоидных клеток-предшественниц, а также пролиферации и дифференцировки	Базофильные предшественницы со 2-го по 5-й классы, тучные клетки, остальные миелоидные предшественницы – со 2-го по 4-й классы.
<i>IL-4</i>	<i>T</i> -лимфоциты, особенно хелперы 2-го типа	М.м. 17-20 кД, 112 аминокислотных остатков, стимулятор фиброгенеза, роста и изотипической селекции в пользу <i>B</i> -клеток, вырабатывающих гуморотропные антитела.	Пре- <i>B</i> -лимфоциты, протимоциты, тучные клетки, клетки базофильного ряда с 3-го по 5-й классы, фибробласты
<i>IL-5</i>	<i>T</i> -клетки, особенно, хелперы 1-го типа	М.м. 45-50 кД, 112 аминокислотных остатков, стимулятор роста и изотипической селекции в пользу <i>B</i> -клеток, производящих <i>IgA</i>	Пре- <i>B</i> -лимфоциты, колониеобразующие предшественники эозинофилов
<i>IL-6</i>	Макрофаги, лимфоциты, эндотелий, фибробласты, эпителий тимуса	М.м. 26 кД, 184 аминокислотных остатка, стимулятор роста и дифференцировки <i>B</i> - и <i>T</i> -лимфоцитов, полустволовых миелоидных клеток, синтеза белков острой фазы в печени, а также тромбоцитопоэза.	<i>B</i> - и <i>T</i> -лимфоциты (по 3-й класс включительно), полустволовые миелоидные предшественники, гепатоциты
Тромбопоэтин (мегапоэтин)	Печень, в меньшей степени - почки	Индуктор и стимулятор мегакариопоэза	Коммитированная мегакариоцитарная стволовая клетка, мегакариоциты
<i>IL-7</i>	Стромальные клетки костного мозга	Полипептид – стимулятор пролиферации лимфоидных клеток	<i>B</i> - и <i>T</i> -лимфоидные стволовые клетки
<i>IL-8</i> семейство	Кератиноциты, фибробласты, моноциты, макрофаги	Инициация ответа острой фазы и воспаления, хемоаттрактант и активатор дегрануляции гранулоцитов и <i>T</i> -лимфоцитов, ростовой фактор лимфоцитов; семейство белков с м.м. около 8	–

		кД	
<i>IL-9</i>	<i>T</i> -клетки	Пролиферация <i>T</i> -клеток, мастоцитов	

Окончание табл. 1

Наименование	Источники	Характеристики	Мишени
<i>IL-10</i>	T_{H2} – лимфо-циты, мастоциты, В-клетки, незрелые и зрелые тимоциты	Ингибитор воспаления и цитокинового каскада, подавляет активность T_{H1} и синтез ИФН γ ко-стимулятор пролиферации и созревания тимоцитов	–
<i>IL-11</i>	<i>T</i> -клетки	Синергист <i>IL-3</i> , вводит в клеточный цикл гемопоэтические стволовые клетки, участвует в противоопухолевом иммунитете, стимулирует тромбоцитопоез	–
<i>IL-12</i>	Мононуклеарные фагоциты	Индуктирует процесс дифференцировки T_{H1} , препятствует анафилаксии	–
<i>IL-13</i>	<i>T</i> – хелперы 2-го типа, мак-рофаги (?)	Индуктор дифференцировки T_{H2} , переключает В-клетки на синтез реактинов, замедленный синергист <i>IL-4</i> , способствует анафилаксии	–

Таблица 2

Краткая сравнительная характеристика лимфоидных и миелоидных лейкозных «бластов» (по А.Ш. Зайчику и Л.П. Чурилову, 2002)

