

31. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ

31.1. Изменения общего объема крови

31.1.1. *Нормоволемии*

31.1.2. *Гиперволемии*

31.1.3. *Гиповолемии*

31.2. Типические патологические процессы и реактивные изменения в системе эритроцитов

31.2.1. *Нарушения процессов дифференциации и пролиферации эритробластного ряда*

31.2.2. *Качественные изменения в эритроцитарной системе*

31.2.3. *Количественные изменения в эритроцитарной системе*

31.2.3.1. Эритроцитозы

31.2.3.2. Анемии

31.2.3.2.1. Классификация анемий

31.3. Типические патологические процессы и реактивные изменения в системе лейкоцитов

31.3.1. *Качественные изменения лейкоцитов*

31.3.2. *Количественные изменения лейкоцитов*

31.3.2.1. Лейкоцитозы

31.3.2.2. Лейкоцитопении

31.3.2.3. Гемобластозы

31.3.2.4. Лейкозы

Система крови, состоящая из органов кроветворения, циркулирующей крови и органов физиологического гемолиза, обеспечивает основные физиологические процессы в организме – *метаболизм, дыхание, секрецию и экскрецию.*

Циркулирующая кровь – это жидкая ткань, состоящая из форменных элементов (*эритроциты, лейкоциты, тромбоциты*) и жидкой части (плазмы), с растворенными органическими и неорганическими веществами.

Благодаря наличию лейкоцитов, участвующих в процессе фагоцитоза, антител, антитоксинов, пластических и энергетических материалов, гормонов, биологически активных веществ, кровь выполняет также функции защиты и интеграции организма. Кровь, выполняя множество функций, обеспечивает постоянство внутренней среды организма (*гомеостаз*).

Таким образом, знание типических форм патологии и реактивных изменений (*качественных и количественных*) в гематопозитических органах и периферической крови, а также изучение патогенеза этих процессов, могут способствовать установлению правильного диагноза и назначению рационального лечения не только гематологических, но и иных болезней.

31.1. Изменения общего объёма крови

Общий объем крови взрослого человека составляет у мужчин 5–5,5 л, а у женщин – 4 л (около 7–8% массы тела). Большая часть (3,5–4 л) находится в циркуляции (объем циркулирующей крови – ОЦК) и около 1,5 л крови – в депонированном состоянии в печени, легких, сосудах органов брюшной полости. При различных патологических состояниях ОЦК может быть нормальным, увеличенным и уменьшенным.

Соотношение объёма форменных элементов к объёму плазмы называется *гематокрит*, который у мужчин составляет около 48%, а у женщин – около 42%. Увеличение или уменьшение общего объёма крови принято называть соответственно *гипер-* или *гиповолемией*. В зависимости от гематокрита различают следующие виды волеми:

- 1) увеличение или уменьшение ОЦК происходит за счёт одновременного изменения количества форменных элементов и объёма плазмы – простая *гипер-* или *гиповолемия*;
- 2) увеличение или уменьшение ОЦК происходит только за счёт форменных элементов – *полицитемическая гиперволемиа* или *олигоцитемическая гиповолемия*;
- 3) увеличение или уменьшение ОЦК происходит только за счёт объёма плазмы – *олигоцитемическая гиперволемиа* или *полицитемическая гиповолемия*.

Встречаются состояния, при которых ОЦК не меняется, но при этом имеет место относительное увеличение или уменьшение количества форменных элементов – *полицитемическая* или *олигоцитемическая нормоволемия*.

31.1.1. Нормоволемии

Нормоволемия олигоцитемическая – состояние, характеризующееся нормальным ОЦК при уменьшении количества форменных элементов крови, главным образом эритроцитов, что приводит к падению величины гематокрита ниже 36%.

Причинами олигоцитемической нормоволемии являются: угнетение эритропоэза, выраженный гемолиз, острая кровопотеря.

Проявления олигоцитемической нормоволемии зависят от действия патогенного фактора, вызвавшего уменьшение числа эритроцитов. Например, олигоцитемическая нормоволемия может возникнуть при кровопотере в фазе гидремической компенсации, когда ОЦК быстро нормализуется за счёт перехода жидкости из тканей в сосудистое русло, а число форменных элементов крови остается еще сниженным, что, в свою очередь, приводит

к уменьшению вязкости крови. При этом, уменьшение числа лейкоцитов приводит к уменьшению резистентности организма, а уменьшение числа тромбоцитов – к уменьшению свертываемости крови с возникновением геморрагического синдрома.

Нормоволемия полицитемическая – состояние, характеризующееся нормальными величинами ОЦК с одновременным увеличением количества форменных элементов крови, что приводит к увеличению величины гематокрита выше 48%.

Причины полицитемической нормоволемии, как правило, это переливание эритроцитарной, лейкоцитарной или тромбоцитарной массы.

Проявления. Полицитемическая нормоволемия характеризуется повышением вязкости крови. Это, в свою очередь, приводит к уменьшению скорости кровотока, особенно в микроциркуляторном русле, что обуславливает снижение транскапиллярного обмена.

31.1.2. Гиперволемии

Гиперволемия нормоцитемическая (простая) – состояние, характеризующееся одинаковым увеличением как объема форменных элементов, так и жидкой части циркулирующей крови, в связи с чем величины гематокрита остаются в рамках нормального диапазона.

Причины. Нормоцитемическая гиперволемия может возникнуть в результате переливания необоснованно большого объема донорской крови. Иногда она может возникнуть кратковременно, как компенсаторная реакция при острых гипоксических состояниях, при длительной физической нагрузке. При этом происходит выброс той фракции крови, которая депонирована в органах и тканях.

Проявления. В эксперименте было показано, что увеличение ОЦК на 50–70% легко переносятся животными, но если гиперволемия превосходит 150–200%, она может привести к различным осложнениям: декомпенсация системного кровообращения, изменения реологических свойств крови, особенно в микроциркуляторном русле, повышение свертываемости крови, образование микротромбов и др.

Гиперволемия олигоцитемическая (гидремия) – состояние, характеризующееся увеличением ОЦК за счет объема плазмы, величины гематокрита при этом ниже нормы.

Причины. Олигоцитемическая гиперволемия (гидремия) возникает в результате избыточного поступления жидкости в организм (например, необоснованное введение большого количества плазмы крови или плазмозаменителей). Иногда причиной гидремии является снижение выведения жидкости из

организма (например, уменьшение экскреторной функции почек, гиперпродукция антидиуретического гормона, нарушение водного обмена).

Проявления. В эксперименте воспроизведение искусственной гидремии показало, что быстрое внутривенное введение изотонического раствора NaCl может сопровождаться различными общими нарушениями в системе кровообращения: стазом в малом круге кровообращения, кровоизлияниями в различные органы и др.

Необходимо отличить олигоцитемическую гиперволемию от других форм гидреми, связанных только с нарушениями водно-солевого обмена без увеличения ОЦК.

Гиперволемиа полицитемическая – состояние, характеризующееся увеличением ОЦК, главным образом за счет количества форменных элементов крови, что приводит к увеличению гематокрита выше 48%.

Причины. Полицитемическая гиперволемиа может возникнуть как компенсаторная реакция при хронической гипоксии. При этом гиперволемиа отражает усиленную регенерацию костного мозга, с увеличением продукции, главным образом, эритроцитов и с их выходом в сосудистое русло. Полицитемическая гиперволемиа встречается и при хронической недостаточности кровообращения, внешнего дыхания, при пороках сердца, экзогенной гипоксии и др.

Гиперволемиа с повышенным гематокритом наблюдается также при эритремии (болезни Вакеза). Гиперволемиа при эритремии является первичной и вызвана гиперплазией, главным образом, эритроидного ряда, но с выраженной пролиферацией всех форменных элементов, созревание которых происходит в красном костном мозге. Поэтому в периферической крови увеличено количество эритроцитов, тромбоцитов и зернистых лейкоцитов.

Проявления. Для полицитемической гиперволемии характерна гиперфункция сердца, увеличение вязкости крови, агрегация и агглютинация эритроцитов, диффузное тромбообразование, что нарушает микрогемодинамику и может привести к ДВС-синдрому. См. и *Эритремию*.

31.1.3. Гиповолемии

Гиповолемиа нормоцитемическая (простая) – состояние, характеризующееся пропорциональным уменьшением как объёма форменных элементов, так и жидкой части циркулирующей крови, в связи с чем величины гематокрита остаются в рамках нормального диапазона (36–48%).

Причины. Простая гиповолемиа возникает в первые часы после острой кровопотери. Иногда простая гиповолемиа является результатом депонирования большого объёма крови в ёмкостных сосудах печени, селезенки,

что, в конечном итоге, ведет к уменьшению ОЦК без изменений гематокрита (например, при травматическом шоке, коллапсе и др.).

Проявления зависят от характера причин, вызвавших острую кровопотерю и компенсаторных механизмов, направленных на устранение гипоксии.

Гиповолемия олигоцитемическая – состояние, характеризующееся уменьшением ОЦК, главным образом за счет количества форменных элементов крови, что приводит к уменьшению гематокрита ниже 36%.

Причины. Олигоцитемическая гиповолемия возникает при острой кровопотери, главным образом, в тех её стадиях, когда механизмы компенсации ещё недостаточно развиты. Это объясняется тем, что в таких условиях ОЦК ещё не может быть восстановлен ни за счет выброса крови из депо, ни за счет тканевой жидкости. Иногда олигоцитемическая гиповолемия может возникнуть и в результате угнетения эритропоэза (например, при гипо- и арегенераторных анемиях или в результате выраженного патологического гемолиза).

Гиповолемия полицитемическая – состояние, характеризующееся уменьшением ОЦК, главным образом, за счет уменьшения объёма плазмы крови. При этом имеет место относительное увеличение количества форменных элементов в 1 мкл крови, что приводит к её сгущению и увеличению вязкости крови и гематокрита.

Причины. Гиповолемия полицитемическая, как правило, развивается при всех состояниях, сопровождающихся обезвоживанием организма (например, при дизентерии, холере, плазморрее, профузных поносах, неукротимой рвоте у беременных и др.).

31.2. Типические патологические процессы и реактивные изменения в системе эритроцитов

31.2.1. Нарушения процессов дифференциации и пролиферации эритробластного ряда

Постоянное эритроцитарное равновесие поддерживается двумя антагонистическими процессами: *эритропоэзом*, регулируемым эритропоэтином и *эритролизом*.

Гематопоз – процесс образования и созревания форменных элементов крови. Гематопоз происходит в гематологических органах: в красном костном мозге, селезёнке, тимусе, лимфатических узлах. В костном мозге стволовая плюрипотентная клетка (клетка «stem» – CSP) дифференцируется в двух направлениях: колониеобразующие клетки миелопоэза (CFC GEMM) и колониеобразующие клетки лимфопоэза (CFC-Li B и T).

Плюрипотентные клетки миелопоэза (CFC – GEMM) в результате клеточных делений образуют колонии клеток – предшественниц гранулоцитов и моноцитов (CFC – GM), гранулоцитарные (CFC – G), моноцитарные (CFC – M), мегакариоцитарные (CFC – Meg) колонии, а также гематопоэтические клетки, образующие колонии «burst» эритроцитов (CFC EB «burst»), из которых образуются колонии эритропоэтин – чувствительных эритроцитов (CFC – Epo).

Эритроцитопоз – процесс образования и созревания эритроцитов. Различают следующие последовательные процессы и этапы эритроцитопоза.

Дифференциация – гематопоэтический процесс, характеризующийся морфофункциональными этапами превращения недифференцированной клетки костного мозга в эритропоэтический элемент.

Этапы дифференциации эритроцитов следующие: клетка «stem» – плюрипотентная клетка (CSP) → плюрипотентная клетка миелопоэза (CFC – GEMM) → “burst” клетка, образующая эритроцитарные колонии (CFC EB “burst”) →, унипотентная эритропоэтин-чувствительная клетка костного мозга (CFC – Epo) → проэритробласт.

Размножение (пролиферация) – гематопоэтический процесс, митоз с увеличением количества гематопоэтических элементов.

Этапы пролиферации: проэритробласт (1 митотический цикл) → базофильный эритробласт (2 митотических цикла) → полихроматофильный эритробласт (1 митотический цикл).

Созревание – совокупность морфологических, функциональных и биохимических процессов, которые претерпевает эритробласт при превращении его в зрелый эритроцит.

Этапы созревания: базофильный эритробласт → полихроматофильный эритробласт → оксифильный эритробласт → ретикулоцит костного мозга → ретикулоцит крови → эритроцит.

Высвобождение (диабазы) – гематопоэтический физиологический процесс, характеризующийся высвобождением ретикулоцитов из костного мозга в кровотока.

Важность этих 4 процессов не одинакова на протяжении эритроцитопоза. На начальных этапах преобладают процессы дифференцировки. Пролиферация останавливается на этапе, названном условно полихроматофильным эритробластом. Созревание начинается в проэритробласте, а продолжается в ретикулоците ещё два дня после диабазы.

Регуляция эритроцитопоза. Эритроцитопоз регулируется двойным механизмом обратной связи (*feed – back*), а также различными механизмами, мало изученными в настоящее время.

Установлено, что эритропоэз может быть стимулирован или ингибирован в зависимости от потребности тканей в кислороде. Эта регуляция осу-

ществляется, с одной стороны, действием эритропоэтина, а с другой – рядом стимулирующих и ингибирующих факторов и большим разнообразием их специфических рецепторов мембраны клеток. Например: регуляторными факторами являются цитокины, которые действуют своей специфической структурой, а иногда – путём кооперации с другими факторами.

Регуляторные факторы действуют путём связывания со специфическими рецепторами через множество биохимических реакций, которые завершаются активированием внутриклеточного регулятора – протеинкиназы С. Последняя активирует гены, которые экспрессируют РНК и необходимые белки инициации S- фазы клеточного цикла, клеточной дифференциации или любого другого процесса, контролируемого регуляторным фактором. Количество этих регуляторных факторов огромно и оно постоянно увеличивается. Среди этих факторов выделяются: эритропоэтин, стимулирующий фактор «stem»-клетки, стимулирующий фактор грануломоноцитарных колоний, стимулирующий фактор гранулоцитарных, моноцитарных колоний и др.

Выработка эритропоэтина вызывается гипоксией клеток почек (юктагломерулярного аппарата), печени и селезёнки. Некоторые авторы допускают, что гипоксия активирует тканевой протеолитический фермент, который, в свою очередь, действует на плазматический эритропоэтиноген, обуславливая образование активного эритропоэтина. Другая гипотеза предполагает, что гипоксия может препятствовать образованию эритропоэтин-ингибиторного фактора, при отсутствии которого эритропоэтин остаётся активным. Секреция эритропоэтина зависит как от парциального давления кислорода в тканях, так и от отношения между доставкой и потреблением кислорода на этом уровне. Доставка определяется активной эритроцитарной массой, а эритроцитарная масса, в свою очередь, определяет равновесие между процессами образования (эритроцитопоэзом) и разрушения эритроцитов (эритролизом).

Процессы эритроцитопоэза в красном костном мозге (дифференциация, пролиферация, созревание и высвобождение кровяных клеток из костного мозга в периферическую кровь) разделены лишь в дидактических целях, в действительности же они разворачиваются одновременно и взаимно дополняют друг друга. Очень трудно определить, действует ли потогенный агент на процесс дифференциации или на размножение форменных элементов. В обоих случаях результат один – возникает *гиперплазия* или *гипоплазия* клеток в костном мозге.

Гиперплазия представляет собой ускорение клеточных делений с увеличением количества клеток в соответствующей ткани. Гиперплазия в красном костном мозге может проявляться как первичными, так и вторичными гиперпролиферативными процессами:

1. Первичные гиперпролиферативные процессы возникают в результате первичных повреждений на уровне клетки миелопоэза и характеризуются интенсивным клеточным делением с увеличением числа недифференцированных клеток эритробластного и миелобластного рядов. Как правило, первичные гиперпролиферативные процессы, появившиеся на уровне эритробластного ряда, составляют главное патогенетическое звено истинной полицитемии.

2. Вторичные гиперпролиферативные процессы чаще всего возникают как результат гиперсекреции эритропоэтина.

Гиперсекреция эритропоэтина с усилением эритропоэза и установлением абсолютного вторичного эритроцитоза имеет в своей основе следующие механизмы:

- 1) уменьшенная доставка кислорода к органам (например, при хронической недостаточности дыхания, фиброзе и эмфиземе лёгких, билатеральном плеврите и др.) с усилением эритроцитопоэза с развитием абсолютного вторичного эритроцитоза;
- 2) нарушение транспорта кислорода от лёгких к тканям (например, при сердечной недостаточности, при уменьшении количества гемоглобина в крови и др.);
- 3) нарушение использования кислорода тканями (например, при интоксикациях солями кобальта, авитаминозах и др.).

Из вышеизложенного следует, что гиперпролиферативный процесс может быть как первичным (например, при эритромиелозах, эритремиях), так и вторичным гиперпролиферативным процессом (например, при синдромах, обусловленных гиперсекрецией эритропоэтина).

Гипоплазия костного мозга представляет собой сокращение клеточной популяции и пролиферативной функции, уменьшение способности дифференциации клеток костного мозга. Гипоплазия может появиться на фоне некоторых повреждений костного мозга посредством следующих механизмов:

1. Замещением нормальной ткани костного мозга:

- 1) *опухолевой тканью*, например, метастазы при остром лейкозе, при злокачественных лимфомах, метастазы костных опухолей;
- 2) *жировой тканью* (например, при старческой панмиелопатии);
- 3) *фиброзной соединительной тканью* (например, при лимфоидном миелосклерозе, миелоидной метаплазии с миелосклерозом и др.).

2. Некрозом костного мозга, который может быть вызван:

- 1) *прямым токсическим* действием ароматических углеводов — бензола, толуола, ксилола, а также золота и др.;
- 2) *аллергическим механизмом* (например, образование антител против «stem»-клеток или регуляторных антифакторов гематопоэза, образование антиэритроцитарных и антилейкоцитарных антител и др.).

3. *Селективным повреждением эритроидного ряда* при истинной апластической анемии, билатеральной нефрэктомии, хронических нефропатиях и др.

Следует подчеркнуть, что как гиперпролиферативные, так и гипопролиферативные процессы эритробластного ряда характеризуются качественными и количественными изменениями эритроцитов.

3.1.2.2. Качественные изменения в эритроцитарной системе

Качественные изменения эритроцитов характеризуются отклонениями их от нормальной морфологии. Различают 4 патологических отклонений морфологии эритроцитов:

- 1) *патологические изменения размера эритроцитов;*
- 2) *патологические изменения формы эритроцитов;*
- 3) *патологические изменения тинкториальных свойств (окрашиваемости) эритроцитов;*
- 4) *присутствие в эритроцитах различных включений.*

а) Патологические изменения размера эритроцитов

Присутствие в мазке крови эритроцитов различных размеров носит название *анизоцитоз*.

Макроциты – это эритроциты с диаметром более 9 нм. Физиологический макроцитоз наблюдается у новорожденного в первые две недели жизни. Патологический макроцитоз появляется во всех случаях, сопровождающихся значительными увеличениями количества ретикулоцитов. Например, макроциты могут обнаруживаться при врождённых гемолитических анемиях, апластических анемиях, токсических анемиях (интоксикации бензолом, золотом, свинцом, мышьяком), при хронических нефропатиях, при раке желудка и поджелудочной железы, при гемохроматозе, после иррадиации, при продолжительном лечении цитостатиками и противовирусными средствами.

Микроциты – это эритроциты с размерами меньше нормальных значений. Микроцитоз может считаться физиологическим в случае, если количество микроцитов не превышает 20% от всех эритроцитов, а их размеры не меньше 1–1,5 нм. При патологическом микроцитозе более $\frac{1}{4}$ всего количества эритроцитов имеют диаметр меньше 6 нм и площадь мембраны 100 нм^2 ($N = 120/135 \text{ нм}^2$). Содержание Hb снижено не только по причине уменьшенного объёма эритроцитов, но и из-за недостаточного их наполнения этим пигментом. Микроцит, наблюдаемый в мазке крови, как правило, имеет более светлую зону в центре и называется гипохромным эритроци-

том или *анулоцитом*. Микроцитоз встречается при гипохромных анемиях, при некоторых талассемиях и гемолитических анемиях.

Мегалоцит – это эритроцит с размерами, намного превышающими нормальное значение (диаметр 12–15 нм), а появление его в периферической крови указывает на патологию системы эритроцитов. Мегалоциты являются клетками эмбрионального эритроцитопоэза – клетки, которые у здоровых людей не обнаруживаются в периферической крови.

Появление мегалобластов и мегалоцитов в периферической крови означает нарушение процесса созревания клеток эритроцитарного ряда костного мозга. В мазке крови мегалоциты лишены центральной зоны, поскольку они имеют эллиптическую форму, окрашены гомогенно и более интенсивно, чем нормальные эритроциты.

Следует напомнить, что наполнение мегалоцитов гемоглобином составляет лишь $\frac{1}{3}$ объёма эритроцита, гиперхромия является только кажущейся. Мегалоциты обнаруживаются при эритремии, при мегалобластической анемии, как результат атипического митоза с глубокими нарушениями процесса пролиферации, дифференциации и созревания эритроцитов.

Шизоциты – это фрагменты эритроцита округлой или нерегулярной формы диаметром 2–4 нм. Как правило, шизоциты могут образовываться при механическом фрагментировании или в результате частичного фагоцитирования эритроцитов. Обнаруживаются они при травматических, микроангиопатических гемолизах, при железodefицитной и мегалобластической анемиях.

б) Патологические изменения формы эритроцитов

Сфероциты – это эритроциты, продольный размер которых уменьшается в пользу поперечного, они менее 6 нм в диаметре, более интенсивно окрашены и лишены светлой центральной зоны.

Сфероциты имеют меньшую площадь мембраны (20–30% её нормальных значений). Сферичность определяется различными структурными изменениями мембраны эритроцита (например, сфероциты образуются тогда, когда эритроциты с аномальными структурными белками мембраны (спектрина и анкерина) проходят через селезенку, теряя при этом часть клеточной мембраны. В результате такие эритроциты утрачивают свою двояковогнутую форму, уменьшается способность их мембраны к деформации. Это ведёт к неспособности эритроцитов конформироваться, они приобретают сферическую форму с уменьшенной пластичностью и эластичностью. В гипотонических растворах такие эритроциты гемолизируются быстрее, чем нормальные. Большое количество сфероцитов в периферической крови характерно для болезни Minkowski-Chauffard. См. «Мембранопатии».

