

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ

Е.В. ЛЕОНОВА, А.В. ЧАНТУРИЯ, Ф.И. ВИСМОНТ

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ КРОВИ

Учебно-методическое пособие



Минск 2005

УДК 616.15–092 (075.8)
ББК 54.10 я 73
Л 47

Утверждено Научно-методическим советом университета в качестве
учебно-методического пособия 01.06.2005 г., протокол № 8

А в т о р ы: д-р мед. наук, проф. Е.В. Леонова; канд. мед. наук, доц. А.В. Чантурия;
д-р мед. наук, проф. Ф.И. Висмонт

Р е ц е н з е н т ы: д-р мед. наук, проф. А.И. Свирновский; д-р мед. наук, проф.
В.А. Кувшинников

Леонова, Е. В.

Л 47 Патофизиологические аспекты нарушений системы крови : учеб.-метод. пособие
/ Е. В. Леонова, А. В. Чантурия, Ф. И. Висмонт. – Мн.: БГМУ, 2005. – 98 с.

ISBN 985–462–497–8.

Приводятся современные сведения о кроветворении, нарушениях процессов эритро-, лейко-, тромбоцитопоза, гемостаза-антигемостаза. Рассматриваются типовые виды и реактивные изменения систем форменных элементов крови, а также вопросы, касающиеся этиологии и патогенеза анемий, эритроцитозов, лейкозов, гемостазиопатий, изменений при них картины крови.

Предназначается для студентов всех факультетов, будет полезно преподавателям, научным работникам, клиницистам.

УДК 616.15–092 (075.8)
ББК 54.10 я 73

ISBN 985–462–497–8

© Оформление. Белорусский государственный
медицинский университет, 2005

Условные обозначения

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
МКБ-10	– Международная классификация болезней. Десятый пересмотр
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 объём эритроцита
ССГ (МСН)	– среднее содержание гемоглобина в эритроците
ТВ	– тромбиновое время
ТТП	– тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
ФВ	– фактор Виллебранда
ФЛ	– фентолитр
ФНО- α	– фактор некроза опухолей α
ЦИК	– циркулирующие иммунные комплексы
ШИК	– реактив Шиффа

Мотивационная характеристика темы

Общее время лабораторных занятий: 12 академических часов для студентов стоматологического факультета; 18 — для студентов лечебного, медико-профилактического и педиатрического факультетов.

Кровь представляет собой чрезвычайно сложную, особо жизненно важную систему, во многом определяющую целостность организма. Для врача любой специальности необходимо знание основ гематологии. Патологические аспекты нарушений системы крови для клинициста имеют существенное значение. Именно этому вопросу и посвящено данное пособие. Оно включает современные сведения о кроветворении, нарушении процессов эритро-, лейко-, тромбоцитопоза, о патологии гемостаза–антигемостаза, о типовых формах и реактивных изменениях систем эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гемостаза–антигемостаза, а также вопросы, касающиеся этиологии, патогенеза, изменений крови при наиболее распространённых видах анемий, эритроцитозов, лейкозов, гемостазиопатий.

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

Цель занятий — изучить причины и механизмы нарушений процессов эритро-, лейко-, тромбоцитопоза, гемостаза–антигемостаза; типовые изменения форменных элементов крови, этиологию, патогенез различных видов анемий, эритроцитозов, лейкозов, гемостазиопатий; изменения при них картины крови.

Задачи занятий — студент должен:

1. Знать:

- основные нарушения процессов эритро-, лейко-, тромбоцитопоза, гемостаза–антигемостаза, их механизмы;
- типовые виды нарушений и реактивных изменений в системах эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов;
- этиологию и патогенез наиболее распространённых видов анемий, эритроцитозов, лейкозов, гемостазиопатий; изменения при них картины крови.

2. Уметь:

- проводить патофизиологический анализ гемограмм (оценка состояния эритроцитарного, лейкоцитарного и тромбоцитарного ростков) и на основе этого формулировать заключение о наличии и виде типовой формы патологии системы крови, о возможных причинах, а также механизмах её развития.

3. Ознакомиться:

- с современными классификациями болезней крови и кроветворных органов;
- принципами патогенетической терапии анемий, лейкозов, гемостазиопатий;
- микроскопической картиной крови при наиболее распространённых видах патологии системы крови;
- с основными принципами выявления и профилактики болезней системы крови.

Контрольные вопросы по смежным дисциплинам

1. Гемопоз. Периоды и типы кроветворения.
2. Стволовая клетка крови, её особенности.
3. Структурно-функциональная характеристика эритрона.
4. Лейкоцитарные формула и профиль, их значение для оценки состояния системы крови.
5. Сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный виды гемостаза.

Контрольные вопросы по теме занятий

1. Гемопоз и его нарушения. Общая характеристика.
2. Анемии. Определение понятия. Принципы классификации. Анемия как синдром и как нозологическая форма. Качественные и количественные изменения эритрона при анемиях.
3. Этиология, патогенез, общая характеристика анемий, возникающих вследствие кровопотери. Картина крови.
4. Этиология, патогенез, общая характеристика анемий, возникающих вследствие нарушения процесса кроветворения (дизэритропоэтические анемии). Картина крови.
5. Этиология, патогенез, общая характеристика анемий, возникающих вследствие усиленного кроверазрушения. Картина крови.
6. Нарушения и компенсаторно-приспособительные процессы в организме при анемиях.
7. Эритроцитозы, их виды (первичные и вторичные, абсолютные и относительные). Этиология и патогенез эритремии (болезни Вакеза). Картина крови.
8. Лейкоцитозы и лейкопении, их виды, причины и механизмы развития, патогенетическая оценка.
9. Агранулоцитоз. Определение понятия. Виды, этиология, патогенез. Картина крови при различных агранулоцитозах.
10. Панмиелофтиз. Его причины, механизм развития и последствия. Картина периферической крови и костного мозга при панмиелофтизе.
11. Лейкозы. Определение понятия. Этиология и патогенез. Современные теории происхождения лейкозов. Принципы их классификации. Картина крови при наиболее распространённых видах лейкозов.
12. Лейкемоидные реакции, их виды. Этиология и патогенез, отличия от лейкоцитозов и лейкозов. Картина крови.
13. Тромбоцитозы, тромбоцитопении и тромбоцитопатии. Этиология, патогенез, клинические и гематологические проявления.
14. Система гемостаза–антигемостаза. Общая характеристика. Гемостазиопатии. Определение понятия.
15. Геморрагический синдром. Этиология и патогенез.
16. Тромботический синдром. Этиология и патогенез.
17. Нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Иммунные и неиммунные тромбоцитопенические пурпуры. Этиология, патогенез, клинические проявления.

18. Нарушения коагуляционного гемостаза, обусловленные наследственным и (или) приобретенным дефицитом факторов свёртывания крови. Гемофилии, их патогенез, клинические проявления.

19. Синдром дефибринации (ДВС-синдром, тромбгеморрагический синдром). Этиология, патогенез, клинические проявления.

20. Нарушения противосвёртывающей системы. Этиология, патогенез, проявления.

21. Нарушения системы фибринолиза. Этиология, патогенез, проявления.

22. Нарушения гемостаза сосудистого (вазопатии) и смешанного генеза. Этиология, патогенез, основные клинические проявления.

Учебный материал

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 её 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 её 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 «кровяного зеркала организма» и вскрытия закономерностей её изменений при различных заболеваниях.

Гемопоз. Общие закономерности

Кроветворение (гемопоз) — процесс, при котором происходит серия клеточных дифференцировок, приводящих к образованию зрелых клеток периферической крови. Это осуществляется в кроветворных органах (Приложения, 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, печёночный, костномозговой.

Желточный (мезобластический, ангиобластический) период начинается на 2–3-й неделе антенатальной жизни. При этом в сосудах желточного мешка (интраваскулярно) образуются первичные примитивные эритробласты — мегалобласты (мегалобластический эритропоэз), а к концу периода появляются первые элементы нормобластического ряда и белой крови (экстравакулярно).

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

К началу 4-го месяца мегалобластический тип кроветворения постепенно исчезает. Начинается третий — *костно-мозговой (миелоидный) период*.

Кроветворение осуществляется в красном костном мозге, лимфатических узлах, тимусе, селезёнке, в лимфоидной ткани кишечника экстравакулярно. 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 нем содержится основная масса стволовых кроветворных клеток и образуются все клетки крови. Интенсивность гемопоэза в остальных органах после рождения быстро снижается.

Исследования селезёночных колоний, радиационных хромосомных маркёров, клонирования позволили экспериментально подтвердить сформулированное в 20-х годах 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 всю 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 либо выбирается 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 расходуются в течение всей жизни. Несмотря на то, что данные клетки составляют лишь 0,01 % ядродержащих клеток костного мозга, этого оказывается достаточно для восстановления нормального гемопоэза и воссоздания всей периферической крови даже при аплазии (см. ниже) костного мозга.

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 — колониеобразующие единицы. Под влиянием колониестимулирующего фактора стволовых клеток (КСФ), интерлейкинов ИЛ-1, ИЛ-6 ПСКК превращаются в полустволовые (мультипотентные) клетки-предшественницы лимфопоэза (КОЕ-Л), а под влиянием КСФ, ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6 и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ) — в клетки-предшественницы миелопоэза (КОЕ-ГЭММ), а также в полустволовые, мультипотентные клетки.

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 — даёт начало *T*-лимфоцитам, а пре-*B*-лимфоцит — *B*-лимфоцитам.

Клетка-предшественница миелопоэза (КОЕ-ГЭММ) может давать три линии дифференцировки колониеобразующих 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 (Приложения, табл. 1).

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

Из морфологически идентифицируемых костно-мозговых предшественников эритропоэза к пролиферации способны проэритробласты, базофильные

эритробласты и (на ранних стадиях развития) полихроматофильные эритробласты. 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»). Проллиферативная 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 гемопозитических ростков. Это высокодифференцированные клетки, имеющие короткий период жизни, неспособные к пролиферации и дифференцировке в другом направлении (Приложения, схема).

В процессе пролиферации и дифференцировки клеток костного мозга изменяется метаболизм ДНК, что ведёт 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 гемопозитических элементов всех уровней дифференцировки, в состав костного мозга входят и стромальные клетки, образующие систему микроокружения, в которой содержатся 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, передаёт информацию о потребностях организма на периферии, продуцирует различные ростовые факторы, т.е. осуществляет локальный контроль гемопоза. Влияние микроокружения важно как для выживания и самообновления пула стволовых клеток, так и для детерминации гемопозитических клеток. Под контролем гемопозиндуцирующего микроокружения (ГИМ) созревают ПСКК.

В условиях патологии (тяжёлые анемии, лейкозы), когда уровень ростовых факторов, стимулирующих гемопоз, или пролиферативный потенциал самих гемопозитических 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.

Система эритроцитов (эритрон) и её нарушения

Вся масса эритроидных клеток организма, включая ядерные костномозговые формы, ретикулоциты и зрелые эритроциты, объединяется понятием «эритрон». Таким образом, эритрон включает клетки родоначальные, пролиферирующие, созревающие, зрелые, специфически функционирующие и разрушающиеся. Он представляет собой функциональную систему, выполняющую высокоспециализированную 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*), происходят конденсация ядерного хроматина, а также инволюция ядра. Характерной особенностью этого типа кроветворения является ранняя гемоглобинизация при сохранении ещё нежной структуры ядра. В зависимости от степени гемоглобинизации различают базофильные, полихроматофильные и оксифильные (ортохромные) клетки. Исчезновение ядра происходит обычно путём карiorексиса и последующего лизиса его остатков.

Вначале 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. Его цитоплазма интенсивно-розовая. Ядро компактное, пикнотичное, тёмно-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.

При эритробластическом (нормобластическом) эритропоэзе родоначальником исключительно эритроцитов является унипотентная бурст-образующая единица костного мозга (БОЕ). Она даёт 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 высокочувствительна к эритропоэтину, реагирует даже на небольшие его дозы. Под влиянием эритропоэтина, действующего на рецепторы поверхности эритроидных клеток, последние превращаются в эритробласты.

По степени гемоглобинизации различают базофильные, полихроматофильные и оксифильные элементы.

Hb, первоначально появляется в перинуклеарной зоне, затем распространяется по всей цитоплазме, и она в результате приобретает смешанную окраску (полихромазия), которая постепенно уступает место розовому (оксифильному) тону. Параллельно идёт конденсация ядерного хроматина, вследствие чего ядро становится колёсовидным, а затем грубо пикнотичным и вскоре исчезает путём прямого выталкивания из клетки (энуклеация).

Вначале образуется *эритробласт* (15–25 мкм) — первая морфологически распознаваемая клетка нормобластического ряда. Его цитоплазма тёмно-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). У него 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). Его ядро еще меньше, с грубой, радиальной (колёсовидной) структурой.

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

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

В норме оксифильных нормобластов сравнительно мало.

Выталкивая на данной стадии ядро, клетка превращается в *эритроцит*, в котором всегда сохраняются остатки базофилии за счёт небольшого количества

РНК, исчезающей в течение первых суток. Такой молодой эритроцит с остатками базофилии называется полихроматофилом (серо-сиреневый эритроцит размером 9–11 мкм). При использовании специальной прижизненной окраски (бриллиантовым крезоловым синим) клетка приобретает голубовато-синеватый цвет и в ней появляется базофильная субстанция в виде сеточки, нитей, зерен (*substantia granulo-reticulo-filamentosa*). Тогда эту клетку называют ретикулоцитом.

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 объёмов отдельных частей эритрона стабильны, что обеспечивается постоянным пополнением истощающегося пула клеток, причём общее число циркулирующих эритроцитов составляет $25\text{--}30 \cdot 10^{12}$. При продолжительности жизни эритроцита 120 дней костный мозг в течение часа должен продуцировать 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 лёгочных альвеол ко всем клеткам тела и углекислоты от клеток к лёгким. Благодаря форме эритроцитов для них характерно высокое соотношение поверхности и объёма, 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. Объём эритроцита, соответствующий по форме 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 энергетического потенциала клетки. 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 в плазматической мембране сиаловой кислоты, липидов, 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 селезёнки. Появление АСК служит «сигналом» для онтогенетически запрограммированного устарения 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 $200 \cdot 10^9$ /л (0,8 %) эритроцитов и столько же выходит в периферическую кровь.

Разрушению (эритродиерезу) подвергаются, кроме стареющих эритроцитов, часть ядросодержащих клеток костного мозга (внутрикостно-мозговой неэффективный эритропоэз), а также функционально неполноценные эритроциты, вышедшие в периферическую кровь (периферический компонент неэффективного эритропоэза). В нормальных условиях эритродиерез происходит внутри мононуклеарных фагоцитов. Дефектные эритроциты подвергаются диерезу в селезёнке.