Критерий	Миелобласты	Лимфобласты
Размер клеток	Крупные	Меньше миелобластов
Нити хроматина	Тонкие, ажурные	Более грубые
Число ядрышек	2-5, крупные	1–2, малые
Цитоплазма	Мелкие азурофильные гранулы, могут быть красноватые палочки Ауэра	Не встречаются азурофильные гранулы и палочки Ауэра
Сопутствующие клетки	Промиелоциты, миелоциты, нейтрофилы	Лимфоциты и пролимфоциты
Цитохимическая реакция на неспецифическую α -нафтилэстеразу	Положительная (ОМЛ M_4 (фторидсупрессируемая); M_5 , слабоположительная (M_1 - M_3))	Отрицательная
Реакция на хлорацетатэстеразу	Резкоположительная (M_3), положительная (M_{1-2}), слабая (M_4)	Отрицательная

Цитохимическая реакция выявления миелопероксидазы	Положительная (ОМЛ M_1 - M_4)	Отрицательная
Окрашивание лизосом суданом черным на липиды	Положительное (ОМЛ M_1 - M_3)	Отрицательное

Окончание табл. 2

Критерий	Миелобласты	Лимфобласты
Реакция на сульфатированные гликоз-аминогликаны	Резкоположительная (ОМЛ M_3), слабоположительная (M_1 - M_2)	Отрицательная
ШИК-реакция (с периодной кислотой – реактивом Шиффа – на гликоген)	Положительная; «диффузная»; при ОМЛ (M_6) – не всегда	Положительная, «глыбчатая» в виде ожерелья вокруг ядра – при ОЛЛ T - и пре- B -типа
Терминальная дезоксирибонуклеотидилтрансфераза (TdT)	Отрицательная более чем в 95% случаев; может быть в бластах при бластном кризе ХМЛ	Положительная в 95% случаев
Реакция на лизоцим	Положительная при ОМЛ M_{4-5}	Отрицательная
VIII фактор свертывания	Присутствует при ОМЛ M_7	Отсутствует
CD -маркёры	CD_{33} , CD_{13} (кроме ОМЛ M_5)	CD_{10} ($CALLA$); CD_{19} и др. – в зависимости от типа.
Цитогенетические исследования	Транслокации 8→21 (ОМЛ M_{1-2}), 15→17 (ОМЛ M_3), 9→22 (ХМЛ)	Транслокации 1→14 (T -тип); 11→14; 8→14; 8→22; 2→14; 22→14; 14→18; 14→19 (B -типы и B -лимфомы)
Гиперэкспрессия протоонкогенов	$c-ets$ в хромосоме 8 – при ОМЛ M_{1-2} $c-erb$ в хромосоме 17 – при ОМЛ M_3 $c-abl$ в хромосоме 22 – при ХМЛ	$c-myc$ (B -тип) $c-bcl$ (B -тип) $c-abl$ (при ОЛЛ с филадельфийской хромосомой)
Химерные гены и функции их онкобелков	При ОМЛ: $AML1$ – функция неизвестна $PML-RAR$ – химерный рецептор α -ретиноевой кислоты / транскрипционный фактор. При ХМЛ: $bcr-abl$ – тирозинкиназа	1. Содержат энхансер тяжелых цепей антител (IgH): $IgH-bcl-2$ – ингибитор апоптоза; $IgH-bcl-1$ – циклин; $IgH-bcl-3$ – ингибитор транскрипции; $IgH-myc$ – транскрипционный фактор (при B -лимфомах). 2. Содержат энхансер T -клеточного рецептора: $tal-1-TCR$ (при ОЛЛ T -типа)