Дрепаноциты – это эритроциты в форме серпа или косы, встречающиеся при S-талассемии. Форма серпа или косы обусловлена полимеризацией

HbS с осаждением молекул патологического гемоглобина в форме палочек. Эти эритроциты ригидны, не способны проходить узкие капилляры селезёнки, вследствие чего задерживаются на этом уровне и разрушаются.

Акантоциты похожи на листья аканта. Форма обусловлена генетическим дефектом в структуре фосфолипидов мембраны эритроцита.

Овалоциты или эллиптоциты – это эритроциты овальной формы, различие между их двумя диаметрами изменчиво, но их соотношение постоянно. Овальная форма обусловлена изменением конформационной структуры мембранных белков. Овалоциты могут обнаруживаться при мегалобластической и тяжёлых дефицитных анемиях, при врождённом эллиптоцитозе.

Эритроциты в форме мишени (кодоциты) – это патологические эритроциты, в которых небольшое количество гемоглобина распределено по периферии клетки, а основная масса – в центре. Такие эритроциты появляются в мазке крови при тяжёлой талассемии.

Пойкилоциты – это патологические эритроциты самых различных форм: в форме запятой, звёздочки, рога, груши, ракетки и др. Присутствие в мазке крови эритроцитов с различными формами носит название *пойкилоцитоз*. Обнаруживаются при тяжёлых гемолитических анемиях, серьёзных дефицитных анемиях, острых лейкозах и др.

в) Патологические изменения тинкториальных свойств (окрашиваемости эритроцитов)

Полихроматофильные и базофильные эритроциты являются молодыми эритроцитами, которые не дошли до полного созревания после потери ядра. Их цвет на окрашенном мазке розово-голубой, розово-сероватый или розово-фиолетовый и называются они полихроматофильными эритроцитами. Если эритроциты имеют цвет с голубым оттенком, то речь идёт о базофильных эритроцитах. Большое количество полихроматофилов в периферической крови означает либо интенсивную регенерацию, либо нарушение диабазы с выходом в периферическую кровь большого количества незрелых эритроцитов.

Гиперхромные эритроциты являются, как правило, мегалоцитами, обнаруживающиеся при мегалобластической анемии. Увеличение объёма эритроцита или его толщины создает ложное представление об его перенаполнении гемоглобином. Мегалоциты, имея эллиптическую форму, лишены отчётливой центральной зоны, будучи, таким образом, окрашенными гомогенно, более интенсивно, чем обычные эритроциты. Следует отметить, что гемоглобин заполняет мегалоцит не более, чем на $\frac{1}{3}$ его объёма, а гиперхромия является лишь кажущейся.

Гипохромные эритроциты – в мазке крови это более бледные эритроциты по сравнению с нормальными. Гипохромия появляется при железодефицитных анемиях, хронических постгеморрагических анемиях, при та-

лассемиях, при тяжёлых анемиях другого происхождения (например, при острых лейкозах или других новообразованиях). Гипохромные эритроциты называются *анулоцитами*, так как в них гемоглобин концентрируется на периферии, центр клетки обесцвечен, а клетка похожа на кольцо.

Анизохромия представляет собой состояние, характеризующееся одновременным присутствием в мазке крови нормохромных и гипохромных эритроцитов.

г) *Внутриклеточные включения в эритроцитах*

Тельца Howell-Jolly представляют собой остатки ядерного хроматина в цитоплазме эритроцитов. Тельца Jolly в большом количестве обнаруживаются после спленэктомии, при атрофии или аплазии селезёнки, талассемии, при всех тяжёлых анемиях, особенно при мегалобластической, составляя важный диагностический признак.

Кольца Кебота (Cabot) – филиформные (нитевидные) образования в форме круга, цифры «8», представляя собой остатки ядерной мембраны в цитоплазме эритроцитов. Кольца Cabot могут образовываться без белков митотического веретена, которые остались неабсорбированными после окончания телофазы. Встречаются во всех случаях интенсивной регенерации эритроцитов: при интоксикациях свинцом, при лейкозах, мегалобластических анемиях и злокачественных опухолях и др., представляя собой результат нарушения митоза и клеточного метаболизма эритроцита.

Тельца Гейнца представляют собой внутриэритроцитарные агрегаты денатурированного окисленного гемоглобина, неоднородно распределённого в форме гранул. Тельца Гейнца встречаются при гемоглобинопатиях с нестабильным гемоглобином, после применения некоторых лекарственных средств с окислительными свойствами, при энзимопатиях, особенно при недостатке глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, при котором тельца Гейнца, будучи прикрепленными к мембране эритроцита, благоприятствуют опсонизации клетки с последующим фагоцитозом и её повреждением.

Базофильные грануляции – это базофильные включения в форме гранул голубого по всему объёму эритроцита. Базофильные грануляции состоят из рибосомальных агрегатов, богатых РНК. Обнаруживаются при отравлениях свинцом и при всех состояниях, когда нарушается синтез гемоглобина.

Сидероциты – это эритроциты, которые содержат гранулы с негемоглобиновым железом.

Следует отметить, что и *увеличенное количество ретикулоцитов в периферической крови – ретикулоцитоз* (более 20–25 ретикулоцитов на тысячу эритроцитов), также представляет собой качественное изменение в эритроцитарной системе, так как появление ретикулоцитоза означает развитие качественно нового, гиперрегенеративного процесса в костном мозге.

Как правило, качественные изменения эритроцитов, обнаруживаемые в периферической крови, являются свидетельством как регенеративного, так и дегенеративного процессов в эритроцитарной системе.

У здорового человека количество форменных элементов в периферической крови постоянно. Одни клетки умирают, другие образуются. Размножение гематопоэтических клеток требует адекватного количества ферментов, коферментов, аминокислот, фолиевой кислоты, витаминов В₁₂, В₆, кобальта, цинка, меди и др.

31.2.3. Количественные изменения в эритроцитарной системе

Количественные изменения в эритроцитарной системе могут быть разделены на эритроцитозы, эритроцитопении и анемии.

31.2.3.1. Эритроцитозы

Эритроцитоз представляет собой увеличение количества эритроцитов в единице объёма крови (в 1 мкл). У женщин нормальное количество эритроцитов составляет $3,9-4,7 \times 10^{12}/л$, а у мужчин варьирует в диапазоне $4,0-5,5 \times 10^{12}/л$.

Различаем следующие виды эритроцитозов: а) первичные эритроцитозы и б) вторичные эритроцитозы (рис. 31.1).

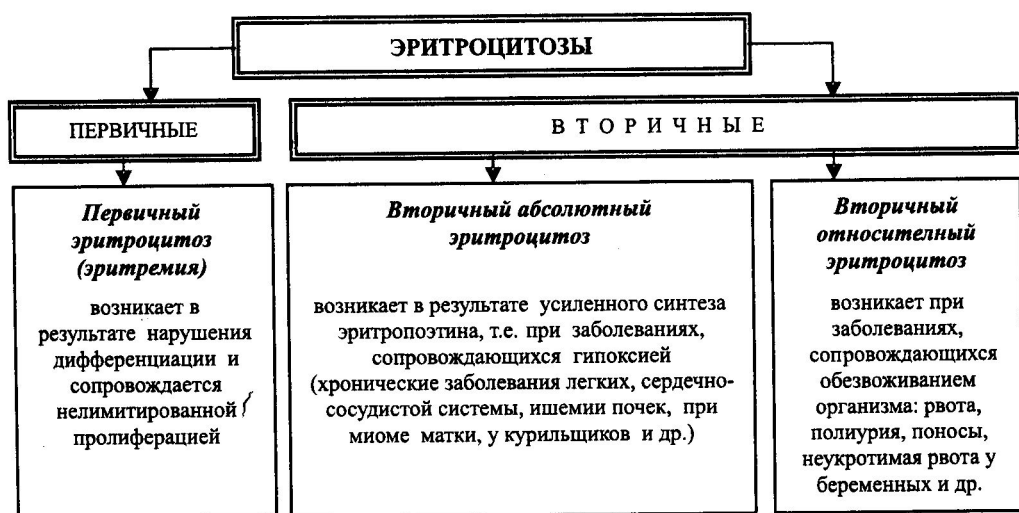


Рис. 31.1. Классификация эритроцитозов.

а) Первичный эритроцитоз обнаруживается при болезни Vaques-Osler (синонимы: – «истинная» полицитемия, «эритремия») – первичное поражение костного мозга (хронический лейкоз), характеризующееся общей гиперплазией эритроидного ряда с повреждением полипотентной клетки миелопоэза, образующей смешанные колонии (CFC – GEMM), с неограниченной патологической пролиферацией этой клетки, но которая сохранила способность дифференцироваться на все 4 ряда (гранулоцитарный, моноцитарный, мегакариоцитарный), но с преобладанием эритроцитарного. Характерен клеточный полиморфизм в периферической крови с увеличением количества эритроцитов и количества гемоглобина, зернистых лейкоцитов, тромбоцитов, моноцитов.

Этиология и патогенез. Причиной возникновения эритремии могут быть различные биологические, химические, физические и другие факторы, которые могут оказывать бластомогенное действие посредством подавления противомутационных защитных механизмов с нарушением дифференциации полипотентной клетки миелопоэза костного мозга (рис. 31.2).

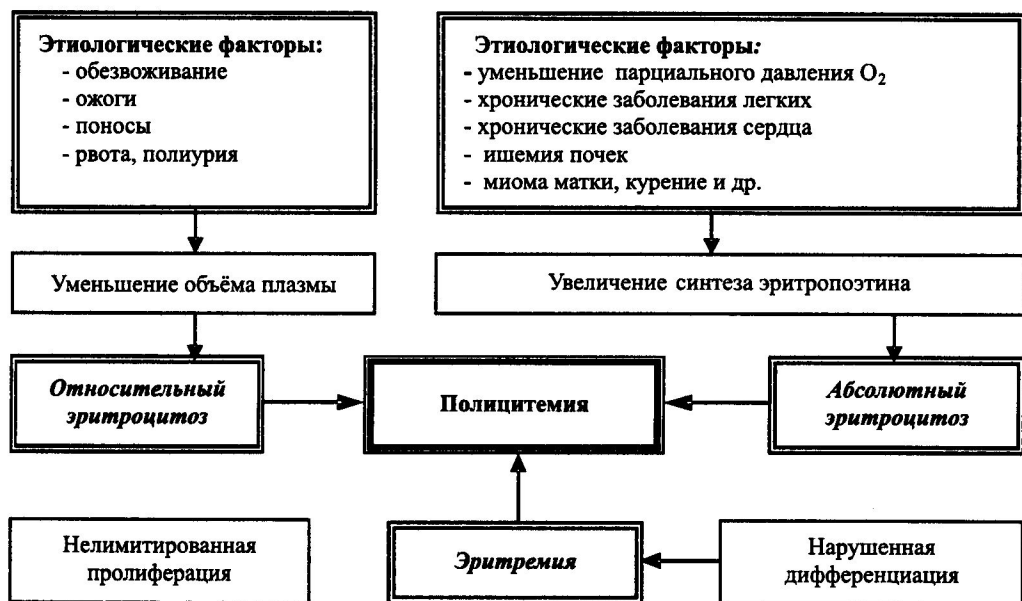


Рис. 31.2. Патогенетические звенья полицитемии

Усиление миелопролиферативного процесса может быть обнаружено не только в костном мозге, но и в селезёнке, и в печени. Эти гематопозитические органы заполнены клетками-предшественницами миелопоэза.

Проявления. Хотя в костном мозге увеличивается скорость утилизации железа, синтез гемоглобина запаздывает по сравнению со скоростью клеточной пролиферации, что объясняет гипохромию эритроцитов.

Усиленная пролиферация сопровождается и дефектной дифференциацией клеток эритроцитарного ряда с выработкой клеток с низкой резистентностью, обуславливая их выраженный лизис даже в стадии дифференциации эритробластов. В пунктате грудины обнаруживается увеличенное количество клеток эритроидного ряда с различной степенью зрелости. Проявления эритремии характеризуются миелоидной метаплазией селезёнки, умеренной гиперволемией, сплиномегалией, гепатомегалией.

В периферической крови обнаруживается первичный эритроцитоз, гранулоцитоз (нейтрофилия, базофилия, эозинофилия), тромбоцитоз и моноцитоз, что свидетельствует о развитии гиперплазии и других серий костного мозга (рис. 31.3).

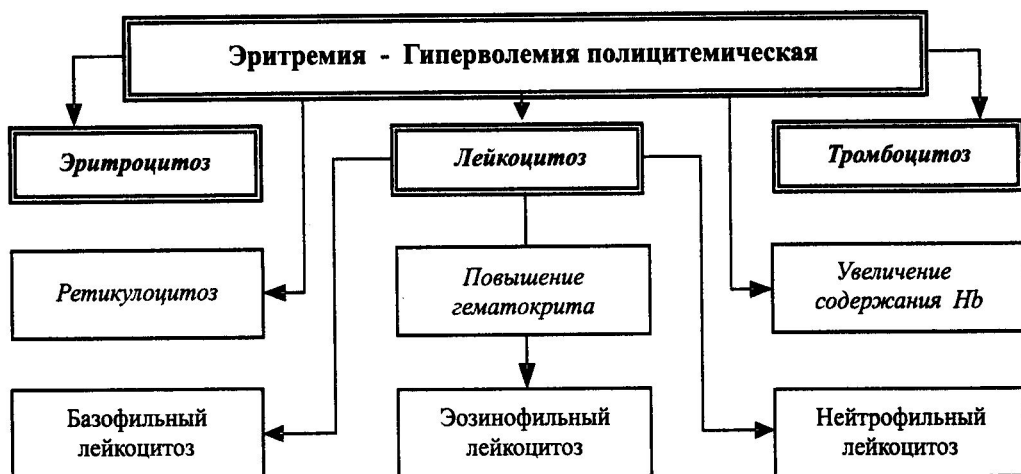


Рис. 31.3. Гематологические проявления при эритремии

Длительность жизни эритроцитов может быть нормальной, но может быть и короткой в случае, если происходит их секвестрация в селезёнке.

Иногда в поздних стадиях эритремии может обнаруживаться процесс постэритремического миелофиброза, что ведёт к появлению анемии, сопровождающейся тромбоцитопенией.

При эритремии отмечается увеличение вязкости крови, уменьшение скорости кровотока, функциональные нарушения различных органов и систем, особенно сердечно-сосудистой. Артериальная гипертензия, появившаяся при эритремии, является, с одной стороны, результатом полицитемической гиперволемии с увеличением систолического объёма, а с другой стороны – обуславливается увеличением периферического сопротивления сосудов как результат активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Активация этой системы может возникнуть из-за нарушений кровотока в почках.

б) Вторичные эритроцитозы представляют собой симптомы различных патологических состояний или некоторых болезней и характеризуются увеличением количества эритроцитов в единице объёма крови. При устранении причин, которые вызвали эти патологические состояния, количество эритроцитов возвращается к нормальным показателям. Вторичные эритроцитозы классифицируются на *абсолютные и относительные*.

Абсолютный вторичный эритроцитоз – состояние, характеризующееся увеличением количества эритроцитов в единице объёма крови в результате усиления эритроцитопоэза с чрезмерным выходом кровяных клеток из костного мозга в периферическую кровь.

Этиология и патогенез. Причина абсолютного вторичного эритроцитоза является усиление эритроцитопоэза, обусловленное увеличенным синтезом эритропоэтина.

К увеличению синтеза эритропоэтинов ведёт:

- 1) *уменьшение поступления кислорода в организм* (например, при хронической недостаточности внешнего дыхания, фиброзе, эмфиземе, туберкулёзе лёгких, двустороннем плеврите, горной болезни) с вторичным гиперпролиферативным процессом в костном мозге и усилением эритроцитопоэза;
- 2) *недостаточность транспорта кислорода от лёгких к тканям* (например, при сердечной недостаточности, при уменьшении количества циркулирующего гемоглобина и др.);
- 3) *ишемия почек, селезёнки, печени;*
- 4) *бластомотозный рост в почках, печени и в других органах* гипернефрома, гепатома, опухоль мозгового или коркового слоя надпочечников, рак матки и др.

Таким образом, абсолютный вторичный эритроцитоз, возникает вторично, имеет адаптивный или компенсаторный характер, будучи названным также *симптоматическим компенсаторным эритроцитозом*.

В периферической крови отмечается увеличение количества эритроцитов, ретикулоцитов (более 12 ретикулоцитов на 1000 эритроцитов). В отличие от первичного эритроцитоза, при вторичных можно заметить только тенденцию к лейкоцитозу, умеренную полицитемическую гиперволемию с увеличением вязкости крови, нет тромбоцитоза.

Относительный вторичный эритроцитоз вследствие гемоконцентрации – состояние, характеризующееся увеличением количества эритроцитов в единице объёма крови (без усиления эритроцитопоэза), вследствие уменьшения объёма плазмы. Как правило, представляет собой симптом при всех формах дегидратации организма с гемоконцентрацией (например, при дизентерии, холере, плазморрее, диарее, перегревании, неукротимой рвоте и др.).

Относительный вторичный эритроцитоз вследствие перераспределения эритроцитов – состояние, характеризующееся увеличением количества эритроцитов в единице объёма крови в результате перераспределения эритроцитов в различные области сосудистой сети без стимуляции пролиферации клеток эритрона. Такой эритроцитоз отмечается при гиперкатахоламинемии, стрессе, в первые часы развития острого кровотечения; он имеет компенсаторный характер и устанавливается после высвобождения эритроцитов в циркулирующую кровь из депо (печень, селезёнка, костный мозг), обусловленного действием адреналина и норадреналина.

Эритроцитопения – это состояние, характеризующееся уменьшением количества эритроцитов в единице объёма крови (менее 3 500 000 эритроцитов в 1 мкл крови).

Как правило, эритроцитопения одновременно сопровождается уменьшением и количества гемоглобина в периферической крови – это патологическое состояние называется *анемией*.

31.2.3.2. Анемии

Анемии представляют собой симптом, патологическое состояние или болезнь, которые характеризуются снижением количества эритроцитов и/или содержания гемоглобина в единице объёма крови.

31.2.3.2.1. Классификация анемий

По патогенезу анемии подразделяются на следующие формы:

- I. Анемии, обусловленные нарушением клеточной дифференциации и пролиферации вследствие гипоплазии.
- II. Анемии вследствие нарушения процесса созревания эритроцитов.
- III. Анемии вследствие преобладания процесса гемолиза над эритропозом.
- IV. Анемии вследствие кровопотери.

I. Анемии, обусловленные нарушением клеточной дифференциации и пролиферации вследствие гипоплазии

Гипо- и апластическая анемия представляет собой синдром, характеризующийся первичным повреждением плюрипотентных клеток миелопоэза (CFS – GEMM), что ведёт к выраженному угнетению гемопоэза, проявляющемуся нарушением дифференциации и пролиферации всех клеток костного мозга, особенно эритробластного ряда.

Апластическая анемия может быть *первичной и вторичной*.

Первичная апластическая анемия (наследственная). Описана Fanconi, представляет собой анемию, передающуюся по аутосомно-рецессивному признаку и характеризующуюся селективной аплазией эритробластной серии с вовлечением в процесс грануло- и тромбоцитарного рядов. В основе наследственной апластической анемии лежит дисфункция внутриядерных репаративных процессов ДНК. Наследственный дефект, характеризующийся соматическими мутациями, легко фиксируемыми в клонах клеток костного мозга, может вызвать в них хромосомные aberrации, определяя тем самым подавление гемопоэза.

Вторичная гипопластическая анемия может возникнуть в результате действия различных факторов:

- 1) физических – ионизирующее излучение;
- 2) химических – радиоактивный фосфор и золото, анилиновые красители, различные лекарственные препараты – левомецетин, бутадиион, аминазин, цитостатики и др.;
- 3) биологических – вирусы инфекционного гепатита, инфекционного мононуклеоза и т.д.

Патогенез. В результате действия этиологических экзо- и эндогенных факторов происходит угнетение пролиферативной активности и подавление дифференциации клонов клеток – предшественников миелопоэза, особенно эритроцитопоэза.

Аплазия костного мозга может быть следствием энзиматических нарушений в метаболизме фолиевой кислоты, которая участвует в синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований, ответственных за нормальную структуру нуклеиновых кислот. При таких обстоятельствах синтез нуклеиновых кислот также угнетён.

Таким образом, апластический процесс может распространяться вплоть до уровня стволовых клеток, снижая их пролиферативную активность. Выявлены следующие механизмы, посредством которых может возникнуть гипо- и апластическая анемия:

- снижение количества стволовых клеток или появление стволовых клеток со структурными дефектами;

- модификация гематопозитической микросреды, в которой находятся стволовые клетки с последующим изменением функций костно-мозговых клеток;
- нарушение функций стволовых клеток иммунными механизмами и др.

Следует заметить, что определение «апластическая анемия» может быть использовано только в случае, когда в периферической крови кроме сниженного количества эритроцитов (*эритроцитопения*), определяется и одновременное снижение количества гранулоцитов (*агранулоцитоз*) и тромбоцитов (*тромбоцитопения*) (рис. 31.4).

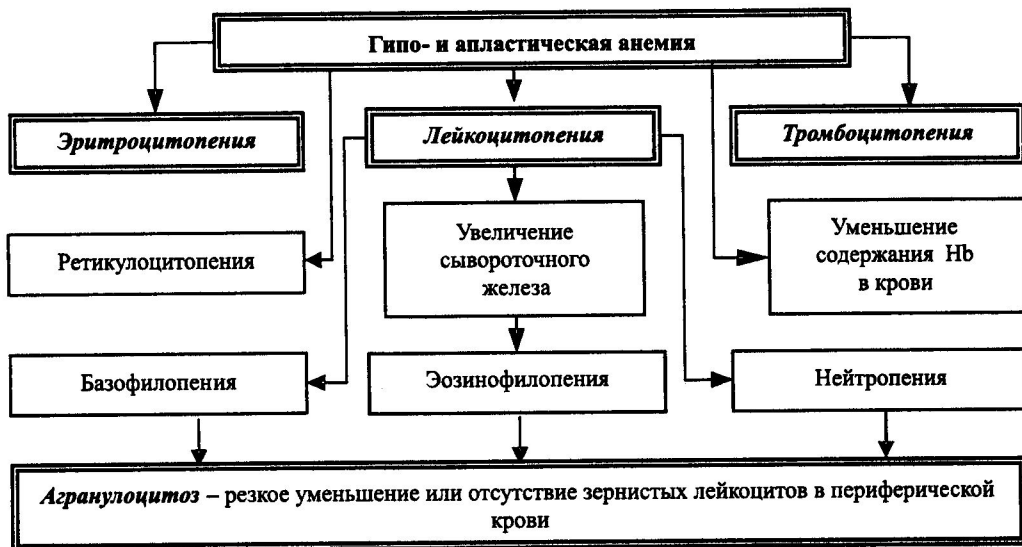


Рис. 31.4. Гематологические проявления в крови при апластической анемии

В костном мозге наблюдается снижение числа клеток эритробластного ряда. Более того, имеет место снижение процесса дифференциации и исчезновение мегакариоцитов.