Выделяют три основных механизма разрушения эритроцитов.

1. Фагоцитоз (внутриклеточный, внесосудистый гемолиз) — характерен для физиологического гемолиза. Существует порог интенсивности внутрикле-

точного 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 — происходит 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 объёма, 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 входят железосодержащая простатическая группа — гем (4 %) и простой белок типа альбумина — глобин (96 %). Синтез *Hb* происходит на ранних стадиях развития эритробластов. Гем — активная группа гемоглобина. Он начинает интенсивно синтезироваться позднее. Синтез глобина и гема протекают 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 различных 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 *HbA₂* входят по две α - и δ -цепи ($\alpha_2\delta_2$), а *HbF* — по две α - и 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 Портлад ($\xi_2\gamma_2$).

Таблица 1

Гемоглобины человека

Стадия	Гемоглобин	Структура
Эмбрион	Гоуэр1	$\xi_2\varepsilon_2$
	Гоуэр2	$\alpha_2\varepsilon_2$
	Портланд	$\xi_2\gamma_2$
Плод	<i>F</i>	$\alpha_2^G\gamma_2$ $\alpha_2^A\gamma_2$
	<i>A</i>	$\alpha_2\beta_2$
Взрослый человек	<i>A</i>	$\alpha_2\beta_2$
	<i>A₂</i>	$\alpha_2\delta_2$

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 печёночного происхождения доминируют в циркулирующей крови и содержат фетальный 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 ребёнка снабжаются кислородом в различных условиях существования. К моменту рождения у ребёнка 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 трёхвалентное 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, — интенсивно отдают его тканям, репрессиируют процесс продуцирования эритропоэтина, вызывают 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, так как снижение интенсивности отдачи кислорода тканям обуславливает гипоксию, вызывающую компенсаторное повышение интенсивности 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 тяжёлые гемолитические кризы;
- термолабильные гемоглобины (15 разновидностей), приводящие к гемолизу;
- очень быстрые гемоглобины, быстро мигрирующие с большой электрофоретической подвижностью; у них лизин заменяется глютаминовой кислотой (*HbY*, *HbN*, *HbN* Сиэтл);
- очень медленные гемоглобины с низкой электрофоретической подвижностью; у них глютаминовая 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, являющихся носителями 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 объёме 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 становится 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 гипопизэктомии, 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 неэффективного эритропоэза;
- исключение одного или нескольких циклов митотических делений эритроидных клеток в костном мозге, в результате чего большее количество неделящихся клеток достигает дифференцированной стадии при меньшем числе митозов.

В основе этих эффектов лежит усиление синтеза ДНК, РНК всех классов и 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 и тем самым снижает пролиферативную активность эритрона. В то же время существует и эритроцитарный антикейлон, который стимулирует вступление делящихся клеток в фазу синтеза ДНК. Полагают, что система кейлон-антикейлон регулирует пролиферативную активность эритробластов, а при влиянии экстремальных факторов к действию приступает эритропоэтин.

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

- витамины В₁₂ и фолиевая кислота — необходимы для нормального течения метаболизма нуклеиновых кислот — влияют на синтез тимидилатов и на превращение рибозы в дезоксирибозу; кроме того, витамин В₁₂ 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 В₁₂ (внешним фактором) комплекс, защищающий витамин В₁₂ от разрушения в кишечнике;

- витамин В₂ — 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 С — компонент редокс-системы глутатиона — обуславливают резистентность эритроидных клеток к аутоокислению;

- витамин Е — 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.

Определённое значение для клеточного деления и синтеза белка в эритроне имеют никель и кобальт (компоненты витамина В₁₂), молибден (входит в состав ферментов, обеспечивающих некоторые этапы пуринового обмена), марганец (входит в состав amino-ацил-т-РНК-синтетаз), селен (входит в состав антиоксидантной системы клеток); при дефиците последних элементы эритрона

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 неврозах развиваются анемия и ретикулоцитопения. Стимуляция заднего гипоталамуса стимулирует, а переднего — тормозит эритропоэз, после удаления мозжечка может развиваться макроцитарная анемия.

Анемия возникает и при нарушении целостности различных структурных образований нервной системы (денервация синокаротидной рефлексогенной зоны, селезёнки, почек, тонкой кишки и др.). Определённое 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 эритропоэтинчувствительных 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 счёт выработки в организме специфических веществ, стимулирующих или угнетающих эритропоэз, так и с помощью нейроэндокринных регулирующих механизмов и различных метаболических факторов, включая витамины, 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 извращённого, 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-ретикуло-филаментозной субстанции различают пять групп ретикулоцитов:

I — венчикообразные, преимущественно ядросодержащие 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, при суправитальной окраске выявляется скрытая базофилия цитоплазмы.

Количество ретикулоцитов периферической крови служит важным показателем функционального состояния костно-мозгового эритропоэза, регенераторных возможностей эритрона, поскольку повышенное поступление ретикулоцитов из костного мозга обычно сочетается с усилением физиологической регенерации эритроцитов. Однако иногда повышенный периферический ретикулоцитоз является признаком повышенного не эритропоэза, а 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.

Таблица 2

Дегенеративные формы эритроцитов

Название и описание клетки	Клиническое проявление
1. Изменение размеров (анизоцитоз)	
Микроцит. СОК (МСУ) уменьшен. Гипохромия	При железодефицитных анемиях и талассемии
Макроцит (круглой или овальной формы). СОК (МСУ) увеличен. Бледный участок в центре выражен слабо	При мегалобластных анемиях, алкогольных поражениях печени, после спленэктомии

Название и описание клетки	Клиническое проявление
Мегалокит. СОК (МСУ) увеличен (диаметр 12–15 мкм), нередко неправильной формы, ССГ (МСН) повышено (<i>HbF</i>), интенсивно окрашен	При мегалобластических анемиях
Анизоцитоз обнаруживается практически при всех видах анемий, степень его выраженности соответствует тяжести анемии	
2. Изменения формы (пойкилоцитоз, часто сочетается с анизоцитозом)	
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. Чаше микроцит с повышением СКГ (МСНС) и уменьшением СОК (МСУ)	При наследственном сфероцитозе и других гемолитических анемиях, при которых мембрана эритроцита удаляется в селезёнке или РЭС, а количество гемоглобина остается постоянным
Эхиоцит — зубчатая клетка, напоминающая по форме морского ежа	При уремии, раке желудка, пептической язве, осложнённой кровотечением, трансфузии крови, содержащей старые эритроциты, иногда — артефакт
Акантоцит — листообразная, шпорообразная клетка, имеет выпячивания различной величины, располагающиеся на поверхности 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
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 соединенные 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 её поверхности имеется пузырёк или волдырь	При иммунной гемолитической анемии. Механизм образования не ясен
3. Внутриклеточные включения в эритроциты	
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

Название и описание клетки	Клиническое проявление
Кольца Кабо (Кэбота). Остаток ядерной оболочки в виде кольца, восьмёрки, образуются из митотических нитей или ядерной мембраны	При мегалобластной и 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 её инволюции
Тельца Гейнца. Синие округлые, единичные или множественные включения, образованные из денатурированного гемоглобина. Выявляются при суправитальной окраске кристал-виолет-ацетил-фенилгидразином	При недостаточности Г-6-ФДГ эритроцита, действии гемолитических ядов
Тельца Паппенгеймера (сидерозные гранулы) — тёмно-синие гранулы трёхатомного железа. Содержащие их ядерные эритроциты — сидеробласты. Увеличение сидерозных гранул — признак переполнения организма железом или неспособности его утилизировать. Отсутствие — признак железодефицита	Увеличение при сидеробластной и гемолитической анемиях, гипоспленизме; отсутствие при железодефицитных анемиях
4. Изменения окраски	
Гипохромия — бледно окрашенные эритроциты, имеют форму кольца (анулоциты). Уменьшение ССГ (<i>MCH</i>)	Следствие ненасыщения нормальных по объёму 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 (<i>MCH</i>) зависит от увеличения СОК (<i>MCV</i>), но не от повышенного насыщения эритроцитов гемоглобином. Всегда сочетается с макро-мегалоцитозом	При мегалобластных и макроцитарных анемиях

О степени насыщения эритроцитов *Hb* судят по цветовому показателю (ЦП), имеющему важное диагностическое значение для выявления нормо-, гипер- и гипохромии.

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

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

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

К дегенеративным формам эритроцитов относят и клетки мегалобластического типа кроветворения.

Типовые виды нарушений и реактивных изменений в системе эритроцитов

АНЕМИИ. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА. КЛАССИФИКАЦИЯ

Анемия (малокровие) — состояние, характеризующееся уменьшением общего объёма эритронов, протекающее с понижением в единице объёма 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 гиперволемиам, 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 наступают утомляемость, слабость, головокружение, ухудшается память, 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. На практике широко используется классификация их по патогенетическому принципу (табл. 3).

Таблица 3

Виды анемий

Критерий	Анемии	Примечания
Этиология	1. Первичные (наследственные, врождённые) 2. Вторичные (приобретенные)	
Патогенез	1. Постгеморрагические (следствие кровопотерь) 2. Дизэритропоэтические (следствие нарушения кровообразования) 3. Гемолитические (следствие усиления кроворазрушения)	По международной классификации болезней (МКБ-10) — анемии, связанные с питанием, дефицитные.
Тип кроветворения	1. Эритробластические (нормобластические, нормоцитарные) 2. Мегалобластические	

	(мегалоцитарные)	
--	------------------	--

Окончание табл. 3

Критерий	Анемии	Примечания
Цветовой показатель	1. Нормохромные 2. Гиперхромные 3. Гипохромные	0,85–1,05 >1,05 <0,85
Средний объём эритроцитов (МСV)	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 роста 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	1. Лёгкие 2. Средней тяжести 3. Тяжёлые	

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ОТДЕЛЬНЫХ ФОРМ АНЕМИЙ

ПОСТГЕМОМОРРАГИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Острая постгеморрагическая анемия развивается вследствие однократной быстрой массивной кровопотери. Нарушения обусловлены уменьшением объёма циркулирующей крови и гипоксией. В ответ на кровопотерю включаются механизмы компенсации, направленные на восстановление утраченного объёма 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 вследствие повторных небольших кровопотерь. По патогенезу является железодефицитной (см. далее).

ДИЗЭРИТРОПОЭТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Являются следствием нарушения эритропоэза. К данной группе заболеваний относятся:

– анемии, объединённые общим механизмом возникновения, связанным с нарушением или прекращением эритропоэза в результате дефицита веществ, необходимых для нормального кроветворения — дефицитные анемии — желе-

зо-медь-кобальт-дефицитные (B_{12} -, B_6 -, B_2 -фолиево-дефицитные, белково-дефицитные), а также анемии, возникающие при неспособности костного мозга усваивать гемопоэтические факторы — ахрестические анемии (сидероахрестические, B_{12} -ахрестические и др.);

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

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

Железодефицитная анемия (ЖДА)

Железо — один из важнейших микроэлементов, входящих в состав организма. Взрослому человеку железа требуется 15 мг/сутки. 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 неспособности 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 распространённых её форм. Причём 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 процесса включения железа в гем и отсутствии первичного абсолютного железодефицита.

Причиной развития ЖДА могут быть: 1) хронические, даже необильные и скрытые кровопотери (маточные, желудочно-кишечные, почечные, лёгочные, 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 новорождённых 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, при заболеваниях кишечника; при синдроме мальабсорбции; 5) нарушение обмена и утилизации железа при инфекциях, интоксикациях, глистных инвазиях; 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 дефи-

цит 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 гр. «хлорос» — бледно-зелёный, или «бледная немочь»); название связано со специфическим цветом лица таких больных. Развивается у девочек-подростков в период полового созревания (ранняя форма — ювенильный хлороз) в связи с повышенным расходом железа (рост, появление менструаций) и угнетающим действием эстрогенов на эритропоэз и у женщин в климактерический период (поздняя форма). При ЖДА уменьшается содержание железа в плазме крови, костном мозге, 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). Снижаются 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 %).

Основным признаком заболевания служит снижение гематокрита. Содержание *Hb* колеблется в зависимости от тяжести анемии от 20–30 до 100–110 г/л; количество эритроцитов может быть снижено (но может быть даже нормальным). Снижение количества эритроцитов объясняют снижением пролиферативной активности эритрона, возрастанием интенсивности неэффективного эритропоэза, некоторым укорочением продолжительности жизни эритроцитов. ЦП резко снижен (0,6–0,3); отмечаются гипохромия, микроцитоз, анизопойкилоцитоз эритроцитов. Нередко наступает 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 ЖДА 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; развиваются мышечная слабость, слабость физиологических сфинктеров. Могут возникнуть извращение вкуса (поедание несъедобных продуктов — мела, бумаги и др.), пристрастие к необычным запахам (ацетон, бензин, краска). Нарушаются 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 ведёт к отёкам лица. Иногда возникает «сидеропенический субфебрилитет».

Железонасыщенная (сидероахрестическая, сидеробластная, железо-рефрактерная) анемия

Данная патология 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 путём 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 её 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 В₆.

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

Приобретенные формы развиваются при использовании противотуберкулезных препаратов, проявляющих антагонистическое действие по отношению к пиридоксину; при дефиците витамина В₆, 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. Причём 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 дёснах — 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 служит появление в костном мозге и периферической крови мегалобластов. У взрослых чаще встречаются анемии, возникающие в результате дефицита витамина В₁₂, реже — дефицита фолиевой кислоты. У детей чаще встречается дефицит фолиевой кислоты. Анемии, развивающиеся вследствие комбинированного дефицита витамина В₁₂ и фолиевой кислоты встречаются редко.

Классическая разновидность **В₁₂-дефицитной анемии** — анемия при болезни Аддисона–Бирмера (злокачественная, пернициозная). Проявляется она 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 процесса выработки гастромукопротеина париетальными клетками желудка, что обуславливается: а) наследственным дефектом, передающимся аутосомнорецессивно (выявляется у 1/3 больных); б) иммунными механизмами (у 50 % больных обнаруживаются антитела против внутреннего антианемического фактора 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 % последнего может всосаться независимо от внутреннего фактора. Один из коферментов витамина В₁₂ — метилкобаламин участвует в нормальном кроветворении, в процессе образования из уридинмонофосфата тимидинмонофосфата, входящего 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 трёх 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 ведёт 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 кислота, вызывающая дистрофию заднебоковых столбов спинного мозга, развитие фуникулярного миелоза, нарушение функции центральной нервной системы.