**Краткая сравнительная характеристика острых и хронических лейкозов
(по А.Ш. Зайчику и Л.П. Чурилову, 2002)**

Критерий	Острый лейкоз	Хронический лейкоз
Возрастная группа	Чаще бывает у детей и подростков	В основном четвертое, пятое и шестое десятилетия жизни
Соотношение полов	М : Ж = 2:1	М : Ж = 1:1
Латентный период	От недель до месяцев	От нескольких месяцев до нескольких лет
Основные синдромы	Анемическая гипоксия, лихорадка, инфекции, геморрагический синдром, нейрорлейкемия	Неясная симптоматика; потеря веса, синдром «плюс-ткани»; может быть анемическая гипоксия
Органомегалия	Печень, селезёнка, лимфоузлы увеличены в 70-80% случаев, степень увеличения средняя	При ХМЛ; практически, всегда умеренная или значительная спленомегалия. Значительное увеличение лимфоузлов при ХЛЛ
Картина крови	Общее количество лейкоцитов, чаще всего умеренно увеличено (15 – 30 Г/л); на «бласты» приходится от 10 до 90%; анемия, тромбоцитопения.	Общее количество лейкоцитов значительно увеличено (150 – 250 Г/л)
Костный мозг	Угнетение эритроидных, миелоидных и мегакариоцитарных клеток, инфильтрация аномальными лейкозными бластными клетками (> 30%)	При ХМЛ возрастает содержание миелоидных клеток, особенно миелоцитов, метамиелоцитов, нейтрофилов. При ХЛЛ имеет место инфильтрация зрелыми малыми лимфоцитами.
Хромосомный анализ	Непостоянно присутствуют разные хромосомные и генные аномалии	При ХМЛ в 95-100% случаев выявляется филадельфийская хромосома.
Течение и прогноз	Если не лечить, смерть наступит через несколько недель (до шести месяцев) от инфекций, кровотечений, анемии и других осложнений.	Без лечения при ХМЛ продолжительность жизни 18 – 24 месяца, при ХЛЛ – более длительное течение болезни (до 15 – 20 лет).
Палочковидные тельца Ауэра в миелоидных лейкозных бластах	Присутствуют примерно в 40% случаев	Чаще отсутствуют
Ответная реакция на лечение	Ремиссия в 60-90% случаев, стойкая ремиссия в значительном проценте случаев ОЛЛ, но намного реже – при ОМЛ	Современные методы лечения ХМЛ неудовлетворительны, все случаи его доходят до бластного криза. При ХЛЛ прогноз всегда неблагоприятен, раннее начало лечения его не улучшает

Таблица 4

**Основные варианты острых лимфобластных лейкозов
(согласно иммунофенотипированию бластов)**

Аббревиатура	Полное название
Про-В-ОЛЛ –	Про-В-клеточный острый лимфобластный (ранний – пре-пре-В-клеточный острый лимфобластный)
Common-В-ОЛЛ –	Общий В-клеточный острый лимфобластный (обычный пре-пре-В-клеточный острый лимфобластный)
Пре-В-ОЛЛ –	Пре-В-клеточный острый лимфобластный
В-ОЛЛ –	В-клеточный острый лимфобластный
Про-Т-ОЛЛ –	Про-Т-клеточный острый лимфобластный
Пре-Т-ОЛЛ –	Пре-Т-клеточный острый лимфобластный
Кортикальный Т-ОЛЛ –	Кортикальный Т-клеточный острый лимфобластный
Зрелый Т-ОЛЛ –	Зрелый Т-клеточный острый лимфобластный: группа а – α / β – Т-ОЛЛ } По характеру Т-клеточных группа б – γ / δ – Т-ОЛЛ } рецепторов (TCR)

Таблица 5

**Гистохимическая, иммунофенотипическая, хромосомная характеристика
измененных клеток при острых лейкозах**

Заболевание	Гистохимия +	Иммунофенотип	Хромосомные аномалии
ОМЛ-М0	Все тесты отрицательны	CD13, CD33, CD34	<i>t</i> (9 – 12), моносомия по 5-й, 7-й хромосомам, диплоидия 3, 8, 4
ОМЛ-М1	Миелопероксидаза, судан черный, неспецифическая эстераза	CD13, CD33, CD34	<i>t</i> (9 – 12), трисомия по 21-й хромосоме
ОМЛ-М2	Миелопероксидаза, неспецифическая эстераза	CD11, CD13, CD15, CD33	<i>t</i> (8 – 22)
ОМЛ-М3	Миелопероксидаза, неспецифическая эстераза, судан черный	CD11, CD13, CD15	<i>t</i> (15 – 17)
ОМЛ-М4	Миелопероксидаза, неспецифическая эстераза	CD11, CD13, CD14, CD15, CD33	аномалия 11q23, <i>t</i> (8 – 21)
ОМЛ-М5	Неспецифическая эстераза	CD11b, CD13, CD14, CD15, CD33	аномалия 11q23
ОМЛ-М6	PAS-реакция	Гликофорин А	5q7q, моносомия по ним, множественные хромосомные перестройки
Про В-ОЛЛ	Все тесты отрицательные	CD19, CD34	<i>t</i> (12 – 21), в 25% <i>t</i> (9 – 22), 11q23