В периферической крови констатируется острая анемия, ретикулоцитопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения с геморрагическим синдромом.

II. Анемии вследствие нарушения процесса созревания эритроцитов

Процесс созревания (*матурация*) эритроцитов представляет собой совокупность биохимических процессов, которые происходят в проэритробласте, вследствие которых он становится зрелым эритроцитом – функционально специализированной клеткой. Следует отметить, что в процессе созревания эритроцит лишается клеточных органелл (ядра, эндоплазматического ретикулума, митохондрий), а также различных функциональных белков, связанных с этими структурами. Процесс созревания эритроцитов может быть нарушен различными механизмами.

- А. Наследственные дефекты структуры мембраны эритроцита (*мембранопатии*).
- Б. Наследственные дефекты структуры и активности эритроцитарных энзимов (*энзимопатии*).
- В. Наследственные дефекты структуры полипептидных цепей гемоглобина (*гемоглобинопатии*).
- Г. Нарушение синтеза нуклеиновых кислот (*дефицит кобаламина и фолиевой кислоты*).
- Д. Нарушения синтеза гемоглобина вследствие дефицита необходимых элементов (например, *железа*).

Следует отметить, что при мембранопатиях, энзимопатиях, гемоглобинопатиях возникновение гемолитического синдрома связан не с нарушением, а с усилением процесса гемолиза. Лизис эритроцитов при этих синдромах происходит вторично как результат структурных изменений эритроцитарных компонентов вследствие нарушения процесса созревания.

С логической и дидактической точки зрения описание этих синдромов включено в раздел нарушения эритроцитопоэза, а не гемолиза.

А. Нарушение созревания эритроцитов при наследственных дефектах структуры эритроцитарной мембраны

Мембранопатии – это группа гемолитических анемий, в основе которых лежит генетический дефект в структуре эритроцитарной мембраны с изменением её формы и потерей эластичности.

Наследственный микросфероцитоз (болезнь Минковского-Шаффара) – это гемолитическая анемия, обусловленная мутациями в генах, кодирующих мембранные белки цитоскелета эритроцитов. Вследствие этого возникают дефекты спектрина и анкерина – устанавливается наследственный дефект в белковой структуре мембраны эритроцитов. Изменяется их форма и объём. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Этиология и патогенез. Двояковогнутая форма эритроцита обусловлена достаточным количеством в них АТФ. В случае, если уровень АТФ в эритроцитах составляет 50% или более от нормы, эритроциты сохраняют дискообразную форму. Если же количество АТФ падает ниже 10% в сравнении с нормой, эритроциты теряют ионы калия, а ионы натрия из внеклеточного пространства поступают вместе с водой в эритроциты, что обуславливает их набухание и сферизацию.

Очень важным биохимическим нарушением является изменение первичной структуры *спектрина* – фибриллярного белка с сократительными способностями. При сфероцитозе структура этого белка изменена. Этот структурный дефект мембранных белков ведёт к повышенной проницаемости эритроцитарной мембраны, с прохождением ионов натрия с водой в эритроциты. Как следствие, эритроциты приобретают сферическую форму – становятся микросфероцитами, имеет место уменьшение их диаметра и поверхности. Измененные таким образом эритроциты теряют пластичность, становятся более мелкими, шероховатыми и легко повреждающимися.

Любые изменения мембраны, независимо от формы, которую приобретает эритроцит, определяет их задержку в селезёночных капиллярах, активацию макрофагальной системы и разрушение эритроцитов. Селезенка при данном заболевании повреждает измененные эритроциты, вызывая фрагментацию эритроцитарной мембраны и еще большую сферизацию.

Наследственный микросфероцитоз протекает с преимущественным внутриклеточным гемолизом. В связи с этим у больных отмечается гемолитическая желтуха, спленомегалия, избыток свободного билирубина в периферической крови. Избыток свободного билирубина является результатом интенсивного распада гемоглобина в ретикулогистоцитарной системе.

Лабораторные исследования выявляют умеренную анемию, число эритроцитов составляет 2 000 000–3 000 000 в 1 мкл крови, наблюдается ретикулоцитоз и полихроматофилия.

Овалоцитоз и эллиптоцитоз являются вариантами протеинзависимых мембранопатий, которые появляются вследствие генетического дефекта аутосомно-доминантного типа и характеризуются изменением конформационной структуры мембранных белков (альфа- и бета-спектрина) с появлением в периферической крови эритроцитов *овальной* или *эллиптической* формы (*овалоцитоз, эллиптоцитоз*).

Стоматоцитоз – это аномалия, при которой в эритроцитах обнаруживается поперечная неокрашенная щель (*стома*), окруженная окрашенными боковыми участками, напоминающий рот – *стоматоциты*. Наблюдается подобное явление при нарушениях катионной проницаемости мембраны, алкоголизме, новообразованиях и др.

Акантоцитоз – липидозависимая мембранопатия, передающаяся аутосомно по рецессивному признаку и возникающая вследствие генетического дефекта в структуре липопротеидов плазмы и эритроцитарной мембраны. В частности, происходит инверсия нормального соотношения ($3/2$) лецитинов к сфингомиелинам, определяя различные морфологические модификации эритроцитов, придавая им зубчатую форму как акантовый лист (*акантоциты*).

Эти клетки находят у больных с заболеваниями печени (в терминальной стадии), у пациентов с удаленной селезенкой, у больных с врожденным отсутствием бета-липопротеина и др.

Б. Нарушения созревания эритроцитов при наследственных дефектах структуры и активности эритроцитарных энзимов

Эритроцитарные энзимопатии определены генетическими дефектами структуры и недостаточной активностью ферментов необходимых для осуществления энергетических процессов в эритроцитах.

Эритроциты являются наиболее простыми клетками организма с собственным метаболизмом, направленным на:

- 1) *образование макроэргических соединений (АТФ)* – главного источника энергии, вырабатываемой в эритроците в процессе анаэробного гликолиза и необходимой для его деятельности; гликолиз осуществляется различными энзимами: пируваткиназой, гексокиназой, триозофосфатизомеразой и др.;
- 2) *поддержание антиоксидантной (защитной) активности* по отношению к кислороду, который содержится в оксигемоглобине; для обеспечения восстановительного потенциала необходимо образование в достаточном количестве глутатиона, что зависит от нормального осуществления гексозомонофосфатного пути. Эта метаболическая система включает глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу, глутатионсинтазу, глутатионредуктазу и др. Недостаточная активность этих энзимов ведёт к альтерации эритроцитов и сокращению срока их жизни.

Наиболее частыми являются энзимопатии с наследственными дефектами активности ферментов, которые участвуют в: а) *процессе гликолиза*; б) *пентозофосфатном цикле*; в) *в восстановительной системе*.

Энзимопатии с дефицитом образования АТФ. В основе этой энзимопатии лежит наследственный дефект пируваткиназы, который передается аутосомально по рецессивному признаку.

В эритроцитах единственным путём ресинтеза АТФ является гликолиз, а большая часть энергии используется эритроцитами для поддержания гра-

диента концентрации ионов. Таким образом, дефицит энергии обуславливает нарушение трансмембранального транспорта ионов, с увеличенным их током в эритроциты. Это приводит к клеточной гипергидратации с образованием сфероцитов, а впоследствии – к их лизису. Появляется гемолитический синдром, сопровождающийся желтухой и спленомегалией. В крови иногда находят макроцитоз или умеренный сфероцитоз.

Наследственными аномалиями, связанными со снижением восстановительного потенциала и сопровождающимися лизисом эритроцитов, являются наследственный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и восстановленного глутатиона.

Энзимопатии с наследственным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и восстановленного глутатиона

Наследственный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы ведёт к нарушению превращения глюкозо-6-фосфата в 6-фосфоглюконат, что, в свою очередь, обуславливает нарушение процесса восстановления НАДФ в НАДФН₂ со снижением образования восстановленного глутатиона – основного компонента антиоксидантной системы эритроцитов.

Снижение образования восстановленного глутатиона способствует перикисному окислению гемоглобина и липидов эритроцитарной мембраны, повышению её проницаемости, усиленному току ионов в эритроциты, снижению осмотического сопротивления эритроцитов и их внутрисосудистому гемолизу (рис. 31.5).

Предполагается, что контакт эритроцитов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы с веществами, обладающими окислительным действием (например, некоторые медикаменты – хинин, ацетилсалициловая кислота, фенацитин, антималярийные лекарственные вещества, витамин К и др.) или употребление в пищу *Vicium favum* – (фавизм) повышает как прямо, так и посредством пероксидов, окисление восстановленного глутатиона с образованием дисульфидных комплексов между глутатионом и гемоглобином, что ведёт к окислительной денатурации гемоглобина и метгемоглобина с преципитацией и образованием в эритроцитах телец Гейнца. Мембрана этих эритроцитов утолщена, шероховата, снижена её пластичность, что ведёт к их задержке и разрушению в селезёнке.

Дефицит восстановленного глутатиона может быть обусловлен наследственным дефектом глутатионсинтетазы, который передаётся аутосомально рецессивно.

Следует учитывать и возможность появления вторичного дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы при гепатитах, лейкозах и др.



Рис.31.5. Патогенез гемолиза при наследственном дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

В. Нарушение созревания эритроцитов при наследственных дефектах структуры полипептидных цепей гемоглобина

Гемоглобинопатии (гемоглобинозы) – общее название наследственных заболеваний, обусловленных нарушением синтеза и структуры гемоглобина.

Качественные гемоглобинопатии – наследственные заболевания, характеризующиеся изменением структуры любой полипептидной цепи нормального гемоглобина.

Дрепаноцитоз, гемоглобиноз S или **сиклимия**, представляет собой качественную гемоглобинопатию, при которой главным патогенетическим звеном является наличие в эритроците HbS. Болезнь характеризуется наследственной гемолитической анемией, в основе которой лежит аномалия структурного гена, и, как следствие, замещение *глутаминовой кислоты* на *валин* в бета-цепях гемоглобина.

Этиология и патогенез. Дрепаноцитоз вызван мутацией на уровне генов, контролирующих синтез Hb и передаётся аутосомально независимо от пола.

Известно, что растворимость в воде окисленных форм HbA и HbS одинакова. Однако при переходе из окисленной формы в восстановленную растворимость HbA падает лишь наполовину, а растворимость HbS снижается в 50 раз, обретая свойства полутвёрдого геля с образованием удлинённых кристаллов, волокон, названных «тахтоидами», которые изменяют форму эритроцита (эритроцит становится удлинённым, в форме серпа). Феномен называется *сиклизацией эритроцитов*, т.е. образование серповидных эритроцитов – дрепаноцитов.

Образование тахтоидов зависит от концентрации HbS в эритроцитах и от парциального давления O_2 в крови. Например, если концентрация HbS в эритроцитах превышает 45%, то эти эритроциты имеют пониженное сродство к O_2 , что благоприятствует их сиклизации уже при парциальном давлении O_2 , равном 60 мм рт. ст.

Если количество HbS в эритроцитах меньше 45% от всего гемоглобина, то модификации эритроцитов не происходит, за исключением условий, когда парциальное давление O_2 в крови падает до 20–10 мм рт.ст.

Изменения структуры гемоглобина и особые физико-химические свойства HbS лежат в основе феномена сиклизации и двух синдромов характерных для дрепаноцитоза – *гемолиза и тромбоза*.

Сиклизированные эритроциты (*дрепаноциты*) имеют повышенную ригидность, которая не позволяет им проходить через капилляры печени, вследствие чего они секвестрируются в этих органах и подвергаются гемолизу.

Сиклизация эритроцитов ведет к повышению вязкости крови, снижению скорости циркуляции с появлением стаза и ацидоза. Устанавливается порочный круг: стаз и ацидоз → стимулирование дезоксигенирования гемоглобина → сиклизирование эритроцитов → повышение вязкости крови → уменьшение скорости циркуляции → стаз и ацидоз (рис. 31.6).

Более тяжёлым феноменом при дрепаноцитозе (особенно у детей) является аплазический криз, характеризующийся временным функциональ-



Рис. 31.6. Порочный круг при дрепаноцитозе

ным угнетением эритроцитопоза. В некоторых случаях аплазические кризы могут сопровождаться эритроцитопозом мегалобластного типа.

Основными последствиями дрепаноцитоза являются: закупорка печеночных синусов дрепаноцитами, что, в свою очередь, ведёт к гипоксии в паренхиме печени с замещением гепатоцитов соединительной тканью и появлению цирроза печени. В условиях гипоксии или после тяжёлых стрессов могут возникать кризы сосудистых тромбозов с инфарктами в различных органах. В случае появления микротромбов в сосудах трубчатых костей может возникнуть асептическое воспаление костной ткани с деформацией костей.

Объём, локализация, продолжительность и степень сосудистых нарушений полностью объясняют разнообразие клинических проявлений при дрепаноцитозе.

Количественные гемоглинопатии – представляют собой нарушения, при которых гемоглобин состоит из нормальных по структуре полипептидных цепей, но при этом полностью или частично блокирован синтез одной из глобиновых цепей – альфа (α) или бета (β). В таких случаях количество нормального гемоглобина (состоящего из двух альфа и двух бета-цепей) снижается и появляется гемоглобин, состоящий из четырех альфа либо четырех бета-цепей. Количественные гемоглинопатии называют *талассемическими синдромами*.

В зависимости от типа блокированных глобиновых цепей – альфа (α) или бета (β), различают две группы талассемий: **α -талассемия** и **β -талассемия**.

Альфа-талассемия характеризуется полным или частичным отсутствием гена, ответственного за синтез глобиновой цепи альфа, которая присутствует во всех типах нормального гемоглобина. Недостаточный синтез альфа-цепей (α) ведёт к нарушению синтеза *гемоглинов Gower - 2, F, A, A₂*. В эмбриональном периоде недостаточность синтеза α -цепей компенсируется синтезом гамма-цепей (γ), которые образуют тетрамеры (γ_4) и, как результат, образуется так называемый *гемоглобин Bart,s*.

После рождения недостаточность α -цепей компенсируется синтезом β -цепей, которые также образуют тетрамеры (β_4). Гемоглобин, который содержит 4 β -цепей, называется **HbH**. Таким образом, гемоглобин **Bart,s** и **HbH** являются маркерами α -талассемии.

По степени снижения синтеза α -цепей и по тяжести клинических проявлений различают 4 формы α -талассемий.

1. **Тяжёлая талассемия** характеризуется полным отсутствием альфа-цепей в молекуле гемоглобина. В такой ситуации новорожденный погибает в перинатальном периоде.
2. **Средней тяжести талассемия**, называемая также *гемоглинозом H*; при этой форме в постэмбриональном периоде наряду с **HbH** определяется и гемоглобин **Bart,s** – около 40%.

3. *Лёгкая талассемия* характеризуется умеренным дефицитом альфа-цепей, В эритроцитах детей, рождённых с такой талассемией, определяется только 5–6% гемоглобина **Bart,s**.

4. *Минимальная или «глухая» талассемия* характеризуется незначительным дефицитом альфа-цепей; эта форма талассемии не сопровождается анемией

Патогенез. Основным звеном в патогенезе α -талассемии является гипоксия, которая появляется как результат повышенного сродства гемоглобина **Bart,s** и **HbH** к O_2 . Гемоглобин **H** легко окисляется и по мере старения эритроцитов легко подвергается процессу преципитации, что негативно влияет на пластичность эритроцитарной мембраны с секвестрацией этих эритроцитов в селезёнке.

Эритроциты с гемоглобином **H** имеют короткий срок жизни. Анемия обусловлена выраженным разрушением эритроцитов с развитием спленомегалии.

β -талассемия характеризуется нарушением синтеза β -цепей гемоглобина **A**.

Патогенез. В основе клинических проявлений при всех формах талассемий лежит гипоксия, которая возникает как результат анемии.

Анемичное состояние при **β -талассемии** обусловлено двумя патологическими процессами: неэффективным эритропоэзом и гипергемолизом.

Сниженный синтез β -цепей или их отсутствие, как правило, сопровождается выраженным накоплением α -цепей с образованием внутриклеточных преципитатов и деформацией мембраны эритроцитов. Повреждения эритроцитарной мембраны обнаруживаются на уровне селезёночной циркуляции, где задерживаются включения некоторых эритроцитов, а сами эритроциты возвращаются в общий кровоток с некоторыми дефектами мембраны, что объясняет сокращение их срока жизни и возникновение хронического гемолиза – постоянный патологический процесс при **β -талассемиях**.

Снижение числа эритроцитов в периферической крови ведёт к развитию гипоксии. Появляется целый ряд причинно-следственных отношений:

- лизис эритроцитов и нарушение синтеза гемоглобина → возникновение гипоксии → стимуляция эритроцитопоэза;
- дефицит β -цепей → компенсация с избыточным синтезом цепей гамма (γ) и сигма (δ) → повышение количества **HbF**, **HbA**.

Следует отметить, что в норме соотношение цепей α : ($\beta + \gamma + \delta$) равно 1.

При **β -талассемии** это соотношение всегда больше единицы: 2:1 или 3:1. Повышение компенсаторного синтеза гамма-цепей неравномерно во всех эритроцитах, что ведёт к неравномерному распределению в них **HbF**: некоторые эритроциты содержат больше **HbF**, другие только следы; есть эритроциты, в которых **HbF** отсутствует.

Благодаря высокому аффинитету HbF к O₂, последний трудно отдается тканям, поэтому HbF даже в больших количествах не может устранить гипоксию, которая впоследствии ещё больше повышает синтез эритропозтина.

Следует отметить, что при β-талассемии были обнаружены эритроциты малого размера (*микроциты*), с малым количеством HbF, со множеством клеточных включений и серьёзными морфологическими изменениями. Именно эта категория эритроцитов со сниженной способностью компенсировать образование HbF и серьёзными нарушениями, вызванными избытком α-цепей, разрушаются в костном мозге, что объясняет увеличение доли неэффективного эритропозза и большое количество продуктов разрушения гема.

Например, избыток α-цепей ведёт к осаждению железа из этих цепей и к отложению его в эритроцитах в форме гемосидерина. Более того, имеет место значительное повышение концентрации железа в плазме и, как следствие, возникает гемосидероз внутренних органов с нарушением их функций. Гипергемолиз в селезёнке ведёт к увеличению её в объёме (*сплено-мегалия*). В периферической крови появляются *эритроциты в виде мишени (кодоциты)* и остатки разрушенных эритроцитов (*шизоциты*).

Г. Нарушения созревания эритроцитов при недостаточности синтеза нуклеиновых кислот

Как пролиферация, так и созревание эритроцитов возможны только в условиях нормального метаболизма, обеспеченного различными факторами необходимыми для эритроцитопозза. Дефицит некоторых метаболических факторов определяет нарушение созревания эритроцитов и развитие анемий, иногда довольно тяжёлых. Наиболее изученными являются анемии, вызванные нарушением метаболизма цианокобаламина, железа и фолиевой кислоты.

Анемия, обусловленная дефицитом витамина B₁₂. В основе этой анемии лежит нарушение синтеза нуклеиновых кислот, обусловленное дефицитом вит. B₁₂ и фолиевой кислоты (*рис. 31.7*).

Этиология. Общими причинами анемий при дефиците витамина B₁₂ и фолиевой кислоты являются:

- 1) *дефицит витамина B₁₂ и фолиевой кислоты в пище;*
- 2) *дефицит внутреннего фактора Castle – мукопротеида, секретируемого париетальными клетками желудка (например, в случае повреждения слизистой желудка, резекции желудка, разрушения мукопротеида ауто-антителами и др.);*
- 3) *мальабсорбция витамина B₁₂ и фолиевой кислоты в тонкой кишке (например, при резекции тощей кишки, при энтеритах, дивертикулёзе, алкоголизме и т.д.);*

- 4) избыточное потребление витамина B_{12} и фолиевой кислоты (например, при беременности, дифиллоботриозе и др.);
- 5) недостаточное запасание витамина B_{12} (например, при диффузных поражениях печени, циррозе и др.).



Рис. 31.7. Патогенетические звенья при дефиците витамина B_{12}

Хотя была доказана несомненная важность витамина B_{12} как антианемического фактора нельзя отрицать и роль внутреннего антианемического фактора. Так, у некоторых больных можно выявить как в сыворотке, так и в желудочном соке антитела против внутреннего фактора и антитела против париентальных клеток желудка. На основе этих данных пернициозная анемия или болезнь Addison-Biermer может считаться и как аутоиммунное заболевание. Изучены мегалобластные анемии и в случае нарушения синтеза протеинов плазмы с количественными и качественными модификациями, которые транспортируют витамин B_{12} . Иногда макроцитарные или мегалобластные анемии могут возникнуть при хронических гепатопатиях, особенно циррозе печени.

Патогенез. Известно, что нормальная структура нуклеиновых кислот ответственна за пролиферацию и созревание эпителиальных клеток желудочно-кишечного тракта, а также за нормобластный эритроцитопоз.

Дефицит витамина B_{12} и фолиевой кислоты ведёт к нарушению синтеза нуклеиновых кислот с появлением следующих симптомокомплексов:

- 1) анемического синдрома;
- 2) желудочно-кишечного синдрома;
- 3) неврологического синдрома.

Анемический синдром обусловлен, с одной стороны, нарушением нормобластного эритроцитопоза, который становится мегалобластным вследствие дефицита витамина B_{12} и фолиевой кислоты, а с другой стороны аутоиммунным механизмом с образованием аутоантител против внутреннего фактора и париентальных клеток желудка.

Медуллограмма выявляет характерные изменения. Костный мозг гиперплазирован, мегалобластного типа. Замещение нормобластного эритроцитопоза мегалобластным (эмбриональным) характеризуется изменением созревания эритроцитов, характеризующееся изменением нуклео/цитоплазматическим соотношением в пользу цитоплазмы и появлением мегалобластоза.