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

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.

Причиной развития фолиево-дефицитной анемии является недостаточное поступление в организм фолиевой кислоты с пищей (голодание, особенно в детском возрасте при одностороннем вскармливании козьим молоком). Метаболически активной (коферментной) формой фолиевой кислоты является тетрагидрофолиевая кислота, необходимая для регуляции процесса образования тимидинмонофосфата (входит, как уже отмечалось, в структуру ДНК), синтеза глутаминовой кислоты, пиримидиновых и пуриновых оснований.

Данное заболевание часто встречается в жарких странах. Для него характерны нарушение процесса всасывания (следствие кишечной мальабсорбции, алкоголизма, энтеритов, энтеропатий, применения некоторых лекарственных препаратов); повышенная потребность организма в фолиевой кислоте и чрезмерное расходование её (при беременности, лактации, состоянии напряжённой адаптации и др.).

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

Картина крови и клинические проявления заболевания аналогичны таковым при В₁₂-дефицитной анемии, однако при нём 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 формы 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-дефицитных анемиях. Содержание витамина В₁₂ в плазме крови бывает нормальным или повышенным.

В тропических и субтропических странах встречается тяжёлый прогрессирующий энтероколит инфекционной природы — СПРУ. Он протекает с нарушением процесса всасывания в кишечнике витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, на фоне развития дизбактериоза, синдрома мальабсорбции, возникновения пенистого поноса, истощения, белкового голодания. Все эти явления связаны со снижением вплоть до полного подавления процесса выработки воспалённой кишечной стенкой белка-акцептора, ответственного за перенос витамина В₁₂ и фолиевой кислоты через кишечную стенку, а также с быстрым прохождением витаминов по кишечнику из-за диареи, и с нарушением процесса образования фолиевой кислоты вследствие дизбактериоза. Картина крови аналогична таковой при В₁₂- и фолиево-дефицитных анемиях.

Гипо- и апластические анемии.

Синдром костно-мозговой недостаточности

Анемии этой группы могут быть приобретёнными (вторичными) и наследственными, врождёнными (первичными).

Приобретённые формы могут развиваться под влиянием физических (ионизирующее излучение), химических (бензол, мышьяк и пр.) факторов, лекарственных препаратов (некоторые антибиотики, сульфаниламиды, антимаболиты — метотрексат и пр.), а также вследствие недостатка гормонов (микседема, гипотиреоидизм), возникновения злокачественных опухолей, вирусных инфекций (острый вирусный гепатит, ВИЧ-инфекция, миллиарный туберкулёз и др.), действия аутоантител.

При данном заболевании повреждаются преимущественно 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, изменять 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) передаётся по аутосомно-рецессивному типу. Патология гемопоэтических клеток обусловливается дефектом фермента γ -эндонуклеазы, участвующей в работе репаразной антимутиационной системы клеточных ядер. При этом нарушаются процессы репарации ДНК стволовых клеток, обладающих повышенной мутабельностью, о чём свидетельствуют факты высокой частоты лейкозов у пациентов, страдающих анемией Фанкони.

Синдром костно-мозговой недостаточности проявляется главным образом апластическими анемиями. Для такого состояния характерны:

- уменьшение объёма 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, кровоподтёки, кровотечения);
- гемолитический синдром (короткоживущие эритроциты);
- увеличение содержания железа в сыворотке крови как следствие нарушения процесса 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 даёт основание предполагать аутоиммунный механизм развития подобного 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 процесса формирования и функционирования гемопоэтического микроокружения

Развитие этой патологии связано с расстройством межклеточных взаимодействий стволовых кроветворных клеток, с нарушением у последних процессов дифференцировки и пролиферации. Она проявляется макроцитозом, нейтропенией, дефицитом тучных клеток. Обнаружена в эксперименте. Возможность её развития предполагается и у человека.

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ (ГА)

Данные формы патологии объединяют группу анемий, наследственно обусловленных (40 %) или приобретенных (60 %), общим признаком которых является укорочение жизни эритроцитов. Для них характерно стойкое (хроническая ГА) или массивное (острая ГА) преобладание разрушения эритроцитов над их образованием. Проявляется заболевание синдромами интенсивного гемолиза и компенсаторного усиления эритропоэза. Усиление процесса гемолиза (гемолитические кризы) имеет место при всех ГА, что часто бывает после интеркуррентных заболеваний, большой физической нагрузки, в результате стрессов, интоксикаций и т. д. Различают усиленный гемолиз экстраваскулярный (внесосудистый), свойственный главным образом наследственным формам, и эндovasкулярный (внутрисосудистый), возникающий при большинстве приобретенных ГА (схема).

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



Схема. Классификация гемолитических анемий

НАСЛЕДСТВЕННО-ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ (ПЕРВИЧНЫЕ)

Эритроцитопатии

Наиболее часто встречается *наследственный семейный сфероцитоз* (микросфероцитоз, болезнь Минковского–Шоффара, белковозависимая мембранопатия). Заболевание наследуется аутосомно-доминантным путём. 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 высокопроницаемой 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 вызывает осмотический гемолиз эритроцитов. Основными клиническими проявлениями заболевания служат 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, развиваются нормохромия, микросфероцитоз, ретикулоцитоз (10 % и более), снижается осмотическая резистентность эритроцитов. Во время гемолитических кризов возникает нейтрофильный лейкоцитоз.

К наследственно-обусловленным эритроцитопатиям (мембранопатиям) относятся также *овалоцитоз (эллиптоцитоз), стоматоцитоз, акантоцитоз* и другие ГА, получившие 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, а также 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 передаётся по кодминантному типу, сцеплено с *X*-хромосомой. Ген, отвечающий за продуцирование Г-6-ФДГ эритроцитов, располагается в *X*-хромосоме, рядом с геном цветного зрения и геном гемофилии. Лица, страдающие дефицитом Г-6-ФДГ эритроцитов, как и лица с серповидноклеточной анемией, реже погибают от тропической малярии, что обуславливает преимущественное распространение этой патологии в «малярийных» регионах. Для болезни характерно раннее проявление, нередко — в период новорождённости. Она может сочетаться с гемофилией, дальтонизмом и клинически прояв-

ляется 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. Вследствие приема 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 селезёнке. 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 (феномен «самоограничения» гемолиза). Аналогичная картина имеет место также в результате приёма 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, бензолом, фенилгидразином, в результате приёма с пищей в больших количествах голубики, черники, вдыхания пыльцы трав, деревьев и т. д. (болезнь встречается и в Беларуси).

Для гемолитических кризов характерны: высокая температура, головная боль, адинамия, гемоглинурия, желтуха, гепатомегалия. Эти явления обуславливаются освобождающимися при повреждении эритроцитов медиаторами воспаления, в том числе и пирогенными цитокинами.

В картине крови отмечаются: *Hb* — 20–40 г/л, эритроциты до 1×10^{12} /л, ретикулоцитоз, эритроциты с тельцами Гейнца, анизоцитоз, пойкилоцитоз, дегмациты, шизоциты, базофильная пунктация эритроцитов, нормобластоз, нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево (до миелоцитов).

Гемоглобинопатии (гемоглобинозы)

Данные заболевания 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 гемоглобинопатий наследуется аутосомно-доминантно. Данная патология встречается главным образом в странах жаркого климата: в Центральной Африке (в некоторых её районах носительство гена серповидноклеточной анемии достигает 40–45 %), в Азии, на Кубе. Гомозиготное носительство даёт высокую детскую смертность.

Серповидноклеточная анемия (гемоглобинопатия *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 ведёт к изменению физико-химических свойств молекулы гемоглобина (*HbS*). В восстановленном состоя-

нии растворимость *HbS* резко снижается, молекулы агрегируют, в результате чего образуются гель и кристаллы. Появляющиеся при этом полимеры представляют собой длинные нити, группирующиеся в так называемые тактоиды. Последние изменяют форму эритроцита, вследствие чего формируются серповидные эритроциты (дрепаноциты), которые легко подвергаются гемолизу. В дрепаноцитах погибают малярийные плазмодии вследствие снижения концентрации калия в эритроците, находящемся в состоянии дезоксигенации *HbS*, обусловленном повреждением плазматической мембраны и физическим повреждением паразитов агрегатами *Hb*.

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 полёт и т. п.). При этом периодически возникают гемолитические, апластические, полиурические, никтурические, острые болевые, окклюзионные 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 лёгочной артерии), с ишемией и отслойкой сетчатки. Хроническая гипоксия и нарушение текучести крови приводят к гиперфункции миокарда и к перегрузочной сердечной недостаточности. У больных отмечаются 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 процесса синтеза цепей глобина, к дефициту *HbA*.

Различают α - и β -талассемию. Чаще встречается β -талассемия, при которой отсутствует или уменьшен синтез β -цепей глобина. В этом случае уменьшается и 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*, вследствие чего 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 её проницаемость, что также способствует повышению гемолиза эритроцитов. На этом фоне нарушаются синтез гема и метаболизм железа.

У гомозигот развивается тяжёлая гемолитическая анемия (*большая талассемия*, болезнь Кули), приводящая к высокой детской смертности на 1-м или 5–8-м годах жизни. Для страдающих ею больных характерны «монголоидный» тип лица, бледность и желтушность кожных покровов, язвы на нижних конеч-

ностях, спленомегалия, отставание в росте и развитии; рентгенологически у них выявляется череп «ёжика» (игольчатый периост теменных и лобных костей).

Гетерозиготы по генам талассемии отличаются повышенной устойчивостью к малярии (эритроциты с сокращенным сроком жизни ранее подвергаются фагоцитозу, при котором плазмодий гибнет). Эта форма β -талассемии 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 степени 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 аллельных (структурных) и неаллельных (структурных и регуляторных) генов, которое приводит к развитию тяжёлой 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 либо не болеют тропической малярией, либо переносят её в лёгкой форме. Устойчивость больных гемоглобинозами к малярии объясняется тем, что возбудители её являются внутриклеточными (внутриэритроцитарными) паразитами. Они потребляют большое количество кислорода, провоцируя тем самым ускоренный гемолиз эритроцитов, в процессе которого и сами погибают. Поскольку бессимптомное носительство *HbS* или малые формы талассемии не наносят организму серьёзный вред, можно говорить о том, что одна менее тяжёлая патология (лёгкие формы гемоглобинозов) становится защитным фактором по отношению к другому более тяжёлому заболеванию (малярия).

ПРИБРЕТЕННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

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

Гемолиз эритроцитов при данной форме анемии обуславливается метаболическими и структурными повреждениями их мембран, последующим повышением осмомолярности внутриклеточного содержимого, снижением способности эритроцитов к деформациям в синусах селезёнки, что способствует их разрушению.

В картине крови в первые часы развития анемии отмечается кратковременная «ложная» гиперхромия, затем развиваются нормохромная или гипохромная анемия, ретикулоцитоз, полихроматофилия, лейкоцитоз, в крови увеличивается содержание непрямого билирубина.

После длительных космических полётов у космонавтов обнаруживается анемия — «адаптационный эритроцитопенический синдром невесомости», проявляющейся снижением массы циркулирующих эритроцитов, уменьшением объёма плазмы, количества ретикулоцитов, возникновением признаков повышенного гемолиза эритроцитов (куполообразные эритроциты, эритроциты в виде спущенного мяча). Обнаруживаемое небольшое укорочение жизни эритроцитов и усиление гемолиза связывается с метаболическими изменениями эритроцитов, в частности, со снижением интенсивности гликолиза, концентрации АТФ и 2–3-дифосфатглицерата. Кроме того, как установлено в эксперименте, после пребывания в космосе подавляется деятельность красного ростка костного мозга, что является следствием снижения стимуляции эритропоэза при уменьшении мышечной нагрузки и потреблении кислорода. Предполагается, что указанные изменения крови являются одной из причин снижения степени переносимости физических и ортостатических нагрузок.

ЭРИТРОЦИТОЗЫ

Эритроцитоз — состояние, характеризующееся увеличением количества эритроцитов и *Hb* в единице объёма крови, повышением гематокрита. Различают 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. К ним относятся: 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 неопухолевой 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, врождённые пороки сердца, рак паренхимы почки и др.). При этом имеют место умеренная полицитемическая гиперволемиа, повышение гематокрита, вязкости крови, артериального давления, может развиться гипертрофия миокарда, нарушиться ритм и сократительная функция сердца, возникнуть кожный зуд, тромбгеморрагический синдром. Описан своеобразный вторичный эритроцитоз у спортсменов, употребляющих эритро-

поэтиновый допинг. Кроме эритроцитоза, в периферической крови отмечается ретикулоцитоз.

Относительные эритроцитозы (ложные) развиваются вследствие уменьшения объёма плазмы и сгущения крови без усиления эритропоэза. Причинами относительного эритроцитоза являются 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 эритроцитозы являются патологическими.

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

Система лейкоцитов (лейкон) и её нарушения

Лейкон (белая кровь) представляет собой совокупность белых клеток крови, находящихся на всех стадиях развития, формирования 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, и по цвету подразделяются на нейтрофилы, эозинофилы, базофилы.

Агранулоциты подразделяются на лимфоциты и моноциты.

В норме число лейкоцитов у человека составляет $4-9 \cdot 10^9$ /л. Процентное соотношение отдельных их видов называется лейкоцитарной формулой. Абсолютное количество лейкоцитов каждого вида в единице объёма крови — лейкоцитарный профиль (Приложения).

Лейкопоэз

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

Гранулоцитопоэз

Миелобласт — крупная клетка, достигающая в диаметре 12–20 мкм. Её цитоплазма гомогенна, в различной степени базофильна, не зернистая. Ядро большое, круглое или овальное, занимает большую часть цитоплазмы, 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 хромосодежащий фермент миелопероксидаза (основной компонент окислительно-цитотоксической системы нейтрофилов, расцениваемая как маркер гранулоцитов и моноцитов), а также кислая фосфатаза, эстеразы, β-глюкоронидаза 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 нём 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 нейтро-, эозино- и базофильные. В нормальных условиях они локализуются лишь в костном мозге.

В нейтрофильном миелоците появляются специфические вторичные гранулы розового цвета или «нейтральные». В них нет миелопероксидазы и кислой фосфатазы, но есть лизоцим и другие основные белки, а также щелочная фосфатаза, коллагеназа, лактоферрин (железосвязывающий бактерицидный белок).

Юный лейкоцит (метамиелоцит) — клетка 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 нём располагается более компактно. В зависимости от характера зернистости, заполняющей цитоплазму клетки, палочкоядерный лейкоцит также может быть нейтро-, эозино- или базофильный.