Заболевание	Гистохимия +	Иммунофенотип	Хромосомные аномалии
Common B-ОЛЛ	PAS-реакция (на гликоген)	CD10, CD19	5% детей, 30% взрослых $t(9-22)$
Пре B-ОЛЛ	PAS-реакция	CD10, CD19, CD20	Полисомия по 4-й и 10-й хромосомам
B-ОЛЛ	PAS-реакция	CD10, CD19, CD20, CD22, CD24	$t(8-14)$, $t(8-22)$, $t(2-8)$, $t(22-14)$
Про T-ОЛЛ	Все тесты отрицательные	CD7, CD34, CD2, CD3	$t(10-14)$, $t(11-14)$
Пре T-ОЛЛ	Кислая фосфатаза, кислая неспецифическая эстераза	CD2, CD5, CD7, CD8, TdT	$t(1-14)$, $t(14q11)$
Кортикальный T-ОЛЛ	Кислая фосфатаза	CD1a, CD3, CD7, CD2, TdT	Инверсия 14
Зрелый T-ОЛЛ	PAS-реакция	CD1a, CD3, CD4, CD7, CD8, TDT	Гиперплодия, $t(4-11)$

Таблица 6

Острые лейкозы

Переработанная и дополненная классификация А.И. Воробьева и М.Д. Бриллиант (2000 г.)	Классификация ВОЗ (1999)	Классификация FAB (1976)
Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ)		
Острый миелобластный лейкоз, вариант с $t(8;21)(q22;q22)$ и вариант с перестройками 11q23	ОМЛ с $t(8;21)(q22;q22)$ ОМЛ с перестройками 11q23 ОМЛ – с мультилинейной дисплазией – с предшествующим миелодиспластическим синдромом – без предшествующего миелодиспластического синдрома ОМЛ с минимальной дифференцировкой ОМЛ без признаков вызревания ОМЛ с признаками вызревания ОМЛ с базофилией	M1 M2 M2Baso
Острый промиелоцитарный лейкоз с $t(15;17)(q22;q11-12)$ и вариантами	Промиелоцитарный лейкоз [ОМЛ с $t(15;17)(q22;q11-12)$ и вариантами]	M3
Острый миеломонобластный лейкоз, вариант с $inv(16)(p13;q22)$ или $t(16;16)(p13;q22)$ и с патологической костномозговой эозинофилией, вариант с перестройками 11q23	Острый миеломоноцитарный лейкоз ОМЛ с $inv(16)(p13;q22)$ или $t(16;16)(p13;q22)$ и с патологической костномозговой эозинофилией ОМЛ с перестройками 11q23	M4 M4Eo