Следует отметить, что мегалобласты и мегалоциты в B_{12} -дефицитарной анемии только по форме схожи с эмбриональными мегалоцитами, а с функциональной точки зрения они являются патологическими (худшего качества), с запаздывающим митотическим ритмом и выраженным их разрушением в костном мозге (с возникновением неэффективного эритроцитопоза).

В медуллограмме выявляют базофильные мегалобласты и, особенно, оксифильные. В меньшем количестве находят эритробласты с нормальным ядерным созреванием, из которых образуются нормальные эритроциты.

Исследование периферической крови выявляет очень выраженную анемию мегалобластного типа с количеством эритроцитов менее 1 000 000 в 1 мкл крови.

В периферической крови обнаруживают множество клеток патологической регенерации – *мегалоциты*, которые интенсивно окрашены (*гиперхромия*).

Цветовой показатель выше 1 (1,4–1,8), обусловлен присутствием в крови мегалобластов и мегалоцитов – клеток с большим объёмом, эллиптической формы, с отсутствием чёткой центральной зоны и прокрашенными гомогенно, более интенсивно, чем обычные эритроциты, с только кажущейся гиперхромией.

В кровяном русле обнаруживаются эритроциты с базофильной зернистостью, тельцами *Жолли*, *кольцами Кабот*, а также эритроциты различной формы и величины – *пойкилоцитоз* и *анизоцитоз* (рис. 31.8).



Рис. 31.8. Гематологические проявления при мегалобластной анемии

Имеет место снижение числа молодых клеток эритроцитарного ряда- ретикулоцитов и полихроматофилов. Осмотическая резистентность эритроцитов снижена, продолжительность их жизни не превышает 40–50 дней.

Общее количество лейкоцитов умеренно снижено (3000–4000 в 1 мкл крови). В крови обнаруживают гигантские и полисегментоядерные нейтрофилы, умеренную эозинофилию, базофилию и относительный лимфоцитоз.

Тромбоциты достигают границы показателей нижних значений их нормального содержания (10 000–12 000 в 1 мкл крови) без каких-либо значительных функциональных аномалий.

Следует отметить, что исследование периферической крови может только приблизительно аргументировать появление вышеперечисленных изменений, поэтому необходимо провести исследование пунктата костного мозга.

Желудочно-кишечный синдром. Витамин B_{12} и фолиевая кислота участвуют в синтезе фолацина – предшественника пуриновых и пиримидиновых оснований, тимина и тимидинфосфата – необходимых составных компонентов РНК и ДНК. Недостаток этих составных в структуре нуклеиновых кислот ведёт к атипичному митозу в клетках с быстрым ритмом мультпликации, таких как эритробласты, эпителиальные клетки желудочно-кишечного тракта, языка, слюнных желез и др., обуславливая, таким образом, возникновение желудочно-кишечного синдрома.

Этот синдром проявляется воспалительно-атрофическими очагами на слизистой языка с его депапиляцией, что составляет так называемый глос-

сит Hunter. Наблюдается атрофия слизистой ротовой полости, пищевода, желудка, тонкой кишки, сопровождающаяся нарушениями секреции и кишечной абсорбции, что, в конечном счёте, ведёт к усугублению дефицита витаминов (появляется порочный круг).

Неврологический синдром. Другой активной метаболической формой витамина В₁₂ является 5-дезоксаденозилкобаламин, который регулирует синтез жирных кислот, катализируя синтез янтарной кислоты из метилмалоновой.

Дефицит 5-дезоксаденозилкобаламина ведёт к повышению концентрации метилмалоновой кислоты, что с одной стороны нарушает синтез миелина, а с другой – оказывает прямое повреждающее действие на аксоны.

Происходит демиелинизация периферических нервов, повреждение нейронов коры головного и спинного мозга, особенно задних и латеральных столбов, с развитием неврологического синдрома, проявляющегося изменениями чувствительности, атаксиями и признаками фуникулярного миелоза.

Фуникулярный миелоз, в свою очередь, характеризуется галлюцинациями, шаткой походкой, парестезиями, онемением, болезненными ощущениями, нарушениями слуха, зрения и моторики.

Анемии, вызванные недостатком фолиевой кислоты. Дефицит фолиевой кислоты возникает, как правило, вместе с дефицитом витамина В₁₂ и витамина С.

Этиология. Причинами анемии при дефиците фолиевой кислоты являются нарушения абсорбции, возникшие в случае хронических энтеропатий с синдромом мальабсорбции, стеноза тощей или подвздошной кишок, ламблизма и др.

Установление дефицита фолиевой кислоты в организме может быть следствием повышенной потребности в этой кислоте для клеточного метаболизма, снижения её резервов в печени, а также угнетения процесса синтеза фолиевой кислоты. Даже если энтероциты поддерживают функцию абсорбции, дефицит фолиевой кислоты может возникнуть как результат конкурентного потребления патогенной микробной флорой.

Дефицит фолиевой кислоты может установиться и при беременности, когда высокая потребность в ней сопровождается снижением печеночных резервов. Наряду с нарушением функции абсорбции энтероцитов, при фолиеводефицитной анемии нарушается и высвобождение фолиевой кислоты из пищевых органических соединений, а также превращение фолиевой кислоты в активные производные (фолеиновую кислоту, тетрагидрофолевую кислоту).

Морфологические изменения, возникшие в результате нарушения метаболизма фолиевой кислоты, в общем, схожи с таковыми при В₁₂-дефи-

цитных анемиях с некоторыми вариациями, обусловленными этиологическими и патогенетическими факторами.

Например, при дефиците фолиевой кислоты не наблюдается атрофическая гастропатия и неврологический синдром. Напротив, наиболее выражены гастрофарингеальные и пищеводные поражения.

Изменения периферической крови при мегалобластных анемиях с дефицитом фолиевой кислоты, сходны или даже идентичны с таковыми при пернициозной анемии – устанавливается макроцитоз, гиперхромная анемия, анизоцитоз, снижается число ретикулоцитов, тромбоцитопения и лейкоцитопения. В костном мозге обнаруживается мегалобластоз.

Более специфичным признаком является выявление в периферической крови оксифильных эритробластов – ситуация необычная для V_{12} -дефицитной анемии.

Дефицита фолиевой кислоты следует ожидать при всех тяжёлых формах анемий, встречающихся у беременных, у больных с синдромом мальабсорбции или с хроническими гепатопатиями, у больных с гастроэнтероколитным синдромом, или с выраженными глоссофарингеальными и эзофагальными изменениями.

Д. Нарушения созревания эритроцитов вследствие дефицита элементов необходимых для биосинтеза гемоглобина

Анемии вследствие дефицита железа обусловлены недостатком железа – необходимым элементом для биосинтеза гемоглобина и эритроцитопоза (рис. 31.9 и 31.10).

Этиология. Причины, вызывающие железodefицитные анемии, могут быть различными:

1. Сниженное потребление железа с пищей.
2. Потери железа (например, хронические повторяющиеся кровотечения, язва, рак желудка, геморрой и т.д.).
3. Нарушенная абсорбция бивалентного железа в желудочно-кишечном тракте; нарушение этого процесса выявляют при хронических гастритах, хронических энтероколитах, резекции желудка и двенадцатиперстной кишки и т.д.
4. Повышенная потребность организма в железе с его излишним потреблением (например, у недоношенных, грудных детей, подростков, при беременности, лактации).
5. Снижение синтеза трансферазы (при хронических гепатитах) с отложением железа в тканях, что ведёт к недостаточному его транспорту в костный мозг.
6. Нарушения запасаания железа (при гепатитах, циррозе печени).

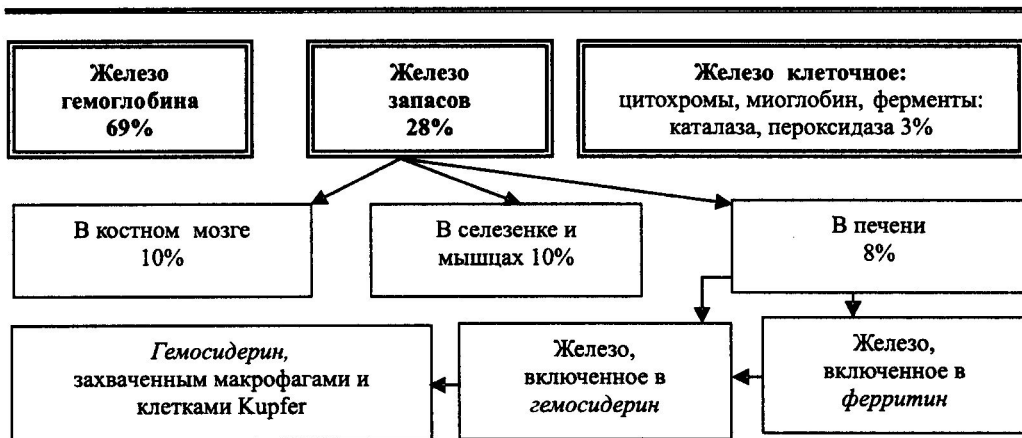


Рис. 31.9. Распределение железа в организме

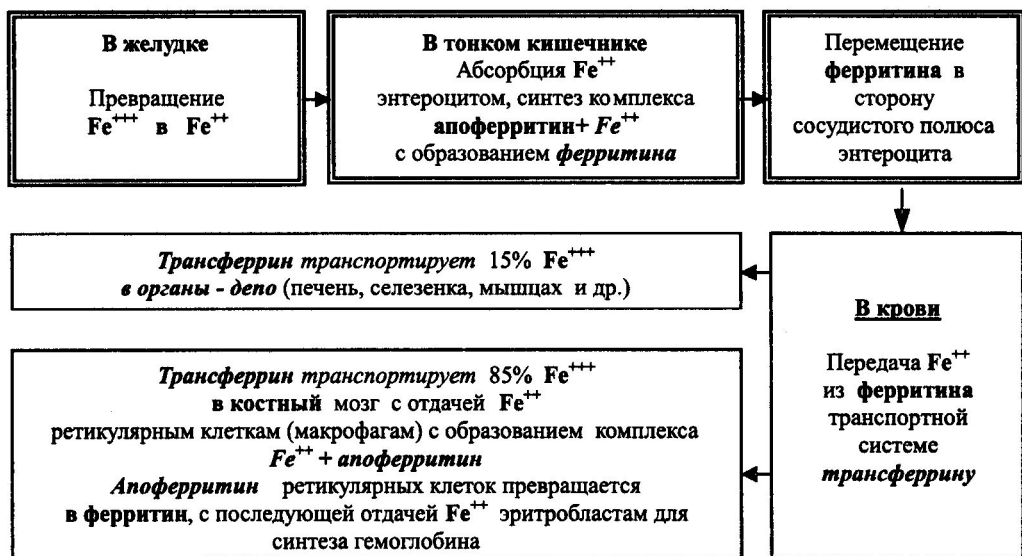


Рис. 31.10. Кругооборот экзогенного железа в организме

7. Нарушения использования железа из резервов (при хронических воспалительных и инфекционных заболеваниях, в случае захвата железа клетками макрофагальной системы).
8. Нарушение включения железа в молекулу гемоглобина, что возникает как результат недостаточности гемсинтетазы, нарушая соединение железа с протопорфирином в синтезе гема. Анемии, возникшие в таких условиях, называются сидерокрестическими и, как правило, наблюдаются при интоксикациях свинцом, оксидом углерода, цианидами, фтором, дефиците пиридоксина и в других ситуациях, в которых происходит ингибирование активности гемсинтетазы.

Патогенез. Дефицит железа в плазме и клетках организма ведёт к снижению количества его в митохондриях эритрокариоцитов костного мозга. Это, в свою очередь, ингибирует синтез гема, а также его соединение с глобином, что приводит к снижению синтеза гемоглобина. Более того, дефицит железа нарушает синтез некоторых ферментов: каталазы, глутатионпероксидазы эритроцитов, а также синтез цитохромов и миоглобина клеток паренхиматозных органов (рис. 31.11).

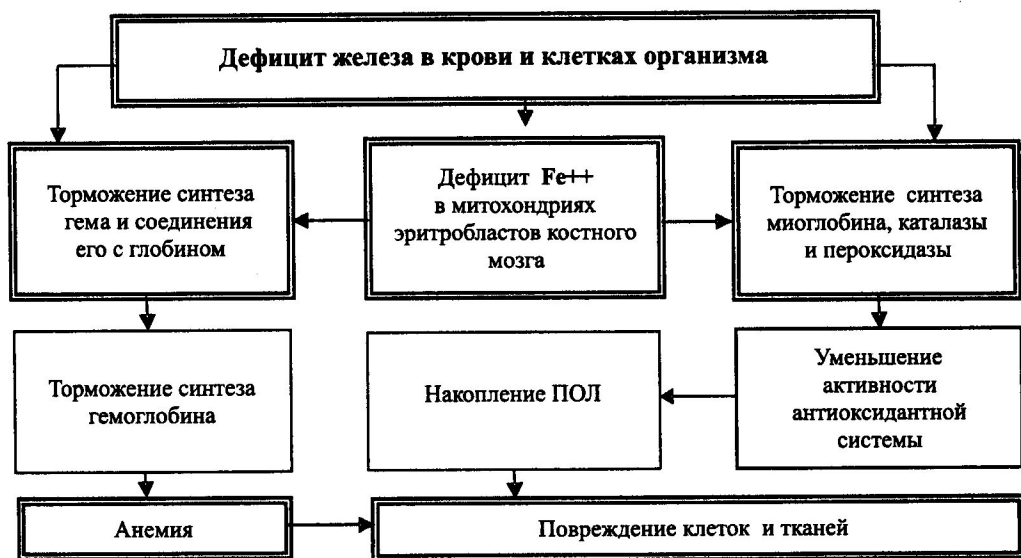


Рис. 31.11. Клеточные повреждения при железодефицитной анемии

Недостаток этих энзимов, особенно в эритроцитах, ведёт к появлению гемической и клеточной гипоксии, приводящие к дистрофическим процессам, атрофии эпителиальных клеток пищеварительного тракта. При железодефицитных анемиях констатируются и другие симптомы: извращение вкуса, бледность, мышечная слабость, сухость волос, ломкость ногтей, трещины углов рта, боль и жжение в горле.

Недостаточный синтез каталаз, пероксидаз, глутатионпероксидаз ведёт к снижению резистентности эритроцитов и сокращению продолжительности их жизни.

В красном костном мозге наблюдается умеренная эритробластная гиперплазия с преобладанием базофильных и полихроматофильных эритробластов. Характерным признаком в красном костном мозге при железодефицитных анемиях является снижение числа сидеробластов – эритрокариоцитов, в цитоплазме которых содержатся диффузно распределенные гранулы железа. В норме 20–40% сидеробластов содержат одиночные гранулы, но при железодефицитных анемиях эти гранулы практически не встречаются.

Гранулоцитарный ряд лейкоцитов иногда умеренно смещён влево.

Гемограмма. Общее количество эритроцитов всегда меньше 4 000 000 в 1 мкл крови, чаще около 3 000 000 в 1 мкл крови.

Уменьшение числа эритроцитов объясняется, с одной стороны, снижением пролиферативной активности костного мозга, а с другой – усилением неэффективного эритропоэза.

Следует напомнить, что первоначальным патогенетическим механизмом при железодефицитных анемиях является нарушение синтеза гемоглобина. Содержание гемоглобина падает более значительно (ниже 60 г/л) в сравнении со снижением числа эритроцитов, которые приобретают характерный кольцевидный аспект – («анулоциты»), что обусловлено расширением их центральной светлой зоны. Сниженный цветовой показатель (0,5–0,7) указывает на гипохромную анемию, а уменьшенный диаметр эритроцитов (5–6 микрон) – на микроцитарную анемию (рис. 31.12).

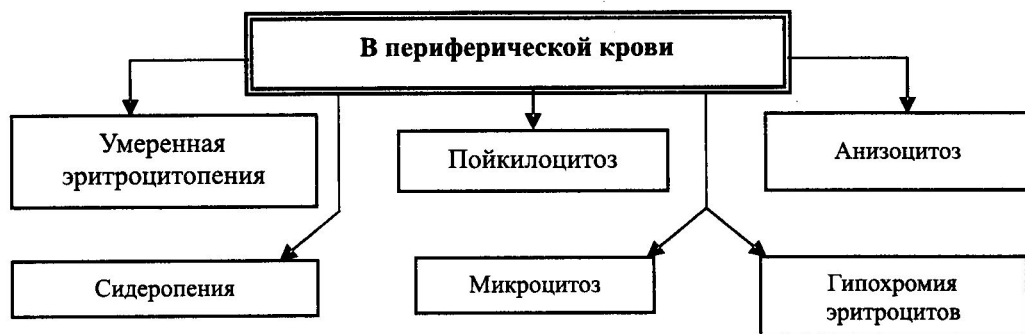


Рис. 31.12. Гематологические проявления железодефицитной анемии

Из-за микроцитоза гематокрит снижен, даже если количество эритроцитов близко к нормальным значениям (рис. 31.12).

Содержание ретикулоцитов при железодефицитных анемиях может быть в пределах нормальных показателей (до 2%), а иногда увеличено (в случае специфического лечения больных препаратами железа). Повышение числа ретикулоцитов может быть постоянным при кровотечениях, когда такое повышение числа ретикулоцитов (*ретикулоцитоз*) считается компенсаторной реакцией.

III. Анемии вследствие преобладания процесса гемолиза над эритропоэзом

Гемолитические анемии. Общая характеристика

Физиологический гемолиз. Нормальное количество эритроцитов в периферической крови зависит от процесса их образования в костном мозге

(эритропоэза) и от их физиологического разрушения (диереза, гемолиза). В нормальных условиях диерез, или так называемый физиологический внутриклеточный гемолиз, идеально сбалансирован с процессом формирования эритроцитов (эритропоэзом), хотя костный мозг у взрослого организма может продуцировать эритроциты в 5–6 раз больше чем в норме.

Продолжительность жизни эритроцитов составляет около 120 дней. Эритроциты за это время почти 500 000 раз проходят через капилляры с диаметром намного меньше их собственного диаметра. По истечении этого времени у старых эритроцитов нарушается пластичность, эластичность, изменяется форма, они становятся жесткими, эритроцитарная мембрана не может выдерживать прохождение эритроцита через поры синусоидного эндотелия печени, костного мозга и, особенно, селезенки. Старые эритроциты «секвестрируются» органами с большим содержанием макрофагов и, в конечном итоге, пожираются ими. Этим путем осуществляется физиологический внутриклеточный гемолиз.

Кроме того, продолжительность жизни эритроцитов определяется также и тем, что, будучи безъядерными клетками и лишенными органелл, эритроциты обладают ограниченным энзиматическим резервом, который рассчитан на определенное время их функционирования (120 дней). Не менее важна для нормального функционирования эритроцита нормальная структура глобина – белковая часть гемоглобина.

Таким образом, длительность функционирования эритроцитов зависит от качества структуры эритроцитарной мембраны, от качества и количества эритроцитарных ферментов, глобина, гемоглобина и других факторов.

Патологический гемолиз. В отличие от физиологического гемолиза, которому подвергаются лишь нормальные эритроциты с нормальной продолжительностью жизни (120 дней), *патологический гемолиз* представляет собой преждевременное разрушение большого числа эритроцитов за единицу времени. Патологическому гемолизу подвергаются все эритроциты, находящиеся в циркуляции или в костном мозге, сокращая продолжительность их жизни. Организм отвечает на такое разрушение эритроцитов компенсаторной регенерацией костного мозга с поддержанием нормального числа эритроцитов; в таких случаях говорят о *компенсированном гемолизе*. Если костный мозг не может покрывать потери эритроцитов, речь идёт о *некомпенсированном гемолизе*, названном ещё *гипергемолизом*.

На длительность выживания эритроцитов могут отрицательно влиять и экзоэритроцитарные факторы (антиэритроцитарные антитела, химические и токсические вещества, травматические факторы и др.).

Следовательно, под термином *гемолитическая анемия* следует понимать такое состояние, когда имеет место сокращение продолжительности жизни эритроцитов по причине стойкого или массивного преоб-

ладания разрушения эритроцитов (*гипергемолиза*) над их формированием (*эритропоэзом*).

Вопросы классификации гемолитических анемий. Гемолитические анемии подвергались классификации неоднократно.

Классификационные схемы преследуют двоякую цель: с одной стороны, они систематизируют научные факты достигнутые на определенном этапе, с другой стороны, они являются руководством к действию для практических врачей. В связи с этим классификации не должны быть чрезмерно громоздкими и должны быть по возможности универсальны.

Приводим упрощенную синтетическую классификацию гемолитических анемий по Кришна Дасу (1987) и Котрану и соавт. (1995):

I. Эндоэритроцитарные гемолитические анемии.

Наследственные или первичные гемолитические анемии (вызванные аномалиями эритроцитов):

1. *Эритроцитопатии или мембранопатии* (с дефектами структуры мембраны – *сфероцитоз, эллиптоцитоз, акантоцитоз, стоматоцитоз*).
2. *Энзимопатии (ферментопатии)* (с наследственными дефектами структуры и активности эритроцитарных энзимов – с *дефицитом образования пируваткиназы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы*).
3. *Гемоглинопатии:* а) с наследственными дефектами структуры любой полипептидной цепи нормального гемоглобина (*качественные гемоглинопатии – серповидноклеточная анемия*); б) с полным или частичным блокированием синтеза одной из глобиновых цепей альфа (α) или бета (β), что ведёт к снижению количества нормального гемоглобина (*количественные гемоглинопатии – α -талассемия и β -талассемия*).

II. Экзоэритроцитарные гемолитические анемии.

Приобретенные (вторичные) гемолитические анемии, вызванные экзоэритроцитарными факторами

1. *Иммунные повреждения эритроцитов:* действия антиэритроцитарных антител:
 - А. *Изоиммунные гемолитические анемии:* а) переливания несовместимой крови; б) гемолитическая болезнь новорожденных.
 - Б. *Аутоиммунные гемолитические анемии* (с тепловыми и холодными антителами).
2. *Механические повреждения эритроцитов:*
 - а. *микроангиопатическая гемолитическая анемия*

- б. гемолитическая анемия при протезировании сосудов и клапанов сердца
- в. «маршевая» гемолитическая анемия
3. **Химические повреждения эритроцитов:**
Хлороформ, бензол, толуол, ртуть и др.
4. **Токсические повреждения эритроцитов:**
- а. **Инфекционные:** малярия
- б. **Лекарственные вещества и др.** (рис. 31.13)



Рис. 31.13. Этиопатогенетическая классификация гипергемолиза

Учитывая то обстоятельство, что процесс гемолиза при наследственных гемолитических анемиях (мембранопатиях, энзимопатиях, гемоглобинопатиях) не нарушен, а только усилен и гемолиз возникает вторично как следствие первичных структурных изменений эритроцитарных компонентов, мы сочли целесообразным, с точки зрения логики и дидактики, дать описание этих синдромов в разделе «Нарушения эритроцитопоза». (См. «Анемии вследствие нарушения процесса созревания эритроцитов»).