У *сегментоядерного нейтрофила* (9–12 мкм в диаметре) ядро состоит из 2–5 сегментов, соединенных тонкими перемычками. Цитоплазма занимает большую часть клетки, оксифильная, с мелкой, пылевидной, трудно различимой зернистостью бледно-розового или фиолетового цвета, представлена в основном вторичными нейтрофильными специфическими гранулами, частично — третичными. Последние распознаются с помощью электронно-микроскопических и гистохимических методов исследований, содержат желатиназу, небольшое количество лизоцима и других гидролитических ферментов, 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. Зёрна 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, изредка — из трёх.

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

Лимфопоэз

Лимфобласт — клетка, достигающая в диаметре 15–18 мкм, у неё 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, в диаметре цитоплазма у неё базофильная, не зернистая, голубого цвета («небо в ясный солнечный день»). Ядро по сравнению с ядром лимфобласта содержит более плотный хроматин, иногда — ещё и ядрышки. Вокруг ядра располагается светлая перинуклеарная зона.

Лимфоцит — небольшая клетка диаметром 8–10 мкм, у неё цитоплазма базофильная, узким ободком или серповидно окружает ядро. Ядро плотное, занимает почти всю клетку, очень тёмного цвета, округлой или бухтообразной формы, его окружает светлая перинуклеарная зона.

Моноцитопоэз

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

Моноцит — самая крупная клетка периферической крови (12–22 мкм в диаметре), богата цитоплазмой, которая окрашивается в дымчато-серый (синесерый) цвет («небо в пасмурный день»). В цитоплазме обнаруживается мелкая азурофильная зернистость, которая 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, имеющих более пяти сегментов, что обуславливается нарушением в них биосинтеза нуклеиновых кислот. Такая патология возникает при лучевой болезни или в результате применения лекарственных, 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 аутосомно-доминантное нарушение процесса 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, грубой, тёмного цвета зернистостью, которая появляется в цитоплазме в результате коагуляции белков при тяжёлых инфекциях, интоксикациях. При этом в ней могут быть вакуоли.

Лейкоциты с вакуолизацией ядра и цитоплазмы («дырявые», «простреленные» лейкоциты) бывают при сепсисе, тяжёлых интоксикациях, инфекциях (может сочетаться с токсической зернистостью), при семейной вакуолизации лейкоцитов (аномалии Джордана). Это признак жировой дегенерации клеток.

Гранулоциты с кольцевыми ядрами образуются при хроническом алкоголизме.

Лейкоциты с тельцами Князькова–Деле отличаются цитоплазмой, содержащей светло-синие глыбки различных размеров и формы, представляющие собой РНК из фрагментов шероховатого эндоплазматического ретикулума, обнаруживаются при инфекционных заболеваниях в сочетании с токсической зернистостью или цитоплазматическими вакуолями.

Тельца Боткина–Гумпрехта–Клейна (клеточные тени) представляют собой раздавленные при изготовлении мазков неполноценные, хрупкие лимфоциты или лимфобласты. Обнаруживаются они при хроническом лимфолейкозе (изредка и при остром).

Клетки Риддера — это лимфоциты с почкообразным или двухдольчатым ядром; встречаются при лимфолейкозах.

Кроме указанных изменений, при тяжёлых интоксикациях и лейкозах могут иметь место 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 ядром способности нормально окрашиваться (при этом оно может сохранять чёткие контуры — хроматинолиз или 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 В СИСТЕМЕ ЛЕЙКОЦИТОВ

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

ЛЕЙКОПЕНИИ

Лейкопения — это снижение количества лейкоцитов в единице объёма крови (менее $4 \cdot 10^9/\text{л}$). Она бывает:

- абсолютная;
- относительная;
- физиологическая;
- патологическая.

Абсолютная лейкопения — это уменьшение абсолютного числа отдельных видов лейкоцитов.

Относительная лейкопения — это уменьшение процентного содержания отдельных видов лейкоцитов за счёт увеличения содержания других их видов.

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

Патологические лейкопении бывают первичные (врождённые, 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 гранулёматозная болезнь и др.

Вторичные лейкопении развиваются вследствие действия ионизирующего излучения, некоторых лекарственных средств (сульфаниламиды, барбитураты, левомецетин, циклофосфан и другие цитостатики) при длительном их применении. 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 лейкопоза; это может быть связано с генетическим дефектом клеток лейкопоза, расстройством его нейрогуморальной регуляции, недостатком компонентов, необходимых для лейкопоза (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 вследствие воздействия проникающей радиации, антилейкоцитарных антител, токсических факторов;
- перераспределение лейкоцитов в сосудистом русле (носит временный характер) — при шоке, тяжёлой, длительной мышечной работе, развитии феномена «краевого стояния» лейкоцитов (рожа, флегмона), при выходе большого количества лейкоцитов в ткани в случае их массового повреждения (перитонит, плеврит, механическое повреждение мягких тканей);

– повышенная потеря лейкоцитов организмом — имеет место при хронической кровопотере, плазмо- и лимфоррее (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 противомикробная резистентность, поскольку лейкоциты участвуют в реализации гуморального и клеточного звеньев иммунитета. В таких случаях часто происходят 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 четко не отличается от гранулоцитопении, клинически протекающей бессимптомно, условно за агранулоцитоз принимают состояние, при котором содержание в крови гранулоцитов менее $0,75 \cdot 10^9/\text{л}$, а общего числа лейкоцитов — менее $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$.

Основными формами агранулоцитоза являются миелотоксический и иммунный (гаптенный) агранулоцитозы.

Причинами развития *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 возникновения *иммунного агранулоцитоза* может быть 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 гиперхромного характера, а также лейкопения с агранулоцитозом и тромбоцитопенией.

Лейкоцитозы

Лейкоцитоз — состояние, характеризующееся увеличением числа лейкоцитов в единице объема крови выше нормы (более $9 \cdot 10^9/\text{л}$). Число лейкоци-

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

3. Гиперпродуцирование лейкоцитов при опухолевом поражении гемопоэтической ткани (при лейкозах) является результатом увеличения общего числа лейкоцитов за счёт 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). В таких случаях при общем нормальном количестве лейкоцитов содержание их в единице объёма крови бывает 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

Самую большую группу лейкоцитов составляют нейтрофилы (50–75 %). Продолжительность их жизни около 15 дней, в которой выделяют три периода, в частности, 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;
- в крови (миграционная фаза); в ней циркулирует не более 1 % имеющих в организме нейтрофилов;
- 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 *A* — 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 B_{12} , связывают белок; его концентрация в сыворотке повышается при миелолойкозах и снижается при нейтропении;
- вырабатывают нейтрофильный кейлон, ингибирующий их собственную пролиферацию, поэтому их гибель в очаге воспаления в определённой степени стимулирует и повышение интенсивности их продуцирования 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 при глубоком омоложении популяции нейтрофилов снижается их функциональная активность, в связи с чем гиперрегенеративные сдвиги влево прогностически неблагоприятны.

Для большинства инфекций, особенно 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 ин-

фаркте 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. С гипорегенеративным ядерным сдвигом влево (простой) — увеличение содержания палочкоядерных нейтрофилов (свыше 5 %) на фоне умеренного нейтрофильного лейкоцитоза; лейкоцитарная формула остается сбалансированной (в ней в достаточном абсолютном количестве представлены другие гранулоциты и агранулоциты); имеет место при лёгком течении ряда интоксикаций и воспалений.

3. С регенеративным ядерным сдвигом влево — на фоне нейтрофилии и увеличенного содержания палочкоядерных форм обнаруживаются метамиелоциты (юные) при сохранении между формами нормального процентного соотношения; общее количество лейкоцитов, как правило, увеличено; эта форма отражает более глубокую стимуляцию миелопоэза, но с сохранением ресурсов для дальнейшей стимуляции; возникает при гнойно-септических процессах. Прогноз благоприятный.

4. С гиперрегенеративным ядерным сдвигом влево; характеризуется появлением миелоцитов, отдельных промиелоцитов и миелобластов — крайняя степень напряжения гранулопоэза, тревожный показатель, указывающий на длительное течение септических заболеваний.

5. С дегенеративным ядерным сдвигом влево — нарастание числа палочкоядерных нейтрофилов без сопутствующего увеличения юных форм; отражает угнетение гранулоцитопоэза после его предшествующей стимуляции; является неблагоприятным признаком; свидетельствует о наступающем истощении функции костного мозга; общее число лейкоцитов может соответствовать нижней границе нормы или даже умеренной лейкопении.

6. С регенеративно-дегенеративным сдвигом влево — нарастание числа палочкоядерных гранулоцитов, метамиелоцитов, миелоцитов с признаками дегенерации (пикноз ядер, токсогенная зернистость, вакуолизация цитоплазмы и др.); является показателем угнетения функциональной активности костного мозга, может иметь место при тяжёлом течении инфекционных заболеваний, эндогенной интоксикации и т. д.

Описанные сдвиги лейкоцитарной формулы влево могут представлять собой последовательные стадии в динамике развития инфекций (чаще гнойной) у одного больного — от возрастающей стимуляции гранулопоэза (очаговое поражение) до последующего истощения ресурсов регенерации и перехода в дегенерацию (при сепсисе).

7. Ядерный сдвиг нейтрофилов вправо — появление в крови большого количества полисегментированных (свыше 5 сегментов в ядре) нейтрофилов на фоне уменьшения или исчезновения молодых клеток; отражает картину крови, имеющую место при первичном угнетении гранулопоэза без предшествующей этому стимуляции; развивается при лучевой болезни, болезни Аддисона–Бирмера, цинге, при фолиевом дефиците.

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

$$\text{ИЯС} = \frac{\text{миелоциты} + \text{метамиелоциты} + \text{палочкоядерные} (\%)}{\text{сегментоядерные} (\%)}$$

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

Уменьшение абсолютного числа нейтрофилов в единице объёма крови называется *нейтропенией*. Она может быть селективной (когда количество других лейкоцитов не изменяется) или проявлением панцитопении — дефицита всех форменных элементов крови.

Селективная нейтропения бывает врождённой, наследственной и приобретённой.

К врождённым, наследственным, формам нейтропии 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;

- врождённая 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, возникающая в раннем детстве при рецидивирующих инфекциях, характеризуется появлением двуядерных нейтрофилов.

Приобретённая 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, туберкулёзной, менингококковой) может развиваться «нейтропения истощения». Это неблагоприятный прогностический признак.

К нейтропии 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 организме в соответствии с лейкоцитарной формулой составляет 2–5 %. Они функционируют главным образом в тканях; их численное соотношение в крови и в тканях составляет 1:100.

Продуцирование эозинофилов и их выход 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 гипергического 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, участвуя тем самым, в процессе фибринолиза.

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

Эозинофилия развивается при:

- аллергических процессах (бронхиальная астма, сенная лихорадка, поллинозы, атонический дерматит, отёк Квинке, крапивница, лекарственный анафилактический синдром);
- паразитарных и глистных заболеваниях (трихинеллёз, аскаридоз, эхинококкоз, дифиллоботриоз, цистицеркоз, лямблиоз, чесотка, филяриатозы);
- инфекциях — период реконвалесценции — «розовая заря выздоровления» (скарлатина, болезнь кошачьих царапин, безлихорадочные формы туберкулёза, тонзиллогенная инфекция);
- иммунопатологических заболеваниях (грибковый аллергический альвеолит, бронхолёгочный аспергиллёз, отравление лизолом и другие астмаподобные синдромы, развивающиеся в ответ на воздействие пенициллина, сульфаниламидов и других медикаментов, 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 гранулёматозный дерматит);

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

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

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. Фосфолипазы и липооксигеназа, мембраны гранул, как и плазматической мембраны базофилов обладают высокой активностью, поэтому базофилы являются важным источником лейкотриенов (лейкотриен B_4 продуцируется только базофилами). Гранулы базофилов содержат пероксидазу, гепарин и другие кислые сульфатированные гликозаминогликаны, а также 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 (увеличение в крови относительного содержания базофилов — более 1 % всех белых клеток) и абсолютной — состояние, при котором в крови обнаруживается свыше $0,15 \cdot 10^9/\text{л}$ базофилов.

Базофилия бывает при анафилактических и аллергических реакциях, при аутоиммунных заболеваниях (неспецифический язвенный колит, коллагенозы), при некоторых гельминтозах (анкилостомидоз); ряде аутоиммунных эндокринопатий (микседема, тиреоидит, сахарный диабет первого типа), миелопролиферативных болезнях (эритремия, тромбоцитемия, миелоидная метаплазия, хронический миелолейкоз), гемофилии, пролиферативной фазе острого воспаления, вирусных заболеваниях (ветрянка, грипп), хронических инфекциях (туберкулёз), дефиците железа в организме, при раке. Она может быть и у здоровых женщин в период лактации и в начале менструации, а также у лиц, перенёсших спленэктомию. Отсутствие базофилов в периферической крови (абазофилия) — заурядное явление, а 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.

Моноциты, поступившие из кровяного русла в ткани, представляют собой макрофаги (гистиоциты соединительной ткани, купферовские клетки печени, альвеолярные макрофаги, свободные и фиксированные макрофаги селезёнки, костного мозга, лимфоузлов, перитонеальные макрофаги, плевральные макро-

фаги, 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 поражённые 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 функции. 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 $0,800 \cdot 10^9$ /л — у детей, $0,720 \cdot 10^9$ /л — у взрослых), называется *моноцитозом*. Основными этиологическими факторами моноцитоза являются:

- бактериемия и инфекционное воспаление, вызванное возбудителями, фагоцитируемыми главным образом моноцитами (микобактериоз, бруцеллёз, сифилис, брюшной тиф, сап, протозойные инфекции — амёбиаз, лейшманиоз, токсоплазмоз; оспа, сыпной тиф, корь, малярия);
- диссеминированный туберкулёз, проказа.

С лимфоцитозом протекают сифилис, туберкулёз, гистоплазмоз, малярия, трипаносомозы (сонная болезнь).

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

Уменьшение в крови процентного содержания или абсолютного числа моноцитов называется *моноцитопенией*. Она бывает при всех заболеваниях и синдромах, при которых происходит депрессия миелоидного ростка кроветворения (лучевая болезнь, агранулоцитоз, сепсис и т. п.). Транзиторная моноцитопения сопровождается глубокими лейкомоидными сдвигами в картине крови. Наследственные или приобретенные стойкие амоноцитозы не описаны.