Переработанная и дополненная классификация А.И. Воробьева и М.Д. Бриллиант (2000 г.)	Классификация ВОЗ (1999)	Классификация FAB (1976)
Острый монобластный лейкоз, вариант с перестройками 11q23	Острый моноцитарный лейкоз ОМЛс перестройками 11q23	M5a (не дифференцированный) M5b (дифференцированный)
Острый эритромиелоз, острый эритромегакариобластный лейкоз	Острый эритроидный лейкоз	M6
Острый монобластный лейкоз новорожденных	—	—
Острый мегакариобластный лейкоз	Острый мегакариоцитарный лейкоз	M7
Острый мегакариобластный лейкоз с миелофиброзом	Острый мегакариоцитарный лейкоз	M7
Острый миелобластный лейкоз с миелофиброзом	Острый панмиелоз с миелофиброзом	—
Острый малоцентный лейкоз, вариант с 5q-*	Миелодиспластические синдромы рефрактерная анемия – с кольцевыми сидеробластами – без кольцевых сидеробластов рефрактерная цитопения (миелодиспластический синдром) – с мультилинейной дисплазией рефрактерная анемия (миелодиспластический синдром) – с избытком бластов Синдром с 5q- Миелодиспластические синдромы, неклассифицируемые	—
Вторичные миелобластные лейкозы	Вторичные ОМЛ и миелодиспластический синдром, развившиеся после химиотерапии	M1 M2 M4 M5 M6 M7
Острый макрофагальный лейкоз		
Острые лимфобластные лейкозы		
Острый В-лимфобластный лейкоз взрослых, цитогенетические варианты с - t(9;22)(q34;q11), - t(1;19)(q23;p13), - t(12;21)(p12;q22) - и с перестройками 11q23; иммунофенотипические варианты - ранний пре-В (про-В) - пре-В - В	В-лимфобластный лейкоз/лимфома из предшественниц В-клеток, варианты с - t(9;22)(q34;q11), - t(1;19)(q23;p13), - t(12;21)(p12;q22) - и с перестройками 11q23;	L1 L2

Переработанная и дополненная классификация А.И. Воробьева и М.Д. Бриллиант (2000 г.)	Классификация ВОЗ (1999)	Классификация FAB (1976)
Острый В-лимфобластный лейкоз детей - цитогенетические варианты - t(9;22)(q34;q11), - t(1;19)(q23;p13), - t(12;21)(p12;q22) - и с перестройками 11q23; иммунофенотипические варианты - ранний пре-В (про-В) - пре-В - В	—	—
Острый плазмобластный лейкоз	—	—
Острый Т-лимфобластный лейкоз взрослых	Т-лимфобластный лейкоз/лимфома из клеток-предшественниц	—
Острый Т-лимфобластный лейкоз детей	Т-лимфобластный лейкоз/лимфома из клеток-предшественниц	—
Острый Т-лимфобластный лейкоз с апластическим синдромом	—	—
Острые бифенотипические лейкозы		МО
Острые недифференцированные лейкозы		МО

Примечание. *Весь перечень заболеваний, входящих в группу миелодисплазий, обозначен своими названиями, без использования объединяющего термина МДС.

Таблица 7

Экспериментальные модели анемий

Анемия	Методика воспроизведения	Объект исследования
Постгеморрагическая	Кровоопускание: однократно в количестве 30–40 % объема циркулирующей крови или повторно 10–15 раз по 10–12 %	Собака, кошка, кролик, крыса
Гемолитическая	Введение 2 – 5 % водного раствора фенилгидразина: под кожу или внутримышечно 4 – 12 раз с промежутками в 2 – 3 дня или ежедневно из расчета 0,02 – 0,04 мг/кг массы тела на инъекцию; однократно внутрибрюшинно из расчета 2 – 8 мг на 100 г массы тела	Собака, кролик, крыса, мышь
Вследствие нарушенного кровообразования	Алиментарная: длительное снижение калорийности пищи, обеднение белками, недостаток железа, меди, кобальта, витамина B ₁₂ , фолиевой кислоты	Собака, кошка, кролик, крыса, мышь
	Органопривная: удаление части или всего желудка, части тонкой кишки, печени; хроническая потеря желчи (через fistулу); гипофизэктомия	Собака, кошка, кролик, крыса
	Нейрогенная: денервация синокаротидной рефлексогенной зоны, селезёнки, почек, тонкой кишки и др.; повторное введение холинергических веществ (ацетилхолина, карбохолина и др.)	Собака, кошка, кролик, крыса
	Мегалобластическая: внутривенное введение водного раствора сапонина 1 – 5 мг/кг массы тела в течение 5 дней в возрастающей (по 1 мг в день) дозе; аллоксан – в виде 10 %-ного раствора – 180 мг/кг	Собака, кролик, крыса