В разделе «Анемии вследствие преобладания интенсивности процесса гемолиза над эритропозом» мы сочли нужным дать только характеристику и проявления внутриклеточного гемолиза. Усиленный внутриклеточный гемолиз имеет место при большинстве наследственных гемолитических

ких анемий и вызывается *эндоэритроцитарными* причинами (различные аномалии эритроцита, способствующие его раннему фагоцитозу).

Патогенез и проявления внутриклеточного гемолиза. Во-первых, следует отметить, что любая гемолитическая анемия, эндо- или экзоэритроцитарного происхождения, всегда сопровождается альтерацией эритроцитарной мембраны, и, как следствие, изменяется форма, пластичность, гибкость эритроцитов с установлением гипергемолиза (рис. 31.13 и 31.14).

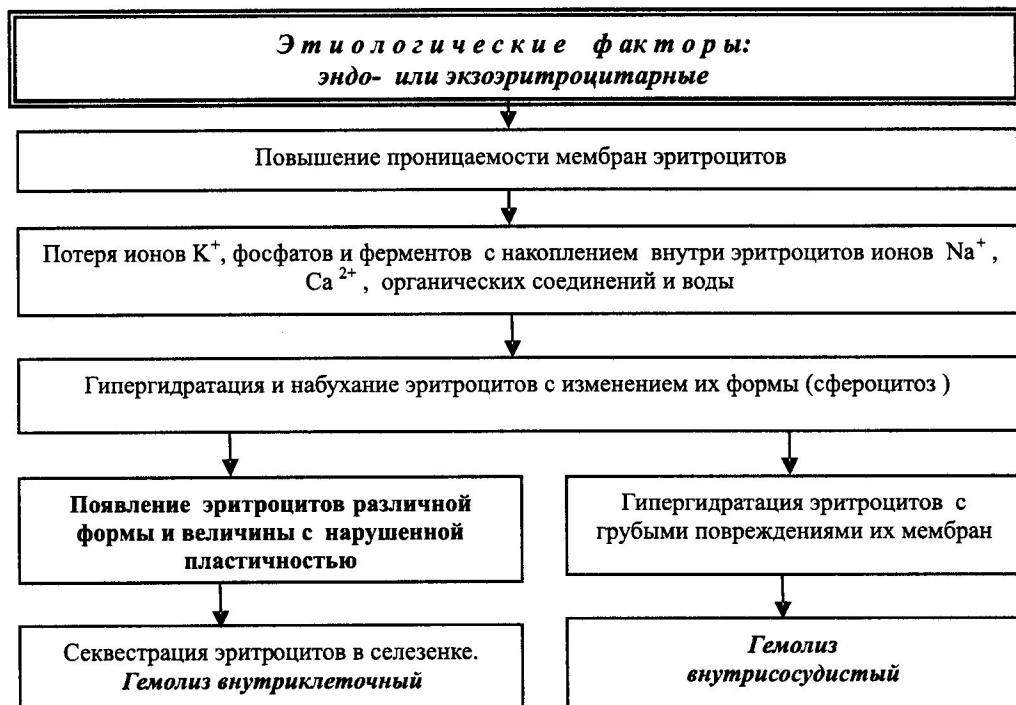


Рис. 31.14. Механизмы гипергемолиза с дефектом мембраны

Усиленный внутриклеточный гемолиз вызывается *эндоэритроцитарными* причинами и осуществляется, преимущественно, клетками системы мононуклеарных фагоцитов селезенки, печени и, как правило, встречается при большинстве наследственных гемолитических анемий (за исключением ночной пароксизмальной гемоглобинурии, при которой структурная альтерация мембраны происходит в течение жизни).

Признаки внутриклеточного гемолиза: эритрофагоцитоз, который протекает в клетках ретикулогистиоцитарной системы, эритролизис и эритро-рексис – в синусах селезенки, течение заболевания хроническое с кризами, отмечается значительное увеличение паренхиматозных органов, наблюдаются морфологические изменения эритроцитов (сфероцитоз, овалоцитоз, стоматоцитоз, дрепаноцитоз, тельца Гейнца и др.).

Захватывание эритроцитов макрофагами и внутриклеточные процессы определяют, в первую очередь, альтерацию эритроцитарной мембраны, с последующим внутриклеточным осаждением гемоглобина, катаболизацией фагоцитированных эритроцитов и гемоглобина с распадом гема и глобина, что, в целом, объясняет появление некоторых клинических и биохимических симптомов свойственных внутриклеточному гемолизу:

- увеличение в объёме селезёнки (спленомегалия);
- повышение содержания непрямого билирубина в крови (непрямая гипербилирубинемия);
- повышение содержания стеркобилина в фекалиях;
- повышение содержания уробилиноидов, выводящихся с мочой и др.

В некоторых случаях (при гипергидратации эритроцитов с грубыми повреждениями их мембран), гипергемолиз может происходить в сосудистом русле. В этих ситуациях речь идет о развитии *усиленного внутрисосудистого гемолиза*, который вызывается *экзоэритроцитарными* факторами и, как правило, встречается при *приобретенных гемолитических анемиях*.

III. Экзоэритроцитарные гемолитические анемии. Приобретенные гемолитические анемии

Приобретенными (вторичными) гемолитическими анемиями являются анемии, вызванные экзоэритроцитарными факторами способными привести к внутрисосудистому гемолизу.

Этиология и патогенез. Причинные факторы могут быть различного происхождения: физические, механические, химические, инфекционные и пр. (рис. 31.15).

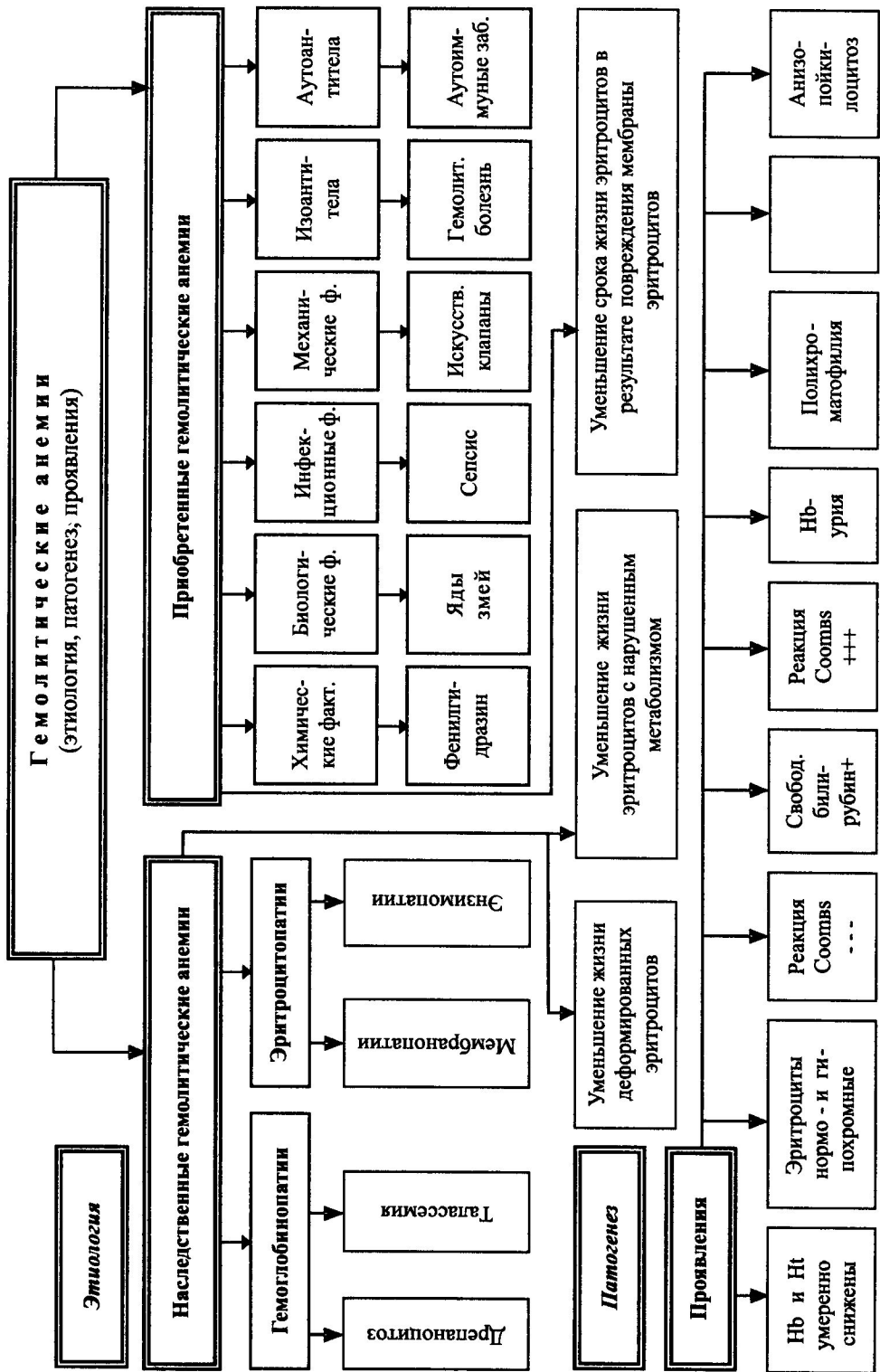


Рис. 31.15. Этиология, патогенез и проявления гемолитических анемий

Механические факторы. Признаком наличия гемолиза, вызванного механическими факторами, является появление фрагментированных эритроцитов (шизоцитов, селеноцитов, треугольной формы, в форме «яичной скорлупы» и др.), которые потеряли часть мембраны или часть цитоплазмы. Иногда эритроциты могут подвергнуться травме внутри сосуда, например, при маршевой гемоглобинурии разрушение эритроцитов может появиться вследствие стаза и длительного сдавления сосудов при мышечных сокращениях.

Механическим воздействием объясняется и гемолитический синдром при гемолитической тромботической микроангиопатической анемии, «тромботической тромбоцитопенической пурпуре», при которой возникают изменения эндотелия, который становится «шероховатым». Эритроциты из кровяного потока повреждаются механически с появлением фрагментированных эритроцитов. Также может быть объяснён и лизис эритроцитов, который наблюдается после хирургического вмешательства на сосуды (имплантация сосудистых протезов, комиссуротомии и др.). При этих обстоятельствах турбулентность кровяного потока может механически фрагментировать эритроциты. При внутрисосудистом разрушении фрагментация эритроцитов выражена. В случае уменьшения поверхности эритроцита при сохранении его объёма, непременно имеет место рост сферичности клетки. Этот повторяющийся феномен ведёт к селезёночной секвестрации эритроцитов с последующим внутриклеточным гемолизом.

Химические и медикаментозные факторы могут действовать на эритроциты посредством многих механизмов.

Некоторые химические токсические вещества имеют *прямое действие* на составляющие эритроцитарной мембраны, а гемолиз будет пропорционален дозе и длительности воздействия соответствующих токсинов. Например, *хлороформ, бензол, толуол* обладают разрушающим действием в отношении полярных групп липидных цепей; *тетрадецилсульфат* (детергент) фиксируется на цефалинах; *яд змей (кобры)* трансформирует лецитин в изолецитин; *фенилгидразин*, как и *производные анилина*, осуществляют гемолиз путём окисления гемоглобина в метгемоглобин.

Другая группа химических токсических веществ *нарушает ферментные клеточные механизмы*. Например, окисляющие средства ведут к расходованию и истощению антиоксидантных систем эритроцита, что определяет образование *метгемоглобина* и телец Гейнца.

Неорганическая медь, накопленная в эритроцитах, вызывает инактивацию некоторых ферментов гликолитического пути, окисление гемоглобина и альтерацию эритроцитарной мембраны.

Свинец нарушает синтез гемоглобина на всех трех уровнях: ингибирует синтез гема, соединение железа с протопорфирином и синтез глобина.

Инфекционные факторы в развитии гемолиза могут быть рассмотрены в случае малярии. Гемолиз при малярии смешанный: внутрисосудистый и внутриклеточный. Лизис эритроцитов внутри сосудов происходит за счёт паразитов, которые разрушают эритроциты после внутриэритроцитарного цикла. Внутриклеточный гемолиз происходит в селезёнке, где задерживаются эритроциты, поглощённые паразитами. Часть этих эритроцитов фагоцитируется, другие же подвергаются механизму «выделения» паразитов из этих эритроцитов, но их мембрана повреждена (эритроциты становятся ригидными, теряют пластичность, приобретают сферическую форму). При возвращении в селезёнку эти эритроциты задерживаются и подвергаются внутриклеточному гемолизу.

Инфекционными факторами, которые могут вызвать гемолиз посредством прямого действия на эритроциты, являются стафилококки, лейшмании, *clostridium welchii* и др., которые высвобождают токсин (лецитин С), взаимодействующий с липидами мембраны, формируя лизолецитины с исходом в гемолиз. Вирусные инфекции вызывают гемолиз посредством иммунных механизмов.

Патогенез и проявления внутрисосудистого гемолиза. Внутрисосудистый гемолиз (ВСГ) опосредован системой комплемента, которая вызывает лизис эритроцитов прямо в кровеносных сосудах. Одним из главных условий осуществления этапов активации комплемента является наличие достаточного количества его фракций на эритроците. Известно, что необходимо около 60000 молекул C3 и 25000 молекул C5, чтобы сформировать 25000 молекул C5-C9.

Активация комплемента опосредована IgM или IgG (реже). Прикрепление молекул антител к антигенам эритроцитов активирует комплемент до образования мембранатакающего комплекса с нарушением билипидного слоя мембраны эритроцитов, образованием множества перфораций в мембране. Через эти перфорации мембраны из цитоплазмы эритроцита выходят ионы калия и гемоглобин, а внутрь входят ионы натрия и вода, что приводит к набуханию и лизису клетки.

Внутрисосудистое разрушение эритроцитов ведёт к высвобождению в плазму гемоглобина (*гемоглобинемия*), который немедленно диссоциирует на димеры альфа и бета.

Свободные димеры проходят через клубочковый фильтр, будучи резорбированными эпителиальными клетками проксимальных канальцев нефрона. В этих эпителиальных клетках свободные димеры распадаются, но лишь в том случае, если железо обладает свойством быть депонированным в цитоплазме этих клеток в форме гемосидерина.

Таким образом, эпителиальные клетки, заполненные гемосидерином, в результате их десквамации в просвете проксимальных канальцев попадают

в конечную мочу – при этом в мочевом осадке определяется гемосидерин (тест на мочевой гемосидерин).

Как следствие, непрямая гипербилирубинемия и уробилинурия являются маркерами внутриклеточного и внутрисосудистого гемолиза, в то время как *гемосидерин* специфичен только для внутрисосудистого гемолиза.

Диагностическую важность имеют 3 белка плазмы, которые могут фиксировать димеры гемоглобина:

- *гаптоглобин*, специфически прикрепленный к глобину;
- *гемопексин* и *серумальбумин*, прикрепленные к гему.

Гаптоглобин – первый белок, который связывает димеры альфа и бета.

Гемопексин захватывает свободные молекулы метгема и транспортирует их в печень, где они метаболизируются. Незахваченные гемопексином метгема связываются серумальбумином, с которым образуют комплексы метгем-альбумины.

Таким образом, *снижение титра гаптоглобина и гемосидеринурия* являются самыми достоверными показателями *умеренного внутрисосудистого гемолиза* с появлением в крови гемоглобина (*гемоглобинемия*), в то время как *гемоглобинурия* является признаком очень выраженного *внутрисосудистого гемолиза*.

Гемолитические анемии, опосредованные иммунными механизмами

Иммунные гемолитические анемии являются заболеваниями, при которых обнаруживаются антитела против антигенов мембраны собственных эритроцитов. Иммунные гемолитические анемии могут быть:

А. изоиммунными и Б. аутоиммунными.

А. Изоиммунная гемолитическая анемия появляется как результат:

- а) *переливания несовместимых эритроцитов*; при этом гемолиз определен антителами реципиента против антигенов, прикрепленных к эритроцитам донора;
- б) *гемолитическая болезнь новорожденных* – врожденная гемолитическая анемия, в основе которой лежит иммунологический конфликт, возникший по причине несовместимости эритроцитарных антигенов плода и матери.

Этиология. Главными поражающими факторами являются антиэритроцитарные антитела. Для эритроцитов человека известны более 100 антигенов (изоантигенов), объединенных в несколько групп.

Различаем 4 варианта антител (Аг) анти-Rh:

- 1) *полные антитела (агглютинины)* – являются IgM, которые агглютинируют эритроциты в физиологической сыворотке;

- 2) *неполные антитела (неагглютинины)* – являются IgG, которые агглютинируют эритроциты в макромолекулярных (коллоидных) растворах;
- 3) *неполные антитела, выявленные с помощью теста Coombs* после обработки эритроцитов трипсином;
- 4) *неполные антитела, выявленные после обработки эритроцитов папаином.*

Патогенез. В большинстве случаев, антитела анти-Rh, проникшие в организм плода, являются неполными Ат, выявляемые с помощью теста Coombs.

В случае непродолжительного воздействия антиэритроцитарных антител разрушение эритроцитов опосредовано системой комплемента с последующим фагоцитированием фрагментов и внутриклеточным гемолизом в селезёнке.

При длительном воздействии антиэритроцитарных антител, эти неполные антитела, прикреплённые к поверхности эритроцитов, ведут к серьёзным нарушениям проницаемости эритроцитарной мембраны с изменением метаболизма в эритроците. Происходит ингибция ферментных эритроцитарных систем – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и пируваткиназы, снижение концентрации АТФ, снижение рН внутриэритроцитарной среды как результат накопления пировиноградной и молочной кислот и др. Эти биохимические изменения ведут к повышению внутриэритроцитарной осмолярности, набуханию и внутрисосудистому лизису эритроцитов. Устанавливается так называемая «отечная клиническая форма гемолитической болезни новорожденных», характеризующаяся *внутрисосудистым гипергемолизом, гемоглобинемией и гемосидерозом* в эпителиальных клетках печени и почек.

Основным звеном патогенеза гемолитической болезни является накопление в организме новорожденного значительного количества билирубина в результате разрушения эритроцитов.

Ядерная желтуха (окрашивание билирубином продолговатого мозга, серых ядер) является тяжелейшим осложнением гемолитической болезни.

Расщепление гемоглобина в РГС начинается разрывом альфа-метиновой связи порфиринового кольца под влиянием фермента *гемоксигеназы* и превращением его в *вердоглобин*. Далее, от вердоглобина отщепляются железо, глобин и образуется *биливердин*, превращающийся под влиянием *биливердинредуктазы* в свободный билирубин.

Неконъюгированный (свободный) билирубин нерастворим в воде, а в плазме крови связан с альбуминами. Однако, при присоединении двух атомов водорода, неконъюгированный билирубин приобретает узловую структуру и активно адгезирует к фосфолипидам клеточных мембран, что обуславливает

его токсичность. При этом большое значение в возникновении билирубиновой энцефалопатии имеет состояние проницаемости гематоэнцефалического, гематоликворного и энцефалоликворного барьеров.

Кроме того, при тяжелых формах гемолитической болезни у новорожденных детей отмечается дефицит билирубинсвязывающей способности альбумина, снижена концентрация в цитоплазме гепатоцитов транспортных белков У и Z, имеет место повышение активности гликолитических ферментов и накопление метаболитов глюкозы – лактата и пирувата, что обуславливает значительный лактат-ацидоз, дистрофические и электролитические нарушения в миокарде, изменения свертывающей системы крови, что предрасполагает к геморрагическому синдрому.

В наиболее тяжелых случаях может возникнуть синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания с выраженной кровоточивостью, гематурией, легочным кровотечением и прогрессированием желтушного синдрома как результат интенсивного гемолиза с накоплением в крови большого количества неконъюгированного билирубина.

В патогенезе отечной формы гемолитической болезни первичная роль принадлежит клеточной гиперчувствительности, обусловленной взаимодействием sensibilizированных Т-лимфоцитов матери с эритроцитарными антигенами плода (См. «Аллергические реакции IV типа», том. 1).

Б. Аутоиммунные гемолитические анемии

Аутоиммунные гемолитические анемии – это группа заболеваний, при которых форменные элементы крови или костного мозга разрушаются антителами или sensibilizированными лимфоцитами, направленными против собственных неизмененных антигенов.

В патогенезе этих анемий есть общий элемент – наличие слоя иммуноглобулина на мембране эритроцитов; более того, эти эритроциты легко подвергаются действию комплемента, активированного иммунным комплексом, что ведёт к изменению пластичности эритроцитов, их секвестрации и внутриклеточному гемолизу.

Л.И. Идельсон подразделил аутоиммунные гемолитические анемии на 4 группы: *изоиммунные, трансиммунные, гетероиммунные и аутоиммунные.*

Об *изоиммунной* гемолитической анемии следует говорить в тех случаях, когда перелиты несовместимые эритроциты, и клетки донора разрушаются антителами, имеющимися у реципиента и направленными против антигенов донора, а также в случаях антигенной несовместимости между клетками матери и плода.

Под *трансиммунными* гемолитическими анемиями понимают такие, при которых в кровь плода через плаценту проникают антитела, вырабатываемые в организме матери, страдающей аутоиммунной гемолитической

анемией, направленные против собственного антигена матери, общего с антигеном ребенка.

К *гетероиммунным* гемолитическим анемиям относят те анемии, при которых антитела направлены против чужого антигена, фиксированного на собственных клетках, разрушаемых под влиянием антител. Например, антитела могут быть направлены против лекарств, фиксированных на поверхности эритроцитов. Цитолиз может произойти также в тех случаях, когда антитела направлены против вируса, фиксированного на поверхности эритроцитов после острой инфекции. О гетероиммунных гемолитических анемиях следует говорить также и в тех случаях, когда под влиянием вируса или какого-либо другого фактора происходит изменение структуры антигена и иммунная система вырабатывает антитела на измененный, фактически чужой антиген.