Лимфоциты — главные клетки иммунной системы. Они координируют и осуществляют иммунный ответ за счёт продуцирования воспалительных цитокинов и антигенспецифических связывающих рецепторов, отвечают за формирование специфического иммунитета, осуществляют функцию иммунного надзора в организме, обеспечивают защиту его от всего чужеродного, сохраняя генетическое постоянство внутренней среды. Лимфоциты представляют собой нефагоцитирующие лейкоциты. Они 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 ещё не коммитированы в *B*- или *T*-линию).

B-лимфоциты дифференцируются в костном мозге, являются предшественниками плазмочитов — 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 дезоксирибонуклеотид-трансфераза). 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 стадиями дифференциации *B*-лимфоцитов являются плазмобласт, проплазмочит, плазмочит. Эти клетки продуцируют большое количество иммуноглобулиновых молекул строго определённой 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 передаётся сывороткой сенсибилизированного донора. Кроме того, *B*-лимфоциты способны «изготавливать» гомо-тела — иммунологические копии экзогенных и эндогенных биологически активных соединений, например, гормонов.

T-лимфоциты образуются из стволовых клеток костного мозга, а 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 её *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 определённую роль в противоопухолевом иммунитете);

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

– *T*-супрессоры (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. Они участвуют в неспецифической цитотоксичности по отношению к внутриклеточно расположенным патогенам; проявляют цитотоксичность без предварительной антигенной стимуляции; атакуют аномальные клетки (поврежденные клетки, клетки, инфицированные вирусом, раковые клетки); выделяют цитотоксические гранулы, способные убивать непосредственно или за счёт антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности.

Состояние, характеризующееся увеличением количества лимфоцитов в крови — абсолютного (более $5000 \cdot 10^9/\text{л}$) или относительного (свыше 40 %), называется *лимфоцитозом*.

Физиологический лимфоцитоз возникает на 4–5-й 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. Продолжительность его затягивается при железодефиците, рахите, гипотрофии. Относительный лимфоцитоз отмечается при брюшном тифе, гриппе, иммунном агранулоцитозе, преимущественно при углеводном питании.

Патологический лимфоцитоз обуславливается иммунным ответом на инфекционный или неинфекционный антиген либо на иммуностимулятор. Развивается он при вирусных инфекциях (герпес, ветряная оспа, свинка, коклюш, опоясывающий лишай, вирусный гепатит и др.), а также при невирусных (болезнь «кошачьих царапин» — доброкачественный лимфоретикулёз, листериоз, токсоплазмоз), при хронически протекающих инфекциях (туберкулёз, сифилис), при некоторых эндокринопатиях (тиреоидизм, микседема, евнухоидизм, акромегалия), при неврастении и других заболеваниях центральной нервной системы, при алиментарной дистрофии. Лекарственные лимфоцитозы могут возникнуть вследствие приёма ПАСКа, новарсенола, атофана и др.

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

ЛЕЙКОЗЫ. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Лейкоз — системное клональное неопластическое заболевание, при котором мутантный опухолевый клон происходит из родоначальных клеток гемопоэтического ряда, 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 определённую 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 кост-

ный 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 инфекций, геморрагий, анемий.

Лейкозные клетки не тождественны бластным и более зрелым элементам, участвующим в процессе нормального кроветворения. У этих патологических, опухолевых клеток удлиняется срок жизни, уменьшается элиминация на периферии, а самое главное — они отличаются гистохимическими, иммунофенотипическими 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 (Приложения).

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

- трансформация из моноклональной формы в поликлональную;
- угнетение процесса нормального кроветворения всех ростков или избирательно-гранулоцитарного, эритроцитарного либо тромбоцитарного;
- появление экстаamedулярных 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 антибластному лечению, возникающей при его применении скачкообразно или постепенно.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕЙКОЗОВ¹

В основу классификации лейкозов положены следующие принципы:

- гисто- (цито-) генез опухолевых клеток (их гистогенетическая характеристика);
- степень дифференцировки (зрелости) лейкозных клеток и характер течения лейкоза;
- количество лейкоцитов в периферической крови.

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

- злокачественные иммунопролиферативные болезни (неоплазмы из клеток лимфоидной линии), к которым относят: *плазмноклеточный, острый лимфобластный, хронический лимфоцитарный, пролимфоцитарный, волосатоклеточный (редкий) лейкозы* и др.;²

¹ Приводятся основные классификации и наиболее распространенные виды лейкозов.

² Представленный перечень лейкозов — выборка из общего списка ВОЗ.

– неоплазмы из клеток миелоидной линии (миелопролиферативные болезни — синдромы, общим признаком которых является пролиферация миелоидного ростка): острый и хронический миелоидные лейкозы, острый промиелоцитарный, хронические миеломоноцитарный и моноцитарный лейкозы, хроническая эритремия 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 продуцирования ряда ключевых белков. Вследствие бесконтрольной пролиферации и отсутствия дифференцировки накапливаются патологические клетки. Лейкозные клетки несут на своей поверхности маркёры, характеризующие определённые этапы дифференцировки нормальных гемопоэтических клеток; на нормальных клетках гемопоэза не обнаруживаются aberrантная 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.

В настоящее время в клинической практике часто руководствуются классификацией острых лейкозов, разработанной в 1976 г. группой гематологов Франции, США, Великобритании — *FAB* (ФАБ) и в последующем модифицированной. Она основана на цитологической характеристике доминирующей популяции бластов с учётом цитохимических реакций и ультраструктуры лейкозных клеток (табл. 4).

Таблица 4

ФАБ-классификация острых лейкозов

Вариант	Наименование
<i>Острые нелимфобластные лейкозы (ОНЛЛ, ОМЛ)</i>	
M ₀	Недифференцированный (минимально дифференцированный острый миелобластный)
M ₁	Миелобластный без признаков созревания клеток
M ₂	Миелобластный с признаками созревания клеток
M ₃	Острый промиелоцитарный
M ₄	Миеломонобластный
M _{5a}	Монобластный без признаков созревания клеток
M _{5б}	Монобластный с признаками созревания клеток
M ₆	Эритромиелоз
M ₇	Мегакариобластный
<i>Острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ)</i>	
L ₁	Микролимфобластный
L ₂	Лимфобластный с типичными лимфобластами
L ₃	Макро- или пролимфобластный

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 определённого набора антигенов дифференцировки — *CD* (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, которые по численности преобладают и в периферической крови; характерна полная задержка процесса созревания; отсутствуют или значительно уменьшается число созревающих и дифференцированных форм лейкоцитов (лейкемический провал — *hiatus leucemicus*, особенно выраженный при остром миелоидном лейкозе, неблагоприятный прогностический признак: «белые ворота в чёрное царство смерти»); резко падает содержание *Hb*, развиваются необратимая анемия и геморрагический диатез (нарушение гемопоэза уже в начале заболевания).

В развитии острых лейкозов различают следующие стадии: начальную, развёрнутую, полную ремиссию, частичную ремиссию, рецидив, терминальную стадию, стадию выздоровления (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 основном и обнаруживаются в периферической крови, анемия в большинстве случаев развивается по мере прогрессирования заболевания.

Более медленное течение хронических лейкозов прогностически сравнительно неблагоприятно. 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 (Приложения). Острый лейкоз с течением времени не переходит в хронический, поскольку утраченную ранее способность к дифференцировке неоплазма вновь не приобретает. Однако хронический лейкоз может трансформироваться в острый.

По количеству лейкоцитов в периферической крови (В. Демешек; цитируется по А.Ш. Зайчику и А.П. Чурилову, 2002) лейкозы на той или иной стадии течения квалифицируют как:

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

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. Чаще болеют дети с иммунологической недостаточностью, с хромосомными аномалиями.

Различают (FAB, 1976) 3 морфологических варианта ОЛЛ — L_1 , L_2 , L_3 , дифференциальным признаком которых являются размер, форма ядер, структура ядерного хроматина, степень выраженности нуклеол, ядерно-плазматические соотношения, вакуолизация цитоплазмы лейкемических клеток. В соответствии с иммунологической классификацией (Приложения) 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 у 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. В этом случае только исследование костного мозга может подтвердить диагноз ОЛЛ. Кроме того, в его картине присутствуют гипоксический, 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.

Прогностически наиболее благоприятна форма L_1 , менее — L_3 ; при L_2 прогноз промежуточный, вероятность стойкой ремиссии 50 %.

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ (ХЛЛ)

ХЛЛ подразделяется на B - (85 % случаев) и T -формы, является генетически обусловленной опухолью иммунокомпетентной системы и её периферических органов, относится к лимфомам (классификация ВОЗ, 1995). При развитии данного заболевания на уровне предшественницы B -клетки происходит хромосомная абберрация, приводящая к трисомии 12-й хромосомы или к структурным нарушениям 6-й, 11-й, 13-й либо 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 B -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 сниже-

нием 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 извращённые иммунологические реакции, аутоиммунные осложнения, частые инфекционные осложнения, повторные инфекции, отличающиеся затяжным тяжёлым 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 $100,0 \cdot 10^9/\text{л}$ 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 селезёнки и с отсутствием компенсаторной реакции в ответ на преждевременную гибель эритроцитов в виде повышенной эритропоэтической активности костного мозга.

В стадии бластного криза (терминальная стадия ХЛЛ) резко нарастает число бластных клеток в костном мозге (более 30 %) и в крови, возникают тяжёлые инфекционные осложнения.

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

Цитогенетическими маркерами при данном заболевании служат делеции длинных плечей хромосом 13 (13q) и 11 (11q), а также трисомия по 12-й хромосоме, удлинение длинного плеча 14-й хромосомы (14q). Характерен иммунофенотип *CD5*, *CD19*, *CD20*, *CD23*, *CD24*, иногда *CD10*.

Выделяют следующие основные 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 больного, у него размеры лимфатических узлов и лейкоцитоз нарастают, узлы мягкие, селезёнка увеличена; путём 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 $50,0 \cdot 10^9/\text{л}$), 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.

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОИДНЫЙ ЛЕЙКОЗ (ХМЛ)

ХМЛ — 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 $p210$, который обладает 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 процесс продуцирования цитокинов и подавляется процесс нормального гемопоэза. 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 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: 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 в костном мозге.

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

В *первой стадии* отсутствует клиническая картина или имеется изолированная спленомегалия; в периферической крови отмечается умеренный лейкоцитоз 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, гиперрегенеративный 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 патогенеза анемии лежит процесс вытеснения, или подавления 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 возникают 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 В₁₂ и мочевой кислоты. Гематологические показатели характеризуются развитием бластного криза. С учётом 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 % ядросодержащих клеток, обнаруживается выраженный фиброз.

При цитохимических исследованиях лейкозных клеток выявляется положительная реакция на миелопероксидазу.

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

Продолжительность жизни больных, страдающих ХМЛ, варьирует в пределах от 1–2 до 15–20 лет и более.

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОМОНОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ (ХММЛ)

Заболевание относится к миелодиспластическому синдрому (МДС), представляющему собой гетерогенную группу заболеваний системы крови, имеющих клоновую природу. Они возникают в результате поражения мультипотентной стволовой клетки. Характеризуются количественными, качественными, кинетическими диспластическими нарушениями 2–3 клеточных линий гемопоэза, прогрессирующим необратимым течением, большим риском развития ОМЛ (чаще), ОЛЛ (реже). При этом проявляются признаки дисэритропоэза, дисгрануломоноцитопоэза, дисмегакариоцитопоэза, панцитопения в периферической крови.

Для картины крови ХММЛ характерны абсолютный моноцитоз, абсолютная или относительная нейтропения; патологические формы нейтрофилов (гипо- или гиперсегментация ядер, тёмные 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 обнаруживаются положительная реакция на пероксидазу и высокая активность неспецифической эстеразы.

Согласно результатам цитогенетических исследований, 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 признаками заболевания являются рецидивирующие инфекционные осложнения, аутоиммунный синдром, спленомегалия, гепатомегалия, геморрагии, слабость, одышка.

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

ХРОНИЧЕСКАЯ ЭРИТРЕМИЯ

Эритремия (истинная полицитемия, болезнь Вакеза) — хронический лейкоз, проявляющийся поражением на уровне стволовой клетки или клетки-предшественницы миелопоэза. Характеризуется тотальной пролиферацией всех ростков кроветворной ткани (панмиелоз), особенно эритроцитарного ростка. В периферической крови отмечаются панцитоз — увеличение количества эритроцитов до $6,0\text{--}12,0 \cdot 10^{12}/\text{л}$ с показателем гематокрита 60–80 %, нейтрофильный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом лейкоцитарной формулы, тромбоцитоз. Содержание гемоглобина возрастает до 180–200 г/л, уровень эритропоэтина в

крови и моче понижен; имеют место полихромазия, анизоцитоз, базофильная пунктация эритроцитов, нормобластоз, токсическая зернистость нейтрофилов. Развивается полицитемическая гиперволемиа, повышается вязкость крови, снижается СОЭ, возникают артериальная гипертензия, головные боли, боли в сердце. Кожа и слизистые приобретают красноцианотическую окраску, развивается симптом «кроличьих глаз» (инъецированы сосуды склер). Заболевание протекает длительно: при лечении с момента постановки диагноза до летального исхода проходит 10–15 лет. Часто полицитемия переходит в остеомиелосклероз. При патологоанатомическом исследовании выявляются гиперплазия костного мозга и красной пульпы селезёнки.

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 с повышением процесса образования тромбоцитов. Проявляется резким возрастанием количества тромбоцитов (до $800,0 \cdot 10^9/\text{л}$ и более), лейкоцитозом, анемией, микроциркуляторными расстройствами, тромбозами артерий и вен, тромбэмболическими осложнениями, кровотечениями, а также ишемией мозга, стенокардией, приступами острых болей в пальцах нижних и верхних конечностей, их отёком, 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. При этом 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 процесс образования фиброзной ткани, обуславливается гиперплазией мегакариоцитов и их повышенной деструкцией. В развитии миелофиброза принимают участие иммунные механизмы, что подтверждается повышением содержа-

ния 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 миелофиброза 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 (снижение массы тела, повышение его температуры и др.); нормо- или гипохромной анемией, с выраженным анизо- и пойкилоцитозом, 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 (*CD*) с помощью моноклональных антител (МКА); иммунофенотип лейкозных бластов является определяющим фактором установления разновидностей острых лейкозов;
- особенности клинического течения заболевания.

Однако встречаются варианты, когда клетки морфологически и цитохимически принадлежат к определённым 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 дёсен, носа, кишечника; кровоизлияния в жизненно важные органы) — обуславливается 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, бывают:

1. Массивные кровотечения и кровоизлияния, обусловленные:
 - снижением свёртываемости крови;
 - возникновением в сосудистой стенке очагов экстрамедуллярного кроветворения, что придаёт стенке хрупкость и ведёт к её разрыву; смерть наступает чаще всего от кровоизлияния в мозг или от неостанавливающегося лёгочного кровотечения.
2. Тромбоэмболические осложнения, связанные с повышенной свёртываемостью 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 раньше по первым трём причинам).
5. Тяжёлая анемия, если больной не погибнет от одной из первых трёх 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).