Таблица 8

Экспериментальные модели нарушений системы лейкоцитов

Патология системы лейкоцитов	Методы воспроизведения	Объект исследования
Лейкозы	Введение химических канцерогенов под кожу, внутрибрюшинно, в кроветворные органы.	Мыши, крысы, куры
	Однократное воздействие в сублетальных дозах рентгеновского и γ -излучения; дробное длительное воздействие рентгеновского и γ -излучения, хроническое воздействие радиоактивных изотопов.	Мыши, крысы, морские свинки, собаки
	Введение РНК-содержащих онкогенных вирусов. Подкожное, внутрибрюшинное, внутрисосудистое введение крови, суспензии костного мозга, селезёнки, лимфатических узлов, тимуса, полученных от лейкозных животных.	Куры, птицы, мыши, крысы, хомячки, морские свинки, кролики, кошки, крупный рогатый скот, приматы
Лейкоцитозы	Введение охлажденного кипячёного молока внутрибрюшинно (5 мл); адреналина (0,4 – 0,5 мкг/кг массы тела) – подкожно; коричневой кислоты, её солей – подкожно в течение 3-х дней.	Кролик
	Многократное введение стерильного обезжиренного молока (1мл/100г массы тела).	Крысы, мыши
	Вызывание очага септического и асептического воспаления.	Собаки, кролик, кошка.
Эозинофилия	Введение суспензии из члеников ленточных глистов подкожно или внутрибрюшинно.	Кролик, морские свинки.
Лейкопения	Общее рентгеновское облучение (600р); введение бензола, уретана, мышьяка, пирамидона и других лекарственных веществ; скормливание зерна, зараженного грибом.	Кролик, крысы, обезьяна, кошка, собака.

Таблица 9

Экспериментальные модели нарушений системы тромбоцитов

Патология системы тромбоцитов	Метод воспроизведения	Объект исследования
Тромбоцитопения	Введение эстрогенов, вытяжки из свиных аскарид, вытяжки из селезёнки больных эссенциальной тромбоцитопенией, введение антипластиночной сыворотки	Собака, морская свинка, кролик
ДВС-синдром	Многократное введение лошадиной сыворотки. Введение эндотоксина. Введение гетерогенной крови (человеческая, кроличья, бычья). Введение массивных доз плазмы, обогащенной тромбоцитами и лейкоцитами, от нескольких доноров.	Кролик
	Введение экстракта плаценты человека. Введение тромбина и тромбопластина внутривенно.	Собака

Модели экспериментального ДВС-синдрома и его аналоги в клинике

Модель	Аналог
Введение вируса	Геморрагическая лихорадка
Введение бактериальных эндотоксинов	Сепсис
Введение околоплодных вод	Эмболия околоплодными водами
Реакция антиген-антитело	Феномен Шварцмана, иммунные заболевания, тромбоцитопеническая пурпура.
Введение гемолизированной крови	Переливание несовместимой крови
Введение тромбина, тромбопластина.	Отслойка плаценты, внутриутробная гибель плода, самопроизвольный аборт, травма, операция со значительным повреждением ткани, злокачественные опухоли, укусы змей, шок (травматический, инфекционный).
Введение плазмы, обогащенной тромбоцитами и лейкоцитами.	Массивные трансфузии свежей крови, переливание тромбоцитарной, лейкоцитарной массы.
Термическое повреждение.	Тепловой удар. Ожог.