И только в случаях, когда антитела направлены против собственного неизмененного антигена, следует диагностировать *аутоиммунную* гемолитическую анемию.

Этот тип реакций назван аутоиммунным, а антитела – аутоантителами.

Приобретенные аутоиммунные гемолитические анемии, согласно иммуносерологическим принципам, могут быть:

- 1) *аутоиммунные гемолитические анемии с неполными тепловыми агглютинидами;*
- 2) *аутоиммунные гемолитические анемии с тепловыми гемолизинами;*
- 3) *аутоиммунные гемолитические анемии с полными холодowymi агглютинидами.*

1) Аутоиммунные гемолитические анемии с неполными тепловыми агглютинидами. Эта разновидность анемии встречается наиболее часто. Неполные тепловые агглютинины являются самым частым вариантом антител способных вызвать развитие аутоиммунных гемолитических анемий. Этими антителами являются IgG, реже класс IgM и IgA.

Для фиксации этих антител к мембране эритроцитов необязательно наличие фракций C3 и C4 комплемента. Прямое действие аутоантител на эритроцитарные мембраны ведет к дезорганизации её фосфолипидно-белковой структуры с селективными нарушениями транспорта ионов натрия и калия, а результатом будет изменение формы эритроцита, изменение соотношения между его объёмом и поверхностью. Это ведёт к снижению эластичности, пластичности эритроцитов, их задержке в селезёнке, фагоцитозу и внутриклеточному лизису.

2) Аутоиммунные гемолитические анемии с тепловыми гемолизинами. Встречаются значительно реже по сравнению с первой формой ау-

тоиммунной анемии. Клинически этой форме присущи признаки внутрисосудистого гемолиза.

Тепловые гемолизины – это иммуноглобулины (IgG), которые реагируют с антигенами при температуре тела (37°C). Тепловые гемолизины вызывают гемолиз эритроцитов как донора, так и реципиента.

Реакция между эритроцитарными аутоантигенами и гемолизинами характеризуется разрушением эритроцитов (*гемолизом*) внутри сосуда с *гемоглобинемией, гемоглобинурией, гипербилирубинемией (свободная фракция) и гемосидеринурией.*

Следует отметить, что антитела (Аг) типа IgG выявляются с помощью прямого теста Coombs, что свидетельствует о наличии на поверхности эритроцитов антиэритроцитарных аутоантител.

Свободные антитела в сыворотке обнаруживаются тестом непрямым методом Coombs после фиксации антител на чужеродных эритроцитах. Эти антитела активны при температуре тела, они не вызывают гемолиза, поскольку не фиксируют комплемент, в связи с чем были названы *неполными или блокирующими антителами.*

Гемолитические анемии этой группы могут сопровождать различные аутоиммунные поражения (например, коллагенозы, узелковый периартериит, системную красную волчанку и др.), различные формы рака, бронхоэктазии, хронические гепатиты и др.

3) Приобретенные аутоиммунные анемии с полными холодовыми агглютининами

По типу, специфике и способу действия аутоантител, которые вызывают эти анемии, различаем две нозологические единицы: *болезнь с холодовыми агглютининами и пароксизмальную холодовую гемоглобинурию.*

Болезнь с холодовыми агглютининами аутоантителами класса IgM. Активные на холоде антитела ведут себя *in vitro* и *in vivo* как агглютинины и действуют в температурных пределах ниже температуры тела (32°C). Эти антитела обладают способностью фиксировать и активировать комплемент на поверхности эритроцита. Активность прекращается на этапе компонента С3в, который определяет внутриклеточный гемолиз путём прикрепления и фагоцитирования эритроцитов на уровне печеночных макрофагов – клетки Kupffer.

Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия вызвана бифазными ауто-Аг «Donath-Landsteiner», представленными Аг класса IgG, которые прикрепляются к антигенам (Аг) эритроцитов при пониженных температурах вместе с комплементом. Комплемент активируется на поверхности эритроцитов до конечного этапа с образованием компонентов С5-С9, вызывая *in vitro* и *in vivo* *внутрисосудистый гемолиз.*

Гемолитический синдром при гиперспленомегалии

Гемолитический синдром часто встречается у больных с гиперспленомегалией. Гиперспленизм является синдромом, патогенетически характеризующимся гипер- или чаще дисфункцией селезёнки. Поэтому нельзя считать его анатомо-клинической нозологической единицей.

Понятие гиперспленизма понимается по-разному. Например, хирурги считают, что гиперспленизм является синонимом портальной гипертензии, аргументируя это накоплением форменных элементов крови в портальной вене. Другие исследователи отождествляют гиперспленизм с повышением функции секвестрации крови в селезёнке.

С патогенетической точки зрения более правильной считается интегративная концепция, которая включает как варианты клинических проявлений, так и дисфункции селезёнки. Известно, что селезёнка работает как селективный фильтр, который распознает эритроциты с качественными нарушениями созревания, эритроциты с альтерациями или же старые. При патологических состояниях селективная функция селезёнки может быть нарушена, что ведёт к потере способности узнавать поврежденные эритроциты с секвестрацией на уровне селезёнки также и нормальных эритроцитов.

Известно, что эритроциты, нагруженные неполными антителами и нефиксирующими комплемент, секвестрируются в селезёнке, а антитела, фиксирующие комплемент и холодовые агглютинины, благоприятствуют секвестрации эритроцитов в печени. Микросфероциты задерживаются в селезёнке, дрепаноциты в печени, а лизис эритроцитов с серьёзными повреждениями мембраны происходит внутрисосудисто.

Следовательно, воздействие селезёнки на эритроциты проявляется гипер- и дисспленизмом. Например, чрезмерный гемолиз при гемолитических анемиях благоприятствует увеличению и гиперактивности ретикуло-гистиоцитарных элементов, которые, в свою очередь, обуславливают селекцию и секвестрацию эритроцитов. Иногда первичное нарушение происходит на уровне селезёночной мезенхимы, которая синтезирует иммуноглобулины. Эти факторы влияют на эритроциты, подготавливая их к преждевременной деструкции. Такие гемолитические синдромы встречаются при хроническом миелолоейкозе с спленомегалией, при портальной гипертензии, селезёночном саркоидозе и др.

IV. Анемии вследствие кровопотерь

Кровопотеря – состояние, развивающееся в результате *кровотечения* – выхода большого количества крови из сосудистого русла во внешнюю среду (*внешнее кровотечение*) или в полости организма (*внутреннее, полостное кровотечение*). Скопление крови в плевральной полости называется

гемоторакс, в полости перикарда – *гемоперикардиум*, в брюшной полости – *гемоперитонеум*, в полости сустава – *гемартроз*. Если имеет место очаговое или диффузное пропитывание кровью тканей (органов, подкожной клетчатки), то говорят о *кровоизлиянии*. Если скопление крови происходит локально, и оно ограничено тканями, то речь идет о *гематоме*.

Причины, вызывающие кровотечения, различны: а) повреждение сосудистой стенки вследствие травмы, хирургического вмешательства и пр.; б) повышение проницаемости микрососудов, например, при гиповитаминозе С, лучевой болезни; в) понижение свертываемости крови и др.

Патогенез кровотечений, особенно острых, включает различные процессы, образующие причинно-следственную цепь, включающую как патологические процессы, так и физиологические реакции организма, проявляющиеся множеством клинических симптомов.

После острого кровотечения с большой потерей крови происходит резкое падение артериального давления – *коллапс*, что, в свою очередь, включает целый ряд патологических процессов, более важных, чем потеря эритроцитов (*анемия*). Вначале кровопотеря не вызывает выраженных изменений состава периферической крови, однако в результате гиповолемии и смешанной гипоксии, появившейся при остром кровотечении, организм отвечает целым рядом компенсаторных реакций.

Сердечно-сосудистая компенсация начинается с первых секунд кровотечения с включением сердечно-сосудистых компенсаторных реакций, направленных на интенсификацию сердечной деятельности и изменение тонуса и калибра артериол. Стимуляция сердечной деятельности вызывается смешанной гипоксией, которая ведёт к активации симпатикоадреналовой системы, благодаря чему появляется тахикардия, направленная на поддержание минутного объема кровообращения. Снижение парциального давления кислорода в крови ведёт к возбуждению дыхательного центра, вызывая глубокое и учащенное дыхание. Накопление в избытке вазоактивных метаболитов, таких как аденозин, простаглицлины, кинины, ведёт к дилляции микроциркуляторных сосудов (*артериол*) в жизненно-важных органах – в головном мозге и сердце, увеличивая таким образом приток крови к ним. Одновременно происходит констрикция артериальных сосудов подкожно-жировой клетчатки, почек, органов брюшной полости и мышц, благодаря чему происходит восстановление адекватного соотношения между объемом циркулирующей крови и емкостью сосудистого русла, поддерживая, таким образом, необходимый уровень центральной гемодинамики на начальной стадии кровотечения.

Гидремическая компенсация. Снижение ОЦК ведёт к *гидропении*, а это, в свою очередь, активизирует систему ренин-ангиотензин-альдостерон с *гиперосмией* и возбуждением гипоталамических осморцепторов и стиму-

лящей секреции АДГ, с включением компенсаторных антидиуретических механизмов, направленных на восстановление волемии.

Известно, что антидиуретический гормон (АДГ) сберегает для организма воду, а альдостерон – ионы натрия посредством многих механизмов:

- 1) во-первых, АДГ усиливает реабсорбцию воды в дистальных и собирательных канальцах посредством повышения проницаемости апикальной мембраны эпителиоцитов. Механизм перемещения воды из просвета дистальных канальцев в интерстициальное пространство состоит в том, что АДГ с участием аденилциклазы и ц-АМФ стимулирует синтез белка, ответственного за формирование каналов для воды (*аквапорина-2*) в апикальной мембране клеток канальцев;
- 2) во-вторых, АДГ сужает просвет афферентной артериолы с уменьшением клубочковой фильтрации;
- 3) в-третьих, гиповолемия ведет к снижению почечного артериального кровотока и развитию *ишемии*, которая, в свою очередь, приводит к активации системы ренин-ангиотензин-альдостерон, реализуя активную реабсорбцию ионов натрия из первичной мочи с установлением гиперосмолярности плазмы, что стимулирует секрецию АДГ. Таким образом, патогенетическая цепь гидрической компенсации при остром кровотечении (на 2–3 день после кровотечения) проявляется восстановлением ОЦК с установлением олигоцитемической нормоволемии.

Белковая компенсация. В фазе гидрической компенсации кровопотери ОЦК восстанавливается также и за счёт интерстициальной жидкости. При этом содержание белков в периферической крови снижается, что ведёт к усилению синтеза протеинов в печени.

Костно-мозговая компенсация. Смешанная гипоксия, появившаяся при остром кровотечении, стимулирует синтез эритропоэтина в различных клетках нефрона, в печени и селезёнке с усилением пролиферации и созревания гематopoэтических клеток, особенно эритроцитов (*усиление эритропоэза*).

Острая постгеморрагическая анемия появляется вследствие потери большого количества крови как результат травм, хирургических вмешательств, сопровождаемых нарушением целостности стенок кровеносных сосудов, и характеризуется взаимозависимым комплексом патологических и компенсаторных реакций организма.

В первые 24 часа острой постгеморрагической анемии развивается нормоцитемическая гиповолемия. Цветовой показатель и уровень гемоглобина в единице объёма крови остаётся в пределах нормальных значений, поскольку происходит пропорциональная потеря плазмы и форменных элементов крови.

На 2-й–3-й день после острого кровотечения снижается число эритроцитов в единице объёма крови, содержание в крови гемоглобина, а также и гематокрит. Цветовой показатель остаётся неизменным, поскольку в периферической крови циркулируют зрелые эритроциты, выбрасываемые из резервов.

На 4-й день после острого кровотечения устанавливается эритроцитопения, с уменьшением цветового показателя ниже 0,85, в периферической крови появляется гипохромные эритроциты (*гипохромия*), отражая преобладание процесса пролиферации эритроцитов над синтезом гемоглобина.

На 6-й день после острого кровотечения в периферической крови констатируется повышение числа *полихроматофильных эритроцитов*, ретикулоцитов (*ретикулоцитоз*), метамиелоцитов и палочкоядерных нейтрофильных лейкоцитов, что свидетельствует о *костно-мозговой компенсации*.

Предполагается, что потерянные эритроциты могут быть восстановлены костным мозгом за 30–35 дней.

Патогенетическими принципами коррекции при острой постгеморрагической анемии являются:

- 1) остановка кровотечения;
- 2) восстановление ОЦК;
- 3) восстановление эритроцитарной массы.

Хроническая постгеморрагическая анемия является результатом незначительных, но рецидивирующих кровотечений. Наблюдается при желудочных или дуоденальных язвах, в целом ряде поражений, таких как кишечные полипы, дисменорея, геморрой и др. В этих ситуациях организм теряет большое количество железа, которое не может быть восполнено с пищей. В начальной стадии анемия компенсирована, но в дальнейшем, если кровотечения продолжают, резервы железа в организме расходуются, что ведёт к появлению железодефицитной анемии со всеми клиническими и гематологическими признаками.

Основным звеном в патогенезе хронической постгеморрагической анемии является нарушение синтеза гемоглобина как результат дефицита железа в организме.

Дефицит железа способствует не только нарушению синтеза гемоглобина, но и нарушению синтеза некоторых ферментов (*каталазы, глутатионпероксидазы эритроцитов*), а также синтез цитохромов и миоглобина. Недостаток этих энзимов ведёт к появлению гемической и клеточной гипоксии, проявляющиеся атрофическими и дистрофическими процессами (*см. Железодефицитные анемии*).

31.3. Типические патологические процессы и реактивные изменения в системе лейкоцитов

Лейкоциты являются клетками крови, участвующими в процессах защиты организма. У взрослых нормальное количество лейкоцитов в периферической крови достигает около 6000–8000 лейкоцитов в 1 мкл, в крови новорожденных 12 000–20 000 лейкоцитов в 1 мкл, а у грудных детей – 9000–12 000 лейкоцитов в 1 мкл.

Усиление лейкопоза реактивного характера или опухолевой природы приводит к появлению качественных и количественных изменений лейкоцитов периферической крови.

31.3.1. Качественные изменения лейкоцитов

В периферической крови могут присутствовать лейкоциты со следующими качественными изменениями:

- *наличие в периферической крови незрелых клеток на различных этапах дифференцировки (миелобластов, промиелоцитов, миелоцитов, лимфобластов, моноцитобластов и др.), которые в норме в мазке крови не определяются;*
- *вакуолизация цитоплазмы и (реже) ядра нейтрофильных лейкоцитов – это характерный признак тяжелой дегенерации клетки, которая возникает при септицемии, лучевой болезни, абсцессах и др.;*
- *токсическая грануляция нейтрофилов, обусловленная коагуляцией лейкоцитарных белков; устанавливается в мазке крови в случае инфекций и интоксикаций;*
- *появление гигантских нейтрофилов с гиперсегментированными ядрами также представляет собой характерный признак дегенеративного процесса; они определяются в мазке крови при пернициозной анемии, лучевой болезни и др.;*
- *гипохроматоз – утрата способности ядра нормально окрашиваться;*
- *наличие нейтрофилов, лишенных межсегментарных филаментов с пикнотическими ядрами;*
- *наличие нейтрофилов с выраженным пикнозом ядра – это дегенеративный признак, характеризующийся конденсацией структуры хроматина ядер и уменьшением в объеме ядерной субстанции или даже клетки;*
- *наличие нейтрофилов с базофильной зернистостью в цитоплазме;*
- *лейкоцитарный анизоцитоз – характерный, в особенности, для нейтрофилий и определяемый в мазке крови при тяжелом токсикозе, септицемиях, туберкулезе, пернициозной анемии и др.*

Также в мазке крови могут быть определены и различные структурные аномалии лейкоцитов:

- *аномалия Alder*, характеризующаяся наличием крупной и многочисленной азурофильной зернистости в нейтрофилах, эозинофилах и базофилах;
- *ядерная аномалия Pelgher*, характеризующаяся наличием зрелых нейтрофилов с несегментированным с ядром в форме боба, эллипса и др.; такая гипосегментация является следствием генетического дефекта фермента, ответственного за нормальную дифференцировку лейкоцитарного ядра;
- *наличие так называемого LE-феномена*, который представляют собой сочетание а) гематоксилиновых телец, б) так называемых “розеток” и с) клеток-LE;
- *клетки-LE* являются ничем иным как фагоцитом, чаще всего нейтрофилом, реже эозинофилом или моноцитом, а иногда макрофагом лимфоцитарной природы, который содержит одно гомогенное гематоксилиновое тельце;
- *гематоксилиновые тельца* представляют собой круглые ядерные образования, имеющие размеры лейкоцита гомогенной консистенции;
- *так называемая “розетка”* представляет собой круг, образованный лейкоцитами, прикрепленными к гематоксилиновому тельцу. Все это является характерными признаками аутоиммунного поражения (системная красная волчанка, склеродермия, дерматомиозиты, ревматоидные артриты, агрессивные гепатиты, цирроз и др.)

31.3.2. Количественные изменения лейкоцитов

Количественные изменения лейкоцитов проявляются *лейкоцитозами* и *лейкопениями*.

31.3.2.1. Лейкоцитозы

Лейкоцитозы представляют собой увеличение количества лейкоцитов в единице объема крови свыше максимально допустимых нормальных значений (9.000 лейкоцитов в 1 мкл).

Лейкоцитоз возникает как транзиторная реакция гематопозитической системы при действии различных этиологических факторов: физических, химических, биологических. Различаем физиологические и патологические лейкоцитозы.

Физиологические лейкоцитозы возникают в физиологических условиях, например, у новорожденных, беременных, после тяжелого физического труда и др.

Патологические лейкоцитозы могут быть *инфекционной природы* (например, при менингите, скарлатине, пневмониях и др.), *воспалительной* – при различных воспалительных заболеваниях, *экзогенной токсической* – при интоксикациях бензолом, анилином, *эндогенной токсической* – при уремиях, диабетической коме и др., *постгеморрагической* – возникающей после острого кровотечения.

Патогенез. Лейкоцитоз может развиваться посредством следующих патогенетических механизмов:

- 1) *лейкоцитоз вследствие усиления лейкоцитопоза* с выходом лейкоцитов в сосудистое русло в результате активации тканевого гранулопозина, индукторных факторов, которые ускоряют выход лейкоцитов в кровотоки или в результате снижения синтеза некоторых ингибирующих факторов, которые блокируют митоз на уровне миелоцитов. В этих ситуациях растет как число пролиферативных клеток, так и число дифференцированных клеток, а лейкоцитоз в таком случае называется *регенераторным, абсолютным лейкоцитозом*;
- 2) *лейкоцитоз путем бластоматозной активации лейкоцитопоза* возникает в случае действия канцерогенных факторов с развитием лейкоза; лейкоцитоз в этом случае является лишь следствием увеличения количества как лейкоцитов, которые размножаются нормальным путем, так и бластных клеток с выходом последних в периферическую кровь;
- 3) *лейкоцитоз в результате перераспределения лейкоцитов* в сосудистом русле возникает транзиторно и не сопровождается усилением лейкоцитопоза и увеличением числа незрелых лейкоцитов; иногда определяется локальное увеличение числа лейкоцитов, например, в микрососудах легких, кишечника, печени в случае травматического и анафилактического шока;
- 4) *лейкоцитоз в результате гемоконцентрации* представляет собой следствие дегидратации организма, возникающей, например, при диарее, неконтролируемой рвоте, полиурии и др.

В зависимости от вида лейкоцитов, за счет которых преимущественно имеет место увеличение общего количества лейкоцитов, выделяют: *нейтрофильные, эозинофильные, базофильные, лимфоцитарные и моноцитарные лейкоцитозы* (рис. 31.16).

Нейтрофильные лейкоцитозы (нейтрофилия) – это увеличение количества нейтрофилов в периферической крови в абсолютных цифрах свыше максимально допустимого нормального значения (6000–6500 лейкоцитов в 1 мкл), а в лейкограмме нейтрофилы составляют свыше 65% от общего количества лейкоцитов.

Нейтрофилия возникает при интоксикациях эндогенной природы, острых воспалительных процессах, гипоксии, инфаркте миокарда, пневмонии, скарлатине, дифтерии и др.



Рис. 31.16. Классификация лейкоцитозов

Механизм возникновения нейтрофилии объясняется действием различных этиологических факторов, которые обуславливают усиление синтеза лейкопоэтинов, а в результате происходит реактивная гиперплазия клеток гранулоцитарной серии с усилением процессов дифференцировки и созревания гранулоцитарных клеток и выходом нейтрофильных гранулоцитов из костно-мозговых депо в периферическую кровь.

Интенсивная пролиферация приводит к увеличению количества метамиелоцитов и палочкоядерных нейтрофилов в периферической крови. В связи с этим особое значение имеют ядерные сдвиги “влево” и “вправо” характерные для нейтрофильного лейкоцитоза.

Увеличение количества незрелых, промежуточных нейтрофилов (миелоцитов, метамиелоцитов и палочкоядерных нейтрофилов) в периферической крови считается ядерным сдвигом “влево”, а увеличение количества сегментоядерных и полисегментоядерных нейтрофилов носит название ядерного сдвига “вправо”.

Нейтрофильный лейкоцитоз с умеренным ядерным сдвигом “влево” гипорегенеративного типа характеризуется умеренным лейкоцитозом (12 000–15 000 лейкоцитов в 1 мкл), с одновременным увеличением

процента палочкоядерных нейтрофилов в лейкоцитарной формуле (более 5–6%); возникает, например, при воспалительных процессах.

Нейтрофильный лейкоцитоз с выраженным ядерным сдвигом “влево” регенеративного типа характеризуется выраженным лейкоцитозом (15 000–18 000 лейкоцитов в 1 мкл крови), увеличением в лейкоцитарной формуле процента палочкоядерных нейтрофилов (более 6–8%) и метамиелоцитов (более 2–4%); возникает при гнойных воспалительных процессах.

Нейтрофильный лейкоцитоз с очень выраженным ядерным сдвигом “влево” гиперрегенеративного типа характеризуется выраженным ростом общего числа лейкоцитов (30 000–40 000 в 1 мкл). В лейкоцитарной формуле палочкоядерные нейтрофилы составляют более 6–8%, метамиелоцитов – более 2–4% и миелоцитов 2–3%; более того, в мазке крови определяется токсическая грануляция цитоплазмы нейтрофилов. Такой тип называется *лейкемоидной реакцией миелоидного ряда*.