Таблица 5

Отличие лейкозов от лейкемоидных 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 гемопоэза и торможение выхода в сосудистое русло форменных элементов

Проявления: Костный мозг	Генерализованная опухолевая гиперплазия гемопоэтической ткани. Часто большое число бластных и незрелых лейкозных клеток	Очаговая гиперплазия нормальных гемопоэтических клеток при пролиферативных формах и их гипоплазия — при цитопенических
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, лейкомического провала при лейкомоидных реакциях миелоидного типа
Прогноз	Неблагоприятный в большинстве случаев	Благоприятный после купирования вызвавшего их первичного процесса

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

Основными группами лейкомоидных реакций являются лейкомоидные реакции миелоидного и лимфоидного типов.

Реакции миелоидного типа бывают двух основных видов:

1. С картиной крови, соответствующей таковой при хроническом миелозе; развиваются:

- при инфекциях — сепсисе, скарлатине, роже, гнойных процессах, дифтерии, крупозной пневмонии, туберкулёзе, дизентерии и др.;
- воздействию ионизирующего излучения;
- травмах черепа;
- интоксикациях (уремия, отравление СО);
- метастазах в костный мозг злокачественных опухолей;
- лимфогранулёматозе;
- при лечении кортикоидными гормонами.

2. Эозинофильного вида («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 $100 \cdot 10^9$), может быть гиперсегментация ядер эозинофилов.

Прогностическая оценка эозинофильной лейкомоидной реакции неоднозначна: при инфекционных процессах её 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. Моноцитарно-лимфатический; 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 возникает лейкоцитоз ($10,0\text{--}25,0\cdot 10^9/\text{л}$ лейкоцитов). В лейкограмме обнаруживается до 50–70 % лимфоцитов при высоком проценте моноцитов (от 12 до 40–50 %). Характерно появление атипичных мононуклеаров — «лимфомоноцитов» (клетки больше лимфоцитов, но меньше моноцитов, с ядром моноцитарной формы и с интенсивно базофильной цитоплазмой). «Лимфомоноциты» представляют собой модулированные *T*- и *NK*-лимфоциты, которые выходят в кровоток при инфицировании *B*-лимфоцитов. Вместе с тем могут возникнуть умеренная анемия, иногда небольшая тромбоцитопения и нейтропения. Прогноз хороший; смертельные исходы бывают редко.

2. Лимфоцитарный (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 количества плазматических клеток (до 2 %).

4. Иммунобластный — при тяжёлых вирусных инфекциях (цитомегаловирусных и др.). В костном мозге, лимфоузлах, периферической крови появляются иммунобласты — бласттрансформированные *B*-лимфоциты.

СИСТЕМА ТРОМБОЦИТОВ И ЕЁ НАРУШЕНИЯ

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

Тромбоцитопоз, функции тромбоцитов

Образование тромбоцитов осуществляется в костном мозге по мегакариобластическому типу кроветворения.

Первой морфологически распознаваемой клеткой этого ряда является *мегакариобласт*. Его размер в диаметре составляет 20 мкм, цитоплазма базофильная, ядро занимает большую часть клетки, окрашивается в красно-фиолетовый цвет, имеет грубую структуру, содержит одно-два ядрышка.

Затем в результате нескольких эндомитозов возникает *промегакариоцит*. У него цитоплазма базофильная, беззернистая. Ядро полиморфное, грубой структуры.

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

Тромбоциты формируются в цитоплазме мегакариоцитов и отделяются (отшнуровываются) от них, в результате чего ядро мегакариоцитов, лишённое цитоплазмы, распадается на отдельные фрагменты и удаляется путём 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 зёрен, 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 изменённые тромбоциты, возникающие в связи с нарушением процесса кроветворения.

Циркулирующие в крови тромбоциты имеют овальную или округлую форму, гладкую поверхность; активированные — звёздчатую 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 путём образования тромбоцитарной пробки или белого тромба;
- ангиоспастической — поддержание спазма повреждённых сосудов благодаря образованию серотонина, катехоламинов, *B*-тромбомодулина;
- коагуляционно-тромбоцитарной — участие в процессах свёртывания крови и регуляции фибринолиза — выделения 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, в развитии опухолевых метастазов.

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 объёма крови выше нормы — тромбоцитоз;
- уменьшение числа тромбоцитов в единице объёма крови ниже нормального уровня — тромбоцитопения;
- изменение функциональных свойств тромбоцитов (адгезии, агрегации, реакции высвобождения) — 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).

Вторичные — реактивные тромбоцитозы — это количественные, доброкачественные изменения без нарушения морфологии и функции. Их генез не связан с 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, при физических нагрузках, стрессах либо после спленэктомии.

Выделяют также **абсолютные** (истинные, пролиферативные) **тромбоцитозы**, характеризующиеся возрастанием числа тромбоцитов в крови в результате интенсивного образования их, и **относительные** (ложные, непролиферативные) **тромбоцитозы**. 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);
- в 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)

Тромбоцитопении могут являться самостоятельными заболеваниями или симптомами различных заболеваний, наследственно обусловленных либо 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 ТП, обусловленные:

- недостаточным числом мегакариоцитов в костном мозге (синдром Фанкони, циклическая амегакариоцитарная ТП и др.);
- неэффективным тромбоцитопозом вследствие дефекта синтеза тромбопоэтина или дистрофии мегакариоцитов (синдром «серых» тромбоцитов, аномалия Мея–Хегглина и др.).

Приобретенные ТП бывают:

- костно-мозговые, 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 тромбоцитопоз (V_{12} -фолиевые анемии);

– обусловленные повышенной внекостно-мозговой деструкцией тромбоцитов: иммунные ТП (бактериальные, вирусные, грибковые, медикаментозные, пищевые, посттрансфузионные и др.), аутоиммунные (идиопатические, при лимфопролиферативных заболеваниях) и неиммунные ТП — синдром гиперспленизма (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 Мошковиц, 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 или генерализованном «потреблении» тромбоцитов; гипоплазия — при лейкозах, лучевой болезни, метастазах опухолей (не относящихся к гемобластозам); снижение активности ферментов — лактатдегидрогеназ, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназ и других — в мегакариобластах и мегакариоцитах, что снижает 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 свёртывания; увеличение длительности кровотечения; снижение степени ретракции сгустка крови; развитие геморрагического синдрома.

ТРОМБОЦИТОПАТИИ

Тромбоцитопатии бывают:

- наследственные (первичные), которые развиваются при генных дефектах: (тромбастения Глянцмана, болезнь Виллебранда, болезнь Бернара–Сулье — см. ниже);
- 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, в ЦНС, во внутренние органы, полости и др.;
- расстройствами микрогемодинамики, ведущими к нарушениям обмена веществ в тканях (капилляротрофическая недостаточность); дистрофиями, эрозиями, изъязвлениями; изменениями свойств тромбоцитов (адгезивных, агрегационных, прокоагуляционных); дефектами гранул тромбоцитов — отсутствие или уменьшение их числа (например, при синдроме «серых» тромбоцитов), нарушениями процесса 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).

Система гемостаза–антигемостаза и её нарушения (гемостазиопатии)

Гемостаз представляет собой комплекс механизмов и процессов, обеспечивающих предупреждение и остановку кровотечения, восстановление сосудистой стенки. Различают три основных звена гемостаза:

- сосудистое — гемостатические механизмы сосудистой стенки, обеспечивающие спазм повреждённого сосуда, запускающие процессы свёртывания крови и тромбообразования;
- клеточное (тромбоцитарно-лейкоцитарное) — формирование белого тромба;
- плазменное — фибриновое (собственно система свёртывания, продуцирующая фибрин, необходимая для образования красных и смешанных тромбов); это звено представлено кальций-зависимыми сериновыми протеиназами и

рецепторными пептидами, осуществляющими ступенчатый протеолиз, а также их регуляторами.

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

Выделяют: первичный гемостаз — сосудисто-тромбоцитарный, в котором ведущая роль принадлежит тромбоцитам и микрососудам; под ним понимается остановка кровотечения из мелких сосудов, диаметр которых не превышает 100 мкм — и вторичный — коагуляционный, 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.

Антигемостаз — комплекс механизмов и процессов, обеспечивающих несмачиваемость интактной сосудистой стенки и жидкое состояние крови в нормальных сосудах, а также локальный характер и обратимость тромбоза.

Гемостатическим звеньям изоморфны **три звена антигемостаза:**

– тромборезистентность сосудистой стенки, обусловленная способностью эндотелиоцитов вырабатывать и секретировать в кровь антитромботические вещества (гликозаминогликаны, комплексы гепарина и антитромбина III, протеин C, пламиноген и активатор пламина, простациклин, оксид азота), а также отрицательным зарядом цитоплазматической мембраны клеток эндотелия, что препятствует адгезии клеток крови, имеющих аналогичный заряд;

– антитромботические факторы и кофакторы тромбоцитов (активатор тканевого пламиногена, протеин S; тромбоциты накапливают антитромбин III, связывают тромбин и тромбомодулин, что позволяет активизировать противосвёртывающий белок C);

– плазменное звено (представлено растворимыми в плазме ингибиторами коагуляции и активаторами фибринолиза, лизирующими как фибриноген, так и фибрин).

Равновесие гемостаза и антигемостаза с небольшим преобладанием антигемостатических влияний в интактном сосуде обеспечивают локальный характер тромбоза и ограничение каскадных процессов зоной повреждения.

Система гемостаза — антигемостаза контролируется механизмами нейрогуморальной регуляции, среди которых особое значение имеют механизмы обратной связи, вследствие чего вначале активизируется процесс свёртывания, а затем нарастает антитромботический потенциал, что создаёт условия для самоограничения процесса свёртывания.

Нарушение равновесия в системе гемостаза — антигемостаза может обуславливаться патологией:

– тромбоцитов, (тромбоцитозами, тромбоцитопениями, тромбоцитопатиями);

– плазменных систем: свёртывающей системы, обеспечивающей коагуляцию белков крови и тромбообразования; противосвёртывающей системы, обуславливающей торможение или блокаду коагуляции белков крови и тромбообразования; системы фибринолиза, реализующей процессы лизиса фибрина; – сосудистой стенки (вазопатиями).

Основными проявлениями этой патологии служат геморрагический и тромботический синдромы, а также их сочетание — тромбогеморрагический синдром.

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Данный синдром проявляется кровоточивостью — геморрагическим диатезом. Различают несколько типов кровоточивости:

– капиллярный, или 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;

– гематомный — характеризуется болезненными напряжёнными кровоизлияниями в подкожную клетчатку, мышцы, крупные суставы, в брюшную полость и забрюшинное пространство (гематомы могут привести к сдавливанию нервов, разрушению хрящей и костной ткани, к нарушению функций опорно-двигательного аппарата); иногда развиваются почечные и желудочно-желудочные кровотечения; характерны также длительные кровотечения — при порезах, ранениях, после удаления зубов и хирургических вмешательств, часто приводящие к развитию анемии; этот тип кровоточивости имеет место при некоторых наследственных нарушениях свёртываемости крови (при гемофилии *A* и *B*, выраженной недостаточности фактора VII), приобретенных коагулопатиях, при передозировке антикоагулянтов;

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

– васкулитно-пурпурный — проявляется геморрагическими или эритематозными (на воспалительной основе) высыпаниями; возможно развитие нефрита и кишечных кровотечений; имеет место при инфекционных и иммунных васкулитах;

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

ТРОМБОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Этот синдром проявляется тромбообразованием различной локализации, развивается при наличии триады Вирхова:

- повреждения сосудистой стенки и утраты тромборезистентности эндотелия;

- дисбаланса между активностью свёртывающей, противосвёртывающей 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 обуславливается 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), гемолизико-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 (для 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 свёртывающей системы крови, а также с 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, в послеродовом периоде, вследствие приёма оральных контрацептивов, эстрогенотерапии и т. д.

Иммобилизация (в том числе и после операций), ожирение, сердечная недостаточность, дегидратация, повышенная вязкость крови (полицитемия), беременность, варикозное расширение вен являются факторами, обуславливающими локальный или общий венозный застой.

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

СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ, ЕГО НАРУШЕНИЯ

При повреждении стенки микрососудов тромбоциты приклеиваются к повреждённым участкам сосудистой стенки (адгезия), подвергаются структурно-функциональным изменениям, выделяя содержимое своих гранул (реакция высвобождения), 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 повреждённого сосуда, что также способствует прекращению кровотечения. Нарушение этого механизма клинически определяет 80 % кровотечений и 90 % тромбообразований.

ИММУННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ — ИММУННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА (ИТП)

ИТП — группа заболеваний, объединённых по принципу единого патогенеза тромбоцитопении. При данной патологии снижается продолжительность жизни тромбоцитов до нескольких часов, что обуславливается 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 мегакариоцитоза, гигантских тромбоцитов и антитромбоцитарных антител.

Гаптенная форма связана 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, частые носовые, маточные кровотечения, иногда — из мочевыводящих путей и ЖКТ. Причём 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 $50-30 \cdot 10^9/\text{л}$) количества тромбоцитов в крови, увеличение времени кровотечения, нормальные показатели коагуляционного гемостаза (АПТВ, ПВ), повышение титра *IgG*, антитела к тромбоцитам, а также циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК).

НЕИММУННЫЕ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ ПОТРЕБЛЕНИЯ: ТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА (ТТП) — БОЛЕЗНЬ МОШКОВИЦ И ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ (ГУС) — СИНДРОМ ГАССЕРА

Инициальным фактором развития ТТП и ГУС являются бактериальная (*Shigella dysenteriae*, энтеротоксичные штаммы *E. Coli*) и вирусная инфекции,

иммунизация, оральные контрацептивы, системные заболевания соединительной ткани. ТТП встречается в любом возрасте, ГУС — в детском.

Предполагается, что повреждение эндотелия капилляров микробными токсинами и цитокинами приводит к выбросу из эндотелиоцитов большого количества мультимеров фактора Виллебранда, что ведёт к агрегации тромбоцитов и образованию гиалиновых тромбов в сосудах микроциркуляторного русла, к дальнейшим прогрессирующим поражениям стенки сосудов, к развитию гемолиза эритроцитов.

В гиалиновых тромбах содержатся, помимо тромбоцитов, нити фибрина, однако генерализованной гиперактивации плазменных факторов системы гемостаза не происходит, что отличает данную патологию от ДВС-синдрома.