Показатели крови в норме

Показатели	Система СИ	Внесистемные единицы
Эритроциты: – у женщин – у мужчин	$(3,7 - 4,7) \times 10^{12}/л$ $(3,9 - 5,1) \times 10^{12}/л$	3,7 – 4,7 млн в 1 мкл 3,9 – 5,1 млн в 1 мкл
Гемоглобин (HGB): – у женщин – у мужчин	120,0 – 140,0 г/л 130,0 – 160,0 г/л	12,0 – 14,0 г % 13,0 – 16,0 г %
Гематокрит (HCT): – у женщин – у мужчин	0,36 – 0,42 0,40 – 0,48	36 – 42 % 40 – 48 %
Средний объём эритроцита (mean corpuscular volume – MCV) $MCV = HCT : RBC$	80 – 100 фл (10^{-15} л)	80 – 100 мкм ³
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin – MCH) $MCH = HGB : RBC$	$25,4 - 34,6 \times 10^{-15}$ кг/клетка	25,4 – 34,6 пг/клетка*
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin concentration – MCHC) $MCHC = HGB : HCT$	0,3 – 0,38 кг/л	30 – 38 г/дл* 30 – 38 %
Ширина распределения эритроцитов по объему (red cell distribution width – RDW) – показатель анизоцитоза	11,5 - 14,5%	1,5-14,5%
Цветовой показатель	0,8 – 1,0	0,8 – 1,0

Окончание табл. 11

Показатели	Система СИ	Внесистемные единицы
Ретикулоциты	0,2 – 1,0 %	2,0 – 10,0 промилле
СОЭ:		
– у женщин	1 – 15 мм/ч	1 – 15 мм/ч
– у мужчин	1 – 10 мм/ч	1 – 10 мм/ч
Лейкоциты	$4,0 – 9,0 \times 10^9/\text{л}$	4,0 – 9,0 тыс. в 1 мкл
Нейтрофилы:		
– юные	0 – 1 %	0 – 1 %
– палочкоядерные	1 – 6 % $0,040 – 0,300 \times 10^9/\text{л}$	1 – 6 % 40 – 300 в 1 мкл
– сегментоядерные	47 – 72 % $2,000 – 5,500 \times 10^9/\text{л}$	47 – 72 % 2000 – 5500 в 1 мкл
Эозинофилы	1,0 – 5 % $0,040 – 0,300 \times 10^9/\text{л}$	1,0 – 5 % 40 – 300 в 1 мкл
Базофилы	0 – 1 % $0 – 0,0065 \times 10^9/\text{л}$	0 – 1 % 0 – 65 в 1 мкл
Лимфоциты	19 – 37 % $1,200 – 3,000 \times 10^9/\text{л}$	19 – 37 % 1200 – 3000 в 1 мкл
Моноциты	3 – 11 % $0,09 – 0,6 \times 10^9/\text{л}$	3 – 11 % 90 – 600 в 1 мкл
Тромбоциты	$150,0 – 450,0 \times 10^9/\text{л}$	150 – 450,0 тыс. в 1 мкл

* - наиболее употребляемая размерность показателя

Таблица 12

Некоторые показатели системы гемостаза (в норме)

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз	
Манжеточная проба (проба со жгутом) Проба Кончаловского – Румпеля – Леёде	Норма < 10 петехий Слабоположительная проба – 11 – 20 Положительная – 21 – 30 Резко положительная > 30
Время кровотечения (ВК)	3 – 8,5 мин.
Содержание тромбоцитов в крови	$150,0 – 450,0 \times 10^9/\text{л}$
Коагуляционный гемостаз	
Активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ)	25 – 38 сек.
Протромбиновое время (ПВ)	10 – 14 сек.
Протромбиновый индекс (ПИ)	95 – 105 %
Тромбиновое время (ТВ)	15 – 18 сек.
Международное нормализованное отношение (МНО)	2,0 - 3,0

Сводная таблица диагностики некоторых типовых нарушений системы гемостаза. Показатели оценки системы гемостаза при патологии