Лейкемоидные реакции характеризуются значительным увеличением как общего количества лейкоцитов, так и числа незрелых форм лейкоцитов (*промиелоцитов, миелоцитов*). Лейкемоидные реакции схожи с изменениями, возникающими при лейкозах, но, в отличие от последних, они исчезают после устранения этиологического фактора.

Этиология. Лейкемоидная реакция миелоидного ряда возникает под действием вирусов, микроорганизмов, биологически активных веществ, высвобождающихся при иммунных или аллергических реакциях. Чаще лейкемоидная реакция миелоидного ряда возникает при инфекционных болезнях, паразитарных инвазиях, септицемии, ревматизме, тяжелых интоксикациях, представляя собой лишь гематологический симптом данных патологий.

Механизм развития может быть объяснен возникновением очага реактивной гиперплазии в лейкопоэтической ткани со стимуляцией лейкопоэза, вследствие увеличения синтеза лейкопоэтина либо уменьшения синтеза факторов, ингибирующих пролиферацию.

Различают несколько типов лейкемоидных реакций.

Лейкемоидная реакция гранулоцитарного ряда встречается чаще при септицемии, туберкулезе, скарлатине, дифтерии, пневмонии, гнойных процессах, коллагенозах и др.

Соответственно типу клеток, которые поступают в периферическую кровь, различают лейкемоидные реакции *промиелоцитарные, миелоцитарные и лимфоцитарные*.

Лейкемоидная реакция эозинофильного типа встречается при аллергических болезнях, псориазе, аскаридозе, иммунных и аутоиммунных заболеваниях – состояниях, когда в периферической крови циркулирует боль-

шое количество гистамина, других биологически активных веществ, что приводит к усилению продукции стимуляторов эозинофилопоэза.

Лейкемоидная реакция моноцитарного типа встречается при хронических болезнях: туберкулезе, сифилисе, пиелонефрите и др.

Лейкемоидная реакция лимфоцитарного типа встречается при инфекционном мононуклеозе, агрессивном хроническом гепатите, коллагенозах.

Следует отметить, что лейкемоидные реакции не нуждаются в специальном лечении, поскольку изменения в периферической крови исчезают после лечения соответствующего заболевания.

Нейтрофильный лейкоцитоз с ядерным сдвигом “влево” регенеративно-дегенеративного типа характеризуется умеренным ростом количества палочкоядерных нейтрофилов, метамиелоцитов и наличием миелоцитов.

Общее количество лейкоцитов увеличено, а количество зрелых нейтрофилов – снижено. В мазке крови определяется ядерный пикноз, вакуолизация цитоплазмы, токсическая грануляция.

Подобный лейкоцитоз определяется при тяжелых интоксикациях.

Нейтрофильный лейкоцитоз с ядерным сдвигом “вправо” дегенеративного типа характеризуется отсутствием или значительным снижением молодых нейтрофилов (метамиелоцитов и палочкоядерных нейтрофилов), ассоциированным с наличием в мазке крови большого количества зрелых и гигантских нейтрофилов.

В нейтрофилах определяется вакуолизация цитоплазмы и гиперсегментация ядер (5–6 и более сегментов), что отражает снижение активности костного мозга, будучи одновременно характерным гематологическим признаком пернициозной анемии, лучевой болезни и других патологий с дегенеративным характером.

Следовательно, нейтрофильные лейкоцитозы отражают микробную этиологию патологии, а при тяжелых интоксикациях свидетельствуют о степени деструктивных изменений.

Эозинофильный лейкоцитоз (эозинофилия) представляет собой увеличение абсолютного числа эозинофилов более 700 в 1 мкл крови.

Эозинофилия – это специфическая реакция организма на проникновение гетерогенных белков, которая ограничивает повреждения, вызванные иммунными комплексами. Например, гистаминаза, выделяемая эозинофилами, расщепляет гистамин, фосфолипаза D – тромбоцитарноактивирующий фактор, арилсульфаза B – медленно действующее вещество анафилаксии.

Самые активные химиотактические факторы для эозинофилов – это комплексы антиген-антитело. Химиотактическим действием обладают также протеолитические ферменты, фибрин и гистамин. Эозинофилы действуют аналогично нейтрофилам при стимуляции фрагментами комплемента C5, C6, C7, а также IgG₁.

Следовательно, эозинофилия отражает аллергическую гиперреактивность, и выявляется, как правило, при аллергических болезнях, паразитарных инвазиях, коллагенозах, недостаточности надпочечников, инфаркте миокарда (период выздоровления), алиментарной аллергии, хроническом миелоидном лейкозе, при назначении антибиотиков, сульфаниламидов и др.

Базофильный лейкоцитоз (базофилия) представляет собой увеличение абсолютного количества базофилов в крови более 150 в 1 мкл. Базофилия сопровождается, как правило, повышенный уровень IgE; встречается при хроническом миелоидном лейкозе, полицитемии, пернициозной анемии, гипотиреозе, сахарном диабете, остром гепатите (желтушный период) и др.

Уменьшение количества базофилов в периферической крови отмечается в стрессовых состояниях, гипертиреозах, при назначении кортикостероидов.

Лимфоцитоз представляет собой увеличение абсолютного количества лимфоцитов свыше максимальных нормальных значений – 3 200 в 1 мкл (абсолютный лимфоцитоз).

Первичный абсолютный лимфоцитоз постоянно встречается при опухолевых изменениях лимфоидной серии – хроническом лимфоидном лейкозе, неходжкинских и ходжкинских лимфомах, при которых, наряду с количественными изменениями лимфоцитов, встречаются и клеточный атипизм последних.

Вторичный абсолютный лимфоцитоз (реактивный) может встречаться при вирусных инфекциях (например, инфекционном мононуклеозе, коклюше), при которых лимфоцитоз ассоциирован с моноцитозом. Подобный реактивный умеренный лимфоцитоз наблюдается и при других острых инфекционных болезнях (например, эпидемическом паротите, ветрянке, краснухе, кори и др.), при хронических инфекционных болезнях (туберкулезе, токсоплазмозе, бруцеллезе, сифилисе и др.), при некоторых нарушениях метаболизма (рахит, гипертиреоз).

Увеличение или уменьшение абсолютного содержания какого-либо вида лейкоцитов в 1 мкл крови называют соответственно абсолютным лейкоцитозом или абсолютной лейкопенией. Увеличение или уменьшение процентного содержания того или иного вида лейкоцитов в лейкоцитарной формуле, но без соответствующих изменений абсолютного содержания лейкоцитов носит название относительного лейкоцитоза или относительной лейкопении.

Таким образом «относительный лимфоцитоз» (мнимый) наблюдается тогда, когда общее количество лейкоцитов ниже нормальных значений (нейтропения, агранулоцитоз). При этом процент лимфоцитов в лейкоцитарной формуле увеличивается за счет уменьшения процентного содержания других лейкоцитов, например нейтрофилов. Абсолютное количество лимфоцитов в таких случаях не превышает 3000 в 1 мкл. Относительный

лимфоцитоз встречается при вирусных заболеваниях, брюшном тифе и др. и отражает угнетение гранулопоэза.

Моноцитоз представляет собой увеличение абсолютного количества моноцитов более 800 в 1 мкл. Моноцитоз часто встречается при различных специфических опухолях (моноцитарные и миеломоноцитарные лейкемии), при хронических миелопролиферативных заболеваниях (эссенциальная тромбоцитопения, полицитемия, миелоидная метаплазия и др.)

Как правило, моноцитоз отражает состояние, при котором стимулирована костно-мозговая продукция моноцитов. Например, эндотоксины, опухолевые антигены и иммунные комплексы могут стимулировать лимфоциты Т и/или макрофаги с образованием колониестимулирующего фактора (КСФ), который способствует дифференциации моноцитов из костно-мозговых предшественников. Подобный механизм объясняет развитие моноцитоза, который сопровождает инфекционные болезни.

Моноцитоз встречается при гранулематозных инфекциях (туберкулез, гистоплазмоз), листериозе, сыпном тифе, паратифе, сифилисе, грибковых инфекциях, паразитарных инвазиях и др., при которых моноциты вовлечены в процесс фагоцитоза.

Умеренный моноцитоз устанавливается у пациентов с системной красной волчанкой, также при некоторых заболеваниях желудочно-кишечного тракта и печени (язвенный колит, региональный энтерит, гранулематозный колит, цирроз и др.).

Моноцитоз является признаком выздоровления после острых инфекций, при хронических нейтропениях, при агранулоцитозе, аутоиммунных гемолитических анемиях, в которых эритроциты, загруженные антителами, разрушаются макрофагами селезенки; в крови наблюдаются моноциты с фагоцитированными эритроцитами.

31.3.2.2. Лейкоцитопении

Лейкоцитопения представляет собой уменьшение количества лейкоцитов ниже минимальных значений 3000–4000 лейкоцитов в 1 мкл крови. Лейкоцитопения может возникнуть вследствие недостаточного синтеза лейкопоэтина или в результате недостатка пластических факторов необходимых для лейкоцитопоэза (недостаток белков, цианкобаламина, фолата и др.).

Снижение лейкоцитопоэза отмечается при действии ионизирующего излучения, опухолевых метастазах, медикаментозной аллергии и др. Снижение лейкоцитопоэза, как и его увеличение, в определенных условиях может охватывать все серии лейкоцитов или избирательно одну из них. Например, под действием ионизирующего излучения происходит разрушение

всех лейкоцитов, в то время как при длительном употреблении некоторых медикаментов, в особенности из группы салицилатов (бруфен, ибобруфен и др.), возникает агранулоцитоз как результат селективного повреждения гранулоцитарной серии.

Самой часто встречаемой является *нейтропения* – уменьшение абсолютного числа нейтрофилов в периферической крови ниже 2000 в 1 мкл крови. В случае, когда это снижение достигает значений 200–300 нейтрофилов в 1 мкл крови, одновременно с отсутствием эозинофилов и базофилов, говорят об *агранулоцитозе*.

Нейтропении могут возникнуть вследствие:

- 1) угнетения гранулопоэза,
- 2) лизиса нейтрофилов в сосудистом русле,
- 3) перераспределения нейтрофилов в различных секторах организма.

Нейтропения, обусловленная снижением гранулопоэза. Развитие этого типа нейтропений связано с нарушением пролиферации, дифференциации и созревания стволовых клеток (*stem*). Может возникнуть при раке с метастазами в костный мозг, при миелотоксическом действии некоторых физических и химических агентов (например, при больших дозах ионизирующего излучения, бензенов, цитостатиков) – все они приводят к костно-мозговой гипо- или аплазии. Нейтропении, обусловленные снижением гранулопоэза, встречаются при интоксикациях мышьяком, ртутью, золотом и др.

В некоторых условиях нейтропения вызвана недостатком некоторых специальных факторов необходимых для пролиферации и дифференциации (например, недостаток белков, аминокислот, витамина В₁₂, фолата). В тяжелых случаях (например, при пернициозной анемии, апластической анемии) нейтропения может сопровождаться тромбоцитопенией и тяжелой эритроцитопенией.

Нейтропения, обусловленная лизисом нейтрофилов, может возникнуть при различных патологиях, сопровождаемых гиперспленизмом (например, цирроз печени, внутриклеточные гемолитические анемии), при действии некоторых токсических и инфекционных факторов, иммунных комплексов, антилейкоцитарных антител и др.

Нейтропения вследствие перераспределения лейкоцитов может встречаться при массивном повреждении мягких тканей, например, при травматическом шоке, перитоните, плеврите когда имеет место выход большого количества лейкоцитов из сосудистого русла в ткани. Перераспределение лейкоцитов в различных регионах сосудистого русла носит временный характер.

Эозинопения – это уменьшение абсолютного количества эозинофилов в периферической крови ниже минимальных значений – 200–250 в 1 мкл крови. Эозинопения может встречаться при адренокортикостероидной гиперактивности во время хирургических вмешательств, при травмах, тяжелой

физической нагрузке, а также после длительного применения глюкокортикоидов, которые обладают способностью ингибировать созревание эозинофилов в костном мозге. Уменьшение количества эозинофилов в периферической крови может встречаться в инкубационном периоде инфекционных болезней, при воспалительных процессах, острой пневмонии, инфаркте миокарда и др. В этих условиях восстановление количества эозинофилов вслед за эозинопенией отражает начало выздоровления.

Агранулоцитоз представляет собой гематологический синдром, характеризующийся значительным уменьшением или отсутствием зернистых лейкоцитов в периферической крови.

Может быть *первичным*, например, при апластической анемии, и *вторичным*, возникающим под миелотоксическим действием некоторых медикаментов – цитостатиков и антибиотиков, которые снижают пролиферативную активность в гранулоцитарной серии с возникновением тяжелых гранулоцитопений, иногда ассоциированных с тромбоцитопенией и анемией.

Агранулоцитоз может быть следствием образования антилейкоцитарных антител (агглютининов, лизинов). Некоторые медикаменты образуют комплексы антиген-антитело на мембране лейкоцитов с их последующим разрушением.

Моноцитопения – представляет собой уменьшение абсолютного количества моноцитов ниже минимальных значений – 270 в 1 мкл крови. Снижение моноцитов ниже 150 в 1 мкл крови встречается при костно-мозговой аплазии, некоторых лейкомиях, а также у пациентов, проходящих терапию глюкокортикоидами. Моноцитопения приводит к увеличению чувствительности организма к грибковым инфекциям, микобактериям и некоторым микроорганизмам (по отношению к которым моноциты играют защитную роль), отражая снижение фагоцитарного ответа.

31.3.2.3. Гемобластозы

Гемобластозы представляет собой группу опухолей, развивающихся из гематопозитических клеток. В основе развития гемобластозов лежит блокирование дифференциации и нарушение созревания лейкоцитов.

Нарушение созревания с усилением лейкопоза опухолевой природы возникает под действием канцерогенных факторов, которые могут вызвать тяжелые нарушения в процессах мультипликации и дифференциации гематопозитических клеток, которые вызывают неконтролируемую пролиферацию атипичных клеток с ограниченной способностью к матуризации. Выход незрелых лейкоцитов из костного мозга в периферическую кровь объясняется изменением проницаемости костно-мозгового барьера.

Гемобластозы, при которых костный мозг повсеместно инвазирован опухолевыми клетками, происходящими из гематопозитической ткани и которые обуславливают диффузное поражение костного мозга, носят название *лейкозов*.

31.3.2.4. Лейкозы

Лейкозы представляют собой генерализованное поражение гематопозитической системы опухолевой природы, проявляющееся избыточной пролиферацией гематопозитической ткани (*гиперплазия*), утратой способности к дифференцировке, созреванию гематопозитических клеток (*анаплазия*) и инвазией негематопозитических органов опухолевыми клетками (*метастазия*).

В различных литературных источниках сохранился устаревший термин – лейкоemia, считавшийся синонимом лейкоза. Но этот термин отражает лишь инвазию периферической крови бластоматозными лейкоцитарными клетками. Использование этого термина, по мнению А. Воробьева, является некорректным, поскольку к лейкозам относятся опухоли, состоящие не только из лейкоцитов, но и из эритрокариоцитов, мегакариоцитов, более того, инвазия периферической крови лейкоцитами не является обязательным критерием лейкозов.

Этиология лейкозов, как и других опухолей, всесторонне изучена, но однозначно не определена. В настоящее время существуют различные теории относительно развития лейкозов.

А. Воробьев, анализируя роль этиологических факторов в возникновении лейкозов, выдвигает идею, что любая конкретная форма лейкозов может быть обусловлена как экзогенными факторами, так и предрасположенностью организма или комбинацией этих факторов. Более того, эти факторы сами по себе не вызывают лейкоз, а обуславливают повышенную мутагенность клеток, приводя к развитию специфических мутаций и образованию новых мутантных клонов.

Патогенез лейкозов включает в себя следующие процессы:

- 1) *опухолевый атипизм;*
- 2) *клональное происхождение;*
- 3) *опухолевое развитие (рост) лейкозов.*

А. Опухолевый атипизм. Первым процессом в патогенезе лейкозов является трансформация нормальной генетической программы клетки в атипичную опухолевую программу, обусловленную изменениями в геноме под действием канцерогенных факторов. При лейкозах нормальные клетки гематопозитической ткани замещаются лейкоцитами

клетками. Эти клетки лишь схожи с нормальными, обладая измененной структурой кариотипа, что придает им опухолевый характер.

Основные особенности опухолей – это *атипизм роста, структурный, биохимический, функциональный атипизм и др.*

Атипизм роста характеризуется возникновением в костном мозге патологического “омоложения” гематопозитических клеток, обусловленного диффузным увеличением количества атипичных лейкозных бластных клеток, наряду с нормальными. Бластные лейкозные клетки лишь схожи с нормальными. Они отличаются очень высокой пролиферативной активностью, которая ассоциирована со снижением или даже полным блокированием процессов созревания.

В пункте костного мозга около 20% костномозговых клеток являются лейкемическими “бластными” клетками. В них отмечается диссоциация между процессами матуризации ядра и цитоплазматических органелл. Отмечается наличие телец Ауэра, выраженной базофилии цитоплазмы, интенсивной азурофильной грануляции, в то время как дифференцировка вторичных грануляций нарушена.

Периферическая кровь характеризуется комплексом изменений:

1. *Инвазия периферической крови бластными клетками*, возникшая в результате усиления пролиферации атипичных лейкозных клеток и увеличения выхода клеток из костного мозга, как результат повышенной проницаемости гистогематического барьера.

Появление лейкемических (бластных) клеток в периферической крови с уверенностью свидетельствует об установлении лейкоза, а наводнение периферической крови бластными клетками отражает развитие острой формы лейкоза.

В зависимости от общего количества лейкоцитов, а также количества бластных клеток в периферической крови, различают следующие формы лейкозов:

- *лейкемический лейкоз* характеризующийся увеличением в периферической крови общего количества лейкоцитов свыше 100 000 в 1 мкл, в сочетании с *очень большим количеством бластных клеток*;
- *сублейкемический лейкоз* характеризуется увеличением в периферической крови общего количества лейкоцитов до 80 000 в 1 мкл, ассоциированным с *большим количеством бластных клеток*;
- *лейкоцитопенический лейкоз* характеризуется снижением общего количества лейкоцитов в периферической крови ниже 5000 в 1 мкл, ассоциированным с *наличием бластных клеток*;
- *алейкемический лейкоз* – характеризуется нормальным количеством лейкоцитов – 5000–6000 в 1 мкл, при котором в *периферической крови бластные клетки не определяются, но в костном мозге оп-*

ределяется большое количество атипических лейкоцитов и бластных клеток.

2. *Наличие "Hiatus leicemicus"* – гематологического симптома острого миелобластного лейкоза, характеризующегося инвазией периферической крови бластными клетками наряду со зрелыми клетками, но отсутствием промежуточных форм (например, присутствуют миелобласты и сегментоядерные нейтрофилы, а промиелоциты и миелоциты отсутствуют), это явление отражает нарушение дифференцировки лейкозных клеток с блокированием их матуризации.
3. *Эозинофильно-базофильная ассоциация* – гематологический симптом хронического миелоидного лейкоза, характеризующийся одновременным увеличением количества эозинофилов и базофилов в периферической крови; это явление отражает общие процессы, происходящие в миелоидной серии, затрагивающие также и процессы матуризации эозинофилов и базофилов.
4. *Наличие тени Боткина-Гумпрехта* – специфические остатки ядерного хроматина, выявляемых в мазке крови у больных хроническим лимфоидным лейкозом; это является следствием снижения резистентности ядер лимфобластных клеток к действию механических факторов.
5. *Азурофильная зернистость и тельца Ауэра* – крупная и многочисленная азурофильная зернистость, расположенная в цитоплазме нейтрофилов; гранулы имеют форму палочек схожих с кристалликами. Это является характерным симптомом острого миелобластного лейкоза.

Структурный атипизм представляет собой изменения на уровне клетки (изменение формы и величины, размеров ядра, соотношения размеров ядра и цитоплазмы) – это клеточный атипизм. С другой стороны, изменяется соотношение количества лейкозных и других гематопозитических клеток, существующих при данном типе лейкоза – это тканевой атипизм. Например, при остром миелобластном лейкозе выделяются три популяции патологических клеток:

- нейтрофилы, содержащие только азурофильную грануляцию, но не образующие специфическую вторичную зернистость;
- нейтрофилы, содержащие только специфическую вторичную зернистость, но без азурофильной зернистости;
- нейтрофилы, содержащие оба типа зернистости (специфическую вторичную зернистость и азурофильную зернистость), но не содержащие пероксидазы.

Все это подтверждает тот факт, что при остром миелобластном лейкозе происходит нарушение нормальной дифференцировки нейтрофилов.

Структурный атипизм может зависеть от изменений, возникающих на уровне генома с нарушением синтеза нуклеиновых кислот, белков, липи-

дов и других пластических компонентов. Например, в миелобластах (до завершения фазы S митотического цикла) нарушается синтез ДНК – характерный признак острого и хронического лейкозов.

Биохимический атипизм при остром миелобластном лейкозе характеризуется *нарушением синтеза определенных ферментов*, например кислой фосфатазы, миелопероксидазы с нарушением тех метаболических процессов, в которых участвуют эти ферменты.

При лимфолейкозе атипические В-лимфоциты могут синтезировать *аномальные иммуноглобулины* (лишенные бисульфидных связей), структура и состав которых отличаются от нормальных иммуноглобулинов (*парпротеинемия*).

При лейкозах возникает *диспротеинемия* – изменение соотношения между альбуминами и глобулинами плазмы крови с преобладанием иммуноглобулинов, синтезируемых лейкозными клетками. Все эти изменения можно объяснить мутациями в атипических лимфоцитах и экспрессией некоторых мутантных генов, ответственных за синтез качественно измененных белковых молекул – все это приводит к нарушению метаболизма.

Функциональный атипизм при лейкозах представляет утрату лейкозными клетками специфических функций. Это проявляется снижением фагоцитарной активности, нарушением механизмов реализации гуморального и клеточного иммунитета с возникновением у данных больных иммунодефицитных состояний, сопровождаемых выраженным снижением антиканцерогенной и противоинойфекционной резистентности.