При ТТП отложение гиалиновых тромбов носит системный характер, а при ГУС поражаются преимущественно микрососуды почек, что обуславливает развитие острой почечной недостаточности.

Клиническая картина ТТП и ГУС проявляется:

- тромбоцитопенией потребления, сопровождающейся кровотечением из носа, желудочно-кишечного тракта (рвота цвета кофейной гущи, кровавый понос), кожной петехиально-экхимозной сыпью;
- микроангиопатической гемолитической анемией;
- лихорадкой;
- перемежающимися неврологическими нарушениями;
- почечной недостаточностью (олиго-, анурией, азотемией).

При лабораторной диагностике ТТП и ГУС выявляются:

- тромбоцитопения ($20-40 \cdot 10^9/\text{л}$);
- признаки микроангиопатической гемолитической анемии (снижение содержания в крови эритроцитов и гемоглобина, ретикулоцитоз; в мазке крови — шистоциты);
- повышение в крови уровня непрямого билирубина;
- увеличение времени кровотечения;
- АПТВ, фибриноген, продукты деградации фибрина в норме, что используется при дифференциальной диагностике с ДВС-синдромом;
- характерные гиалиновые тромбы в микрососудах при биопсии дёсен (ТТП) или почек (ГУС);
- повышенное содержание свободного *Hb* плазмы.

При тяжёлых формах тромбоцитопении потребления возможен летальный исход.

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 (носо-

вые, маточные кровотечения, кровоизлияния в склеру и сетчатку глаза), длительными кровотечениями после удаления зуба или ЛОР-операций.

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

При лабораторной диагностике обнаруживаются:

- 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.

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 нормальном процессе их продуцирования в костном мозге, следствием чего является развитие умеренной тромбоцитопении.

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

Клиническая картина характеризуется кровоточивостью петехиального типа, тяжесть которой варьирует в больших пределах — от относительно лёгких и латентных форм до тяжёлых 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 обнаруживается:

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

БОЛЕЗНЬ ВИЛЛЕБРАНДА

В основе развития заболевания лежит дефицит или функциональная неполноценность фактора Виллебранда (ФВ). Наследуется болезнь аутосомно-доминантно с неполной пенетрантностью или (реже) аутосомно-рецессивно.

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

Клиническая картина болезни разнообразна и зависит как от фенотипического проявления патологического гена, так и от физиологического статуса организма (беременность, стресс, приём контрацептивов и т. д.). Дефицит и/или дефект ФВ приводит к нарушению и сосудисто-тромбоцитарного, и коагуляционного гемостаза. Это проявляется экхимозными, реже — гематомными кровоизлияниями, меноррагиями, кровоточивостью слизистых оболочек. При хирургических вмешательствах характерен высокий риск профузных кровотечений.

При лабораторной диагностике выявляются:

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

КОАГУЛЯЦИОННЫЙ ГЕМОСТАЗ, ЕГО НАРУШЕНИЯ

Коагуляционный гемостаз (вторичный) реализуется с участием свёртывающей, противосвёртывающей и фибринолитической систем крови.

Свёртывающая система крови представляет собой ряд взаимосвязанных реакций, протекающих при участии протеолитических ферментов, плазменных белков (факторов свёртывания) и обеспечивающих образование постоянного тромба.

Процесс свёртывания крови протекает в четыре последовательные фазы:

1. Образование протромбокиназы (комплекса фХа, фV, Ca^{2+} , фосфолипидов тромбоцитов). Может проходить по «внешнему» пути — с участием тканевого тромбопластина — и по «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.

4. Ретракция кровяного сгустка.

ПАТОЛОГИЯ СВЁРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ (КОАГУЛОПАТИИ)

Коагулопатии бывают наследственными и приобретенными.

Наследственные коагулопатии — это заболевания, обусловленные дефицитом ряда факторов, прежде всего VIII и IX, это наиболее распространённые наследственные коагулопатии (более 95 % случаев). Дефицит факторов VII, X, V, XI составляет до 1,5 %; других факторов (XII, II, I, XIII) встречается крайне редко (в единичных случаях).

Гемофилия А (дефицит фактора VIII) наследуется рецессивно, сцепленно с X-хромосомой. Болеют ею 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 лёгкой форме заболевания (более 5 % активности) кровотечения возможны лишь при значительных травмах или оперативных вмешательствах. Болезнь протекает субклинически и часто не диагностируется. При тяжёлой или очень тяжёлой 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, тяжёлые 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 процесса 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;
- активность FIX частично снижена или отсутствует.

Гемофилия С (дефицит XI фактора) наследуется аутосомно-рецессивно. Причём у гетерозигот кровотечения бывают незначительные; 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.

Парагемофилия (дефицит FV) наследуется аутосомно-доминантно или аутосомно-рецессивно. Для заболевания характерен геморрагический синдром, выраженность которого зависит от степени дефицита в плазме FV. Наиболее тяжёлая кровоточивость бывает у больных, у которых уровень FV менее 2 %. При средней тяжести он составляет 2–6 %, при лёгкой — 6–16 %. При данном заболевании отмечаются петехии, экхимозы, кровоподтёки, носовые, десневые, желудочно-кишечные кровотечения, меноррагии. У больных при выраженных

формах заболевания длительные кровотечения часто возникают после удаления зубов, при травмах, порезах.

При лабораторной диагностике выявляются:

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

Приобретенная коагулопатия — диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови, синдром дефибринации, 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 и 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 свёртывающей системы и тромбоцитов;
- первичная или вторичная депрессия противосвёртывающей 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 свёртывающей системы крови с преобладанием внешнего механизма свёртывания;
- 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 свёртывания крови, нарастающего потребления и, как следствие, — дефицита факторов противосвёртывающей системы (антитромбина III, протеинов C и S и др.);

– стимуляция тромбоцитов и макрофагов, когда при бактериальных, вирусных инфекциях, при действии иммунных комплексов, эндотоксинов происходит прямая или опосредованная (через активацию макрофагов и выделение цитокинов) активация тромбоцитов, которая сопровождается формированием внутрисосудистых 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 свёртывающей системы и тромбоцитов, что приводит к тотальному дефициту факторов свёртывания (коагулопатия, 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 выделяются 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 — 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, гипопроteinемия, метаболический ацидоз, алкалоз), а также анемический синдром, геморрагический синдром по смешанному типу (петехии, гематомы, кровоточивость из слизистых оболочек, массивные желудочно-кишечные, лёгочные, 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 до одних суток);

– остро (1–10 суток);

– подостро (до одного месяца);

– хронически (более одного месяца);

– рецидивирующе (волнообразно).

ПАТОЛОГИЯ ПРОТИВОСВЁРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ

К факторам противосвёртывающей системы крови относятся следующие основные ингибиторы протеиназ, т. е. факторы свёртывающей 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 противосвёртывающей системы. Эта патология может быть наследственной и приобретённой.

Наследственный дефицит факторов противосвёртывающей 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 противосвёртывающей системы тромбоз вен нижних конечностей приводит к тромбоэмболии лёгочной артерии.

К **приобретённым нарушениям** относится антифосфолипидный синдром (АФС), при котором в крови появляются антифосфолипидные (анти-ФЛ) антитела класса Ig G, A и M. Для данного синдрома характерны: венозный и артериальный тромбоз, рецидивирующие выкидыши, тромбоцитопения.

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, при 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 противосвёртывающей 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. При этом развиваются преходящие ишемические приступы, нарушается зрение, наступают временная слепота, одиночные или рецидивирующие инфаркты мозга. Из других признаков АФС отмечаются васкулит, сыпь, артралгии, мигрень, отслойка сетчатки, эндокардит с поражением митрального клапана. При беременности высок риск выкидыша. В процессе лабораторной диагностики АФС обнаруживаются:

- увеличение АПТВ, ПВ, что может быть обусловлено снижением скорости субстрат-энзимного взаимодействия при связывании анти-ФЛ АТ с фосфолипидным или белковым компонентом фактора свёртывания;
- снижение содержания тромбоцитов;
- увеличение времени кровотечения, пропорциональное степени выраженности тромбоцитопении;
- высокий уровень анти-ФЛ АТ, определяемый твёрдофазным 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 и по внутреннему, и по внешнему путям. Внутренний путь активации плазминогена, как и свёртывания 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 активатора, 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 и наследственные. Первые встречаются чаще.

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 процесса ингибирования фибринолиза при:

– ДВС-синдроме;

– болезнях печени;

– снижении уровня ингибитора плазминогена, α_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 процесса активации фибринолиза вследствие пониженной интенсивности 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

Существуют наследственные и приобретенные вазопатии. Первые проявляются ангиоматозным, вторые — васкулитно-пурпурным типом кровоточивости.

БОЛЕЗНЬ РАНДИО–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, на слизистых носа, губ, языка, на коже волосистой части головы. С возрастом число и степень их распространённости возрастают, 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. Характерна также постгеморрагическая анемия, развиваю-

щаяся в результате упорных кровотечений из телеангиоэктазий слизистых и кровоизлияний во внутренние органы.

Из других признаков 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 диагностировать данную патологию.

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

БОЛЕЗнь ШЁНЛЯЙНА–ГЕНОХА

(ПРИБРЕТЕННЫЙ ГЕМОРАГИЧЕСКИЙ ИММУННЫЙ МИКРОТРОМБОВАСКУЛИТ)

Это одно из самых распространённых 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*, *C-3* компонент системы комплемента, пропердин. Иммунные комплексы фиксируются в стенках сосудов и активируют систему комплемента, процессы деструкции стенки сосуда с последующим кровотечением (геморрагический синдром) и внутрисосудистым свёртыванием 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.

При ней 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: время кровотечения увеличено, 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 30 % детей выявляется повышение титра антистрептолизина О.

Литература

Основная

1. *Патологическая физиология* / под ред. Н. Н. Зайко, Ю. В. Быця. Киев, 1996. С. 355–394.
2. *Патологическая физиология* / под ред. В. В. Новицкого, Е. Д. Гольдберга. Томск, 2001. С. 136–141.
3. *Литвицкий, П. Ф.* Патофизиология. В 2-х т. Т. 2 / П. Ф. Литвицкий. М.: ГЭОТАР МЕД, 2002. С. 19–104.

Дополнительная

1. *Баркаган, З. С.* Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. И. Момай. М., 2001. 286 с.
2. *Гематология* : новейший справ. / под ред. К. М. Абдулкадырова. М., 2004. 928 с.
3. *Зайчик, А. Ш.* Патофизиология / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов // Механизмы развития болезней и синдромов; книга первая: Патофизиологические основы гематологии и онкологии. ЭЛБИ–СПб., 2002. 495 с.
4. *Клиническая онкогематология* / под ред. М. А. Волковой. М.: Медицина, 2001. 571 с.
5. *Козарезова, Т. И.* Болезни крови у детей / Т. И. Козарезова, Н. Н. Климович. Мн.: Белорусская наука, 2001. 383 с.
6. *Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем* // Десятый пересмотр. Т. 1. Ч. 1. С. 218–221. Всемир. орг. здравоох., Женева, 1995.
7. *Опухоли и опухолеподобные процессы у детей* / под ред. Е. Д. Черствого, Г. И. Кравцовой, А. В. Фурманчука. Мн.: Ассар, 2002. 399 с.
8. *Руководство по гематологии*. В 3-х т. Т. 1 / под ред. А. И. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2002. 280 с.
9. *Руководство по гематологии*. В 3-х т. Т. 2 / под ред. А. И. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2003. 270 с.
10. *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.
11. *Шиффман, Ф. Дж.* Патофизиология крови : пер. с англ. / Ф. Дж. Шиффман. М.–СПб.: БИНОМ–Невский диалект, 2000. 448 с.

Приложения

Репозиторий БГМУ

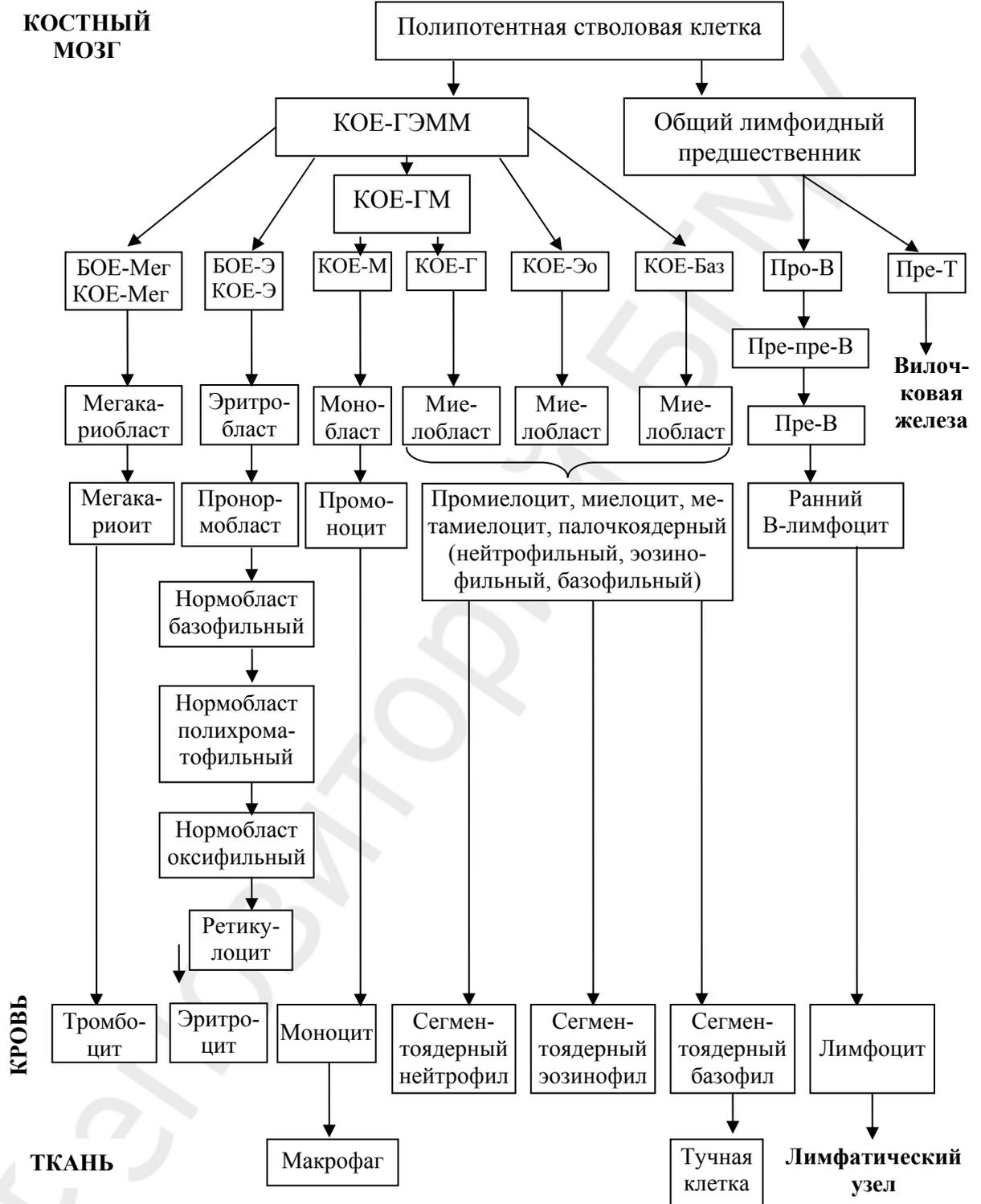


Схема. Костно-мозговое кроветворение

Основные ростовые факторы гемопоэза

Наименование	Источник	Характеристика	Мишень
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 колониобразующей 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-го, 3-го 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, эндотелиоциты 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 классов, фибробласты
<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 2–5 классов, тучные клетки, остальные миелоидные предшественницы 2–4 классов