Показатель	Норма	↑/↓	Патология
Тромбоциты	150 – 450 ·10 ⁹ /л	↓	Тромбоцитопения любой этиологии
Время кровотечения (ВК)	3 – 8,5 мин	↑	Тромбоцитопении, тромбоцитопатии, вазопатии
Активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ)	25 – 38 с	↑	Недостаточность факторов VIII, IX, XI, XII, антифосфолипидный синдром, ДВС-синдром, болезни печени, гепаринотерапия
Протромбиновое время (ПВ)	10 – 14 с	↑	Недостаточность факторов V, VII, X, протромбина, антифосфолипидный синдром, ДВС-синдром, болезни печени, гепаринотерапия
Тромбиновое время (ТВ)	12 – 20 с	↑	Гипофибриногемия, молекулярные дефекты фибриногена, дефицит фактора VII, активация фибринолиза, ДВС-синдром, гепаринотерапия
Фибриноген	1,6 – 4,5 г/л	↓	Гипофибриногемия, активация фибринолиза
Продукты деградации фибрина	Менее 1 г/л	↑	ДВС-синдром, активация фибринолиза, геморрагический васкулит.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	3
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. Типовые формы патологии и реактивных изменений общего объема, соотношения плазмы и форменных элементов крови	8
Кровопотеря	12
ГЛАВА 2. Гемопоз. Общие закономерности	18
ГЛАВА 3. Система эритроцитов (эритрон) и ее нарушения	23
Эритропоз	23
Структурно-функциональная характеристика эритрона в норме и при патологии	26
Патологические изменения эритроцитов	36
Типовые виды нарушений и реактивных изменений в системе эритроцитов	42
Анемии. Общая характеристика. Классификация	42
Этиология и патогенез отдельных форм анемий	44
Постгеморагические анемии	44
Дизэритропоэтические (вследствие нарушения эритропоза)	45
Гемолитические анемии	55
Эритроцитозы	63
ГЛАВА 4. Система лейкоцитов (лейкон) и ее нарушения	66
Лейкопоз	66
Патологические формы лейкоцитов	69
Типовые виды нарушений и реактивных изменений в системе лейкоцитов	72
Лейкопении	72
Лейкоцитозы	75
Общая характеристика отдельных видов лейкоцитов, их роль при патологических процессах	76
Лейкозы. Общая характеристика	89
Классификация лейкозов	91
Острый лимфобластный лейкоз	94
Хронический лимфоцитарный лейкоз	95
Острый миелобластный лейкоз	97
Хронический миелоидный лейкоз	99
Миелодиспластический синдром	102
Хронический миеломоноцитарный лейкоз	103
Болезнь Вакеза (эритремия)	104
Эссенциальная тромбоцитемия	105
Хронический эритромиелоз	106

Идиопатический миелофиброз	106
Критерии идентификации лейкозов	107
Общие нарушения в организме при лейкозах.	
Основные причины смерти	108
Лейкемоидные реакции	109
ГЛАВА 5. Система гемостаза и ее нарушения (гемостазиопатии)	113
Геморрагический синдром	115
Тромботический синдром	116
Тромбоциты, их роль в гемостазе	118
Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, его нарушения	119
Типовые виды нарушений и реактивных изменений в системе тромбоцитов.....	121
Тромбоцитозы.....	121
Тромбоцитопении.....	122
Иммунная тромбоцитопения потребления (иммунная тромбоцитопеническая пурпура)	124
Неиммунные тромбоцитопении потребления	125
Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) – болезнь Мошкович	125
Гемолитико-уремический синдром (ГУС) – синдром Гассера	127
Тромбоцитопатии.....	126
Тромбастения Гланцмана.....	128
Синдром (болезнь) Бернара – Сулье (синдром гигантских тромбоцитов).....	128
Болезнь Виллебранда.....	129
Коагуляционный гемостаз, его нарушения	130
Патология свертывающей системы крови (коагулопатии)	131
Приобретенная коагулопатия (диссеминированное внутрисосудистое свертывание, ДВС-синдром)	133
Патология противосвертывающей системы	136
Патология системы фибринолиза	138
Нарушения гемостаза сосудистого (вазопатии) и смешанного генеза	140
Болезнь Рандю – Ослера (наследственная геморрагическая телеангиэктазия)	140
Болезнь Шёнляйна – Геноха (приобретенный геморрагический микротромбаскулит)	141
Литература	144
Приложение 1	145
Приложение 2	150

Учебное издание

Леонова Елена Васильевна
Чантурия Андрей Владимирович
Висмонт Франтишек Иванович

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ

Учебное пособие