Дисфункция лейкозных клеток является результатом нарушения процессов матуризации лейкоцитов, отражая вместе с тем и атипизм дифференцировки бластоматозных клеток, который характеризуется как снижением активности и изменением структуры лейкоцитарных ферментов (*энзимопатии*), так и изменениями мембраны клеток (*мембранопатии*). Более того, совокупность изменений, вызванных опухолевым атипизмом, обуславливает и возникновение различных неспецифических проявлений лейкозов.

Воспаление у больных лейкозом развивается с преобладанием альтернативных, экссудативных, ulcerогенных и даже некротических процессов. Подобное течение воспаления при лейкозах объясняется выраженным подавлением иммунных механизмов, подавлением синтеза антител, увеличением проницаемости сосудов и др., возникающими в результате образования экстрамедуллярных очагов гематопоза.

Лихорадка, возникающая при лейкозах, может быть объяснена высвобождением вторичных пирогенов (интерлейкина-1), в результате интенсивного лизиса атипичных лейкоцитов, и/или в результате длительного персистирования респираторных и мочеполовых инфекций, изъязвлений полости рта и др.

Геморрагический синдром при лейкозах обусловлен тромбоцитопениями, а иногда он возникает вследствие интрамуральных метастазов, которые приводят к снижению прочности сосудов и развитию кровотечений.

Анемия и тромбоцитопения являются следствием подавления нормального гематопоза, которое объясняется следующими механизмами:

- интенсивным использованием лейкозными бластными клетками веществ необходимых для эритроцитопоза (например, фолиевой кислоты, витамина В₁₂ и др.);
- снижением пролиферативной активности эритроидных клеток (лейкозные бластные клетки ингибируют эритроцитопоз);
- возникновением гемолиза (лейкозные клетки стимулируют образование антиэритроцитарных антител и лимфоцитов Т-киллеров).

При лейкозах может возникнуть *гипокоагуляция крови*, обусловленная тромбоцитопенией, анемией и нарушением гемостатических свойств тромбоцитов, вызванными лейкозными бластными клетками.

Б. Клонообразование представляет собой второй механизм развития лейкозов. Оно подразумевает, что лейкозные клетки представляют собой определенные клоны – клеточные колонии, происходящие от одной мутантной клетки и обладающие её специфическими свойствами. Они происходят от стволовой клетки, легко проникают в периферическую кровь и могут образовывать колонии в любом участке гематопозитической ткани.

Образование колоний обуславливает метастазирование непосредственно после возникновения опухолевого процесса, но это явление остается незамеченным. Например, в случае рака или саркомы, метастазирование происходит только в поздних стадиях последних.

Существуют убедительные данные о том, что в основе лейкозов лежит не нарушение активности гематопозитической системы, и даже не нарушение матурации нормальных клеток, а лишь возникновение одной мутантной клетки, от которой затем происходит множество опухолевых клеток, то есть одного лейкозного клона.

В. Опухолевый рост является третьей важной особенностью в развитии лейкозов. В основе опухолевого роста лежит высокая хромосомная вариабельность лейкозных клеток, что приводит к возникновению новых мутантных клеток из первичного опухолевого клона. Все это обуславливает разнообразие свойств соответствующей опухоли.

Был продемонстрирован факт, что от момента первичного повреждения клетки до преобразования её потомков в опухолевые клетки, необходимо возникновение ряда повторных изменений в генетическом аппарате

клетки. Следовательно, опухолевый рост включает в себя механизм роста, усиления злокачественного характера опухолевого процесса.

Гемобластозы, как правило, в своем развитии проходят две фазы:

а) *моноклональная*, названная доброкачественной формой лейкоза (легкая форма) и б) *поликлональная* – злокачественная форма (тяжелая форма).

Различаем следующие закономерности опухолевого роста:

- 1) трансформация моноклонального лейкоза в поликлональный;
- 2) трансформация алейкемического лейкоза в лейкокемический;
- 3) метастазирование экстрамедуллярных гемобластозов в костный мозг;
- 4) метастазирование лейкозных клеток в ткани, удаленные от гематопозитических органов, и в экстрамедуллярные органы;
- 5) подавление нормального гематопоза с возникновением анемии, тромбоцитопении и лейкопении;
- 6) замещение дифференцированных клеток бластными клетками отражает переход алейкемического лейкоза в лейкокемический;
- 7) утрата цитохимической специфичности бластных клеток; это делает невозможным выявление бластных клеток цитохимическими реакциями;
- 8) изменение формы ядра бластных клеток – от округлой до бесформенной с большей поверхностью;
- 9) экстрамедуллярное метастазирование гемобластозов отражает возникновение нового клона из лейкозных клеток;
- 10) резистентность лейкоза к лечению цитостатиками отражает переход моноклональной формы в поликлональную; при этом возникает качественно новый этап (более тяжелый, более злокачественный) в развитии этой опухоли.

Таким образом, опухолевый рост представляет собой качественные изменения, возникшие в структуре лейкозных клеток как результат повышенной изменчивости генетического аппарата, что приводит к развитию опухолевой формы поликлональности и отбору наиболее автономных новых мутантных клонов.

Следовательно, цитогенетические данные, подтвердившие хромосомные изменения в лейкозных клетках, экспериментальные данные, продемонстрировавшие передачу ДНК от лейкозной клетки к нормальной клетке с преобразованием последней в лейкозную, а также развитие согласно закономерностям опухолевого роста, приводят к выводу о том, что в патогенезе лейкозов главную роль играют генетические мутации.

Речь идет о специфических мутациях (характерных для каждой формы лейкоза отдельно), обуславливающих, с одной стороны, пролифера-

цию клеток, а с другой стороны, – этапы дифференцировки гематопэтической ткани.

Такие специфические мутации могут возникнуть только в случаях, когда имеет место повышенная мутагенная активность нормальных клеток под влиянием ионизирующего излучения, химических факторов, вирусов или даже генетических дефектов гематопэтических клеток.

В свою очередь нестабильность генотипа опухоли приводит к тому, что повторные мутации ведут к селекции и развитию новых клонов, обладающих новыми свойствами. В начале возникает моноклональная пролиферация, факт, свидетельствующий о развитии доброкачественного лейкоза. Позже в лейкозных клетках вновь возникают специфические мутации, приводящие к появлению автономных мутантных клонов – субклонов, развивается поликлональная пролиферация, устанавливается опухолевый рост и злокачественный лейкоз.

Классификация лейкозов

Некоторые гематологи классифицируют гематобласты следующим образом: а) лейкозы и б) гематосаркомы. В основе этой классификации лежит происхождение лейкозов из гематопэтических клеток костного мозга, а гематосарком – из экстрамедуллярных гематопэтических клеток. Кроме того, гематосаркомы характеризуются локальным типом роста, клетки не распространяются по гематопэтической системе до появления метастазов. Поскольку неопластическое происхождение идентично для обоих типов опухолей, другие авторы считают, что обе группы могут носить название лейкозов.

В основе современной классификации лейкозов лежит множество критериев. Фактически единой классификации лейкозов еще не существует, однако можно перечислить следующие критерии:

- 1) *морфология типа клеток*, которые составляют клеточную массу опухоли;
- 2) *уровень нарушения процессов дифференцировки* лейкозных клеток – как структурный (структура ядер, ядерно/цитоплазматический индекс), так и цитохимический (специфические цитохимические реакции, согласно которым можно отличить клетки миелоидного ряда от лимфоидного ряда);
- 3) *количество бластных клеток* в костном мозге и в периферической крови, иммунологический фенотип и генетические особенности этих клеток;
- 4) *эволюция и степень выраженности* опухолевого роста лейкозов.

Следует отметить, что в основе классификации лейкозов на острые и хронические формы на первом плане находится степень нарушения диф-

ференцировки клеток в костном мозге и качественные морфологические изменения клеток, появляющихся в периферической крови, а не клиническая эволюция болезни.

Острые лейкозы

Острые лейкозы являются очень тяжелыми (злокачественными), предусматривают преобладание в костном мозге атипических бластных клеток.

По названию бластных клеток, которые преобладают в костном мозге, а также в зависимости от цитохимических свойств последних острые лейкозы делятся на:

- а) *острые миелобластные лейкозы;*
- б) *острые лимфобластные лейкозы;*
- в) *острые промиелоцитарные лейкозы;*
- г) *острые монобластные лейкозы;*
- д) *острые эритромиелобластные лейкозы;*
- е) *острые лейкозы морфологически и химически недифференцированные.*

а) Острый миелобластный лейкоз является самой частой формой у взрослых. Частота варьируется от 30 до 50% от числа всех больных лейкозом.

<p>Миелоидные формы</p> <p>Миелобластный Миеломонобластный Монобластный Эритробластный Мегакариобластный Промиелоцитарный</p>	<p>О С Т Р Ы Е</p>	<p>Лимфоидные формы</p> <p>- макробластный - микробластный - плазмобластный</p>	<p><i>преобладают: незрелые, реже зрелые Т и В клеточные фенотипы</i></p>
<p>Варианты хронических миелолейкозов:</p> <p>Миелоидный Моноцитарный Эритремия Мегакариоцитарный Миелофиброз</p>	<p>Х Р О Н И Ч Е С К И Е</p>	<p>Варианты хронических лимфолейкозов:</p> <p>- лимфоидный (типичный) - лимфоидный (атипичный) - опухолевый - селезеночный - костно-мозговой - макроглобулинемия (Вальденстрема) - миеломная болезнь</p>	<p><i>преобладают В-клеточный редко Т-клеточный фенотип</i></p> <p><i>В-клеточный фенотип</i></p>

Рис. 31.17. Классификация лейкозов (по Ф. Файнштейну)

Следует отметить тот факт, что при этой форме лейкоза процесс дифференцировки гранулоцитарной серии нарушен на уровне миелобластных клеток, он характеризуется нарушением равновесия между матуризацией ядра и органеллами цитоплазмы.

Основной симптом острого миелобластного лейкоза – это инвазия периферической крови бластными клетками (80–90%). Ядра бластных клеток содержат много ядрышек. Их цитоплазма содержит азурофильную грануляцию и тельца Ауэра. Реакция на миелопероксидазу и липиды положительна.

В костном мозге количество нормальных гематопоетических клеток уменьшено, взамен преобладает инфильтрация лейкозными клетками. В периферической крови определяется анемия, выраженный гранулоцитоз и тромбоцитопения – гематологические симптомы, которые отражают нарушение нормального гемоцитопоза в костном мозге.

При этой форме лейкоза определяются очень молодые миелоидные клетки (миелобласты), наряду со зрелыми гранулоцитами (сегментоядерными), между которыми нет промежуточных клеток (промиелоцитов, миелоцитов, метамиелоцитов), это явление называется “*hiatus leicemicus*”.

б) Острый лимфобластный лейкоз характеризуется неконтролируемой пролиферацией клеток-предшественников лимфоидной серии, сопровождаемой лимфаденопатией, болезненностью костей (осалгией), увеличением лимфатических узлов и селезенки. Как правило, заболевают дети.

Различают три морфологические формы острого лимфолейкоза:

- *острый лимфобластный лейкоз клетками L_1* – это клетки, в которых ядерно-цитоплазматический индекс матуризации увеличен. Ядро имеет нормальную форму и содержит едва видимые ядрышки. Лимфобласты обладают малым диаметром, количество ядрышек снижено, вакуолизация цитоплазмы мало выражена, бластные клетки содержат полисахариды и кислую фосфатазу. Эта форма определяется у детей.
- *острый лимфобластный лейкоз клетками L_2* – клетки, в которых ядерно-цитоплазматическое соотношение матуризации не увеличено. Клетки характеризуются большими размерами сегментированного ядра и четко видимыми ядрышками. При окраске мазков суданом, липиды в цитоплазме клеток не определяются. Также отрицательны цитохимические реакции на пероксидазу и эстеразу. Гликоген находится в цитоплазме в форме гранул. Эта форма встречается у взрослых.
- *острый микролимфобластный лейкоз клетками L_3* – клетки больших размеров, овальным ядром и выраженными ядрышками. В клетках отмечается вакуолизация цитоплазмы. Эта форма встречается у детей и взрослых.

Изучение Т- и В-маркеров на поверхности бластных клеток сделало возможным классифицировать острые лимфобластные лейкозы на следующие формы:

- 1) типичная форма – положительная реакция на антисыворотку, специфическую для острого лимфобластного лейкоза;
- 2) клеточная форма Т – имеет маркеры Т на поверхности лимфоцитов;
- 3) клеточная форма В – имеет Ig на поверхности лимфоцитов В;
- 4) клеточная форма (0) – лимфоциты с наличием терминальной нуклеотидтрансферазой.

Специфические гистохимические особенности острого лимфобластного лейкоза заключаются в том, что в бластных клетках не определяется пероксидаза, фосфолипаза, взамен характерной является положительная реакция на гликоген, расположенный в цитоплазме в форме гранул вокруг ядра. Реакция на миелопероксидазу и липиды является строго отрицательной.

В крови определяется нормохромная анемия, высокая скорость оседания эритроцитов.

в) Острый промиелоцитарный лейкоз. В костном мозге определяются атипичные бластные клетки и очень много промиелоцитов и атипичных миелоцитов. Цитоплазма этих клеток богата грануляцией фиолетово-коричневого цвета, расположенной также и на ядре. Грануляция содержит кислые мукополисахариды. Клетки этой формы лейкоза содержат большое количество лизосом. Цитохимически эти клетки выявляются положительной реакцией на пероксидазу, кислую фосфатазу, липиды, неспецифическую эстеразу. Гликоген в цитоплазме диффузно распространен.

г) Острый монобластный лейкоз. Встречается очень редко, мало отличается от миелобластного лейкоза. В периферической крови у больных этим лейкозом определяется большое число молодых гранулоцитов. Бластные клетки имеют форму боба, с множеством ядрышек в ядре. Цитохимически выявляется положительной реакцией на пероксидазу, кислую фосфатазу, неспецифическую эстеразу.

д) Острый эритромиелобластный лейкоз. Характеризуется гиперплазией клеток эритроидной серии, без явных признаков гемолиза. Бластные клетки происходят из клетки-предшественницы миелопоза. Этим объясняется переход острого эритромиелоидного лейкоза в миелобластный, а реже – и в миеломонобластный. В периферической крови определяется нормо- и гиперхромная анемия, без ретикулоцитоза, вместе с тем, в крови определяется лейкоцитопения и тромбоцитопения.

Хронические лейкозы

Обладают более доброкачественным течением, клеточная масса состоит из более дифференцированных клеток на разных этапах созревания, но с частичным запаздыванием созревания. Накопление клеток с разным уровнем матуризации отражает более длительное течение моноклональной фазы.

По типу бластных клеток в периферической крови различают:

- 1) *Хронический миелоидный лейкоз* – характеризуется опухолевым ростом, который поражает все серии клеток костного мозга: гранулоцитарную, моноцитарную и эритроцитарную. Процесс может распространяться в печень, а в поздние стадии – в любые ткани. Следует отметить, что в костном мозге происходит инфильтрация диффузной жировой ткани миелоидными элементами, иногда атрофия лимфатической ткани, постоянно имеет место резорбция костной ткани.

В периферической крови определяется выраженный нейтрофильный лейкоцитоз – 10 000, 50 000, 100 000 лейкоцитов в 1 мкл. В развернутых стадиях миелоидный лейкоз приобретает злокачественные признаки: высокая истощающая лихорадка, прогрессирующая кахексия, боли в костях, выраженная анемия и слабость. Как правило, селезенка увеличена в объеме, реже увеличена печень, отмечаются кровотечения, вызванные уменьшением количества кровяных пластинок в крови.

Хотя гранулоциты созревают до сегментоядерных нейтрофилов, дефект хромосомного аппарата (укорочение хромосом во второй паре с более частой транслокацией в девятую пару) приводит к уменьшению фагоцитарной способности лейкоцитов, к изменению соотношения ферментов в гранулоцитах.

Важным признаком хронического миелоидного лейкоза является наличие в лейкоцитарной формуле всего миелоидного ряда, начиная от миелобластных клеток и заканчивая сегментоядерными; в отличие от острого лейкоза, процесс созревания гранулоцитов нарушен незначительно. В периферической крови часто отмечается увеличение числа эозинофилов и базофилов – *эозино-базофильная ассоциация*.

Для хронического миелоидного лейкоза характерной является нестабильность хромосомного аппарата лейкозных клеток, которая приводит к появлению новых клеток, новых, более злокачественных клонов.

В поздние фазы происходит переход моноклональной формы в поликлональную.

- 2) *Хронический лимфоидный лейкоз* имеет в основе неопластическую пролиферацию лимфоидных клеток из группы В-лимфоцитов. Таким образом, при хроническом лимфоидном лейкозе В-лимфоциты теряют способность дифференцироваться в плазматические клетки, что приводит к снижению синтеза иммуноглобулинов. Более того, имеет место

увеличение общей лимфоцитарной массы (накопление этих клеток в крови, костном мозге, лимфатических узлах, селезенке с увеличением в объеме этих органов), все это определяет морфофункциональные основные признаки *хронического лимфоидного лейкоза*.

Атипизм лимфопротлиферативного роста может быть объяснен тем фактом, что лейкозные лимфоциты функционально сильно отличаются от нормальных, принадлежат к единственной клеточной "колонии". Эта моноклональная популяция лейкозных клеток вступает в конфликт с нормальной популяцией лимфоцитов, что вызывает разнообразные тяжелые нарушения иммунных механизмов, в результате гуморальный иммунитет значительно снижается. Все это приводит к появлению различных осложнений.

Инфильтрация костного мозга лейкозными клетками и развитие аутоиммунных реакций вызывают появление недостаточности костного мозга (анемия, гранулоцитопения и тромбоцитопения). В тяжелых случаях миелоидная ткань в костном мозге может быть полностью замещена лейкоэмическим лимфоцитарным инфильтратом (*метоплазия*).

В периферической крови определяется большое количество лимфоцитов, единичные пролимфоциты, иногда лимфобласты.

Очень часто в мазке крови определяются *тени Гумпрехта*, которые являются ничем иным, как остатками разрушенных при приготовлении мазка ядер лимфоцитов. Костный мозг характеризуется диффузным или очаговым ростом лимфоцитов.

В фазе клинического проявления лейкоза может возникнуть аутоиммунный цитолиз, в особенности эритроцитов и тромбоцитов с исчезновением ретикулоцитов из периферической крови и очень малым процентом эритрокариоцитов в костном мозге. Таким образом, хронический лимфоидный лейкоз может диагностироваться на основе увеличенного числа лимфоцитов в периферической крови и возникновения лимфопротлиферативного процесса в костном мозге.

Если имеет место массивная пролиферация лимфоидных клеток, которые синтезируют патологические иммуноглобулины М с инфильтрацией костного мозга, селезенки и лимфатических узлов, в таком случае речь идет о так называемой *первичной макроглобулинемии Вальденстрема*, характеризующейся замедлением кровотока, стазом в мелких сосудах и геморрагическим синдромом. Последний обусловлен уменьшением свертываемости, возникающей в результате недостаточности функции тромбоцитов, ингибированной макроглобулинами, образованными лейкозными лимфоцитами.

Хронический моноцитарный лейкоз характеризуется опухолевым ростом с резко увеличенным числом моноцитарных клеток в костном мозге и периферической крови. В мазке периферической крови, наряду со зрелыми моноцитами, определяются эритрокариоциты и единичные промоноциты.

Характерным признаком этой формы является повышенная концентрация *лизоцима* в крови и моче, а также положительная реакция на *неспецифическую эстеразу*.

Хронический эритромиелоидный лейкоз характеризуется опухолевым ростом с гиперплазией красного костного мозга, наличием в периферической крови эритрокариоцитов, иногда промиелоцитов, миелоцитов, эритробластов и миелобластов. Возникает нормохромная анемия, с умеренным увеличением ретикулоцитов в периферической крови. В пунктате селезенки выявляются признаки метаплазии, большое количество эритрокариоцитов. Для *хронического эритромиелоидного лейкоза* характерной является *положительная реакция на кислую фосфатазу*.

Хронический мегакариоцитарный лейкоз представляет собой опухолевый рост преимущественно мегакариоцитарной серии. В периферической крови определяется гипертромбоцитоз (800000 – 1000000 тромбоцитов в 1 мкл, базофилия и деформированные тромбоциты. Иногда в печени может определяться миелоидная и мегакариоцитарная инфильтрация.

Неидентифицированные хронические миелоидные лейкозы. Наряду с классическими формами хронических лейкозов существует группа хронических лейкозов, которые не могут быть специфически идентифицированы. При этих формах лейкозов определяется полиморфноклеточная миелоидная гиперплазия в костном мозге и базофилия еще неизвестного механизма возникновения.

Лимфомы

Лимфомы представляют собой группу опухолей, характеризующихся локальной бластоматозной пролиферацией лимфоидной ткани.

Различаем Ходжкинские лимфомы и не-Ходжкинские лимфомы.

Ходжкинские лимфомы – также называются *болезнью Ходжкина (лимфогранулематоз)* – характеризуются гранулематозной пролиферацией с наличием в клеточных инфильтратах лимфатических узлов клеток Штенберга – гигантских клеток с признаками деления ядра.

В клетках Штенберга обнаруживаются ядра (2–3), окруженные зоной хроматина. В основе лимфома Ходжкина лежит дисфункция Т-лимфоцитов, возникающая как аутоиммунная реакция в ответ на онкогенную стимуляцию (вирус), а развитие тяжелой гиперреактивности возникает вторично.

Увеличение в объеме шейных лимфатических узлов является одним из первых признаков клиники лимфогранулематоза.

Во вторую фазу болезни, в процессе пролиферации, вовлекаются лимфатические узлы, расположенные на одной стороне диафрагмы, в третью фазу – с обеих сторон диафрагмы, а в четвертую фазу происходит распространение метастазов и в нелимфоидные органы.

Неходжкинские лимфомы представляют собой опухоли лимфоидной и нелимфоидной природы, а также опухоли лимфатических узлов. Различают две формы, которые чаще всего встречаются.

Лимфоцитомы – это опухоли, состоящие из зрелых лимфоцитов и пролимфоцитов, происходящих из популяций клеток В и Т. Опухоль имеет структуру идентичную с лимфатическими узлами. Лимфоцитомы считаются доброкачественными опухолями.

Лимфосаркомы – это злокачественные опухоли, состоящие из бластных клеток лимфоидной серии (лимфобластов и пролимфобластов).

Было продемонстрировано, что иммунная система играет роль и в развитии неходжкинских лимфом, поскольку эти лимфомы могут возникнуть у индивидов, которые длительное время подвергались иммунологической стимуляции или иммуносупрессивному лечению.