Наименование	Источник	Характеристика	Мишень
<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 гомоцитотропные антитела	Пре- <i>B</i> -лимфоциты, протимоциты, тучные клетки, клетки базофильного ряда 3–5 классов, 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	
<i>IL-10</i>	<i>T</i> _{H2} -лимфоциты, мастоциты, <i>B</i> -клетки, незрелые и зрелые тимоциты	Ингибитор воспаления и цитокинового каскада, подавляет активность <i>T</i> _{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 тромбоцитопоэз	
<i>IL-12</i>	Мононуклеарные фагоциты	Индуктирует процесс дифференцировки <i>T</i> _{H1} , препятствует анафилаксии	
<i>IL-13</i>	<i>T</i> -хелперы 2-го типа, макрофаги (?)	Индуктор дифференцировки <i>T</i> _{H2} , переключает <i>B</i> -клетки на синтез реактинов, замедленный синергист <i>IL-4</i> , способствует анафилаксии	

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 (фторид-супрессируемая); M_5 , слабоположительная (M_1 – M_3)	Отрицательная
Реакция на хлорацетат-эстеразу	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
Реакция на сульфатированные гликоз-аминогликаны	Резкоположительная (ОМЛ M_3), слабоположительная (M_1 – M_2)	Отрицательная
ШИК-реакция (с периодической 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 дезоксицитидилтрансфераза (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 свёртывания	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 тяжёлых 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 4–6-е 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 наступает 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

* ОМЛ — острый миелобластный лейкоз, ХМЛ — хронический миелорлейкоз, ХЛЛ — хронический лимфобластный лейкоз, ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз, Г/л — 10^9 клеток на л.

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
изменённых клеток при острых лейкозах**

Заболевание	Гистохимия +	Имунофенотип	Хромосомные аномалии
ОМЛ–М0	Все тесты отрицательны	CD13, CD33, CD34	t (9–12), моносомия по 5-й, 7-й хромосомам, диплоидия 3, 8, 4
ОМЛ–М1	Миелопероксидаза, судан черный, неспецифическая эстераза	CD13, CD33, CD34	t (9–12), трисомия по 21-й хромосоме
ОМЛ–М2	Миелопероксидаза, неспецифическая эстераза	CD11, CD13, CD15, CD33	t (8–22)
ОМЛ–М3	Миелопероксидаза, неспецифическая эстераза, судан чёрный	CD11, CD13, CD15	t (15–17)
ОМЛ–М4	Миелопероксидаза, неспецифическая эстераза	CD11, CD13, CD14, CD15, CD33	аномалия 11q23, t (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	t (12–21), в 25 % t (9–22), 11q23
Common В-ОЛЛ	PAS-реакция (на гликоген)	CD10, CD19	5 % детей, 30 % взрослых t (9–22)
Пре В-ОЛЛ	PAS-реакция	CD10, CD19, CD20	Полисомия по 4-й и 10-й хромосомам
В-ОЛЛ	PAS-реакция	CD10, CD19, CD20, CD22, CD24	t (8–14), t (8–22), t (2–8), t (22–14)
Про Т-ОЛЛ	Все тесты отрицательные	CD7, CD34, CD2, CD3	t (10–14), t (11–14)

Заболевание	Гистохимия +	Иммунофенотип	Хромосомные аномалии
Пре <i>T</i> -ОЛЛ	Кислая фосфатаза, кислая неспецифическая эстераза	<i>CD2, CD5, CD7, CD8, TdT</i>	<i>t(1-14), t(14q11)</i>
Кортикальный <i>T</i> -ОЛЛ	Кислая фосфатаза	<i>CD1a, CD3, CD7, CD2, TdT</i>	Инверсия 14
Зрелый <i>T</i> -ОЛЛ	<i>PAS</i> -реакция	<i>CD1a, CD3, CD4, CD7, CD8, TDT</i>	Гиперплодия, <i>t(4-11)</i>

Таблица 6

Экспериментальные модели анемий

Анемия	Методика воспроизведения	Объект исследования
Постгеморрагическая	Кровопускание: однократно в количестве 30–40 % объёма циркулирующей крови или повторно 10–15 раз по 10–12 %	Собака, кошка, кролик, крыса
Гемолитическая	Введение 2–5 %-ного водного раствора фенилгидразина: под кожу или внутримышечно 4–12 раз с промежутками в 2–3 дня или ежедневно из расчёта 0,02–0,04 мг/кг массы тела на инъекцию; однократно внутрибрюшинно из расчёта 2–8 мг на 100 г массы тела	Собака, кролик, крыса, мышь
Следствие нарушенного кровообразования	Алиментарная: длительное снижение калорийности пищи, обеднение белками, недостаток железа, меди, кобальта, витамина <i>B</i> ₁₂ , фолиевой кислоты	Собака, кошка, кролик, крыса, мышь
	Органопривная: удаление части или всего желудка, части тонкой кишки, печени; хроническая потеря желчи (через фистулу); гипопизэктомия	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 сапонины: 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 7

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 охлаждённого кипячёного молока внутрибрюшинно (5 мл); адреналина (0,4–0,5 мкг/кг массы тела) — подкожно; коричневой кислоты, её солей — подкожно в течение 3 дней	Кролик
	Многokратное введение стерильного обезжиренного молока (1 мл/100 г 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 (600 р); введение бензола, уретана, мышьяка, пирамидона и других лекарственных веществ; скармливание зерна, заражённого грибом	Кролик, крысы, обезьяна, кошка, собака

Таблица 8

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	Многokратное введение лошадиной сыворотки	Кролик
	Введение эндотоксина	
	Введение гетерогенной крови (человеческая, кроличья, бычья)	
	Введение массивных доз плазмы, обогащенной тромбоцитами и лейкоцитами, от нескольких доноров	
	Введение экстракта плаценты человека	Собака
Введение тромбина и тромбопластина внутривенно		

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

Показатель	Система СИ	Внесистемные единицы
Гемоглобин (<i>HGB</i>): – 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 (<i>HCT</i>): – у женщин – у мужчин	0,36–0,42 0,40–0,48	36–42 % 40–48 %
Средний объем эритроцита (mean corpuscular volume — <i>MCV</i>) $MCV = HCT : RBC$	80–100 фл (10^{-15} л)	80–100 мкм ³
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin — <i>MCH</i>) $MCH = HGB : RBC$	$25,4–34,6 \times 10^{-15}$ кг/клетка	25,4–34,6 пг/клетка*
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin concentration — <i>MCHC</i>) $MCHC = HGB : HCT$	0,3–0,38 кг/л	30–38 г/дл* 30–38 %
Ширина распределения эритроцитов по объему (red cell distribution width — <i>RDW</i>) — показатель анизоцитоза	11,5–14,5 %	1,5–14,5 %
Цветовой показатель	0,8–1,0	0,8–1,0
Ретикулоциты	0,2–1,0 %	2,0–10,0 промилле
СОЭ: – у женщин – у мужчин	1–15 мм/ч 1–10 мм/ч	1–15 мм/ч 1–10 мм/ч
Лейкоциты	$4,0–9,0 \times 10^9$ /л	4,0–9,0 тыс. в 1 мкл
Нейтрофилы: – юные – палочкоядерные – сегментоядерные	0–1 % 1–6 % $0,040–0,300 \times 10^9$ /л 47–72 % $2,000–5,500 \times 10^9$ /л	0–1 % 1–6 % 40–300 в 1 мкл 47–72 % 2000–5500 в 1 мкл

Показатель	Система СИ	Внесистемные единицы
Эозинофилы	1,0–5 % 0,040–0,300×10 ⁹ /л	1,0–5 % 40–300 в 1 мкл
Базофилы	0–1 % 0–0,0065×10 ⁹ /л	0–1 % 0–65 в 1 мкл
Лимфоциты	19–37 % 1,200–3,000×10 ⁹ /л	19–37 % 1200–3000 в 1 мкл
Моноциты	3–11 % 0,09–0,6×10 ⁹ /л	3–11 % 90–600 в 1 мкл
Тромбоциты	150,0–450,0×10 ⁹ /л	150–450,0 тыс. в 1 мкл

* — наиболее употребляемая размерность показателя.

Таблица 11

Некоторые показатели системы гемостаза (в норме)

Показатель	Уровень
<i>Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз</i>	
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	150,0–450,0×10 ⁹ /л
<i>Коагуляционный гемостаз</i>	
Активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ)	25–38 с
Протромбиновое время (ПВ)	10–14 с
Протромбиновый индекс (ПИ)	95–105 %
Тромбиновое время (ТВ)	15–18 с

Оглавление

Условные обозначения	3
Мотивационная характеристика темы	4
Контрольные вопросы по смежным дисциплинам	5
Контрольные вопросы по теме занятий	5
Учебный материал.....	6
Гемопоз. Общие закономерности (<i>Е.В. Леонова</i>)	6
Система эритроцитов (эритрон) и её нарушения (<i>Е.В. Леонова</i>).....	10
Эритропоз	10
Структурно-функциональная характеристика эритрона в норме и при патологии	12
Патологические изменения эритроцитов	18
Типовые виды нарушений и реактивных изменений в системе эритроцитов.....	22
Анемии. Общая характеристика. Классификация.....	22
Этиология и патогенез отдельных форм анемий	23
Постгеморрагические анемии	23
Дизэритропоэтические анемии	23
Железодефицитная анемия (ЖДА)	24
Железонасыщенная (сидероахрестическая, сидеробластная, железо-рефрактерная) анемия	26
Анемии, связанные с дефицитом витамина В ₁₂ и фолиевой кислоты.....	27
В ₁₂ -ахрестическая анемия	29
Гипо- и апластические анемии. Синдром костно-мозговой недостаточности	29
Метапластическая анемия.....	30
Анемия, обусловленная неполноценностью процесса формирования и функционирования гемопоэтического микроокружения	30
Гемолитические анемии (ГА)	31
Наследственно-обусловленные гемолитические анемии (первичные).....	32
Эритроцитопатии	32
Ферментопатии (энзимопатии).....	32
Гемоглобинопатии (гемоглобинозы)	33
Приобретенные гемолитические анемии.....	35
Эритроцитозы (<i>А.В. Чантурия</i>).....	36
Система лейкоцитов (лейкон) и её нарушения (<i>А.В. Чантурия</i>)	37
Лейкопоз	37
Гранулоцитопоз	37
Лимфопоз.....	39
Моноцитопоз.....	39
Патологические формы лейкоцитов.....	39
Типовые виды нарушений и реактивных изменений в системе лейкоцитов	40
Лейкопении	40
Лейкоцитозы	42

Общая характеристика отдельных видов лейкоцитов.	
Их роль при патологических процессах	43
Лейкозы. Общая характеристика (<i>Е.В. Леонова</i>)	52
Классификация лейкозов	53
Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ)	55
Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ)	56
Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ)	57
Хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ)	59
Хроническая эритремия	60
Эссенциальная тромбоцитемия	60
Хронический эритромиелоз	61
Идиопатический миелофиброз	61
Критерии идентификации лейкозов	62
Общие нарушения в организме при лейкозах.	
Основные причины смерти	62
Лейкемоидные реакции (<i>А.В. Чантурия</i>)	63
Система тромбоцитов и её нарушения (<i>Е.В. Леонова, Ф.И. Висмонт</i>)	65
Тромбоцитопоз, функции тромбоцитов	65
Типовые виды нарушений и реактивных изменений в системе тромбоцитов	66
Тромбоцитозы	66
Тромбоцитопении (ТП)	67
Тромбоцитопатии	68
Система гемостаза–антигемостаза и её нарушения (гемостазиопатии) (<i>Е.В. Леонова, Ф.И. Висмонт</i>)	69
Геморрагический синдром	70
Тромботический синдром	71
Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, его нарушения	72
Иммунная тромбоцитопения потребления — иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП)	72
Неиммунные тромбоцитопении потребления: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) — болезнь Мошковиц и гемолитико-уремический синдром (ГУС) — синдром Гассера	73
Тромбастения Гланцмана	74
Синдром (болезнь) Бернара–Сулье (макроцитарная тромбоцитодистрофия, синдром гигантских тромбоцитов)	74
Болезнь Виллебранда	75
Коагуляционный гемостаз, его нарушения	75
Патология свёртывающей системы крови (коагулопатии)	76
Патология противосвёртывающей системы	79
Патология системы фибринолиза	81
Нарушения гемостаза сосудистого (вазопатии) и смешанного генеза (<i>А.В. Чантурия</i>)	82
Болезнь Рандю–Ослера (наследственная геморрагическая телеангиэктазия)	82
Болезнь Шёнляйна–Геноха (приобретенный геморрагический иммунный микротромбоваскулит)	82
Литература	84
Приложения (<i>А.В. Чантурия</i>)	85

Учебное издание

Леонова Елена Васильевна
Чантурия Андрей Владимирович
Висмонт Франтишек Иванович

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ КРОВИ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Е.В. Леонова
Редактор Л.В. Харитонович
Компьютерная верстка Н.М. Федорцовой

Подписано в печать 01.06.05. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 5,81. Уч.-изд. л. 7,16. Тираж 300 экз. Заказ 717.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусский государственный медицинский университет.

ЛИ № 02330/0133420 от 14.10.2004; ЛП № 02330/0131503 от 27.08.2004.

220050, г. Минск, Ленинградская, 6.

